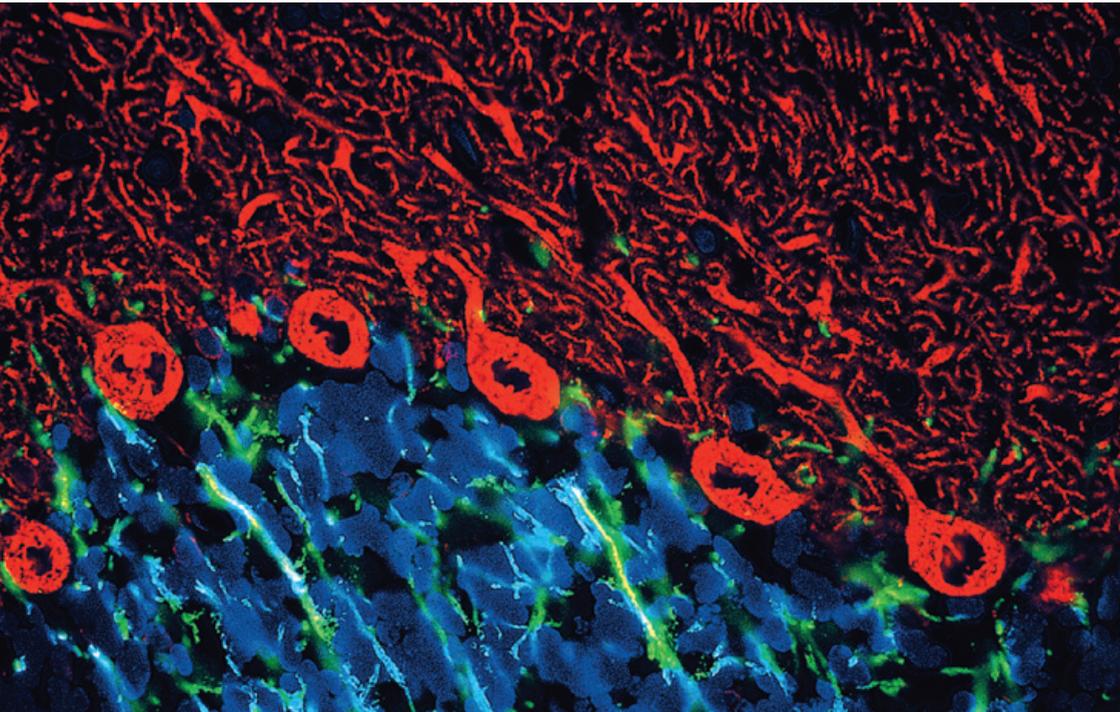
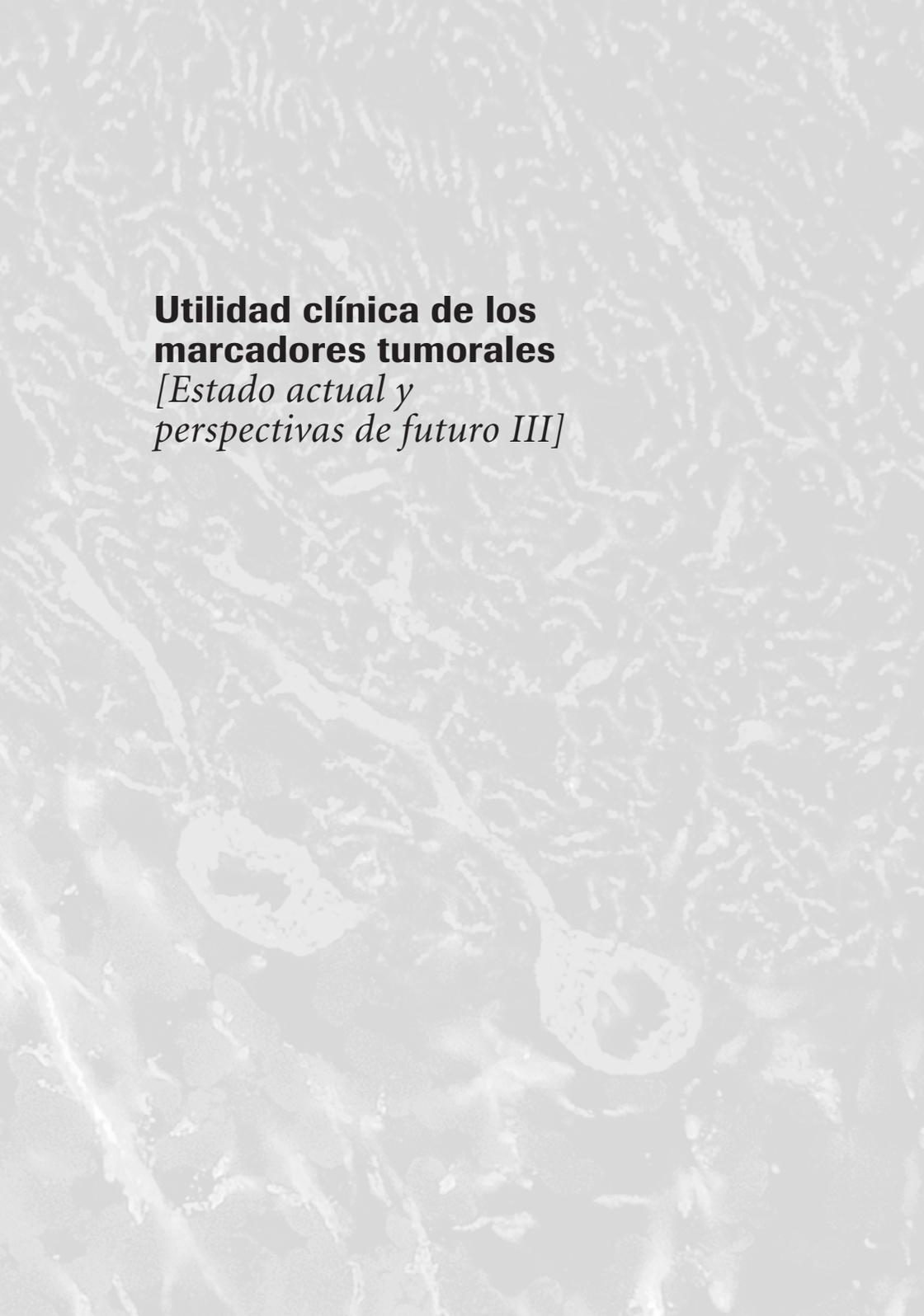


**Utilidad clínica de los  
marcadores tumorales**  
*[Estado actual y  
perspectivas de futuro III]*





A grayscale microscopic image of tissue, likely a histological section. The image shows a complex network of fibers and cells. In the lower-left and lower-right areas, there are two prominent, roughly circular structures that appear to be cross-sections of tubular or glandular structures, possibly containing secretions or debris. The surrounding tissue is dense and fibrous, with varying shades of gray indicating different cellular and extracellular components.

**Utilidad clínica de los  
marcadores tumorales**  
*[Estado actual y  
perspectivas de futuro III]*

***Rafael Molina, Xavier Filella,  
J.M. Augé, J.M. Escudero.***  
Unidad de Oncobiología.  
Laboratorio de Bioquímica Clínica y  
Genética Molecular.  
Centro de Diagnóstico Biomédico  
Hospital Clínico de Barcelona.

© Roche Diagnostics S.L. 2011  
reservados todos los derechos.  
Ninguna parte de esta publicación puede ser  
reproducida, almacenada en un sistema  
informático o transmitida de cualquier forma o  
por cualquier medio electrónico, mecánico,  
fotocopia, grabación u otros métodos sin previo  
y expreso permiso del propietario del copyright.

# Introducción

## Clasificación de los MT

Se define como marcador tumoral (MT) a un amplio espectro de moléculas, de características muy variables, producidas o inducidas por la célula neoplásica que reflejen su crecimiento y/o actividad y que permitan conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno <sup>(1)</sup>. Esta definición no indica que los MT sean específicos de cáncer, ya que la mayoría de ellos son sintetizados y liberados también por las células normales, de ahí que establezcamos valores normales. La especificidad de los MT por tanto, no está en su presencia, sino en la concentración detectada en tumores malignos <sup>(1-4)</sup>. Diversas patologías benignas que afecten a tejidos productores de los MT, también pueden provocar incrementos séricos de estos MT, dando lugar a falsos positivos, como se comentará posteriormente <sup>(1-4)</sup>. El nombre MT, es por tanto cuestionable, y quizás deberían denominarse antígenos asociados al tumor. Utilizando la definición anteriormente indicada, son muy numerosos los parámetros que pueden ser considerados como MT, con funciones orgánicas muy dispares, que incluyen enzimas, hormonas, antígenos de función desconocida, oncoproteínas, etc. <sup>(1-4)</sup>. La clasificación de los MT, no es fácil y los diversos sistemas propuestos, agrupándolos en función de su origen, características físico-químicas, funciones, etc., tienen más interés académico que real ya que la mayoría de los MT podrían ser clasificados dentro de más de un grupo. Es más práctico, agruparlos en función de su utilidad clínica, sensibilidad o especificidad <sup>(1)</sup>.

La sensibilidad de los MT varía según diversos factores ([tabla I](#)), algunos asociados al propio tumor y otros al MT. La síntesis del MT es una característica intrínseca de la célula, en ocasiones asociada a un determinado tumor maligno o a un tipo histológico, como ocurre con el PSA, sintetizado principalmente por las células prostáticas o el SCC que se produce principalmente en las neoplasias escamosas. La mayoría de MT no son específicos de cáncer y son sintetizados por células normales de un

determinado tejido u órgano. La lesión de tejidos productores del MT, por patologías no neoplásicas o por efecto secundario del tratamiento, provocará falsos positivos, incremento de los niveles séricos en ausencia de cáncer. El grado histológico, o la diferenciación tumoral también pueden estar relacionados con la síntesis de un determinado MT. Un tumor bien diferenciado es aquel que se parece a las células de las cuales procede, manteniendo sus características principales, entre ellas la síntesis del MT, que puede desaparecer en tumores indiferenciados.

La supervivencia del cáncer va unida al tamaño del tumor y al estadio que valora tanto el tamaño como la extensión locorregional o a distancia, factores que también se relacionan con la sensibilidad del MT. El MT es sintetizado por la célula neoplásica, de ahí que a mayor número de células tumorales (tamaño), mayores serán las concentraciones del mismo. Además, el MT es liberado por el tumor y estudiado a nivel periférico, de ahí que cuanto más fácil sea su llegada a la circulación (vascularización, localización intracelular, mecanismo de liberación), mayores concentraciones del MT. El crecimiento tumoral invade vasos sanguíneos y linfáticos, que son vías para la llegada del MT a la circulación. A mayor invasión locorregional o a distancia mayor facilidad de acceso a la circulación, donde detectaremos mayores concentraciones. Este hecho explica porque pequeños nódulos metastásicos hepáticos (tejido muy vascularizado) pueden dar grandes incrementos de MT, mientras otras metástasis (cutáneas) o tumores locorregionales cursan con valores normales o pequeños incrementos. Otros factores a tener en cuenta son el catabolismo del MT y los mecanismos involucrados en su eliminación del organismo, que van a condicionar su vida media plasmática. Alteraciones de las funciones biliar o urinaria producirán falsas elevaciones de la concentración sérica en aquellos MT que son eliminados por dichas vías. Otro factor importante en la sensibilidad es la respuesta a los tratamientos antineoplásicos, que pueden ser distintos en diferentes clonas celulares y modular o eliminar selectivamente la secreción de un determinado MT.

**Tabla I. Factores asociados a la Sensibilidad y Especificidad de los MT**

Sensibilidad	Especificidad
Número de células productoras.	Catabolismo y Excreción.
Localización celular.	Lesión de los tejidos
Mecanismo de secreción o eliminación.	productores.
Tipo histológico.	
Diferenciación celular.	
Velocidad de crecimiento.	
Vascularización.	
Número y localización de los nódulos tumorales.	
Vida media plasmática.	
Terapia.	

Considerando que los MT no son parámetros producidos sólo por las células tumorales y que las diferencias entre patología benigna y neoplásica son cuantitativas, nuestro grupo <sup>(1)</sup> clasifica a los MT en 3 grupos, según la sensibilidad y especificidad:

### **1) MT de alta sensibilidad y alta especificidad.**

Son aquellos que a pesar de que pueden ser detectados en diversas situaciones fisiológicas, en ausencia de estas o ante incrementos importantes, indican siempre la existencia de un tumor maligno. Se incluyen dentro de este grupo la  $\beta$ -HCG y la Calcitonina. La detección de pequeños incrementos de  $\beta$ -HCG en ausencia de gestación o interferencias técnicas, la escasa disminución tras un aborto o embarazo a término o la detección de concentraciones superiores a las normales para una determinada edad gestacional son indicativos de la existencia de un tumor maligno.

### **2) MT de especificidad y sensibilidad variable.**

Son MT con una sensibilidad y especificidad baja en los estadios iniciales, con niveles séricos en la mayoría de casos indistinguibles de los hallados en sujetos sanos o en pacientes

con algunas enfermedades benignas. Por el contrario, en los estadios avanzados las concentraciones séricas de estos MT, permiten asegurar que se trata de un tumor maligno. Por ejemplo, los niveles de CEA en pacientes con neoplasias locorregional son normales o discretamente elevados, situándose entre los 10 y 20 ng/mL; cifras similares a las que suelen encontrarse en pacientes con cirrosis hepática, insuficiencia renal o con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Por el contrario, en los pacientes con metástasis, las concentraciones de este antígeno pueden ser superiores a 50 ng/mL, niveles que nunca pueden ser detectados en ausencia de neoplasia. Dentro de este grupo se pueden incluir la mayoría de los MT: CEA, AFP, PSA, CA125, CA15.3, CA19.9, etc.

### **3) MT con sensibilidad variable y baja especificidad.**

Se incluirían en este grupo los MT que, al igual que los del grupo anterior, presentan una sensibilidad variable dependiendo del estadio, pero cuya especificidad es baja, incluso en las fases avanzadas de la enfermedad. Es el caso de la mayoría de enzimas glicolíticas (PHI, LDH) o citoqueratinas (TPA, TPS) que presentan una elevada actividad en fases avanzadas, pero indistinguibles de las que pueden encontrarse en diversas enfermedades, tan alejadas del cáncer como la hepatitis, el infarto agudo de miocardio o las neumonías, etc. Su principal aplicación es en el pronóstico y en la monitorización terapéutica.

## Estrategias para mejorar el uso de los MT

La inespecificidad de los MT en cuanto a su origen, plantea el problema de discriminar ante una elevación, el origen benigno o tumoral de la misma. Hay 4 criterios que serán de ayuda para distinguir y valorar correctamente los resultados de los MT:

### 1) Niveles séricos del MT.

Los niveles séricos de la mayoría de los MT, que se observan en ausencia de neoplasia, suelen ser moderados. Cuanto mayores sean las concentraciones de un MT detectadas en un paciente, mayores son las probabilidades de tratarse de un tumor maligno. Por ejemplo, niveles de NSE inferiores a 40 ng/mL pueden detectarse en numerosas enfermedades benignas, pero niveles superiores a dicho valor indican con elevada probabilidad cáncer o hemólisis. Igual ocurre con concentraciones de CA125 y/o CA19.9 superiores a 1000 U/mL, o CEA superiores a 25 ng/mL, que indican con una probabilidad superior al 95% la existencia de un tumor maligno.

### 2) Descartar patología benigna.

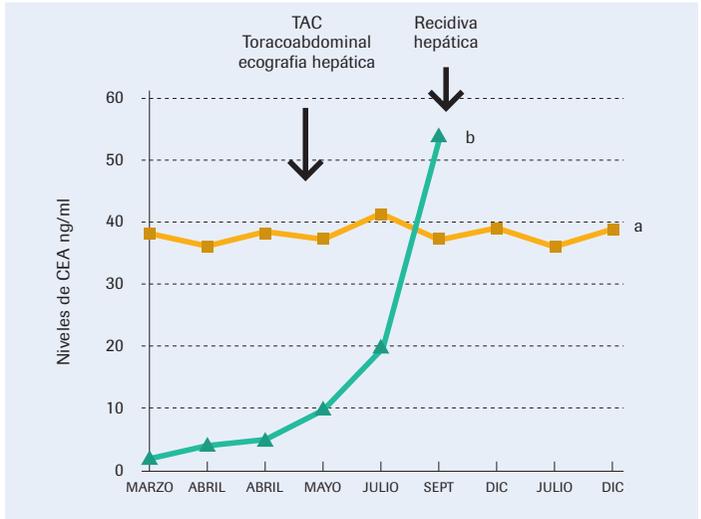
Ante un incremento de un MT hay que descartar la existencia de determinadas patologías benignas que puedan incrementarlo, variables según el MT y que podían asociarse a dos grandes grupos, alteraciones de los tejidos productores o en su catabolismo. La mayoría de MT son catabolizados a nivel hepático y excretados por vía renal. Alteraciones de estos órganos provocarán un menor catabolismo y/o eliminación e indirectamente provocarán su acumulación, con valores superiores al rango considerado como normal. La mayoría de MT tienen incrementos moderados (de 2 a 4 veces el límite superior de la normalidad) en pacientes con cirrosis hepática o insuficiencia renal: CEA, CA125, ProGRP, CYFRA 21-1, etc. <sup>(5, 6)</sup>. Algunos MT en pacientes con insuficiencia renal pueden alcanzar concentraciones séricas similares a las halladas en patología neoplásica y no pueden utilizarse en estos enfermos,

como el SCC, S-100 o el HE4 <sup>(7-9)</sup>.

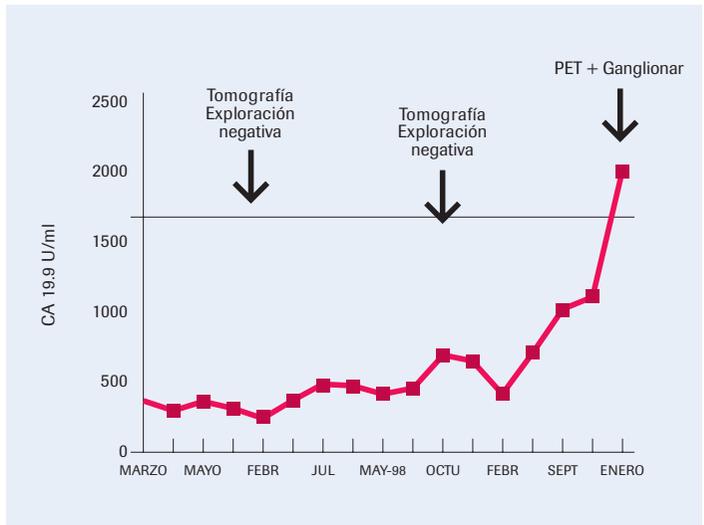
Las alteraciones de los tejidos productores de un determinado MT, también pueden provocar incrementos, habitualmente moderados (según intensidad de la lesión) como el PSA en las prostatitis o hipertrofia benigna de próstata, el CEA en colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn etc. En ocasiones, los incrementos séricos pueden ser tan elevados que exijan niveles muy altos para el diagnóstico diferencial como ocurre con el CA125 ante la presencia de derrames, principalmente con lesiones mesoteliales, o que imposibiliten su uso como con el SCC en patología dermatológica <sup>(10, 11)</sup>. Hay también causas mixtas de falsos positivos como ocurre con el CA19.9 en patología hepática con ictericia o debidas a la estimulación por diversos fármacos, como ocurre con el CA72.4.

### 3) Estudio secuencial del MT.

El hallazgo de niveles elevados de cualquier MT, de forma aislada, tiene un valor limitado. Cuando existan dudas sobre un resultado, deben realizarse dos o tres determinaciones seriadas con un intervalo de tiempo superior al de su vida media plasmática (15-20 días para la mayoría de MT). Si las cifras del MT tienen un incremento continuo (superior al coeficiente de variación interensayo) a lo largo del tiempo (por encima del nivel normal), se puede afirmar que con elevada probabilidad es de origen tumoral, ya que reflejan el crecimiento del tumor. Por el contrario, si los niveles séricos no se modifican o tienen una tendencia a descender, el origen habrá que buscarlo en otra patología no neoplásica. En la [figura 1](#) se muestran dos pacientes con resultados anormales de CEA y cuyo control evolutivo permite distinguir claramente la paciente con recidiva tumoral ([1b](#)), con niveles crecientes sugestivos de proliferación tumoral y la paciente con niveles habituales superiores a la normalidad que pueden ser por causas variables (fumar, hepatopatía, insuficiencia renal, etc. [1a](#)). Esta pacientes presenta el caso con mayores concentraciones de CEA que hemos encontrado en ausencia de neoplasia, ya que niveles de este MT superiores a 15-20 ng/mL indican con elevada probabilidad un tumor maligno. La [figura 2](#)



**Figura 1. Niveles séricos de CEA en una paciente con niveles normales elevados (a) y en otra paciente con recidiva hepática por cáncer de colon (b).**



**Figura 2. Niveles séricos de CA19.9 en una paciente con carcinoma de endometrio y cirrosis hepática que presentó recidiva durante el seguimiento.**

muestra un falso positivo de CA19.9 en una paciente con neoplasia de endometrio, cuyo control evolutivo muestra que el CA19.9 “normal” en esta paciente por la existencia de bronquiectasias es de alrededor de 400 U/mL. La demostración de dos incrementos sucesivos, superiores al coeficiente de variación interensayo, por encima de 500 U/mL, hizo sospechar la existencia de recidiva tumoral, que se confirmó mediante técnicas de imagen.

4) Interferencias técnicas. Este aspecto adquiere cada vez más relevancia. Las razones pueden ser debidas a falta de especificidad del anticuerpo, a las reacciones cruzadas con otras moléculas o a la presencia de anticuerpos heterófilos <sup>(12, 13)</sup>. Además hay que considerar que los resultados de un MT obtenido por un método comercial no siempre son similares con otro, pudiendo haber discrepancias notables, sobretodo con el CA19.9 <sup>(14-16)</sup>.

## Principales MT

A continuación se citan los principales MT empleados actualmente, que se hallan resumidos en la [tabla II](#):

### 1) Alfa-fetoproteína (AFP).

La AFP es una glicoproteína (69.000d) de 591 aminoácidos (aa) y un 4% de carbohidratos, con una composición protéica muy similar a la albúmina, de la cual se diferencia principalmente en la porción N-terminal. El gen de la AFP forma parte de una familia de genes muy similares entre sí, localizados a nivel del cromosoma 4 (4q11-q13), que incluye los genes de la albúmina, y de la proteína de unión a la vitamina D <sup>(17)</sup>. La síntesis de AFP, comienza precozmente en el feto, primero a partir del saco vitelino y después a través del hígado fetal. Las concentraciones de AFP en el embarazo suelen ser muy elevadas, alcanzando niveles entre 25-30 veces el valor normal en adultos y que se emplea para el despistaje del Síndrome de Down. En los neonatos, la concentración de este MT también es muy elevada. Se han descrito incrementos de AFP en sangre del cordón de hasta cuatro mil veces superior al valor normal, descendiendo hasta los valores fisiológicos del adulto en los primeros meses de vida (< 10 ng/mL) <sup>(18)</sup>. La AFP humana tiene una cierta heterogeneidad, según su origen, que puede detectarse por inmunolectroforesis y electroforesis en lectinas, debido a la diferente sialilación o fucosilación de sus carbohidratos <sup>(19)</sup>. Su función, al igual que la albúmina, se asocia al transporte de diversas sustancias como ácidos grasos no esterificados, hormonas esteroideas, iones como el Zinc o el cobre, bilirrubina, etc.

La causa más frecuente de falsos positivos de AFP son las hepatopatías benignas, agudas o crónicas (cirrosis hepática), infecciosas (hepatitis), tóxicas (paracetamol, anestésicos, etc.) o de otra índole (abscesos hepáticos, atresia de vías biliares, etc.). Los incrementos suelen ser moderados, habitualmente < 100 ng/mL <sup>(1, 6, 20-24)</sup>. La principal causa de falsos positivos, en relación a las concentraciones alcanzadas de AFP es la tirosinemia

**Tabla II. Principales MT, causas de falsos positivos e indicaciones.**

<b>Marcador</b>	<b>Normal</b>	<b>Falsos positivos.</b>
		LEVES
AFP	<10 ng/mL (adultos)	Enfermedades autoinmunes.
HCG	<2 U/mL	Enfermedades autoinmunes. Consumo de marihuana.
2 M	2,3 mg/l	Hepatopatías crónicas, lesiones cerebrales, infecciones.
CA15.3 (MCA, CA 549, B27-29)	<35 U/mL	Tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. Patología pulmonar infecciosa, enfermedades autoinmunes, quistes ováricos (<100 U/mL).
CA19.9	<37 U/mL	Patología benigna pulmonar.
CA125	<35 U/mL	Pico ovulatorio, menstruación, infecciones pulmonares, EPOC (<100 U/mL). Síndrome nefrótico, patología ginecológica: quistes, miomas endometriosis <200 U/mL.
Calcitonina	Varones <15 pg/mL Mujeres <7 pg/mL	
CEA	<5 ng/mL	5% fumadores , múltiples patologías benignas (<15 ng/mL).
Cromogranina A	<100 ng/mL	Múltiples patologías, agudas y crónicas. Hipertensión.
CIFRA 21.1	<3,3 ng/mL	Múltiples patologías agudas o crónicas, derrames <7 ng/mL.
HER-2/neu	<15 U/mL	Insuficiencia renal, patología ginecológica o mamaria (<20 ng/mL).
HE4	<150 pmol/l	Hepatopatías (<200 pmol/l).
5 HIA	1-5 mg/24 horas.	
MIA	<11 U/mL	
NSE	< 25 µ/l	Hepatopatías, neuropatías.
PLAP	>100 U/L	
ProGRP	<50 pg/mL	Patologías crónicas (<80 pg/mL).
PSA	<4 ng/mL	Manipulaciones prostáticas, insuficiencia renal.
SCC	<2,5 ng/mL	5-10 % enfermedades pulmonares o hepatopatías (<4 ng/mL).
S-100	<0,2 ng/mL	Hepatopatías, patología autoinmune.
CA72.4	<6 U/mL	Discretos incrementos en procesos agudos, EPOC.
Tiroglobulina	3-40 ng/mL (Poblacion eutiroides). <10 ng/mL (lobectomía tiroidea) < 2 ng/mL (tiroidectomía casi total)	
TPA	< 75 U/mL	
TPS	< 75 U/mL	

		<b>Indicaciones</b>
MODERADOS	IMPORTANTES	
Enfermedades hepatobiliares.	Embarazo, neonatos. Hepatopatías de diversa índole (< 100 ng/mL), tirosinemia hereditaria. Ataxia-telangiectasia.	Carcinoma hepatocelular y tumores germinales de testículo u ovario. Cáncer gástrico.
Insuficiencia renal.	Gestación.	Tumores trofoblásticos y neoplasias germinales de testículo y ovario (no seminomas).
Enfermedades autoinmunes.	Insuficiencia renal.	Mieloma, linfomas.
Insuficiencia renal, hepatopatías <100 U/mL.	Anemias megaloblasticas (déficit vitamina B12.	Carcinomas de mama y ovario. Incrementos en NCICP y linfomas.
Patología gastrointestinal, Endometriosis, quistes ováricos, hepatopatías, insuficiencia renal (<400 U/mL).	Pancreatitis, colestasis, (<1000 U/ mL). quistes mucinosos o bronquiectasias (<500 U/mL).	Neoplasias digestivas en especial páncreas, carcinomas mucinosos e indiferenciados de ovario.
Hepatopatías, Insuficiencia Renal (<300 U/mL). Gestación (líquido amniótico).	Retenciones líquidas: derrames serosos (<1000 U/mL en especial con infecciones o tumores.	Carcinomas ováricos, pulmonares y de endometrio.
Insuficiencia renal, hipercalcemia, hipergastrinemia, sepsis.		Cáncer medular tiroides. Cáncer de pulmón, Síndrome Zollinger-Ellison
Hepatopatías, e insuficiencia renal, colitis ulcerosa, Crohn (< 25 ng/mL).		Neoplasias epiteliales, especialmente digestivas, medular tiroides, mama, pulmón...
Neumonías, sepsis, procesos agudos (<500 ng/mL). Cardiopatías (miocardiopatías, insuficiencia cardíaca), gastritis atrófica, gastritis crónicas. Adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo primario.	Insuficiencia renal. Tratamiento con inhibidores bomba protones. Gastritis atrófica.	Tumores neuroendocrinos (carcinoides, feocromocitomas, neuroblastomas, ganglioneuromas). Incrementos moderados en otras neoplasias.
Patología cutánea sistémica (pénfigo, psoriasis) hepatopatías (<15 ng/mL).	Cirrosis hepática, insuficiencia renal (<20/ng/mL).	Neoplasias epiteliales, mesotelioma, algunos linfomas y sarcomas.
Hepatopatías (<30 ng/mL).		Cáncer de mama. Discretos incrementos en próstata, pulmón.
Derrames (<450 pmol/l).	Insuficiencia renal.	Ovario, adenocarcinomas de endometrio, pulmón.
Factores alimenticios: café, alcohol, piña, frutos secos, plátanos .		Tumores carcinoides, feocromocitoma.
Hepatopatías, insuficiencia renal.	Durante etapa de desarrollo infantil.	Melanoma maligno.
Insuficiencia renal.	Hemorragias cerebrales. Isquemia cerebral, hemolisis.	Carcinomas microcítico de pulmón, tumor carcinoide, neuroblastomas, Tumor de Wilms.
	Fumadores.	Seminomas testiculares, carcinomas de ovario.
Hepatopatías, (<100 pg/mL).	Insuficiencia renal (<350 pg/mL).	Carcinomas microcítico de pulmón, tumor carcinoide, neuroblastomas, Tumor de Wilms.
Hiperplasia prostática (especialmente con retención),	Prostatitis.	Cáncer de próstata.
	Insuficiencia renal, pénfigo, psoriasis, eczemas.	Carcinomas escamosos.
	Insuficiencia renal, lesiones cerebrales con necrosis.	Melanoma maligno.
	Tratamientos con AINES, corticoides u omeprazol.	Carcinomas digestivos, ováricos y pulmonares.
Gestantes (último trimestre). Tiroiditis subaguda, adenoma tóxico tiroideo, Síndrome de Goitier.		Carcinoma diferenciado de tiroides (folicular > papilar).
Moderados incrementos en procesos agudos.	Hepatopatías, insuficiencia renal, enfermedades infecciosas.	Neoplasias epiteliales.
Discretos incrementos en procesos agudos.	Hepatopatías, insuficiencia renal, enfermedades infecciosas.	Neoplasias epiteliales.

hereditaria y la ataxia telangiectasia, donde se pueden encontrar concentraciones de hasta 1000 ng/mL, <sup>(25-27)</sup>. En la **tabla III** <sup>(28)</sup>, se pueden ver los resultados obtenidos por nuestro grupo evaluando los MT en una población no seleccionada y se puede observar que en ausencia de hepatopatía, los incrementos de este MT son escasos (1,8% de las insuficiencias renales, 0,6% en otras patologías), en general discretos (< 23 ng/mL), coincidiendo con otros autores <sup>(5, 6)</sup>.

**Tabla III. Niveles séricos de MT en 1240 pacientes que acudieron con sospecha de neoplasia con diagnóstico final de no neoplasia. (p+ pacientes positivos).**

	Total		Insuficiencia renal		Patología hepática		No patología hepático-renal		Derrames		Enfermedades cutáneas		Percentil
	1240 p+	%	284 p+	%	443 p+	%	628 p+	%	71 p+	%	43 p+	%	
CA 72,4	106	8,5	21	7,4	31	7	61	9,7	6	8,4	7	16,3	40,4 ng/mL
AFP	27	2,2	5	1,8	22	5	4	0,6	1	1,4	0	0	6 ng/mL
CEA	194	15,6	99	34,9	61	13,8	66	1,1	9	12,7	2	4,7	8,7 ng/mL
CA 19,9	224	18	67	23,6	149	33,6	56	8,9	13	18,3	2	4,7	112 U/mL
SCC	130	10,5	78	92,9	45	10,1	31	4,9	2	2,8	19	44,2	3,5 ng/mL
CYFRA	170	13,7	83	29,2	72	16,3	54	8,6	7	9,9	6	1,4	5,2 ng/mL
NSE	45	3,6	16	1,9	23	52,3	15	2,3	4	5,6	0	0	39 ng/mL
CA 15,3	147	11,9	43	15,1	78	17,6	54	8,6	10	14,1	1	2,3	43 U/mL
CA125	383	30,9	132	46,5	205	46,3	118	18,8	57	80,3	5	11,7	252,9 U/mL
ProGRP	56/617	9,1	29/133	21,8	16/186	8,6	23/345	6,7	6/44	13,7	2/21	9,5	64 pg/mL
PSA	113/680	16,6	38/181	21	50/262	19	43/318	19,7					24,4 ng/mL

La principal utilidad de la AFP como MT es en el cáncer hepatocelular, tumores testiculares (no seminomas) y neoplasias del seno endodérmico <sup>(29-32)</sup>. También se detectan incrementos moderados en alrededor del 15% de neoplasias gastrointestinales, principalmente gástricas, en las que se asocia a un peor pronóstico <sup>(33)</sup>.

## 2) Subunidad Beta de la Hormona Gonadotrofina coriónica (β-HCG).

La HCG es una hormona glicoprotéica sintetizada por las células sincitiotroblásticas de la placenta. Su función es preservar la secreción de progesterona y la función del cuerpo lúteo, durante las fases iniciales del embarazo. La HCG está formada por dos

subunidades, alfa y beta, con un peso molecular de 15.000 y 22.000 d, respectivamente. La primera de ellas, la alfa, constituida por 92 aa, es idéntica a la subunidad alfa de las hormonas foliculoestimulante, tireotropa y luteinizante. Por el contrario, la subunidad beta es específica con distinta composición de aa (principalmente en su porción carboxiterminal), lo que le confiere actividad biológica y puede ser dosificada sin reacción cruzada con las demás hormonas<sup>(34)</sup>. La síntesis de HCG se inicia a partir del octavo día después de la ovulación, y dobla sus niveles cada 2-4 días, con un pico máximo entre las 10-12 semanas de gestación, y posteriormente desciende durante el resto del embarazo. Pequeñas cantidades de HCG total y beta (1000 veces inferiores a las de la placenta) son sintetizadas en diversos tejidos como la mama, glándula pituitaria, próstata, testículo, y músculo esquelético. Concentraciones aún menores se han detectado en tejidos normales de útero, colon, riñón, tiroides y vejiga<sup>(35)</sup>. Los tumores pueden producir variantes de la HCG, formas hiperglicosiladas, variantes sin la porción C-terminal de la fracción beta, etc. Estas formas son detectadas con una sensibilidad variable según el método empleado<sup>(36)</sup>. Los Inmunoensayos utilizados en la actualidad, denominados de forma incorrecta test de  $\beta$ -HCG, miden tanto la HCG total como la fracción beta, generalmente a partir de anticuerpos ya sean monoclonales o policlonales contra la subunidad beta. Esto representa un problema a la hora de calibrarlos con los estándares de la OMS ya que las unidades de medida de las distintas fracciones que se han utilizado no son comparables, principalmente debido al hecho de que al no disponer las formas libres de actividad se les ha asignado un valor en función de la masa que presentan (1  $\mu$ g corresponde a 1 UI), no existiendo equivalencia entre estos valores y los de actividad de la hormona entera. En función de los métodos utilizados, es posible obtener resultados discrepantes según detecten mejor o peor las distintas formas moleculares de la  $\beta$ -HCG<sup>(37)</sup>. Los valores normales son generalmente inferiores a 2 UI/L, pudiendo detectarse concentraciones discretamente más elevadas, hasta 5 UI/L, en mujeres<sup>(38)</sup>. La detección de incrementos de  $\beta$ -HCG en ausencia de

Intervalo	
0,1-393	ng/mL
1-57	ng/mL
0,1-23	ng/mL
1-3514	U/mL
0,1-69	ng/mL
0,1-118	ng/mL
3-48	ng/mL
3-95	U/mL
1-2310	U/mL
3-151	pg/L
0,1-70	ng/mL

gestación debe hacer sospechar la existencia de un tumor maligno. Siempre hay que descartar la existencia de falsos positivos debido a la presencia de anticuerpos heterófilos<sup>(16, 39)</sup>. Se han descrito incrementos de  $\beta$ -HCG en el 24% de los pacientes con lupus, debido a la posible interferencia con diversos anticuerpos ováricos o endometriales<sup>(40)</sup>. La insuficiencia renal también puede provocar incrementos moderados (hasta 10 veces el valor normal)<sup>(40, 43)</sup>. Discretos incrementos de  $\beta$ -HCG se han descrito en mujeres vegetarianas, en la menopausia o menopausia precoz, o en pacientes que consumen marihuana<sup>(41-43)</sup>. Palmeri y cols<sup>44</sup> han descrito incrementos persistentes de  $\beta$ -HCG en 14 pacientes enviados desde otros centros para estudio, siendo en 3 debidas a coriocarcinoma, en uno se normalizaron tras histerectomía y en 10 se mantuvieron con niveles similares durante años. La  $\beta$ -HCG se emplea principalmente como MT en tumores trofoblásticos y neoplasias germinales de testículo y ovario. Se han descrito incrementos de este MT, comparativamente con bajas concentraciones en otros tumores indiferenciados, avanzados principalmente digestivos, mama, pulmón, renales o linfomas<sup>(38)</sup>.

### **3) Antígeno Carcinoembrionario (CEA).**

Es una glicoproteína de elevado pm (180.000 d) que fue identificada en una metástasis de carcinoma colorrectal<sup>(45)</sup>. Más de la mitad de la molécula está constituida por carbohidratos. La porción C-terminal está formada por 28 aminoácidos altamente hidrofóbicos, por los cuales se une a la membrana citoplasmática. Su función fisiológica es desconocida, si bien se considera que podría estar relacionada con mecanismos de reconocimiento celular o en los mecanismos de adhesión, debido a su semejanza con las inmunoglobulinas. Diversos estudios han demostrado otras moléculas con una gran similitud al CEA, la llamada familia de CEA, constituida por glicoproteínas codificadas por unos 10 genes localizados en dos áreas del cromosoma 19<sup>(46)</sup>. Las concentraciones séricas de CEA consideradas como normales son inferiores a 5 ng/mL, si bien

pequeños incrementos (inferiores a 15 ng/mL) pueden ser detectados en el 5-10% de los sujetos fumadores. Si realizamos una revisión bibliográfica, observaremos múltiples artículos describiendo incrementos de CEA que dan la imagen de que es un MT muy inespecífico. En la [Tabla III](#) se describen los datos obtenidos por nuestro grupo prospectivamente en un grupo no seleccionado <sup>(28)</sup>. Globalmente un 15,6% de los pacientes presentaron concentraciones de CEA superiores a 5 ng/mL, confirmando que no es infrecuente hallar valores anormales. Estos resultados coincidirían con otros autores que han descrito incrementos en diversas enfermedades benignas, como la cirrosis hepática, la insuficiencia renal, patología pulmonar (EPOC, neumonías, tuberculosis), enfermedades digestivas (colitis ulcerosa, diverticulitis, enfermedad de Crohn, pancreatitis), quistes ováricos o hipertiroidismo <sup>(1, 4-6, 47-51)</sup>. En la [tabla III](#) se puede observar que la principal causa de incremento es la existencia de insuficiencia renal o hepatopatía, ya que excluidas éstas la especificidad se incrementa notablemente ya que sólo un 1,1% de los pacientes tenían niveles superiores al valor normal. Asimismo es interesante señalar que ninguno de los pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía tenía incrementos superiores a 25 ng/mL o que ninguno de los pacientes con otras patologías no renales o hepáticas tuvo niveles superiores a 15 ng/mL. Estos datos confirman que el CEA tiene una elevada especificidad y que tan sólo discretos incrementos, fácilmente discriminables, pueden observarse en ausencia de cáncer. No obstante con MT siempre que haya dudas debe realizarse un control evolutivo, ya que se ha descrito algún caso con incremento de CEA de hasta 50 ng/mL sin encontrar neoplasia <sup>(52)</sup>.

El CEA es el MT más ampliamente utilizado pudiendo detectarse incrementos en numerosos tumores epiteliales: pulmón, mama, neoplasias de cabeza y cuello, etc.

#### **4) Antígeno Carbohidrato CA125.**

Es una glicoproteína de elevado peso molecular, obtenida por Bast y cols. <sup>(53)</sup>, presente en las estructuras derivadas de los

conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérnix y fondo vaginal) y mesotelios (pleura, pericardio, peritoneo) <sup>(54, 55)</sup>. Esta molécula de CA125 ha sido parcialmente clonada y denominada CA125/MUC16 y consiste en una mucina con una región de 156 aa que se repite en la porción N-terminal y una posible región transmembrana en la porción C-terminal <sup>(54)</sup>. Mediante inmunohistoquímica también se ha detectado, aunque a menor concentración en epitelio pulmonar, renal, estómago, páncreas y colon <sup>(55-57)</sup>. El primer inmunoensayo comercial para determinar CA125 utilizaba el mismo anticuerpo OC 125 para captura y detección, siendo sustituido posteriormente por el uso de dos anticuerpos distintos, el OC 125 y el M11, con distintos epítomos, que es la metodología empleada actualmente. A nivel sérico, se consideran normales las concentraciones inferiores a 35 U/mL, si bien sus niveles suelen relacionarse con el estado funcional ovárico (mayores en premenopáusicas) y raza, con menores niveles en mujeres asiáticas o africanas que en caucásicas <sup>(58-62)</sup>. El CA125 es uno de los MT con mayor número de falsos positivos, como muestra la [tabla III](#). Un 30,9% de nuestros pacientes presentó incrementos superiores al límite habitualmente considerado como normal. Como casi todos los MT, la insuficiencia renal y las hepatopatías son una causa frecuente de falsos positivos ( $p < 0.001$ ). Estos incrementos suelen ser inferiores a 350 U/mL, unas 10 veces el límite superior de la normalidad. A pesar de ello, la causa principal de falsos positivos de CA125 es la existencia de derrames, lo que no es de extrañar por ser sintetizado a nivel de los mesotelios ([tabla III](#)). Estos datos coinciden con publicaciones previas de nuestro grupo y otros autores, que describen importantes incrementos ante cualquier retención líquida, incluyendo la gestación <sup>(5, 6, 10, 63-69)</sup>. En nuestra experiencia, los derrames pericárdicos o síndromes nefróticos provocarían menores concentraciones ( $< 350$  U/mL) que los derrames pleurales (habitualmente  $< 600$  U/mL), siendo las ascitis las retenciones con mayores niveles de CA125 <sup>(28)</sup>. La ascitis es frecuente en las neoplasias ováricas, principal uso de este MT, siendo importante realizar un diagnóstico diferencial. Otros autores han descrito resultados de CA125 similares, reseñando que pueden alcanzar concentraciones séricas de

hasta 2000-3000 U/mL<sup>(10, 70)</sup>. Como se puede observar en la [tabla III](#), no es frecuente hallar dichas concentraciones en ausencia de cáncer y empleando como nivel de sospecha 900 U/mL, la especificidad obtenida es elevada, superior al 90%. Estos datos no implican que debamos utilizar los MT para el diagnóstico, pero en una paciente con sospecha y niveles elevados debemos informar que existe una elevada probabilidad de cáncer y sugerir pruebas que puedan confirmar o descartar la presencia de neoplasia. El control evolutivo de estas pacientes siempre será útil, pero puede ser algo confuso en algunos casos, ya que las concentraciones séricas variarán en función del tratamiento que se administre para combatir la ascitis. En un estudio antiguo de nuestro grupo observamos que la paracentesis y vaciado del líquido ascítico, provocaba importantes descensos de la concentración sérica, mientras que el tratamiento con diuréticos provocaba incrementos de estas concentraciones, independientemente del origen tumoral o no del MT<sup>(10)</sup>. Excluyendo las enfermedades hepáticas, renales o las retenciones líquidas, la especificidad del CA125 mejora notablemente, con falsos positivos en el 11% (61/557) de los pacientes<sup>(28)</sup>. Las patologías de estos pacientes son diversas incluyendo, patología infecciosa, principalmente pulmonar, pacientes con patología pulmonar no infecciosa, enfermedades autoinmunes o cardíacas, etc. Estos incrementos suelen ser moderados ya que ninguno de ellos presentó concentraciones >300 U/mL (sólo 1 fue > 200 U/mL). Estos datos coinciden con otras publicaciones con menor número de casos, donde a veces es difícil de discriminar si el incremento es por la patología descrita o por otras complicaciones como los derrames, insuficiencia renal o hepática<sup>(71-78)</sup>. Un grupo de patologías, no incluidas en nuestro estudio y que con frecuencia dan también falsos positivos de CA125 son las enfermedades ginecológicas como la endometriosis, los miomas uterinos, quistes ováricos, anexitis, enfermedad inflamatoria pélvica o síndrome de Meig, en general con valores moderados, inferiores a 200 U/mL ([tabla IV](#))<sup>(69, 79-84)</sup>. También se han descrito incrementos moderados de CA125 en el pico ovulatorio y en la menstruación<sup>(19, 56, 58, 85-87)</sup>. Por ello, la mayoría de estudios de despistaje utilizando el CA125 se

realizan en mujeres postmenopáusicas. Por último, también se han descrito incrementos de este MT debido a la reacción cruzada con anticuerpos heterófilos<sup>(12)</sup>.

El CA125 es el MT de elección en los carcinomas ováricos pero también presenta incrementos en otras neoplasias como el carcinoma de endometrio o las neoplasias pulmonares<sup>(4, 59-61, 63, 77, 78, 88-90)</sup>. En pacientes con metástasis en mesotelios, también se pueden detectar importantes incrementos de este MT<sup>(64-66, 91, 92)</sup>.

#### **5) HE-4. (Human epididymis protein 4).**

Es una proteína de 11 kDa precursora de la proteína E4 secretada en el epidídimo que pertenece a una familia de inhibidores de proteasa involucrados en la función inmunitaria. Estudios tisulares han demostrado su presencia en diferentes tejidos mayoritariamente en el tracto genital femenino, en el epidídimo y conducto deferente del tracto genital masculino, pero también en el epitelio respiratorio, los túbulos distales renales, glándulas salivares y la mucosa colónica con variable intensidad<sup>(93)</sup>. El gen que codifica esta proteína recibe el nombre de WFDC2 y se sobreexpresa en carcinomas de ovarios. Se expresa principalmente en los carcinomas serosos y endometrioides pero no en los tumores mucinosos<sup>(94)</sup>. Con menor intensidad también se ha demostrado la expresión de HE4 en adenocarcinomas de pulmón, de mama y menos frecuente en carcinomas gastrointestinales y urológicos<sup>(93-95)</sup>.

A nivel sérico el HE4 se considera como normales las concentraciones < 100-150 pmol/L, según el autor<sup>(9,96)</sup>. La insuficiencia renal es la principal causa de falsos positivos de HE-4, pudiendo alcanzar concentraciones de hasta 10 veces el límite superior de la normalidad. En un estudio comparativo del HE4 y CA125 nuestro grupo ha observado que el primero presenta una mayor especificidad, excluyendo la insuficiencia renal<sup>(8, 97-100)</sup>. El HE4 puede presentar incrementos moderados en el 30% de los pacientes con derrames (2-4 veces el valor normal), o en un 5% de hepatopatías (habitualmente < 200 pmol/L) o pulmonares (10% habitualmente < 400 pmol/L). En patología ginecológica, la especificidad del HE4 es muy superior

a la del CA125, como se puede ver en la [tabla IV](#), siendo infrecuente su incremento (< 5%). Estos resultados coinciden con los referidos por otros autores.

El HE4 es un MT empleado principalmente en neoplasias ováricas, especialmente en tumores no mucinosos<sup>(8, 96, 99-102)</sup>. También se pueden encontrar incrementos en otras neoplasias, principalmente ginecológicas y pulmonares<sup>(8, 99, 103)</sup>. En nuestra experiencia, el HE4 es positivo en el 33% de los adenocarcinomas de endometrio o endocérvix (negatividad en los carcinomas escamosos) y en un 25% de los carcinomas pulmonares, sin una clara relación con la histología<sup>(103)</sup>. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores<sup>(8, 99)</sup>.

**Tabla IV. Evaluación del HE4, CA125 y ROMA en pacientes con patología ginecológica.**

	Nº pac.	HE4 > 150 pmol/L	Intervalo pmol/L	CA125 > 35 U/mL	Intervalo U/mL	ROMA	% Pacientes con riesgo
Mujeres sanas	66	1 1,5%	13,9-184	9 13,6%	5-49	10,4+1,5	17 25,8%
Premenopáusicas	34	1 2,9%	13,9-184	9 26,5% <sup>1</sup>	7-49	8,7+2,5	15 44,1%
Postmenopáusicas	32	0 0%	24,9-149	0 0% <sup>2</sup>	5-32	11,5+1,5	2 6,3%
Enfermedades benignas <sup>3</sup>	285	3 1,1%	4,6-220,9	86 30,2%	5-319	6,8+0,5	35 12,3%
Endometriosis	68	0 0%	19,8 + 85,8	30 44,1%	5-1148	5,5+0,6	7 10,3%
Miomas	56	0 0%	4,6-118	21 37,5%	7-319	7,4+1,1	7 12,5%
Quistes	137	3 2,2%	19-199,6	32 23,3%	5-317	7,2+0,9	16 11,7%
Otras	24	0 0%	33,3-111	3 12,5%	5 -67	7,5+1,7	5 20,8%
Cáncer ovario <sup>4</sup>	111	88 79,3%	17,2-7341	92 82,9%	2-8630	85,7+2,7	99 89,2%
Cáncer endometrio	17	6 35,3%	33,7-503,6	14 82,4%	8-652	66,1+6	16 94,1%
Endocervix	7	2 28,6%	16,1-208	4 57,2%	5-8340	57,3+11,7	5 71,4%
Carcinoma escamoso cérvix	8	0 0%	38,5-126	2 25%	13-649	27,5+9,4	5 62,5%

<sup>1-2</sup>  $p=0.005$ ; <sup>3-4</sup>  $p=0.001$ ; <sup>5-6</sup>  $p=0.001$

## 6) Antígeno carbohidrato CA19.9.

Fue obtenido en 1979 en un medio de cultivo de la línea celular SW 1116 de carcinoma colorrectal y denominado antígeno específico del colon (CSA). Posteriormente se obtuvo un anticuerpo monoclonal específico y cambió su denominación por la del anticuerpo que permitió su detección CA19.9 (1116 NS

19.9). Este anticuerpo reconoce un determinante antigénico mucínico formado por un gangliósido que es un derivado siálico del antígeno del grupo sanguíneo lewis A. Los individuos con grupo Lewis a-b-, un 5% de la población, no expresan este antígeno. El CA19.9 está constituido principalmente por carbohidratos que constituyen el 85% de su molécula, destacando el ácido siálico, la fucosa y el sialil lacto N fucopentosa. Dentro de la parte protéica contiene serina, treonina y prolina que constituyen más del 35% de los aminoácidos en su composición.

El CA19.9 ha sido detectado mediante inmunohistoquímica en el tracto gastrointestinal de fetos y neonatos. A nivel sérico, se consideran como normales las concentraciones inferiores a 37 U/mL. La principal fuente de falsos positivos de este MT son las hepatopatías, principalmente con ictericia y las pancreatitis, donde pueden detectarse concentraciones superiores a 1000 U/mL<sup>(104-109)</sup>. Ésta es la razón, por la que algunos autores consideran que el CA19.9 no puede utilizarse en el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas, si bien hay grandes discrepancias<sup>(104, 110-113)</sup>. En nuestra experiencia (tabla III) un 18% de los pacientes con patologías benignas, presentan incrementos de este antígeno, siendo las hepatopatías y la insuficiencia renal las principales causas de falsos positivos ( $p < 0.0001$ ). En los 345 pacientes con hepatopatía sin ictericia, los incrementos fueron importantes, pero  $< 500$  U/mL en el 99,7% de los casos. En los 99 pacientes con ictericia se encontraron niveles superiores hasta alcanzar las 3514 U/mL. A pesar de ello, empleando como límite de sospecha de cáncer de páncreas 1000 U/mL, la especificidad fue del 98%. Es interesante señalar que el 78% (64/82) de las neoplasias pancreáticas en este estudio, tenían concentraciones superiores a dicho nivel. Otros autores han referido algún caso similar, incluso con incrementos de hasta 1000 veces el intervalo considerado como normal<sup>(106, 114, 115)</sup>. Una vez más tenemos que considerar que es muy difícil alcanzar una concentración de CA19.9 que indique con toda seguridad neoplasia, ya que los MT no son diagnósticos. A pesar de ello, ante un resultado de más de 1000 U/mL en un paciente con sospecha de cáncer debemos informar al clínico que la

probabilidad de cáncer es muy elevada ( $> 95\%$ ), principalmente de páncreas, para que busque pruebas que permitan confirmar o negar la sospecha diagnóstica. Igual ocurre con otras pruebas de apoyo diagnóstico, como la radiología, donde a veces la detección de masas o imágenes sospechosas, indican con alta probabilidad un diagnóstico, pero deben ser confirmadas. El control evolutivo, en los casos con dudas, debe realizarse siempre si bien aquí hay que considerar que después del tratamiento de la colangitis y la descompresión de la vía biliar, disminuirá siempre sea cual sea su origen, evidentemente de una manera más clara si es de origen no neoplásico <sup>(116)</sup>.

La insuficiencia renal, también puede provocar discretos incrementos de CA19.9, habitualmente  $< 150$  U/mL (tabla III) <sup>(5, 6)</sup>. Excluidas las patologías hepato-renales, también se pueden observar discretos incrementos en el 18% de los pacientes con derrames ( $p=0.04$ ), quistes mucinosos o bronquiectasias aunque en general moderados <sup>(117-121)</sup>. En nuestra experiencia, el 8,9% de patologías no hepático-renales o pancreáticas incrementan el CA19.9, siendo  $> 100$  U/mL tan sólo el 1,1% de los casos, y nunca (excluyendo derrames) superior a 200 U/mL. Resultados similares han sido descritos por otros autores en enfermedades pulmonares, enfermedades ginecológicas e incluso en un paciente con elevado consumo de té <sup>(77, 78, 84, 122, 123)</sup>.

El CA19.9 es empleado principalmente en neoplasias gastrointestinales, siendo el MT de elección en carcinomas pancreáticos <sup>(124, 125)</sup>. También pueden detectarse incrementos de CA19.9 en neoplasias ováricas (adenocarcinomas mucinosos) y en tumores broncopulmonares, principalmente adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados de células grandes <sup>(77, 78)</sup>.

## **7) Antígenos mucínicos mamarios.**

Se han descrito diversos anticuerpos monoclonales que reaccionan con proteínas mucínicas de alto pm, localizadas en las células neoplásicas mamarias como: el antígeno carbohidrato 15.3, el breast cáncer mucin (BCM), el antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA) y el antígeno carbohidrato 549 <sup>(126, 127)</sup>. Todos estos antígenos tienen en común su

especificidad de órgano, con incrementos importantes en carcinomas mamarios y ováricos y su semejanza estructural, ya que todos son mucinas o estructuras relacionadas con ellas. Estos puntos comunes permiten explicar la gran semejanza de resultados obtenidos con todos ellos, que desaconsejan el empleo simultáneo de los mismos.

El CA15.3 es el antígeno mucínico más utilizado, y su especificidad es elevada. En nuestra experiencia (tabla III), el 11,9% de los pacientes presentaron niveles de este antígeno > 35 U/mL, pero discretos, ya que el percentil 95 fué 43 U/mL. Las enfermedades hepato-renales son la principal causa de incremento, junto con los derrames pero ninguno supero los 100 U/mL (tabla V). Excluyendo estas patologías, se observaron

**Tabla V. Falsos positivos de los criterios de sospecha de cáncer, obtenidos en 1240 pacientes con sospecha de neoplasia pero con diagnóstico final de enfermedad no neoplásica, agrupados según el diagnóstico.**

	Grupo y límite superior de la normalidad	Nº pacientes +/-Total
PSA	Varones (>30 ng/ml)	1/680 (0,1%)
TAG	Total (> 80 ng/ml)	4/1240 (0,3%)
AFP	Sin enfermedad hepática (> 40 ng/ml)	0 /797 (0%)
	Patología hepática (> 80 ng/ml)	0/444 (0%)
CEA	Sin IR o hepatopatía (15 ng/ml)	0/628 (0%)
	IR ( 20 ng/ml)	0/284 (0%)
	Hepatopatía sin IR (20 ng/ml)	0/328 (0%)
CA19.9	Sin hepatopatía o derrames (> 200 U/ml)	1/557 (0,1%)
	Hepatopatía sin ictericia (>500 U/ml)	1/345 (0,3%)
	Ictericia o GGT>150U/L (>1000 U/ml)	2/99 (2%)
	Derrames, sin hepatopatía (>500 U/ml)	0/ 105 (0%)
	IR sin hepatopatía o derrame (> 200 U/ml)	0 /134 (0%)
SCC	Sin IR o enfermedad dermatológica (>3.5 ng/ml)	6/891 (0,7%)
	<b>IR</b>	<b>36/284 (12,7%)</b>
	<b>Enfermedad dermatológica sin IR</b>	<b>22/65 (33,9%)</b>
CYFRA 21-1	Sin IR, o hepatopatía (>7.5 ng/ml)	2/628 (0,3%)
	IR (19 ng/ml)	2/ 284 (0,7%)
	Hepatopatía sin IR (11 ng/ml)	2/328 (0,6%)
NSE	Sin IR o hepatopatía > 45 ng/ml	0/956 (0%)
	IR (>50 ng/ml)	0/284 (0%)
CA15.3	Sin IR o hepatopatía (>100/ng/ml)	0/1240 (0%)
CA125	Sin IR, o derrames (>350 U/ml)	1/785 (0%)
	Total derrames	7/258 (2,7%)
	Derrames Pericárdicos o edemas > 350 (U/ml)	0/43 (0%)
	Derrame Pleural (>600 U/ml)	2/158 ( 1,3%)
	Ascitis (>900 U/ml)	5/57 (8,8%)
	IR sin derrames (>600 U/ml)	0/197 (0%)

*Los resultados de SCC en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad dermatologica sistematica, no deben entregarse, por la elevada probabilidad de falsos positivos.*

discretos incrementos en el 7% de los casos (39/557), incluyendo principalmente infecciones pulmonares, osteoarticulares, autoinmunes, etc., siempre < 100 U/mL. Estos resultados coinciden con los publicados por otros autores que describen incrementos moderados, en un escaso porcentaje de pacientes con diversas patologías: insuficiencia renal, hepatopatías, algunos quistes ováricos, enfermedades pulmonares infecciosas, o alguna enfermedad autoinmune <sup>(5, 6, 75, 77, 78, 128-132)</sup>. A pesar de esta elevada especificidad ante un incremento de CA15.3 hay que pensar en las anemias megaloblásticas dónde se pueden detectar incrementos hasta 10 veces el valor normal <sup>(133)</sup>. El CA15.3 es el MT de elección en el cáncer de mama, pero no es específico <sup>(134)</sup>. Incrementos importantes de CA15.3 pueden observarse en otras neoplasias como los carcinomas ováricos, tumores endometriales y carcinomas de pulmón, principalmente los NCICP <sup>(77, 78, 101)</sup>.

## **8) Enolasa neuron específica (NSE).**

La enolasa o fosfopiruvato hidratasa (E.C. 4.2.1.11) es una enzima glicolítica que cataliza la transformación de 2 fosfo-D-glicerato a fosfoenolpiruvato. Se conocen cinco isoenzimas de la enolasa, formadas por la combinación de tres subunidades, denominadas alfa, beta y gamma. La isoenzima alfa-alfa es la más ampliamente distribuida en animales, predominando en el tejido hepático, muscular, etc. La isoenzima gamma (dos subunidades gamma) o neuron específica (NSE) está sintetizada principalmente en las neuronas (centrales y periféricas) y en células neuroendocrinas. Se considera normal hasta concentraciones de 25 ng/mL, aunque puede variar notablemente según el método utilizado. Las técnicas inmunológicas empleadas para su estudio, detectan la isoenzima gamma presente en la muestra tanto como dímero (NSE) como en combinación con las otras subunidades. Los hematíes son ricos en formas híbridas alfa-gamma, siendo importante la separación de los hematíes y plaquetas del suero antes de una hora de la extracción para evitar falsos positivos así como excluir las muestras hemolizadas, principal causa de falsos

positivos<sup>(1, 2, 4)</sup>. Los incrementos por hemólisis pueden ser hasta 20 veces las concentraciones normales, de ahí que siempre deban excluirse y solicitar una nueva muestra.

La NSE es uno de los MT más específicos. En la [tabla III](#) pueden observar que sólo un 3,6% de los pacientes sin cáncer presentaron incrementos de NSE (>25 U/mL) con el método que utilizamos (Roche Diagnostics). La mayoría de falsos positivos se detectaron en pacientes con hepatopatías, insuficiencia renal y derrames, que no sobrepasaban el doble del límite considerado como normal<sup>(5, 6, 21, 28, 135)</sup>. Excluyendo estas patologías sólo 11 de los pacientes restantes tuvieron discretos incrementos (< 41 ng/mL), incluyendo 5 pacientes con infecciones, 1 con AVC, 2 con patología cardíaca, 1 autoinmune, 1 artrosis, 1 con colitis ulcerosa. Estos resultados coinciden con otros autores que han descrito algunos casos de falsos positivos en patología pulmonar, especialmente tuberculosis o enfermedades autoinmunes<sup>(77, 78, 136, 137)</sup>. El cerebro es uno de los tejidos con elevadas concentraciones de NSE, tanto en las neuronas centrales como periféricas. Diversos estudios han demostrado incrementos importantes de NSE (4-5 veces el valor normal) en pacientes con hemorragias cerebrales, traumatismos u otras patologías como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>(138-140)</sup>. Incluso diversos grupos preconizan su determinación para dilucidar el grado de daño cerebral en pacientes con parada cardíaca<sup>(141-143)</sup>.

Su utilidad básica es en los tumores de origen neuroectodérmico, como los tumores carcinoides intestinales, los neuroblastomas y los carcinomas indiferenciados de células pequeñas (CICP)<sup>(144-146)</sup>. No obstante esta especificidad de la NSE empieza a estar en entredicho. En la [tabla VIII](#) se pueden observar los resultados de NSE en pacientes con cánceres de diverso origen y como se puede observar la NSE se halla principalmente elevada en los tumores neuroendocrinos y CICP, pero también en otras neoplasias, incluyendo linfomas. Tan sólo el 50% de las pacientes con incrementos importantes de NSE eran realmente tumores neuroendocrinos o CICP. Ello no obvia que la NSE sea considerada uno de los MT de elección para el seguimiento de los CICP.

## 9) ProGRP.

El GRP o péptido asociado a la gastrina es un péptido de 27 aa con homología en su porción caboxiterminal a la bombesina aislada en el estómago porcino. La acción de la GRP parece ser importante en la diseminación metastásica, bien por un mecanismo autocrino o por interacción célula-célula. El principal problema que tiene es su inestabilidad en sangre. El progastrin realising peptide tiene una región común a los 3 tipos de proGRP, es estable en sangre y se puede medir mediante enzimoimmunoensayo. Los niveles normales de ProGRP son hasta 50 pg/mL. La ProGRP ha sido descrita posteriormente, de ahí que el número de pacientes estudiados y reflejados en la [tabla III](#), es menor. El 9,1% de los pacientes presentaron incrementos del MT, siendo la insuficiencia renal la principal causa de falsos positivos. El 22% de los pacientes con fallo renal, presentaban valores anormales de ProGRP, todos ellos < 200 pg/mL. Si se emplea este MT en pacientes con insuficiencia renal, nuestro grupo considera sospechosos los resultados > 350 pg/mL <sup>(147, 148)</sup>. Las hepatopatías y derrames también pueden tener discretos incrementos de este MT, en general < 100 pg/mL ([tabla III](#)). Otras patologías benignas con incremento de ProGRP son infrecuentes, en nuestra experiencia menos del 6% de los casos (17/301) estudiados y en general inferiores a 100 pg/mL (99,7%) como algunas enfermedades pulmonares, infecciosas, neurológicas o cardíacas, coincidiendo con otros autores <sup>(149, 150)</sup>. La principal aplicación de la ProGRP es en el CICP pulmonar en combinación con la NSE <sup>(151, 152)</sup>. También se pueden detectar incrementos de ProGRP en tumores neuroendocrinos <sup>(148, 153)</sup>. La especificidad de la ProGRP es sensiblemente superior a la NSE. El 5-10% de los tumores metastásicos epiteliales no pulmonares pueden tener pequeños incrementos (< 100 pg/mL) al igual que el 30% de las neoplasias pulmonares no CICP, en general inferiores a 150 pg/mL <sup>(77, 78, 149)</sup>. En nuestra experiencia, evaluando pacientes con cáncer, incrementos de ProGRP > 150 pg/mL indicaban con una elevada probabilidad (98%) CICP o tumor neuroendocrino <sup>(28)</sup>.

## 10) TAG-72.

Es una mucina de elevado pm ( $> 106$  d) identificada a través de dos anticuerpos monoclonales el CC49 y el B72.3. El primero se obtuvo utilizando como inmunógeno un antígeno glicoproteico mucínico purificado de 220-400 kd, el TAG72. El segundo anticuerpo, el Mab B72.3 (IgG1), fue obtenido por hibridación tras utilizar como inmunógeno un extracto de membranas enriquecido procedente de un adenocarcinoma mamario metastásico <sup>(154)</sup>. Posteriormente fue purificado obteniendo una segunda generación de anticuerpos, llamados TAG-72 CC, por su preponderancia en el cáncer colorrectal. Mediante inmunohistoquímica se ha podido detectar en numerosas neoplasias de origen epitelial. Se considera como normales las concentraciones inferiores a 6 U/mL.

El empleo del CA72.4 no es muy frecuente de ahí que se hayan realizado comparativamente pocos estudios evaluando su utilidad. La especificidad parece elevada detectándose pocos falsos positivos. Filella y cols. <sup>(155, 156)</sup> estudiaron este MT en 264 pacientes con patología no neoplásica encontrando una especificidad del 92%, con incrementos discretos ( $< 15$  U/mL) en el 7% de los casos. Sólo 2 pacientes con patología pulmonar presentaron niveles superiores a 50 U/mL. González y cols <sup>(157)</sup> han estudiado este marcador en 148 voluntarios sanos, 277 con pacientes con patología benigna y en 213 pacientes con cáncer gástrico. En este estudio no observan falsos positivos significativamente relevantes para el marcador en enfermedades hepáticas o insuficiencia renal crónica (pre o post-diálisis), aunque señalan que ciertas enfermedades gastrointestinales pueden causar ligeros incrementos del mismo en general inferiores a 18 U/mL. El valor más elevado fue de 55,3 U/mL en un paciente con patología hepática. Resultados similares han descrito Halm y cols <sup>(158)</sup>, con falsos positivos en menos del 7% de las pancreatitis. Tan sólo Balaban y cols <sup>(159)</sup> han descrito incrementos de CA72.4 en el 50% de los pacientes con fiebre mediterránea familiar. Nuestra experiencia reciente muestra que la especificidad del CA72.4 es alta, con falso positivos sólo en el 8,5% de los casos

con múltiples patologías benignas. Las causas de incremento, porcentualmente no muy elevadas, no tiene una clara relación con el tipo de patología (tabla III). A pesar de ello, como se observa en la tabla III, el percentil 95 es casi 7 veces superior al límite considerado como normal y pueden alcanzar concentraciones de hasta 50 veces este límite. En un estudio reciente, nuestro grupo ha estudiado este problema<sup>(160)</sup>, observando un punto común en la mayoría de falsos positivos: el tratamiento con omeprazol, corticoides o AINES. El 32,6% de los pacientes con estos tratamientos tenían incrementos de CA72.4 frente a sólo un 5,6% de los casos sin tratamiento. Los niveles de CA72.4 pueden ser muy elevados en este tipo de pacientes alcanzando en un 2% de los casos niveles superiores a 80 U/mL y en algún caso esporádico hasta 1000 ng/mL. A nivel sérico se emplea principalmente en neoplasias gastrointestinales, aunque pueden detectarse incrementos en tumores mamarios, ováricos o pulmonares<sup>(78, 125, 157)</sup>.

## **11) Antígeno Prostático Específico (PSA).**

El PSA es una enzima perteneciente a las kalicreínas glandulares con un peso molecular de 33.000 d, sintetizada por la glándula prostática y secretada al líquido seminal donde tiene una función fluidificante asociada a su actividad enzimática<sup>(161)</sup>. En condiciones normales el PSA es sintetizado en forma de precursor, proPSA, en el retículo endoplásmico rugoso de las células epiteliales de la próstata. Tras la escisión de 17 aa el proPSA es secretado por exocitosis a la luz de los acinos y los ductos prostáticos. En el líquido seminal el PSA puede ser inactivado por la escisión de dos residuos de lisina, dando lugar a una isoforma que no produce complejos y que ha sido identificado como el PSA libre.

El PSA ha sido considerado como un MT específico de la próstata, si bien se ha podido demostrar la síntesis de esta proteína a concentraciones muy bajas por otras estructuras glandulares en tejido, principalmente neoplásico, pero también en quistes mamarios, leche o líquido amniótico<sup>(162-167)</sup>. Se consideran como normales las concentraciones de este antígeno

< 4 ng/mL, con algunas diferencias según el fabricante<sup>(168, 169)</sup>. Las principales causas de incremento en ausencia de neoplasia son la prostatitis y la hipertrofia benigna de próstata. Las concentraciones de PSA en las prostatitis pueden ser muy elevadas (10 veces valor basal), de ahí que se aconseje esperar a la resolución de la misma para determinar el PSA<sup>(170, 171)</sup>. También se detectan incrementos de PSA en el 25-50 % de los pacientes con HBP<sup>(172, 173)</sup> sobretodo en los pacientes con retención aguda de orina o infección urinaria<sup>(174)</sup>. Algunos tratamientos androgénicos empleados en el tratamiento de la HBP, como el inhibidor de la 5 alfa reductasa (FinasterideR) puede disminuir los niveles de PSA entre un 40 y 50%, sin afectar el cociente PSA libre/Total, efecto que permanece hasta seis meses después de finalizado el tratamiento<sup>(175, 176)</sup>. Otros tratamientos de esta patología como los bloqueantes alfa, no parecen tener influencia en los niveles de PSA<sup>(177)</sup>.

El PSA circula unido a proteínas inhibitoras de las proteasas (alfa-1 antiqumiotripsina, alfa-2-macroglobulina), permaneciendo en estado libre una pequeña fracción de PSA. El porcentaje de PSA libre, varía en función de la patología prostática, siendo menor en los pacientes con cáncer de próstata, que en los individuos normales o con patología benigna<sup>(178, 179)</sup>. No está clara la relación entre hepatopatía e incrementos de PSA, con resultados dispares<sup>(180, 181)</sup>. También hay dudas sobre la posible influencia de la hemodiálisis, con autores que consideran que aumenta la concentración de PSA libre<sup>(182)</sup>, otros que disminuye el PSA<sup>(183)</sup> mientras que otros indican que el uso de membranas de bajo flujo lo aumentan<sup>(184)</sup> y otros que indican que puede utilizarse tanto el PSA como su cociente siempre que las membranas de diálisis sean de bajo flujo<sup>(185)</sup>.

La concentración sérica de PSA se puede elevar por diversas manipulaciones de la glándula prostática como el masaje prostático, la biopsia, la cistoscopia o la resección transureteral<sup>(186-188)</sup>. No parece que el tacto rectal lo modifique, pero es aconsejable no realizarlo en los días previos a la determinación del MT<sup>(2, 188)</sup>. En el estudio anteriormente mencionado (tabla III), incluyendo 680 varones se detectaron incrementos moderados de este marcador en casi el 20% de los pacientes, en ocasiones

asociados a insuficiencia renal o hepática. La mayoría de estos pacientes estaban ingresados en el Hospital, algunos con sondaje, no siendo posible dilucidar la posible influencia de este punto en el resultado del MT.

El PSA se considera un MT específico de la próstata y es cierto que incrementos séricos del mismo, son exclusivos de esta neoplasia. No obstante se han descrito esporádicamente algún caso con incremento de PSA y otras neoplasias<sup>(189)</sup>. En nuestra experiencia (tabla VIII), tan sólo detectamos importantes incrementos de PSA en un paciente con neoplasia vesical que invadía el tejido prostático.

## **12) Antígeno asociado a los carcinomas escamosos (SCC).**

Kato y Torigoe<sup>(190)</sup> mediante fraccionamientos sucesivos de muestras de tumores de cérvix uterino aislaron un antígeno, denominado TA-4. Posteriormente, Kato y cols.<sup>(190)</sup>, mediante electroenfoque subdividieron este antígeno TA-4 en 14 subfracciones con un pm similar, siendo la fracción más neutra (PI 6.6) denominada SCC (antígeno asociado a los carcinomas escamosos).

Actualmente se dispone de un método inmunoradiométrico para la dosificación de este antígeno SCC, si bien se conoce que tiene reacción cruzada con las otras subfracciones del antígeno TA-4<sup>(190)</sup>. El SCC es una glicoproteína de 42.000 de pm, que pertenece a la familia de los inhibidores de las serinproteasas que puede detectarse inmunohistoquímicamente en el tejido escamoso de la vulva, exocérvix, pulmón, esófago y piel cuya expresión aumenta en la transformación maligna<sup>(194, 191-193)</sup>. Mediante técnicas de clonación genética se han identificado dos zonas en el cromosoma 18q21.3, denominadas SCCA1 y SCCA2 que codificarían el SCCA1 (fracciones neutras) o SCCA2 (acidicas) que pueden determinarse en suero<sup>(194, 195)</sup>. Los productos codificados por estos genes son idénticos en el 92% a nivel de aa pero tienen distinta especificidad en relación con las proteinasas: el SCCA1 es un inhibidor de las papain-like cistein proteasas (catepsinas L, S y K), mientras el SCCA2 inhibe las quimiotripsin-like serin proteasas, Catepsina G y la quimasa

(195-198). Estudios preliminares parecían indicar que las neoplasias escamosas tenían ambas fracciones, pero en el epitelio escamoso normal predominarían las formas neutras, mientras que en el suero de pacientes con neoplasia predominarían las formas ácidas<sup>(199, 200)</sup>. Nuestro grupo en un estudio reciente<sup>(201)</sup> no ha podido confirmar estos datos, observando que tanto el SCC total como ambas isoformas, daban resultados similares o con discretas diferencias, no obteniendo ninguna ventaja adicional.

La técnica habitual de determinación que teóricamente determina el SCC total, tiene como valores normales los inferiores a 2 ng/mL. Los principales falsos positivos se asocian a patología renal crónica y enfermedades dermatológicas<sup>(5-7, 11, 28, 74, 129, 202-205)</sup>. Nuestro grupo ha descrito incrementos de este antígeno en más del 50% de los pacientes con insuficiencia renal llegando hasta el 75% en los casos en hemodiálisis<sup>(5-7, 28)</sup>. En la [tabla III](#), se puede observar que en este estudio prospectivo, la casi totalidad de los 284 pacientes con insuficiencia renal estudiados, tenían incremento del SCC. Estos incrementos pueden ser muy elevados, hasta 30 veces el valor normal, igual que ocurre en pacientes con enfermedades dermatológicas sistémicas como el pénfigo, la psoriasis o eccemas<sup>(5-7, 28, 203-205)</sup>. Estos datos aconsejan que no se emplee este antígeno en estas dos patologías.

La hepatopatía también parece dar moderados incrementos de SCC ([tabla III](#)). Al excluir los casos con insuficiencia renal asociada o enfermedades dermatológicas, sólo se detectaron incrementos en 14 de los 210 pacientes (6,6%) con hepatopatías, en general inferiores a 4 ng/mL (especificidad 98,6%). No obstante 3 casos tenían niveles muy elevados, 2 de ellos con candidiasis asociada (16 y 35 ng/mL) y otro con enfermedad musculoesquelética asociada (10 ng/mL). Ferrer y cols<sup>206</sup> han descrito incrementos de SCC de hasta 5 veces el valor normal en pacientes con derrames de etiología no neoplásica o tuberculosa. En nuestra experiencia, 24 de los 258 (9,3%) pacientes con derrame tenían incremento de SCC, con un percentil 95 de 53,8 ng/mL, lo que confirmaría los datos anteriormente mencionados. Al excluir dentro de los pacientes

con derrames los casos con patología hepatorenal o cutánea, sólo 1 de los 69 pacientes estudiados tenía incremento de SCC (3,5 ng/mL). Excluyendo las patologías hepato-renaes y cutáneas, se detectaron incrementos moderados (< 5 ng/mL) de SCC en 11/516 (2,1%) pacientes: 1 candidiasis, 4 enfermedades pulmonares (2 infecciosas) 1 sepsis, 1 enfermedad de chron, 1 AVC, 2 autoinmunes y 1 digestiva. Resultados similares han publicado otros autores, con discretos incrementos en enfermedades ginecológicas benignas o pulmonares en general inferiores a 4 ng/mL <sup>(28, 77, 78, 88, 207-210)</sup>.

La principal utilidad del SCC es ayudar en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con neoplasias escamosas de diverso origen como exocérnix uterino, pulmón o cabeza y cuello. El SCC predomina en los carcinomas escamosos pero también se puede detectar, habitualmente a menores concentraciones en neoplasias no escamosas, como adenocarcinomas de pulmón o de páncreas <sup>(77, 78, 211, 212)</sup>.

### **13) Citoqueratinas.**

Las citoqueratinas pertenecen a una familia de proteínas que polimerizan entre sí, dando lugar a heterodímeros, posteriormente tetrámeros, que se asocian formando los filamentos intermedios que intervienen en la estabilidad de las células epiteliales y en múltiples cascadas de señales intracelulares. En la actualidad se conocen 54 genes que codifican queratinas humanas, que pueden ser subdivididas en dos grandes grupos: 28 de tipo I y 26 del tipo II. Las primeras (17 del epitelio escamoso y 11 del epitelio columnar simple) (K9-K10, K12-K28 y K31-K40) están constituidas por subunidades relativamente pequeñas (40-56 Kd) y ácidas, codificadas a partir de genes del cromosoma 17q21.2. Las tipo II (20 epitelio escamoso y 6 del epitelio columnar simple) (K1-K8 y K71-K86) están formadas por subunidades ligeramente mayores (53 y 67 Kd) y básicas, codificadas por genes del cromosoma 12q13.13 <sup>(213, 214)</sup>. Cada tejido epitelial tiene una combinación de citoqueratinas característica, que retiene la célula incluso tras la transformación maligna <sup>(215)</sup>. Así el epitelio escamoso tiene las citoqueratinas 1-6

y 9-17, mientras la 7-8 y 18-20 se hallan en el epitelio columnar simple. Algunos fragmentos de estas citoqueratinas son solubles en suero con una semivida de 10-15h y pueden ser detectados como agregados, mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Existen 3 MT asociados a las citoqueratinas más abundantes, el TPA, TPS y CYFRA 21-1. El antígeno polipeptídico tisular (TPA), descrito por Björklund <sup>(216)</sup> fué el primer MT conocido, y esta formado por una cadena simple con un peso molecular entre 22-23 kd y probablemente consiste en fragmentos proteolíticos de citoqueratinas 8, 18, y 19 <sup>(217, 218)</sup>. El TPA es producido durante la fase S tardía y fase G2 de la división celular y secretado al suero justo después de la mitosis. Su positividad se asocia a un rápido recambio celular, de ahí que esté elevado en enfermedades infecciosas y neoplasias <sup>(57)</sup>. Björklund también describió el TPS (Antígeno polipeptídico tisular específico), que detectaría las citoqueratinas 18 y 19. El CYFRA21.1 es un MT de bajo pm (3000 KDa), definido por dos anticuerpos monoclonales (BM 12.21 y KS 19.1) frente a la citoqueratina 19, la cual predomina en el tejido pulmonar. El CYFRA 21-1, TPA y TPS son MT generales que a diferencia de en tejido tienen poca especificidad en suero, elevándose en la mayoría de neoplasias epiteliales y mesenquimales <sup>(215, 219-226)</sup>. Por desgracia a nivel sérico también se hallan elevados en numerosas patologías benignas, agudas infecciosas (neumonías, tuberculosis, sepsis) o no (hepatitis, insuficiencia renal) que pueden cursar con incrementos de hasta 10 veces el valor normal y en enfermedades crónicas (cirrosis, colestasis, insuficiencia renal, enfermedad Crohn, etc.) o en la gestación, con incrementos mas moderados, <sup>(51, 64, 150, 227-232)</sup>. También pueden detectarse incrementos moderados en el 10-25% de los pacientes en seguimiento y sin enfermedad residual <sup>(233)</sup>. Asimismo, a pesar de que los 3 MT anteriormente descritos detectan citoqueratinas distintas, a nivel sérico su comportamiento es muy similar, con sensibilidades parejas. Las principales diferencias entre ellos es a nivel de especificidad, siendo el CYFRA el que presenta una menor porcentaje de falsos positivos <sup>(215, 234-236)</sup>. En la [tabla III](#) se puede observar que el 13,7% de nuestros pacientes tenían niveles anormales ( $>3,3$  ng/mL) de CYFRA 21-1. Las

enfermedades hepático-renales son de nuevo las principales causas de falsos positivos, que rara vez superan los 11 y 20 ng/mL, respectivamente <sup>(28, 77, 78, 230)</sup>. En este estudio también hemos observado que los derrames y las lesiones cutáneas pueden dar importantes incrementos de CYFRA 21-1, que rara vez superan los 7.5 ng/mL <sup>(28)</sup>. Excluyendo estas patologías, el CYFRA 21-1 se incrementa en el 7,9% de los pacientes (41/516), incluyendo múltiples patologías, 14 pulmonares (8 infecciosas), cardíacas, gastrointestinales, etc, aunque nunca superaron los 7.5 ng/mL. Las citoqueratinas son empleadas como MT principalmente en el cáncer broncopulmonar y en otras neoplasias donde no existe un MT específico <sup>(219-225, 230, 233, 234)</sup>.

#### **14) S-100.**

Las S-100 pertenecen a una familia de proteínas ácidas intracelulares, de bajo peso molecular y fijadoras del calcio, que fueron originalmente aisladas del cerebro bovino. Tienen estructura dimérica, formadas por monómeros de igual peso molecular cuyas formas más prevalentes son la A1( $\alpha$ ) y la B ( $\beta$ ). De la combinación de dichos monómeros se obtienen tanto homodímeros (S-100 $\alpha\alpha$ , S-100 $\beta\beta$ ) como heterodímeros (S-100 $\alpha\beta$ ). Las S-100 se hallan en el Sistema Nervioso Central, células gliales y de Schwann ( $\alpha\beta$ ), melanocitos, células de Langerhans, músculo esquelético, miocardio y tejido renal ( $\alpha\alpha$ ) <sup>(237)</sup>. Su función no ha sido bien definida, habiéndose implicado en la división celular, la diferenciación, así como en el mantenimiento del citoesqueleto intracelular en presencia de calcio <sup>(237)</sup>. Su presencia, sobretodo el homodímero S100B se ha asociado principalmente al melanoma maligno. El punto de corte de este MT en suero, puede variar entre los 0,10 y los 0,20  $\mu\text{g/L}$  según el método utilizado. Se han descrito incrementos de S-100 en líquido cefaloraquídeo tras la lesión del sistema nervioso, proponiendo a esta proteína como marcador para la monitorización de pacientes con lesión cerebral de diversa etiología <sup>(238-241)</sup>. A nivel sérico, su especificidad es elevada en el diagnóstico diferencial del melanoma de otras patologías cutáneas no neoplásicas, excluyendo lesiones cerebrales

anteriormente mencionadas<sup>(242)</sup>. La principal causa de falsos positivos de S-100, a veces notables alcanzando concentraciones hasta 20 veces el límite superior de la normalidad, es la insuficiencia renal, con valores anormales en alrededor del 50% de los pacientes<sup>(8)</sup>. También se detectan incrementos aunque mucho más moderados (habitualmente 3 o 4 veces el valor normal) en hepatopatías (63%), patología del sistema nervioso (10%) y en un 5% de tumores no melanocíticos, principalmente en casos con metástasis hepáticas<sup>(8)</sup>. También se han descrito pequeños incrementos en el 25% de las gestaciones (< 0,4 µg/L), sin una clara relación con el periodo de gestación<sup>(243)</sup>, algunas en enfermedades infecciosas<sup>(244)</sup> o pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, principalmente con daño cerebral<sup>(240)</sup>. La principal aplicación clínica de la S-100 es en el melanoma maligno, donde su concentración sérica se relaciona con el estadio tumoral, la supervivencia, pronóstico y respuesta al tratamiento<sup>(245)</sup>.

### **15) Melanoma Inhibitory Activity (MIA).**

El MIA es una proteína soluble de 11Kda, constituida por 131 aa, codificada por un gen localizado en el 19q13.32<sup>(246)</sup>. Su expresión está especialmente aumentada en las células de melanoma y en los condrocitos. Aunque su función no está del todo clara, se ha demostrado que ejerce un papel importante en la capacidad de diseminación celular, facilitando la liberación de las células de la matriz extracelular<sup>(247)</sup>. Se consideran como normales las concentraciones de MIA inferiores a 10-12 U/mL. Su especificidad parece inferior a la de la S-100, con incrementos en diversas patologías benignas, principalmente asociadas a insuficiencia renal y hepatopatías. También se observan concentraciones significativamente más altas en individuos jóvenes de menos de 17 años comparados con población adulta<sup>(247)</sup>. A nivel clínico, su principal aplicación es en el melanoma maligno, junto con la S-100<sup>(248-253)</sup>.

### **16) Cromogranina A (Cg A).**

Las Cromograninas/secretograninas son una familia constituida por la Cg A, B o secretogranina I, secretogranina II o Cg C, la

secretogranina III, IV y V<sup>(254, 255)</sup>. La CgA es una glicoproteína ácida soluble de 439 aa,(49kDa pm) presente en los gránulos secretores de los tejidos neuroendocrinos y codificada por un gen localizado en el cromosoma 14q32<sup>(256)</sup>. Está presente en las células neuroendocrinas y en las neuronas centrales o periféricas. Son sintetizadas como propéptidos, con un péptido señal (porción N-terminal) que las dirige desde el aparato de Golgi a los gránulos secretores donde son transformados en las formas activas y liberadas por estimulación<sup>(255-257)</sup>. Son proteínas acídicas, hidrofílicas, termorresistentes, con un alto contenido en ácido glutámico, con capacidad para unirse al calcio y otros cationes divalentes, dando lugar a cambios conformacionales<sup>(258)</sup>. Tienen múltiples parejas de aa básicos, principalmente en su porción C-terminal, donde pueden unirse péptidos bioactivos. La proporción de cada una de las Cgs varía según el tipo de célula, siendo la mayoritaria la Cg A en las células enterocromafines del estómago, mientras en la próstata predomina la Cg B<sup>(257, 259)</sup>. La médula adrenal es el lugar que sintetiza y almacena mayor cantidad de CgA. Se considera que la hipófisis contiene un 25% del total de CgA, el páncreas intestino delgado y estómago tendrían un 5% cada uno, mientras que el resto de glándulas endocrinas contendría menos del 1%<sup>(260, 261)</sup>. También ha sido detectada en las neuronas del cortex cerebral, hipocampo amígdala y cerebelo<sup>(262)</sup>.

Las graninas tienen funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. Se ha sugerido que las Cgs son importantes para la formación, función y regulación del contenido de los gránulos secretores<sup>(256)</sup>. También son precursores de diversos péptidos con actividad biológica. La proteólisis postraduccion de la CgA da lugar a fragmentos que son péptidos bioactivos como la pandreastatina, la vasostatina, la catestatina y la parastatina<sup>(256, 260)</sup>. Se considera que también facilitan la adhesión celular e intervienen en la proliferación de la célula neuroendocrina<sup>(256)</sup>. La función varía según la parte de la molécula, estando la porción N-terminal asociada a funciones vasodilatadoras, mientras las porciones central y C-terminal tienen funciones de inhibición de la liberación hormonal, de forma autocrina y paracrina.

La insuficiencia renal es la principal causa de incrementos de CgA, que puede alcanzar hasta 30 veces el valor normal, de ahí que no pueda utilizarse en pacientes con dicha patología <sup>(261, 263, 264)</sup>. Otras patologías asociadas a importantes incrementos de CgA son la gastritis y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones <sup>(265-270)</sup> o en los pacientes con cardiopatías, relacionándose con el grado de insuficiencia cardíaca <sup>(271-274)</sup>. La CgA puede presentar incrementos moderados en múltiples patologías benignas como algunas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso <sup>(275-278)</sup> la HBP <sup>(279, 280)</sup>, neumopatías <sup>(281)</sup>, hepatopatías <sup>(282)</sup>, enfermedades ginecológicas <sup>(283)</sup>, enfermedades inflamatorias intestinales, hipertensión <sup>(284)</sup> o adenomas pituitarios <sup>(285)</sup>.

La CgA tampoco es específica de tumores neuroendocrinos, habiéndose descrito incrementos importantes en otras neoplasias no-neuroendocrinas como el cáncer de próstata, páncreas o colon <sup>(254, 279, 280, 282, 286-291, 301)</sup>. Algunos autores han considerado que estos incrementos serían indicativos de áreas neuroendocrinas <sup>(254, 301)</sup> o de tumores muy indiferenciados <sup>(294, 292)</sup>. En los tumores prostáticos se ha sugerido que su positividad indica menor probabilidad de respuesta a la hormonoterapia <sup>(293-298)</sup>. Nuestro grupo ha encontrado importantes incrementos de CgA en tumores no neuroendocrinos, en una concentración tan elevada que hace pensar más en la inespecificidad del marcador en el diagnóstico diferencial que en la existencia de áreas neuroendocrinas en estos tumores.

Hay diversas técnicas para la determinación de Cg A, siendo las más sensibles teóricamente aquellas que determinan la molécula intacta <sup>(299,300)</sup>. No obstante, algunos tumores secretan sólo fragmentos de la molécula, siendo por tanto lo ideal que la técnica detecte, tanto la molécula entera como sus fragmentos. Nuestro grupo ha comparado recientemente 3 métodos de determinación de CgA con distintas metodologías, y anticuerpos observando que globalmente suministran una información similar, con una sensibilidad y especificidad comparable a los datos anteriormente descritos. De los tres procedimientos analizados, los que se basan en metodología IRMA y ELISA fueron los que presentaron una mayor capacidad diagnóstica para neoplasia

neuroendocrina comparado con el basado en RIA <sup>(264)</sup>.

La Cg más abundante es la A, que es la más empleada como MT en tumores neuroendocrinos, pero hay tumores que secretan más otras Cgs e incluso que no secretan Cg A <sup>(256, 267, 301-304)</sup>. Se han descrito sensibilidades que oscilan entre el 50 y 100%, algo más sensible en los tumores funcionantes (80-100%) que en los no funcionantes (50-70%) <sup>(261, 301, 302, 305, 306)</sup>. A pesar de ello, los datos anteriormente descritos indican que su utilidad diagnóstica es escasa siendo su principal aplicación en el seguimiento de los tumores neuroendocrinos.

### **17) HER-2/neu.**

La oncoproteína más estudiada ha sido el HER-2/neu o erbB-2/neu <sup>(307)</sup>. El HER-2 es un oncogen localizado en el cromosoma 17 que codifica una proteína transmembrana que pertenece a la familia del Receptor de crecimiento epidérmico (EGFR). Este oncogen está sobreexpresado en el 15-30% de los carcinomas mamarios pero no en tejido mamario fetal o adulto normal. La proteína codificada por este oncogen, del mismo nombre, contiene 3 porciones, una intracelular, otra transmembrana y una porción externa que es una glicoproteína de 97-115 Kda. Esa última porción puede ser determinada en suero <sup>(308, 309)</sup>. HER-2/neu en suero es una proteína muy específica (niveles normales < 15 ng/mL) que rara vez se observa en patología benigna, excluyendo pequeños incrementos que pueden detectarse en pacientes con cirrosis o hepatopatías severas <sup>(310-314, 316)</sup>. Asimismo, a nivel sérico se halla principalmente en pacientes con cáncer de mama. Tan sólo pueden detectarse pequeños incrementos en cáncer de próstata o adenocarcinomas pulmonares o neoplasias con metástasis hepáticas <sup>(315-318)</sup>.

La principal utilidad del HER-2/neu es como ayuda en el diagnóstico, seguimiento y como factor predictivo de respuesta de los carcinomas mamarios <sup>(319-321)</sup>.

### **18) Calcitonina.**

La calcitonina (CT) madura es un polipéptido de 32 aa con un puente disulfuro y una amida prolfínica, que es el resultado de

una modificación postraduccional de un precursor de más de 141 aa (preprocalcitonina) dentro de las células C parafoliculares. También pueden sintetizar CT, otras células neuroendocrinas, aunque a menor concentración. Los métodos de determinación actuales son específicos en la detección de la forma de CT madura. Los valores normales de CT difieren según el método, siendo en general inferiores a 10 pg/mL (ng/L) en controles normales sanos (menores en mujeres que en varones) y en el 90% de los pacientes con otra disfunción tiroidea que no sea el cáncer medular de tiroides (CMT) <sup>(322)</sup>. La aparición de ensayos más sensibles hará que posiblemente sea necesario redefinir este valor. Se pueden detectar incrementos de CT en enfermedades tiroideas autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves) <sup>(323, 324)</sup>. Entre las enfermedades no tiroideas se incluyen insuficiencia renal severa, hipercalcemia e hipergastrinemia. También se han observado incrementos de CT en enfermedades inflamatorias agudas de pulmón y otras formas locales o generales de sepsis. Estudios que utilizaron un antisuero específico contra Pro-Calcitonina (ProCT), CT y katalcalcina, junto con HPLC y filtración con gel, demostraron que los pacientes con un elevado nivel de CT asociado a enfermedad no tiroidea mostraban un notable aumento en sus niveles séricos de ProCT. Se pueden observar también incrementos de CT en varios tumores neuroendocrinos, como el cáncer de pulmón de células pequeñas. Sin embargo en estos pacientes se observa sólo un discreto incremento o ninguno en los niveles de CT después de la prueba de estimulación con pentagastrina, cosa que no ocurre en algunos casos de pacientes con hiperplasia de células C que presentan algunos pacientes con tiroiditis linfocítica y con cáncer diferenciado de tiroides.

La principal utilidad de la CT es en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con CMT <sup>(322, 324, 325)</sup>.

## **19) Tiroglobulina (TG).**

Es una glicoproteína homodimérica de elevado pm (660000 d) que es la proteína predominante en el tiroides (75% del total de

proteínas). Su síntesis es específica del tirocito y constituye la matriz protéica donde se produce la síntesis de hormonas tiroideas, además, almacena el 80% del yodo del organismo. Es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso, para posteriormente madurar en el aparato de Golgi. Mediante vesículas de secreción es transportada a la membrana apical y se excreta por exocitosis al lumen folicular, para a continuación, en la interfase membrana coloide, producirse la yodación de sus residuos tirosina. Tras su proteólisis, formará monoyodotirosina y diyodotirosina que una vez acopladas formarán T4 y T3 almacenándose finalmente en el coloide.

Sus niveles séricos dependen de 3 factores: La masa de tejido tiroideo diferenciado, la presencia de inflamación o lesión de la glándula tiroidea que provoque liberación y el grado de estimulación del receptor de TSH a través de tirotropina (TSH), gonadotropina coriónica humana (HCG) o anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb). Una elevación de la TG sérica es un indicador no específico de disfunción tiroidea, y en la mayoría de las ocasiones de causa benigna. Las concentraciones son muy elevadas en sangre del cordón y en recién nacidos, disminuyendo progresivamente antes de la edad adulta <sup>(326)</sup>. Pueden detectarse incrementos en el tercer trimestre del embarazo, en la enfermedad de Graves y la tiroiditis subaguda, el adenoma tóxico y las infiltraciones del tiroides por otros tumores <sup>(327, 328)</sup>. El hábito tabáquico es un factor asociado con bocio y valores elevados de TG sérica <sup>(329)</sup>.

La TG se utiliza principalmente como MT en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT). La principal utilidad de la TG es después de la cirugía, relacionándose los cambios en su concentración con la presencia de masa tumoral residual. La determinación de TG sérica es técnicamente difícil. En la actualidad los radioinmunoensayos están siendo desplazado por los ensayos inmunométricos, aunque estos últimos, suelen ser más susceptibles a interferencias por autoanticuerpos antitiroglobulina (TgAb), provocando una subestimación de los niveles de TG sérica, pudiendo estas interferencias variar según se trate de inmunoensayos competitivos <sup>(330)</sup> o no competitivos <sup>(331)</sup>. Por ello en el seguimiento de un carcinoma

papilar de tiroides deber realizarse tanto la determinación de la tiroglobulina como de los TgAb<sup>(332)</sup>. La utilidad de la determinación de los TgAb junto con la TG es doble, por un lado para evitar infravalorar un resultado de TG con TgAb elevados y por el otro por su utilidad como marcador tumoral sustitutivo en pacientes con CDT y TgAb elevado, ya que en estos pacientes los valores de TG pueden encontrarse falsamente bajos. Generalmente los pacientes con CDT y que presentaron niveles de TgAb elevados se convierten en TgAb negativos entre el primer y cuarto año de estar libres de enfermedad. Por el contrario, los pacientes con enfermedad persistente después del tratamiento mantienen concentraciones detectables de TgAb. De hecho un aumento en la concentración de TgAb es a menudo el primer indicio de recidiva en esos pacientes. A pesar de los esfuerzos para conseguir una homogeneidad de los resultados en función del método, existen marcadas diferencias entre ellos, por este motivo se recomienda la estandarización frente a la preparación de referencia CRM-457 y que presenten una sensibilidad funcional adecuada (< 1 ng/mL). Los rangos de referencia para TG se deberían determinar para cada zona geográfica, ya que están influenciados por la ingesta de yoduros, considerándose, de 3 a 40 ng/mL, el intervalo de referencia para una población eutiroidea con ingesta adecuada de yodo y con TgAb negativos. Pudiendo presentar valores moderadamente más elevados la población con déficit de yodo. En pacientes a los que se ha practicado una lobectomía tiroidea, se esperan valores inferiores a los 10 ng/mL e inferior a 2 ng/mL a los que se les ha realizado una tiroidectomía casi total, siempre y cuando la cirugía haya sido un éxito y la concentración de TSH se mantenga por debajo de 0,1 mUI/L<sup>(325)</sup>.

## **20) Citoquinas.**

Las citoquinas son sustancias altamente pleiotrópicas, que actúan sinérgicamente y que son producidas por una gran variedad de células, incluyendo las células cáncerosas. La implicación de las citoquinas en el proceso neoplásico es doble, puesto que ellas y sus receptores son producidas tanto por el

sistema inmune como por las propias células neoplásicas <sup>(333, 334)</sup>. Las células malignas son capaces de producir numerosas citoquinas de un modo autocrino o paracrino, para favorecer el crecimiento de las células tumorales. A la vez, algunas de estas citoquinas (principalmente el TNF o la Interleucina 6) van a ser responsables de la caquexia o de la respuesta inflamatoria inespecífica que se observa en los pacientes con cáncer. Probablemente la capacidad de producción de citoquinas por parte de la célula tumoral sea un epifenómeno derivado de las múltiples mutaciones que acontecen en la célula neoplásica. Igualmente la célula neoplásica es capaz de producir diversos receptores solubles de citoquinas, como los de la IL-2 o los receptores del TNF, p55 o p75. Estos receptores solubles podrán antagonizar la acción de las correspondientes citoquinas producidas por el sistema inmune, bloqueando por tanto la acción citotóxica de los linfocitos T. Igualmente, las citoquinas juegan un papel destacado en el proceso de inflamación crónica que, como han señalado Balkwill y Mantovani <sup>(335)</sup>, se relacionaría con el desarrollo de un cáncer. En este sentido se ha descrito que una mayor producción de citocinas proinflamatorias estaría relacionado con una predisposición para desarrollar un cáncer y con una mayor agresividad del tumor <sup>(336-338)</sup>. En los últimos años diversos grupos han destacado el valor de las citoquinas como MT <sup>(339)</sup>, relacionando la concentración sérica de estas citoquinas con el estadio de la enfermedad. Estos estudios indican que las citoquinas proporcionan su mayor utilidad como MT en el pronóstico de la enfermedad, así como en la monitorización terapéutica.

## **Control de calidad. Requerimientos básicos en la utilización de marcadores tumorales.**

La calidad es fundamental en el laboratorio clínico, pero tiene especial relevancia en el estudio de los MT, donde un resultado puede crear ansiedad, modificar la esperanza de vida, o modificar la pauta de tratamiento administrado a un paciente <sup>(340, 341)</sup>.

### **Requerimientos preanalíticos**

La mayoría de MT no tiene requerimientos críticos especiales, pero en algunas ocasiones el no tener en cuenta los mismos puede dar lugar a malas interpretaciones. Rara vez es necesario un régimen o condiciones previas del paciente para la extracción, como ocurre con el 5 hidroxindolacético. Para algunos analitos el tipo de muestra (plasma o suero), el transporte y almacenamiento puede ser importante como es el caso de las citoquinas, cuya liberación por parte de los elementos formes de la sangre hace aconsejable la utilización de plasma y su rápida separación. El PSA (sobre todo el PSA libre) o la NSE requieren la separación del suero antes de tres horas y la conservación del mismo a 4 °C para almacenamientos cortos y a más de -30°C para períodos más prolongados <sup>(2, 4, 342, 343)</sup>.

Muchos de los problemas en la interpretación de los resultados de MT pueden evitarse si existe una buena comunicación con el clínico (protocolos, guías diagnósticas, comités), evitando hacer la determinación en condiciones que pueden provocar malas interpretaciones de los resultados. Un ejemplo sería evitar solicitar la determinación en pacientes con patología benigna (insuficiencia renal, hepatopatía tóxica, etc.) que dificultaran la interpretación y que deberían ser solicitados una vez el problema esté solventado o en algunos casos no solicitarlo ya que no se puede dar información de dicho analito en dicho paciente. Se han descrito pequeños incrementos de CA125 durante la menstruación, de ahí que deba evitarse la obtención de la muestra durante dicho período, sobre todo en los casos que

queramos discriminar pequeños incrementos como es el caso de su utilización en el diagnóstico precoz. Debemos evitar también la solicitud cuando se hayan realizado maniobras que puedan liberar el MT como ocurre con el PSA y la manipulación prostática (biopsia, cateterismo, tacto rectal)<sup>(2, 4, 186-188)</sup>. Debemos tener también en cuenta la vida media del MT ya que pueden malinterpretarse los resultados. Por ejemplo, la determinación postoperatoria de CA125 no debe ser antes de 10-15 días después de una intervención quirúrgica porque podemos detectar incrementos asociados al trauma peritoneal<sup>(4)</sup>. La aplicación de tratamientos puede provocar liberación del MT que puede ser malinterpretado, (spiking) aconsejándose el estudio de los mismos, como mínimo quince días después de la aplicación de la quimioterapia o radioterapia<sup>(344, 345)</sup>.

### **Requerimientos analíticos**

Los requerimientos analíticos de los MT son similares a los empleados en otras técnicas del laboratorio, usando tanto controles externos como internos para asegurar la calidad de los resultados<sup>(341)</sup>. Es deseable el empleo de metodologías con un coeficiente de variación intra-ensayo inferior al 5% e inter-ensayo inferior al 10%<sup>(341, 346)</sup>. Asimismo es importante utilizar los métodos de control de calidad habituales como las gráficas de Levey-Jennings o Yeuden, para valorar la evolución de los controles. Debemos utilizar controles séricos que nos permitan asegurar el intervalo de resultados del método, siendo importante que incluyan zonas de normalidad y decisión. El control evolutivo de los MT es importante en la valoración de la terapia, de ahí que las diluciones deban ser lo más exactas y reproducibles por las implicaciones que tienen. Asimismo es aconsejable comprobar periódicamente la estabilidad de los resultados a lo largo del tiempo, debiendo repetir algunas muestras antiguas. En analitos donde las decisiones se basan en la detección de mínimas concentraciones como es el caso de la  $\beta$ -HCG o la AFP (cáncer de testículo) es importante evaluar periódicamente la sensibilidad y reproducibilidad del test en zonas bajas, empleando sueros exentos de dicho MT.

El laboratorio tiene que tener presente también las posibilidades de error del método como por ejemplo el efecto Gancho, principalmente en técnicas que utilicen el mismo anticuerpo para captura y detección. El principal método de detección del efecto Gancho, es la determinación seriada que nos hará sospechar de su existencia. En los casos en que se sospeche el efecto Gancho, repetir la muestra a dos diluciones distintas <sup>(341)</sup> o, emplear un método de mayor intervalo. Otros problemas que podemos encontrar son el arrastre, que debe ser evaluado periódicamente o la interferencia con anticuerpos humanos frente anticuerpos de ratón (HAMA), que debe prevenirse y excluirse en pacientes que reciban tratamientos con anticuerpos monoclonales murinos o éstos se empleen con criterios diagnósticos <sup>(347)</sup>. El problema de las interferencias cada vez es más importante, debiendo tenerlo presente ante resultados sorprendentes o ilógicos, siendo posible con todos los MT, pero mucho más frecuente con los antígenos mucínicos, en especial el CA19.9. Ante la duda de una posible interferencia, es conveniente repetir el resultado en sucesivas diluciones o el tratamiento de la muestra con Polietilenglicol para comprobar la recuperación <sup>(2, 4, 12, 16, 348)</sup>. En muestras que no cumplan la dilución o cuya recuperación sea baja, debemos sospechar la existencia de interferencia y comunicarlo al clínico. También debemos buscar errores del método como puede ser la falta de reproducibilidad en resultados bajos o altos (PSA,  $\beta$ -HCG).

### **Requisitos post-analíticos**

La mayoría de MT pueden ser estudiados empleando métodos automáticos, que pueden liberar tiempo para valorar mejor el resultado en el contexto del paciente. El soporte en la información de los resultados de MT es fundamental para realizar nuestro trabajo correctamente. Es conveniente informar al solicitante, siempre que sea posible, nuestra interpretación, con la información disponible. Hemos visto anteriormente que muchos MT tienen discretos incrementos en diversas patologías benignas. El indicar en un resultado que un incremento discreto de un MT puede ser debido a una insuficiencia renal o a una

hepatopatía, informar que un resultado de CA19.9 de 500 U/mL puede ser debido a la presencia de ictericia, etc. puede disminuir notablemente la ansiedad y pruebas complementarias generadas por un resultado anormal desde el punto de vista técnico, pero normal en el contexto del paciente. Evidentemente, esta información exige disponer de datos del paciente, de los cuales no siempre disponemos. De ahí la importancia del trabajo en equipo con los demás especialistas o el médico solicitante, de disponer de alguna información del paciente, de tener protocolos conjuntos o de disponer de un control evolutivo <sup>(1, 2, 4, 341)</sup>. Un paciente con niveles de un MT discretamente elevados pero constantes, en ausencia de tratamiento específico, debe ser considerado como un falso positivo y no generar preocupación. Hay que distinguir el falso positivo del positivo verdadero. En nuestro medio se realizan múltiples exploraciones complementarias, visitas, etc., por incremento de MT, que no son tales, ya que los niveles al ser constantes, son normales en el paciente. Mas del 40% de los comentarios que incluimos diariamente en la interpretación de los resultados de MT son para indicar que pueden ser falsos positivos. En resumen, un resultado correcto es aquél que no sólo es técnicamente correcto, sino que es interpretado de manera correcta. Para ello es importante dar nuestra opinión a través de comentarios de los resultados, teléfonos de consulta o participación en Comités de Tumores.

En la valoración de los resultados hay que tener en cuenta los criterios evolutivos, considerando modificación los incrementos o decrementos del MT superiores al 25% en el intervalo patológico. En los resultados dentro del intervalo normal, sólo deben valorarse las modificaciones importantes, teniendo en cuenta que la variabilidad biológica puede ser elevada (>100%), según el MT y el intervalo del resultado <sup>(349-351)</sup>. El EGTM ha referido que la variabilidad biológica del PSA en varones mayores de 50 años es de aproximadamente el 20% <sup>(351)</sup>.

Actualmente existen numerosos procedimientos para la determinación de MT, procedentes de distintas casas comerciales. Muchas de ellas utilizan anticuerpos obtenidos de fuentes comunes, existiendo la falsa confianza de que los

resultados son equivalentes<sup>(14, 352)</sup>. Por desgracia, la experiencia demuestra que la repetición de una misma muestra por métodos distintos puede dar importantes variaciones que si no se tienen en cuenta pueden hacer que el clínico tome una decisión inadecuada<sup>(14, 15, 353)</sup>. Por eso el EGTM recomienda incluir el nombre de la técnica utilizada y el fabricante en los resultados<sup>(4, 352)</sup>. Ante un cambio de método no sólo es importante considerar el cambio porcentual (incremento o decremento) global, sino estudiarlo por zonas, incluyendo una de ellas la normalidad y las principales áreas de decisión. También parece adecuado el empleo de ambas metodologías durante un tiempo o el ensayo de la muestra anterior por el procedimiento nuevo cuando evaluemos un nuevo resultado. Todo cambio de método debería ser indicado en la hoja de resultados durante un periodo de al menos 6 meses.

## Utilidad clínica de los MT

A continuación se detallan las principales aplicaciones de los MT, en los principales tumores en los que son utilizables.

### **Tumores trofoblásticos gestacionales.**

La enfermedad trofoblástica gestacional es infrecuente, se presenta en uno de cada 500 a 2000 embarazos, siendo más frecuente en los países asiáticos que en Europa y Norteamérica. Comprende una serie de alteraciones que abarca desde situaciones pre-malignas, como la mola hidatiforme hasta su evolución a neoplasias conocidas de forma genérica como neoplasia trofoblástica gestacional en la que se incluye la mola invasiva, el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico de placenta. La mola hidatiforme es un trastorno de las vellosidades coriales placentarias, que puede ser completa (75-80% de los casos) si presenta un cariotipo diploide androgénico, caracterizándose por presentar un ovocito vacío, o la mola hidatiforme parcial o incompleta (20-25% de los casos) que se caracteriza por la presencia de feto, ya sea viable o no, presentando un cariotipo triploide debido a la fertilización del ovocito por dos espermatozoides. De estos datos puede comprenderse que la enfermedad trofoblástica puede aparecer como tal (huevo abortivo), como un aborto espontáneo o tras una gestación a término. Mientras la mola hidatiforme tiene tendencia a la regresión espontánea (80% de las completas y 95% de las parciales) y no da lugar a metástasis, el coriocarcinoma se comporta como un tumor maligno, rara vez regresa espontáneamente y se extiende localmente (pelvis, vagina, etc.) y a distancia. Actualmente, el 95% de estas pacientes se curan gracias a dos factores: la existencia de una quimioterapia eficaz y la existencia de un MT ideal, la  $\beta$ -HCG. La aplicación clínica de la  $\beta$ -HCG en los tumores trofoblásticos<sup>(354)</sup> es:

#### 1)DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la enfermedad trofoblástica gestacional se basa en dos pilares: el estudio ecográfico y la concentración de HCG.

Niveles de HCG superiores a dos múltiplos de la mediana a la edad gestacional correspondiente, deben hacer sospechar la existencia de una mola hidatiforme <sup>(355)</sup>. Son criterios diagnósticos de neoplasia trofoblástica gestacional: la observación de tres incrementos de HCG superiores al 10% de forma consecutiva tras 2 semanas de un embarazo a término, o su estabilización en tres controles sucesivos a lo largo de las tres semanas posteriores, o la detección de niveles elevados de HCG más allá de los 6 meses de la evacuación del tejido molar.

#### 2) EVOLUCIÓN.

Los controles de  $\beta$ -HCG en una paciente con mola hidatiforme, deben realizarse semanalmente hasta su normalización, bisemanal durante 3 meses y mensualmente hasta los dos años.

#### 3) NECESIDAD DE TRATAMIENTO.

La persistencia de niveles muy elevados a las 4 semanas post-evacuación, el incremento de los mismos o la persistencia de niveles detectables más allá de las 8 semanas post-evacuación, indica persistencia del tejido molar y la necesidad de iniciar tratamiento quimioterápico <sup>(356, 357)</sup>.

#### 4) EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO.

La  $\beta$ -HCG como otros MT refleja la evolución del tumor. Su control seriado permite conocer la eficacia terapéutica, disminuyendo en los casos con respuesta. La persistencia de niveles de  $\beta$ -HCG o su incremento indica resistencia al tratamiento y la necesidad de cambiar la pauta quimioterápica.

#### 5) DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

A la paciente se le aplica el tratamiento quimioterápico hasta pasadas 6 semanas de la normalización de los niveles de HCG y en los casos de pacientes con peor pronóstico (metástasis hepáticas o cerebrales) se les continúa el tratamiento hasta pasadas 8 semanas de la normalización de  $\beta$ -HCG. Las pacientes con negatividad de la hormona durante un año, se consideran clínicamente curadas, aunque el seguimiento debe realizarse con la  $\beta$ -HCG al menos durante dos años, si bien hay grupos que

consideran que debe hacerse controles de por vida <sup>(352, 354, 356, 357)</sup>.

### **Carcinomas epiteliales de ovario.**

El cáncer de ovario es el noveno tumor en incidencia en mujeres pero el cuarto en relación a mortalidad, por ser silente, asintomático en estadios iniciales <sup>(358)</sup>. La incidencia mundial anual se sitúa alrededor de 204.499 casos/año con una mortalidad de 124.860 pacientes/año. La supervivencia va unida al estadio, siendo del 70-90% en estadios iniciales y del 11-20% en estadios IV. Por desgracia más del 60% de los cánceres de ovario se diagnostican en estadios avanzados, demostrando la necesidad de realizar un diagnóstico temprano. El 80-90% de estas neoplasias se originan a partir del estrato seroso mesotelial de las gónadas o de las estructuras derivadas de los conductos de Müller como la parte distal de las trompas de Falopio o del peritoneo. La Organización Mundial de la Salud reconoce principalmente 6 tipos histológicos: serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, transicionales y de células escamosas <sup>(358)</sup>. De estos tipos histológicos, el adenocarcinoma seroso es el más frecuente. Cada uno de ellos pueden subdividirse en 3 categorías: benignos, malignos e intermedios o de bajo potencial maligno, en base a su pronóstico <sup>(358)</sup>. La cirugía es el tratamiento de elección siendo el objetivo la extirpación de todo el tumor (estadios I y II) o la cirugía citoreductiva y la combinación de fármacos quimioterapéuticos <sup>(358, 359)</sup>. La supervivencia de las pacientes con estadios avanzados está relacionada con la cantidad residual del tumor que haya podido quedar tras la cirugía <sup>(358-360)</sup>.

El MT de elección es el CA125 cuya sensibilidad se relaciona tanto con el estadio, (I 50-70%, II 70-90% III y IV >90%), como con el tipo histológico, presentando su máxima sensibilidad en los carcinomas serosos <sup>(4, 56, 59, 80, 361, 362)</sup>. Debido a su escasa sensibilidad en estadios iniciales se han estudiado otros MT como complemento al CA125, como el inhibidor de la tripsina asociada a tumor (TATI), CA19.9, CA72.4, inhibina, citoqueratinas, CASA, CA15.3 o OVX1, si bien sus ventajas no son claras ya que si bien aumentan la sensibilidad, pierden en especificidad <sup>(57, 361)</sup>.

<sup>363-371</sup>). A pesar de ello, el MT más prometedor hoy es el HE-4. Moore y cols.<sup>101</sup> evaluaron diversos MT (CA125, SMRP, HE4, Activita, Inhibina, Osteopontina, EGFR (Epidermal Growth Factor) y ERBB2(Her2) en 233 pacientes con masa pélvica, incluyendo 67 neoplasias ováricas invasivas y 166 pacientes con masas ováricas benignas. La mayor sensibilidad para una especificidad del 95%, se obtuvo con el HE-4 (72,9%) y la mejor combinación con este MT y el CA125 (sensibilidad 76,4%). Los demás MT no aportaban información adicional a la obtenida con esta combinación.

Las principales aplicaciones del CA125 son:

#### 1) DESPISTAJE DEL CARCINOMA OVÁRICO.

Diversos métodos de imagen, en especial la ultrasonografía y Doppler color se utilizan para el diagnóstico precoz, con una sensibilidad diagnóstica notable, pero con un coste/beneficio elevado. Por ello se ha sugerido el empleo del CA125 para el despistaje de este tumor. Einhorn y cols.<sup>372</sup> estudiaron prospectivamente un grupo de 5500 mujeres sanas de más de 40 años, determinando el CA125 cada 4 meses y la ecografía semestralmente. Detectaron incrementos en un 2% de las mujeres, entre las cuales había 6 neoplasias ováricas, 4 de ellas en estadios iniciales. Por desgracia en 3 pacientes se detectó un cáncer de ovario con negatividad del CA125. Con objeto de disminuir el porcentaje de falsos positivos e incrementar la sensibilidad se han empleado diversas estrategias incluyendo el CA125 y ecografía: elaboración de algoritmos expresando los niveles de CA125 con relación a la edad y al riesgo de la paciente; realizar un estudio secuencial de los niveles de CA125 o recomendar el empleo de esta prueba sólo en mujeres postmenopáusicas<sup>(369)</sup>. Jacobs y cols.<sup>(370, 371)</sup> en diversos estudios incluyendo más de 100.000 mujeres posmenopáusicas en las que se realizó el estudio secuencial de CA125 y ecografía abdominal detectó 16 cánceres de ovario, la mayoría en estadios iniciales. La especificidad fue del 99,8% con una valor predictivo positivo del 20,7%. Para incrementar la sensibilidad Skates y cols.<sup>369</sup> determinó de manera secuencial el CA125 empleando un algoritmo basado en el teorema de Bayes para valorar el

incremento evolutivo de MT, en 8.688 mujeres postmenopáusicas, obteniendo una especificidad del 99,9%, una sensibilidad del 83% y un valor predictivo positivo del 16%. Los estudios anteriores indican los problemas del empleo del CA125 para el diagnóstico precoz. A nivel de sensibilidad, no son capaces de detectar todas las neoplasias ováricas. A nivel de especificidad deben realizarse sólo en mujeres posmenopáusicas por los elevados porcentajes de falsos positivos en premenopáusicas, no son específicas de cáncer de ovario (detectan otros tumores) y tienen un valor predictivo bajo y su eficacia es baja, debido principalmente a la escasa prevalencia de este tumor<sup>(373)</sup>. La mayoría de guías clínicas no aconsejan el empleo del CA125 para esta finalidad<sup>(59, 61, 80, 358, 374)</sup> si bien el National Institute of Health (USA) ha estudiado 74.000 mujeres mediante CA125 y ultrasonografía y en los resultados preliminares aconseja el empleo de ambos anualmente en pacientes con alto riesgo de cáncer hereditario (antecedentes de cáncer de ovario o mama, mutaciones genes BRCA-1, BRCA-2)<sup>(59)</sup>. Al emplearlo en una población de riesgo, incrementan la prevalencia del tumor lo que implica mejorar el coste/eficacia del procedimiento. Este criterio también es aceptado por la NACB y la EGTM. La ESMO considera los resultados como prometedores pero no suficientes para aconsejarlo como gold estándar<sup>(358)</sup>. Pocos estudios se han realizado con otros MT, en especial el HE4, que ha sido descrito recientemente. A pesar de ello, los escasos datos son esperanzadores ya que Anderson y cols<sup>(375)</sup> han demostrado el incremento progresivo de CA125 y el HE4 entre 1 y 3 años previos al diagnóstico de cáncer de ovario.

## 2) DIAGNÓSTICO.

Diagnóstico diferencial de Masas Abdominales. La mayoría de neoplasias ováricas suelen presentarse con pocos síntomas y en general clínicamente como una masa abdominal. Rustin y cols.<sup>(376)</sup> en un estudio multicéntrico prospectivo de 228 mujeres postmenopáusicas con masas pélvicas obtuvo una eficacia diagnóstica del 77% con el CA125 ( $>35$  U/mL) o ecografía transvaginal y 76% con el examen pélvico. Otros estudios han obtenido resultados similares en mujeres postmenopáusicas

empleando como nivel de sospecha un nivel sérico de CA125 por encima de las 65 U/mL <sup>(4, 56, 57, 59, 61, 63, 360, 376, 377)</sup>. En mujeres premenopáusicas, la especificidad de esta prueba es sensiblemente inferior debido principalmente a los falsos positivos de la endometriosis <sup>(56, 69, 81, 378)</sup>. En el Reino Unido emplean el RMI (índice de riesgo de cáncer) que se calcula como producto de la concentración de CA125 por el estado funcional ovárico (1 premenopáusica, 3 posmenopáusica), multiplicado por el índice de la ecografía (se valora entre 0 y 3). En general se envía al especialista en oncología ginecológica si el índice es superior a 200-250. Empleando este índice de riesgo se obtienen sensibilidades que oscilan entre 71-78% con especificidades entre 75-94% <sup>(4)</sup>. La mayoría de guías clínicas consideran que el CA125 es útil en el diagnóstico diferencial de masas abdominales, en mujeres premenopáusicas <sup>(4, 59, 61, 80, 358, 360)</sup>. Otros estudios han demostrado resultados similares de ahí que el American College of Obstetricians and Gynecologists sugiere el uso del CA125 en las pacientes con masas pélvicas, considerando de riesgo las mujeres posmenopáusicas con valores del MT >35 U/mL o las premenopáusicas con niveles de CA125 (>200 U/mL) <sup>(379)</sup>. No obstante, remarcan la posibilidad de aparición de falsos positivos.

Para mejorar los resultados se ha empleado paneles de MT. Fritsche y Bast <sup>(82)</sup> han empleado CA125, CA72.4, CA15.3 y ácido siálico asociado a los lípidos (LASA) encontrando que aumenta la especificidad (87,5% frente a 68,4%) con una sensibilidad similar (79% frente a 82,4%) al uso sólo del CA125. Moore y cols. <sup>(102, 380)</sup> evaluaron la combinación de CA125 y HE4 en pacientes con masas abdominales. Para obtener la máxima eficacia han propuesto un algoritmo utilizando HE4 y CA125. Este algoritmo denominado ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) basado en un análisis de regresión logística en mujeres premenopáusicas (Predictive index (PI):  $-12 + 2.38 * \text{LN}(\text{HE4}) + 0.0626 * \text{LN}(\text{CA125})$ ) y postmenopáusicas (Predictive index (PI):  $-8.09 + 1.04 * \text{LN}(\text{HE4}) + 0.732 * \text{LN}(\text{CA125})$ ). Para detectar la mayoría de las neoplasias ováricas decide adoptar como riesgo unos índices con una especificidad del 75%: PI igual o superior al 13,1 y 27,7 para mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas

respectivamente <sup>(380, 381)</sup>. En un primer estudio evaluando 531 pacientes con 352 tumores benignos, 129 cánceres ováricos, 22 tumores de bajo potencial maligno, 6 tumores ováricos no epiteliales y 22 cánceres no ováricos, obtuvo una especificidad del ROMA del 75% y una sensibilidad del 92,3% en el grupo total y del 76,5% en las neoplasias en mujeres premenopáusicas <sup>(380)</sup>. Esta elevada sensibilidad podría sugerir el empleo de esta combinación no sólo en el diagnóstico de masas abdominales sino también como despistaje de este tumor. Nuestro grupo <sup>99</sup> ha evaluado los 3 parámetros, HE4, CA125 y ROMA como se muestra en la [Tabla IV](#). Valores anormales de HE4 (>150 pg/mL), CA125 y ROMA fueron detectados en el 1,1%, 13,6% y 25,8% de las mujeres sanas y en el 1,1%, 30,2% y 12,3% de las pacientes con patología benigna, respectivamente. La sensibilidad fue ligeramente superior con el CA125 que con el HE4. El ROMA presentó una mayor eficacia que los dos MT individualmente. Es interesante señalar que el HE4 presentó mayor sensibilidad en estadios I-II que el CA125 (73,7% y 57,9%, respectivamente), siendo al revés en estadios avanzados.

A pesar de la mayor eficacia global del ROMA, su uso en rutina plantea diversos problemas, como es su menor especificidad que el HE4, en todos los grupos. Es interesante señalar que el ROMA incrementa la especificidad del CA125, principalmente en las pacientes premenopáusicas. Por el contrario, el HE4 es muy específico en patología benigna ginecológica, con falsos positivos en menos del 2% de los casos. Por ello, nuestro grupo ha propuesto una modificación del ROMA, su empleo sólo en pacientes con negatividad del HE4 <sup>(99)</sup>. El ROMA en el grupo de pacientes HE4 positivo no incrementa la sensibilidad diagnóstica y tan sólo aporta un incremento de la especificidad del 3.2%. Es difícil considerar sin riesgo a una paciente con masa abdominal y ROMA que indica no riesgo pero el MT más específico, el HE4 es positivo. Por el contrario, el ROMA es más sensible que el HE4 y su empleo en los casos he4 negativo aumenta la sensibilidad. En nuestro estudio <sup>(99)</sup> hemos detectado un posible error en el cálculo del ROMA, pacientes con negatividad de ambos MT (HE4 y CA125) y que el algoritmo es de riesgo. Esto ha ocurrido en 44 pacientes, la mitad mujeres sanas, y ninguna de ellas presentaba

neoplasia epitelial. Estos datos nos han sugerido una modificación del algoritmo diagnóstico. Las pacientes con HE4 positivo o HE4 negativo con positividad del ROMA y CA125 deben ser consideradas como riesgo. Empleando este algoritmo, la especificidad es del 82,6% y la sensibilidad diagnóstica del 90,1%. Es interesante señalar que de las 11 neoplasias ováricas clasificadas como bajo riesgo, 6 eran tumores mucinosos, que no sintetizan frecuentemente estos MT. En resumen, dicho algoritmo permite el diagnóstico del 95% de los carcinomas no mucinosos ováricos, con una especificidad superior a la descrita, 82,6%

### 3) PRONÓSTICO.

La mayoría de estudios publicados indican el valor pronóstico de la determinación de CA125 pre y postoperatoria, siendo las diferencias entre ellos, el criterio que se sugiere para usar clínicamente. Después del tratamiento inicial de cirugía y quimioterapia, el descenso de los niveles CA125 durante la quimioterapia ha demostrado ser un factor pronóstico independiente, a veces el más importante. Nagele y cols.<sup>(382)</sup> han observado que las enfermas con estadio I y niveles preoperatorios de CA125 superiores a las 65 U/mL tienen un riesgo 6,5 veces mayor de fallecer por el tumor que aquellas que presentaron niveles inferiores del MT, independientemente de la edad, de la histología o del estadio. Resultados similares han descrito otros autores<sup>(56, 383)</sup>. Otros estudios han demostrado que la velocidad de descenso de los niveles del CA125 durante la quimioterapia es un factor pronóstico independiente<sup>(384, 385)</sup>. La negativización del MT antes del tercer ciclo de quimioterapia<sup>(386)</sup> o la disminución de los niveles de CA125 superior al 50%, tras 20 días de tratamiento<sup>(387-389)</sup> se consideran signos de buen pronóstico. El Gynaecology Working Party of the Medical Research Council in the United Kingdom<sup>(390)</sup> evaluó diversos modelos pronósticos llegando a la conclusión que los niveles de CA125 después de 2 ciclos de quimioterapia ( $\leq$  o  $>$ 35 U/mL) era el mejor factor para predecir la progresión a los 12 meses. Diversos grupos como el NIH, EGTM, NACB y ESMO, recomiendan el uso del CA125 como indicador pronóstico<sup>(4, 59, 61, 80, 358)</sup>.

Otro de los factores pronósticos importantes en el cáncer de ovario es la masa residual tras la primera cirugía citoreductora. Diversos estudios han demostrado que a menores concentraciones de CA125 tras el tratamiento inicial, mayores son las probabilidades de supervivencia <sup>(391-394)</sup>. Prat y cols. <sup>(393)</sup> observaron en 96 pacientes con cáncer de ovario que la supervivencia global fue de 84 meses en los casos con CA125 < 10 U/mL y de tan sólo 43 meses en los casos con CA125 entre 11-35 U/mL. Jong y cols. <sup>(395)</sup> han evaluado diversos factores preoperatorios para predecir la probabilidad de una citoreducción quirúrgica óptima. Se determinaron las concentraciones séricas de CA125, albúmina, hemoglobina, LDH y plaquetas previamente a la cirugía. De todos estos parámetros, sólo los niveles preoperatorios de CA125 y albúmina eran capaces de predecir la probabilidad de una citoreducción quirúrgica óptima, mostrando una AUC de la curva ROC del 80% combinando ambos parámetros. La probabilidad era menor en los pacientes con niveles séricos prequirúrgicos de CA125 altos o con albúmina más baja. Son necesarios otros estudios para confirmar este punto.

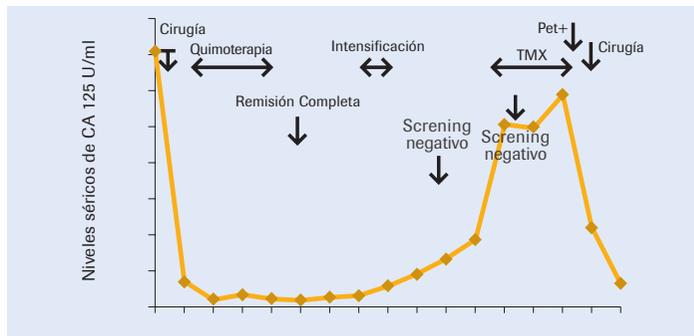
#### 4) DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

El CA125 en suero se relaciona con el tipo histológico, presentando niveles significativamente inferiores en los carcinomas mucinosos (mediana 99 U/mL) que en otros tipos histológicos <sup>(361)</sup> (mediana 627 U/mL). El CA125 suele ser negativo mediante inmunohistoquímica en los tumores mucinosos, dato que sugiere que los incrementos séricos de este MT observado en estas neoplasias pueden proceder de la afectación peritoneal y no del tumor. Resultados similares se obtienen con el HE4, con mayores concentraciones séricas en pacientes con tumores serosopapilares y endometrioides y los menores en los mucinosos <sup>(94, 99, 100, 381)</sup>. Por el contrario, el 70-80% de estas pacientes presenta niveles séricos muy elevados de CA19.9 (mediana 1950 U/mL), a diferencia de lo que ocurre en otros tipos histológicos (mediana 37 U/mL) <sup>(98)</sup>. El CA19.9 también puede ser de interés en tumores indiferenciados y de células claras. Otros MT empleados en neoplasias gastrointestinales como el CEA o el CA

195 presentan importantes incrementos en tumores mucinosos, si bien su aplicación no mejora los resultados obtenidos con el CA19.9 <sup>(361, 396)</sup>.

#### 5) DETECCIÓN PRECOZ DE RECIDIVAS.

Brioschi y cols. <sup>(362)</sup>, han citado que el incremento de CA125 fue el primer signo de recidiva en 24 de 26 pacientes con recidiva tumoral. Estos resultados y otros similares descritos por otros autores, demuestran que la determinación seriada del CA125 es un método fácil, rápido, económico, no agresivo y de elevada sensibilidad en el diagnóstico precoz de recidiva (figura 3) con incrementos previos a otros métodos diagnósticos entre 1-17 meses (media 4 meses) <sup>(2, 4, 56, 63, 367, 376)</sup>. Asimismo existe bastante



**Figura 3. Utilidad del CA125 en el diagnóstico, pronóstico, detección de recidiva y control evolutivo en una paciente con neoplasia ovárica.**

unanimidad entre las distintas guías sobre este aspecto <sup>(4, 59, 61, 80, 358, 360)</sup>. El Gynaecologic Cancer Intergroup (GCIG) es una

organización con representantes en 13 grupos internacionales que realiza estudios en cáncer ginecológico y ha definido los criterios de progresión como <sup>(397)</sup>:

- Concentraciones de CA125 por encima del doble del límite de normalidad en al menos dos ocasiones (separadas al menos 1 semana) en pacientes con niveles pretratamiento normales o elevados que se han normalizado.
- Niveles de CA125 superiores al nadir en al menos en dos ocasiones en pacientes con niveles pretratamiento elevados y

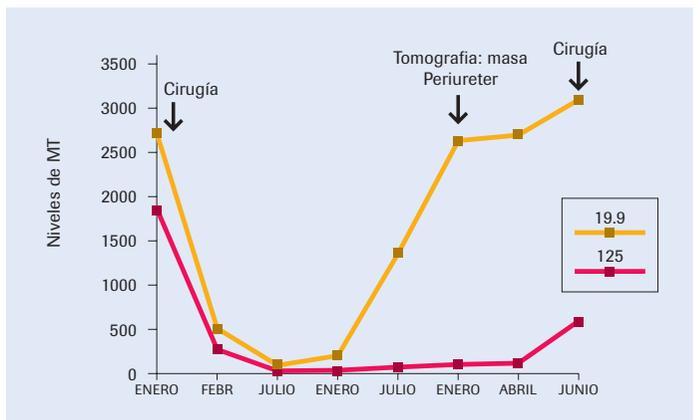
que no se han normalizado.

Rustin y cols.<sup>(398)</sup> han propuesto como criterio de recidiva, la detección de niveles de CA125 del doble del valor nadir o basal de la paciente que le permitió obtener una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%. Este criterio ha sido adoptado por el IGCS y otros autores<sup>(385, 390)</sup>.

En el año 2009 La ASCO presentó un estudio randomizado fase III evaluando la eficacia de un tratamiento precoz en base al CA125 o no tratamiento, incluyendo 527 pacientes en remisión completa<sup>(399)</sup>. Las pacientes con incremento previo iniciaron la quimioterapia de segunda línea 4.8 meses antes y la tercera línea de quimioterapia 4.6 meses antes que los casos no tratados. Tras un seguimiento medio de 49 meses, con 531 pacientes fallecidas, no observaron diferencias significativas entre ambas ramas. Este estudio muestra una vez más un gran problema de los MT, ya que los MT son parámetros diagnósticos no terapéuticos. La no modificación de la supervivencia tratando a las enfermas meses antes, con una masa tumoral sensiblemente inferior, no muestra la ineficacia del MT sino la falta de eficiencia de los tratamientos antitumorales en casos avanzados. A pesar de estos datos que indican la ineficacia de un tratamiento precoz, la ESMO considera que la determinación de CA125 es útil y que debe informarse a las pacientes de las opciones, que en algunos casos puede incluir la cirugía de micrometástasis detectadas con el MT<sup>(358)</sup>. Por su parte el EGTM recomienda que las determinaciones seriadas de CA125 se realicen sólo en pacientes con síntomas sugestivos de recidiva<sup>(61)</sup>. En los tumores mucinosos puede ser de interés la determinación del CA19.9 (figura 4). Se recomienda realizar las determinaciones cada 2-4 meses durante dos años, disminuyendo posteriormente la frecuencia.

#### 6) ESTADIAJE POSTQUIMIOTERAPIA. SECOND-LOOK.

Otra posible aplicación de los MT en esta neoplasia podría ser para discriminar si existe algún resto tumoral tras la quimioterapia y proceder a su extirpación (“second-look”). Hoy este procedimiento ha caído en desuso y se realiza con poca frecuencia, principalmente en estudios. Jacobs y Bast<sup>(56)</sup> en una revisión de 15 estudios, encuentran enfermedad residual en 156



**Figura 4. Utilidad del CA19.9 en el control evolutivo en una paciente con neoplasia mucinosa de ovario.**

de las 165 (94,8%) pacientes que presentaban CA125 sérico elevado. Pero, lamentablemente, también existía enfermedad en 180 de las 414 (43,4%) mujeres que presentaban valores normales del MT. Los niveles de CA125 se correlacionaron con la masa del tumor, encontrándose elevado tan sólo en el 21% de las pacientes que presentaban enfermedad microscópica, y en el 79% de las enfermas con restos tumorales superiores a 1 cm de diámetro. Estos datos indican que el CA125 nos es útil para indicar enfermedad residual y por tanto la necesidad de seguir realizando un second-look <sup>(2, 4, 56, 82, 361, 400, 401)</sup>.

#### 7) SEGUIMIENTO CLÍNICO.

Evaluación de la respuesta. Las determinaciones seriadas de CA125 permiten valorar la eficacia del tratamiento. El descenso de las concentraciones séricas de este MT indican respuesta aunque ésta no sea detectable por palpación o técnicas de imagen. En un meta-análisis evaluando seriadamente el CA125 se demostró correlación con la respuesta en el 89% de 531 pacientes estudiadas. Combinando CA125 y CA19.9 es posible hacer el seguimiento en el 95% de los pacientes con cáncer de ovario <sup>(56, 224, 361)</sup>. La mayoría de guías clínicas coinciden en la utilidad del CA125 en la valoración de la respuesta, pero no en

los criterios a considerar como cambio significativo. La ESMO sugiere la determinación seriada de CA125 para valorar la eficacia terapéutica, considerando progresión o recidiva al incremento significativo de CA125 en al menos dos determinaciones separadas una semana <sup>(358)</sup>. Asimismo afirman que no debe de valorarse en aquellas pacientes que hayan recibido anticuerpos de ratón o exista posibilidad de interferencia por tratamientos médicos o quirúrgicos que puedan haber dañado la pleura o peritoneo en los 28 días previos <sup>(358)</sup>. Los criterios de respuesta más frecuentemente empleados y recomendados por la EGTM y NACB son una reducción de al menos el 50% de los niveles pretratamiento, mantenido al menos 28 días <sup>(4, 61, 402, 403)</sup>. También se exige que la muestra basal deba ser cuanto menos el doble del valor superior considerado como normal, lo que implica que este criterio no puede ser aplicado a pacientes con resultados normales o poco elevados de CA125. También se aconseja no cambiar de método durante la evaluación del paciente y no utilizarlo en pacientes que reciban inmunoterapia (anticuerpos de ratón), ya que pueden existir interferencias. Rustin ha propuesto que en lugar del 50% sea el 75% en las 3 últimas determinaciones del paciente <sup>(402)</sup>. Tuxen404 propone que para evaluar acertadamente las determinaciones seriadas de CA125 debería hacerse una estimación estadística que tuviese en cuenta la variación inter-ensayo, la biológica.

### **MT en neoplasias de cérvix**

El cáncer de cérvix es la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres de los países occidentales, con una supervivencia global a los 5 años del 70%. Su incidencia en la Unión Europea es de 13,2/100.000 con una mortalidad de 5,9/100.000 mujeres <sup>(405)</sup>. Son factores de riesgo las relaciones sexuales o embarazos precoces y la infección por papilomavirus (HP-16 y HP-18). Las campañas de despistaje con citología y las vacunas anti-papilomavirus han disminuido drásticamente la incidencia de esta neoplasia <sup>(405)</sup>. La histología más frecuente es el carcinoma escamoso (90%), seguido del adenocarcinoma y de los carcinomas adenoescamosos. Los MT empleados varían en función del tipo

histológico, siendo el SCC el MT de elección en los carcinomas escamosos<sup>(80, 89, 406-408)</sup>. En los adenocarcinomas y en los carcinomas mixtos no hay un MT de elección y se emplean varios MT: CEA, CA125, CA19.9 y CYFRA. Las principales guías no aconsejan el estudio de los MT en neoplasias de cérvix<sup>(405)</sup>. Las principales aplicaciones de los MT son:

#### 1) DIAGNÓSTICO.

La sensibilidad del SCC en los carcinomas escamosos varía en función del estadio, oscilando entre el 2-38% en estadio I, (2% en tumores intraepiteliales), 43-70% en estadio II, 83-91% en estadio III y superior al 90% en estadio IV<sup>(409-414)</sup>. Otros MT que se han sugerido como complemento al SCC son el CEA y el CYFRA21.1. En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Clinic incluyendo 154 pacientes con carcinoma de cérvix, encontramos una sensibilidad del 51% para el SCC, 25% para el CEA y del 65% empleando ambos<sup>(406)</sup>. La sensibilidad del CYFRA suele oscilar entre el 40 y 60%, con una clara relación con el estadio y profundidad de la invasión de la pared<sup>(415, 430)</sup>.

Duk y cols.<sup>90</sup> correlacionaron la sensibilidad del SCC y los principales factores clinicopatológicos del carcinoma escamoso de cérvix, observando una clara relación con el grado histológico ( $p=0,02$ ) (predominio en bien diferenciados), infiltración de la pared ( $p=0,004$ ), invasión ganglionar ( $p=0,0017$ ) y tamaño de la lesión ( $p=0,048$ ). Otros autores también han referido relación con el tamaño del tumor<sup>(406, 412, 414, 416, 417)</sup>, profundidad de la invasión<sup>(414)</sup> o afectación ganglionar<sup>(412, 413, 416)</sup>. Takeshima y cols.<sup>(418)</sup> indican que las pacientes con resultados de SCC  $> 4$  ng/mL tienen un riesgo 8 veces mayor de invasión ganglionar. En nuestra experiencia la positividad de SCC, CEA y CYFRA se relaciona con la invasión parametrial ya que las pacientes con niveles elevados tenían una probabilidad de invasión superior al 80%. El estadio y el tratamiento están muy relacionados con la invasión parametrial, parámetro evaluado actualmente a través de la exploración clínica y técnicas de imagen. Duk y cols.<sup>(419)</sup> han descrito incrementos del CA125 en el 52%, del CEA en el 19% y del SCC en el 38% (incrementos moderados,  $< 5$  ng/mL) en los pacientes con adenocarcinoma de cérvix. El

CA125 fue el único de los 3 MT que presentó una clara relación con el estadio tumoral, con una sensibilidad del 13% en los estadios I y del 86% en los estadios IV. Asimismo, la sensibilidad del CEA se relacionó con la invasión vascular, o con la existencia de tumor extrauterino ( $p=0.0025$ ) pero no con el grado de diferenciación o con la infiltración miometrial. Nuestra experiencia es similar con una sensibilidad del CEA del 19%, sin una clara relación entre sensibilidad e histología, si bien las mayores concentraciones fueron halladas en adenocarcinomas (media 46 U/mL) que en carcinomas escamosos (media 2,1 ng/mL)<sup>(406)</sup>. Asimismo, igual que ocurría en los carcinomas escamosos, la positividad de CEA y/o CA125 se relaciona con la afectación parametrial.

## 2) PRONÓSTICO

Kato y cols.<sup>(420)</sup> encontraron que el SCC era un factor pronóstico, estando libre de enfermedad el 79% de las pacientes con valores preterapéuticos inferiores a 1,5 ng/mL, frente a sólo el 17% de las pacientes con niveles superiores. Duk y cols.<sup>(411)</sup> realizaron un estudio multivariado de los principales factores pronóstico en 153 pacientes, observando que el estadio tumoral fue el principal factor pronóstico ( $p<0,00005$ ), seguido de la invasión linfática ( $p=0,0012$ ), niveles de SCC (superior o inferior a 2,5 ng/mL) ( $p<0,0013$ ) y la edad de la paciente ( $p<0,06$ ). De Bruijn y cols.<sup>(421)</sup> describen un riesgo 3 veces superior de recidiva en las pacientes con estadios Ib-IIa y niveles preoperatorios de SCC positivos. Strauss y cols.<sup>(422)</sup> indican que el SCC es un factor pronóstico independiente, con un menor intervalo libre de enfermedad ( $p=0,003$ ) y supervivencia (0,0078) en los casos con niveles superiores a 3 ng/mL. Otros autores han descrito resultados similares en el estudio univariado, si bien no existe unanimidad en su valor pronóstico independiente<sup>(411, 413, 423, 424, 425)</sup>.

Duk y cols.<sup>(426)</sup>, valoran el interés pronóstico de la determinación previa al tratamiento de SCC, CA125 y CEA en 77 pacientes con adenocarcinoma de cérvix, observando que el principal factor pronóstico era el estadio tumoral y el CA125. Las enfermas con niveles de CA125 por encima de las 16 U/mL, tuvieron un porcentaje de recidivas del 42%, mientras que en las que el

CA125 estaba por debajo de estos límites, la recidiva se presentó sólo en el 4% de los casos. El valor pronóstico del CA125 es independiente del estadio del tumor, pues incluso en estadios Ib, se mantenían estas cifras: 47,6% de recidivas en pacientes con CA125 elevado frente al 4,4% en las pacientes con valores normales del MT.

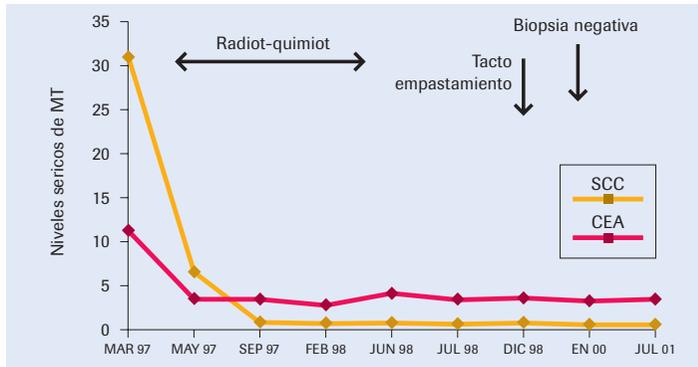
### 3) DIAGNÓSTICO PRECOZ DE RECIDIVA.

La determinación seriada de SCC postratamiento es útil en la detección precoz de recidiva tumoral<sup>(410, 427)</sup> con sensibilidades que oscilan entre el 60-80% (entre 1-14 meses). Esta sensibilidad se relaciona con la localización de la recidiva siendo del 86,7% en recidivas a distancia y del 40% en recidivas vaginales<sup>(428)</sup>. Esajas y cols.<sup>(429)</sup> han evaluado secuencialmente el SCC en 225 pacientes con estadios precoces de cáncer de cérvix, tratados con cirugía y describen incrementos del SCC en el 74% de los casos, siendo el primer signo en el 15% de los mismos. Otros autores han descrito utilidad del SCC en el diagnóstico precoz de recidiva<sup>(430, 431)</sup>. Ante una elevación del MT hay que descartar la existencia de patología benigna que explique este incremento o la posibilidad de que incrementos moderados sean consecuencia directa o indirecta de los tratamientos radioterápicos administrados (enteritis radiógena, afectación peritoneal reactiva<sup>(7, 11, 87, 410, 430)</sup>). El SCC como otros MT en otros tumores, no sólo tiene valor por sus resultados positivos, sino también por los negativos. Los tratamientos administrados pueden dar falsos positivos en técnicas de imagen o dificultar una interpretación adecuada. En la [figura 5](#) se muestran los resultados en una paciente con sospecha clínica y por métodos de imagen de recidiva, con negatividad del SCC y cuyo seguimiento durante dos años, confirmó la ausencia de recidiva.

### 4) MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA.

Como ocurre con la mayoría de los MT, la determinación seriada de los niveles séricos de SCC (escamosos) o de los MT sugeridos en adenocarcinomas son de utilidad para la valoración de la eficacia terapéutica<sup>(410, 413, 417, 419, 421, 430-435)</sup>. Un incremento indica escasa respuesta y una disminución buena respuesta. Algunos

autores sugieren incorporar el CYFRA al estudio del SCC, a pesar de que suele ser menos sensible, ambos MT se complementan (415, 430).



**Figura 5. Control evolutivo mediante SCC de una paciente con carcinoma de cérvix estadio IIIb, con sospecha no confirmada de recidiva tumoral.**

## Cáncer de endometrio

A pesar de que el cáncer de endometrio representa el 50% de los cánceres del tracto genital femenino, la mortalidad por dicha patología representa menos del 15% de las muertes por cáncer ginecológico en los países occidentales<sup>(436)</sup>. Esta baja mortalidad parece debida a un diagnóstico temprano, ya que aproximadamente el 80% de estos tumores son diagnosticados mientras están confinados al útero. Alrededor del 80% de los cánceres de endometrio son adenocarcinomas, siendo otros tipos histológicos menos comunes los carcinomas serosos, mucinosos, papilares de células claras y adenoescamosos. Los MT empleados en esta neoplasia son los mismos que en los adenocarcinomas de cérvix, principalmente el CA125 (figura 2). En una valoración en nuestro centro<sup>(406)</sup>, consideramos que la mejor opción es CA125 y CA19.9, no aportando información adicional la inclusión del CEA. Otros MT que pueden presentar incrementos son el CA15.3 y el CA72.4<sup>(424, 437, 440)</sup>. La sensibilidad del CA125 se relaciona con el estadio y otros factores pronósticos<sup>(424, 438-444)</sup>. Beck y cols.<sup>(438)</sup> han evaluado 112 pacientes con cáncer

de endometrio y hallan incremento en el 15,2% de los estadios I, 33,3% de los estadios II, 61,5% de los estadios III y 100% de los estadios IV. Scambia y cols.<sup>(424)</sup> han descrito resultados similares con valores anormales en el 10% de los estadios I y el 59% de los estadios III. Otros autores han citado también relación entre los niveles de CA125 y el estadio tumoral<sup>(439-444)</sup>. También se ha descrito relación entre CA125 y la invasión miometrial<sup>(441-444)</sup> grado histológico<sup>(440, 441)</sup>, invasión cervical<sup>(442)</sup> o invasión ganglionar<sup>(424,441,442)</sup>. La relación con factores pronósticos explica que el CA125 sea considerado como factor pronóstico, si bien no todos lo consideran un factor independiente. Scambia y cols.<sup>(424)</sup> indican que las pacientes con niveles de CA125 > 65 U/mL tienen un pronóstico más desfavorable ( $p=0,0027$ ). Lundstrom y cols.<sup>(445)</sup> consideran que el CA125 es un factor pronóstico de supervivencia en el estudio univariado pero no en el multivariado, mientras Sood y cols.<sup>(446)</sup> lo considera independiente ( $p<0,001$ ).

La principal aplicación de los MT, se centra en el seguimiento (figura 2) y en la valoración de la respuesta a la terapia<sup>(80, 424, 439, 440, 447-450)</sup>.

Moore y cols.<sup>(103)</sup> en un estudio reciente han evaluado los niveles de HE4, SMRP, CA72.4 y CA125 en 171 pacientes con cáncer de endometrio en diferentes estadios de la enfermedad. Observaron que en estadios I de la enfermedad con una especificidad del 95%, la sensibilidad de HE4 era del 37,9%, un 17,1% mayor que la sensibilidad de CA125 que era del 20,8%. Por otro lado en estadios avanzados de II-IV ocurre lo mismo, la sensibilidad del marcador HE4 sólo era del 64,9% respecto a un 32,9% de sensibilidad que presentaba el CA125. Combinando HE4 y CA125 se obtenía una mejor sensibilidad que con los MT individualmente, del 41,7% en el estadio I y del 69,7% en estadios II-IV. En nuestra experiencia<sup>(99)</sup>, el CA125 fue mucho más sensible que el HE4 en adenocarcinomas ginecológicos, con incrementos en el 82% y 35% respectivamente de los estadios avanzados. No obstante, estos resultados apoyan el estudio del HE4 junto con otros MT en esta neoplasia, si bien queda por demostrar claramente su utilidad clínica.

## **Cáncer de vulva**

La mayoría de los tumores malignos de la vulva suelen ser carcinomas escamosos, de ahí que para su estudio se emplee como MT el SCC, prueba que presenta una menor sensibilidad que la que se observa en el cáncer de cérvix. Diversos autores han reportado el hallazgo de valores elevados de SCC en el 26% de pacientes con cáncer de vulva y este porcentaje se eleva al doble, cuando se trata de pacientes en estadios III y IV. Existe unanimidad entre los grupos en cuanto a la utilidad de la determinación de SCC, en la monitorización de la eficacia del tratamiento aplicado, sobre todo en pacientes que presenten niveles elevados del antígeno <sup>(451, 452, 453)</sup>.

## **Tumores germinales testiculares**

Los tumores testiculares suponen el 1-2% de las neoplasias en varones y son las neoplasias más frecuentes entre los 20 y 35 años, excluyendo las leucemias, con una incidencia mundial de aproximadamente 5 casos por 100.000. El 90-95% de estas neoplasias son tumores germinales, siendo el 5% restante, linfomas, mesoteliomas y tumores de células de Leydig. Ocasionalmente pueden presentarse tumores germinales fuera de tejidos gonadales, a nivel retroperitoneal y mediastínico. A su vez, las neoplasias germinales pueden dividirse en dos grandes grupos histológicos: seminomas y no seminomas que incluirían a su vez el carcinoma embrionario, teratoma (maduros o inmaduros), coriocarcinoma y carcinoma del saco vitelino, también llamado tumor del seno endodérmico. Estos tipos histológicos pueden aparecer en forma pura o coexistir. El seminoma es un tumor testicular de crecimiento más lento, radiosensible, con altas tasas de curación mediante la orquiectomía y radioterapia de los linfáticos regionales. Por el contrario, los tumores no seminomatosos son más comunes, de crecimiento más rápido, son moderadamente radiosensibles pero tienen una elevada quimiosensibilidad. Aplicando el tratamiento quirúrgico con extirpación de la cadena ganglionar linfática y quimioterapia, la supervivencia es superior al 90%.

Los MT de elección en los tumores germinales son la LDH y HCG en los seminomas y los dos MT anteriores más la AFP en los no seminomas. Estos MT son muy útiles pero hay que recordar que no son específicos. La LDH, principalmente la LDH-1 es la isoenzima que se eleva en estas neoplasias, pero hay que recordar que también se pueden detectar incrementos en muestras hemolizadas, anemia perniciosa, infartos agudos y enfermedades musculoesqueléticas y en un 50% de los tumores no seminomatosos <sup>(454)</sup>.

La aplicación de estos MT es:

#### 1) DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.

La HCG, AFP y LDH deben determinarse obligatoriamente en todos los pacientes con sospecha de tumor germinal testicular. La concentración de estos MT está en relación, con la extensión de la enfermedad y el tipo histológico. La  $\beta$ -HCG tiene una sensibilidad del 40-45% y la AFP del 50-60%, siendo uno u otro positivo en el 60-80% de los tumores no seminomatosos <sup>(455, 456)</sup>. En los seminoma la HCG se encuentra elevada en el 10-20% de los pacientes en estadio I y en el 40% de los pacientes con enfermedad avanzada, presentando generalmente concentraciones inferiores (habitualmente < 300 U/L) a las halladas en los no seminomas donde es frecuente que supere las 1000 U/L. El hallazgo de concentraciones de HCG muy elevadas (>1000-5000 IU/L) en un seminoma, indica con elevada probabilidad que se trata de un tumor mixto. Al contrario, la AFP se eleva sólo en los tumores de origen no seminomatoso y su detección en seminomas sin causas que lo justifiquen hace que sea recalificado como no seminoma y tratado como tal <sup>(456)</sup>. En cuanto a la LDH se encuentra elevada entre el 40 y el 60% de los tumores testiculares, sin predominio en función de la histología. La frecuencia de elevación, pero no tanto las concentraciones absolutas se relacionan con el estadio (I, ~45%; II ~55%; III ~85%) y tipo histológico <sup>(457)</sup>. Empleando estos 2 MT, la HCG y la LDH, la sensibilidad obtenida en el seminoma es del 80-90% <sup>(455-458)</sup>.

#### 2) ESTADIAJE.

Actualmente el estadiaje del tumor testicular incluye además de

la agrupación TNM, los MT. Esa clasificación de la UICC, clasifica a los pacientes en 3 grupos según los MT (S1,S2 y S3) que coincide con la clasificación del International Germ Cell Cancer Collaborative Group que se expone en el siguiente apartado <sup>(30, 459)</sup>.

### 3) VALOR PRONÓSTICO.

El International Germ Cell Cancer Collaborative Group ha propuesto un sistema de gradación pronóstica de ambos tumores (seminomas y no seminomas), en 3 categorías en función de los resultados de AFP,  $\beta$ -HCG (no seminomas) y el múltiplo de la normalidad de la LDH (seminomas) <sup>(458, 459)</sup>. Se considera que son de buen pronóstico (S1) (supervivencia a los 5 años del 92%), los tumores no seminomatosos, en los que además de cumplirse una serie de criterios clínicos como que el foco del tumor primario esté localizado en el testículo o a nivel retroperitoneal y que el paciente no haya desarrollado metástasis, presenten niveles de AFP o HCG inferiores a 1000  $\mu\text{g/L}$  y  $< 5000 \text{ U/L}$  respectivamente. Pronóstico intermedio (supervivencia a los 5 años del 80%) cuando además de cumplirse los mismos criterios clínicos, la AFP está entre 1000-10.000  $\mu\text{g/L}$ , de HCG entre 5.000 y 50.000  $\mu\text{U/L}$  y son considerados casos de mal pronóstico (supervivencia a los 5 años del 48%) cuando, independientemente de la localización o presencia de metástasis, superen dicho nivel. Para los tumores seminomatosos, son de buen pronóstico cuando la actividad LDH es inferior a 1,5 veces el límite normal, intermedio entre 1,5 y 10 y malo cuando supera este límite <sup>(30, 458, 459)</sup>.

### 4) SEGUIMIENTO POST-ORQUIECTOMÍA.

El control evolutivo con MT del cáncer de testículo varía en función del estadio tumoral <sup>(460)</sup>. En el estadio IA y IB se aconseja el seguimiento tras la orquiectomía con exploración clínica, radiografía de tórax y medición de MT cada 5-6 días hasta su normalización (calcular la vida media), mensualmente durante el primer año y cada dos meses en los dos años siguientes. La persistencia de elevación de los MT o la prolongación de su vida media (AFP en 5 días, HCG en 1-2 días) sugiere resto tumoral,

que en el caso de TAC abdominal negativo aconseja descartar recidiva retroperitoneal y debe considerarse la aplicación de quimioterapia <sup>(30-32, 458, 459)</sup>.

En estadios II y III se determinan los MT en los controles pre-ciclo de quimioterapia. La velocidad de descenso del MT con la quimioterapia, predice la respuesta al tratamiento <sup>(461, 462)</sup>. La persistencia de elevación del MT o el incremento de su vida media en las 6 semanas siguientes a la quimioterapia indica resistencia al tratamiento y mal pronóstico <sup>(455-457, 462-464)</sup>. Si existe una masa residual posquimioterapia con MT negativos se puede realizar cirugía de resección, pero si los MT siguen elevados debe aconsejarse quimioterapia agresiva ya que sugiere resto tumoral irresecable. También puede ocurrir que tengamos resultados discrepantes entre los distintos MT, reflejando la respuesta de los distintos subtipos celulares <sup>(30-32, 456, 458, 459)</sup>. En algunas ocasiones la aplicación de tratamiento puede provocar un incremento transitorio debido a la lisis tumoral o a la lesión hepática (AFP) por la quimioterapia <sup>(455, 456, 465)</sup>.

#### 5) DIAGNÓSTICO PRECOZ DE RECIDIVA.

Los MT son el primer signo de recidiva (1-6 meses) en los tumores no seminomatosos, individualmente en alrededor del 50%, siendo uno u otro positivo en el 86% (430,456) antes de la evidencia de progresión. En general, se acepta que debe de administrarse quimioterapia al detectar estos incrementos, tras excluir causas de falsos incrementos de los MT y la posibilidad de tumor en el testículo contralateral <sup>(4, 30, 456)</sup>. Deben descartarse la posibilidad de falsos incrementos por hepatopatía primaria o secundaria al tratamiento <sup>(32)</sup>. Los falsos positivos de HCG son más raros, pero pueden aparecer por la supresión gonadal inducida por el tratamiento <sup>(466)</sup>. También pueden ocurrir falsos negativos, recidivas o progresiones sin MT cuando anteriormente el tumor producía MT, debido a la destrucción selectiva por la quimioterapia de las células productoras de un MT <sup>(4, 30, 456, 467)</sup>.

### **Cáncer de próstata**

El adenocarcinoma de próstata tiene una elevada incidencia,

considerándose que uno de cada 11 hombres desarrollará este tumor. En el año 2007 se diagnosticaron en USA 218.890 nuevos casos y 27.050 pacientes fallecieron por este tumor<sup>(468)</sup>. Estos datos muestran que si bien el cáncer de próstata es letal, la mayoría de pacientes que lo padecen morirán por otras causas distintas a él. Diversos estudios han demostrado mediante autopsias que aproximadamente el 42% de los varones de más de 50 años tienen algún foco de células cancerosas en su próstata, si bien tan sólo en un 16% de ellos se diagnosticará cáncer de próstata durante su vida y sólo un 25% de ellos morirán por este tumor<sup>(469)</sup>. Estos datos han hecho que diversas guías clínicas apoyen un tratamiento más conservador de la enfermedad, en fases iniciales. A pesar de ello no hay que olvidar que la enfermedad puede dar una sintomatología importante, con extensión local o a distancia que incluso con tratamiento no permite la curación del tumor. El MT de elección es el PSA, de interés en todas las etapas de la enfermedad, siendo recomendando junto con sus isoformas<sup>(4, 470)</sup>. A nivel técnico es importante considerar que no todos los métodos comerciales dan resultados similares, de ahí la importancia de la estandarización<sup>(471)</sup>. El PSA de Hybritech fue el primer ensayo comercial ampliamente utilizado, aquél donde se decidió el tradicional punto de corte de 4 ng/mL y al que muchos métodos comerciales se han referenciado. Este método da el PSA un 20% más elevado que el primer estándar Internacional de la OMS, establecido en 1999 para el PSA total y el PSA libre<sup>(472, 473)</sup>. Se ha sugerido que todos los métodos comerciales deberían utilizar este estándar para calibrarse, eliminando así las diferencias entre los distintos ensayos. Esta estandarización puede hacer que los ensayos calibrados den resultados algo inferiores a los previos y deba reconsiderarse los valores considerados como normales<sup>(2, 4, 168, 473, 474)</sup>.

Las principales aplicaciones del PSA son:

1) CRIBAJE Y DIAGNÓSTICO PRECOZ.

No existe consenso entre los distintos autores sobre la utilidad de las campañas de cribaje del cáncer de próstata con el PSA. Así el EGTM, La US Preventive Task Force, la American Academy

of Family Physicians, el American College of Physicians o el National Cancer Institute, no recomiendan el despistaje <sup>(4, 475, 476, 491, 492)</sup> mientras otras como la American Cancer Society o la American Urological Association, lo aconsejan junto con el tacto rectal <sup>(4, 477, 488)</sup>. Para poder entender estas posturas discrepantes hay que tener en cuenta varios factores que pueden influir, como por ejemplo el valor sugerido como normal. La mayoría de estudios han empleado 4 ng/mL como criterio. Los niveles de PSA varían con la edad, así el percentil 90 de los varones menores de 50 años es 1.25 mg/L, mientras que este percentil es cerca de 3, en los varones de más de 50 años de los cuales casi un 9% tienen superiores a 4 ng/mL <sup>(4)</sup>. El decidir el nivel de sospecha, indicará la sensibilidad y especificidad y puede variar en función de la edad del paciente. Utilizando 4 ng/mL un porcentaje importante de pacientes, variable según el estadio de la enfermedad, tendrán cáncer de próstata y negatividad del PSA de ahí que deba realizarse siempre el tacto rectal, aunque su negatividad no excluye cáncer. La probabilidad de cáncer varía en función de los resultados de PSA: entre 4-10 es del 25-35%, ascendiendo al 40-50% en los casos con niveles superiores a 10 ng/mL <sup>(479, 486)</sup>. Una manera de disminuir el número de falsos negativos sería disminuir el nivel de sospecha. Diversos estudios han confirmado esta hipótesis al confirmar cáncer de próstata en el 15,2% de 2950 varones biopsiados con niveles de PSA < 4 ng/mL <sup>(478)</sup>. El estudio anteriormente indicado de Thompshon indica que el riesgo de cáncer en varones entre 62 y 91 años se incrementa paralelamente al PSA, oscilando desde un 6,6% en aquellos con niveles inferiores a 0.5 ng/mL, a 26,9% en aquellos con resultados entre 3.1 y 4 ng/mL <sup>(476)</sup>. No obstante antes de sugerir bajar el nivel de sospecha hay que considerar que entre el 65-75% de los individuos con PSA entre 4 y 10 se consideran como sospechosos, sin tener evidencia de neoplasia, lo que implica importantes efectos secundarios al paciente si realizamos biopsias en ellos <sup>(479)</sup>.

El principal argumento de los detractores del cribaje es que no hay evidencia concluyente en ningún estudio que demuestre que un diagnóstico precoz mejore la supervivencia. Los datos preliminares de los estudios europeo y norteamericano sobre la

validez del PSA en el cribaje del cáncer de próstata publicados en marzo del 2009 en New England Journal of Medicine ofrecen resultados discordantes. Mientras el estudio europeo muestra una disminución del 20% en la mortalidad del cáncer de próstata cuando se realiza el cribaje<sup>(480)</sup>, el estudio norteamericano indica que la realización del cribaje no ofrece beneficio alguno<sup>(481)</sup>. Por último hay estudios que muestran un incremento en el número de diagnósticos de cáncer de próstata, con mayores incidencias de estadios iniciales que podrían estar asociados a dichas campañas<sup>(482)</sup>. Un efecto colateral positivo es que ha disminuido en USA drásticamente el porcentaje de pacientes que acuden al diagnóstico con metástasis óseas, siendo ahora de alrededor del 5% en contraste con la era prePSA<sup>(480)</sup>. Los detractores consideran que este incremento de incidencia demuestra la existencia de sobre diagnóstico y sobretratamiento al incluir muchos casos de pacientes con cáncer indolente, con poco riesgo vital por el tumor<sup>(483-485)</sup>.

En resumen, de los datos anteriores pueden obtenerse muchas conclusiones, pero la ventaja del cribaje no está plenamente aceptada. A pesar de ello, sociedades como la American Cancer Society y la American Urological Association recomiendan la determinación anual (PSA y tacto rectal) a partir de los 50 años en varones con una esperanza de vida de al menos 10 años<sup>(486)</sup>. Recomiendan empezar antes, 40-45 años en sujetos Afroamericanos o en pacientes con antecedentes de un familiar de primer grado con cáncer de próstata<sup>(484, 487)</sup>. En estos últimos, la frecuencia de determinación de PSA variará según sus niveles basales<sup>(488)</sup>. Los pacientes con concentraciones iniciales inferiores a 2.5 ng/mL tienen un riesgo de aproximadamente el 1% de desarrollar neoplasia en los 4 años siguientes, en comparación con el 12,7% de riesgo en los casos con niveles entre 2,6-4 ng/mL y del 38,4% en los casos con niveles entre 4 y 10 ng/mL. De ahí que aconseje en esta población de riesgo, repetir el PSA a los 5 años en los casos con PSA < 1 ng/mL, pero anualmente en los casos con niveles entre 1 y 2,5 ng/mL y más frecuentemente e incluso evaluar la opción de biopsia en los casos con niveles > 2,5 ng/mL.

Otras guías clínicas aconsejan primero informar a los pacientes

de las ventajas y desventajas del despistaje poblacional y seguir después la decisión del paciente <sup>(489, 490)</sup>. El EGTM <sup>(4, 504)</sup> no recomienda el despistaje poblacional (sí en pacientes con sospecha de patología prostática), pero en caso de realizarse, aconseja que sea en individuos que acepten el estudio posterior con biopsia si fuese necesario y con una esperanza de vida superior a los 10 años. Al contrario el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) no aconsejan utilizar el PSA sólo como factor único de riesgo de cáncer y realizar biopsia automáticamente, porque muchos deben de ser de bajo riesgo y no tienen impacto en la esperanza de vida <sup>(491, 492)</sup>.

Para aumentar la especificidad del PSA, se han desarrollado diversas líneas de investigación entre las que se incluyen la velocidad de elevación del PSA y la densidad de PSA. Cartery cols. <sup>(493)</sup> han indicado la utilidad del estudio de la velocidad de ascenso del PSA a lo largo de los años para diferenciar entre el cáncer de próstata y la HBP. Un incremento anual de PSA superior de 0.75 ng/mL es indicativo de cáncer de próstata con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 90%. Otros autores han indicado también resultados similares, si bien esta idea no ha sido totalmente aceptada <sup>(470, 494)</sup>. En el cálculo de la velocidad, también hay que tener en cuenta la variabilidad biológica. El EGTM ha citado una variabilidad biológica del 20% en el PSA determinado en varones de más de 50 años <sup>(351)</sup>. Estos datos de variabilidad biológica, y la variabilidad interensayo del Método, estos mismos autores han sugerido que sólo aquellos cambios superiores al 50% deben ser considerados como significativos <sup>(351, 495)</sup>. Benson y cols. <sup>(496, 497)</sup> han señalado el interés de la densidad de PSA (PSAD), índice resultante del cociente entre el PSA sérico y el volumen de la próstata obtenido mediante ecografía trans-rectal, para el diagnóstico diferencial. Nuestro grupo, en una serie de 175 pacientes, ha observado que el PSAD tiene una especificidad del 97% en pacientes con HBP no complicada, pero de sólo el 73% con respecto a los pacientes con HBP complicada con una infección urinaria o con retención aguda de orina <sup>(498)</sup>. Tampoco se puede aconsejar utilizar intervalos de referencia por edades para distinguir mejor entre HBP y cáncer de próstata, ya que no hay estudios concluyentes

que indiquen la mejora diagnóstica <sup>(168, 499)</sup>.

El mejor método recomendado por diversas guías clínicas y sociedades para mejorar el PSA es el cociente PSA libre/Total <sup>(4, 500)</sup> en pacientes con niveles de PSA < 10 ng/mL. Los pacientes con cáncer de próstata tienen una menor fracción de PSA libre que los pacientes con HBP o que los sujetos sanos. En nuestra experiencia, el porcentaje medio de PSA libre en pacientes con cáncer de próstata es del 10%, mientras que en los pacientes con HBP y en los controles sanos es de alrededor del 20% <sup>(172, 178, 179)</sup>. Diversos estudios aconsejan la determinación de PSA en aquellos pacientes con concentraciones séricas de PSA comprendidas entre 4 y 10 ng/mL <sup>(4, 501)</sup>. En nuestra experiencia en un grupo de 75 pacientes con niveles de PSA entre 4 y 10, tan sólo fue positiva la biopsia en el 23% de los casos. El empleo del cociente PSA libre/ total permitió mejorar los resultados. La sensibilidad y especificidad diagnóstica fue del 47% y 90% empleando como cociente de sospecha <10%, del 71% y 64% empleando un cociente <15% y del 94% y 34% si empleamos el cociente de <20% <sup>(172, 178, 179)</sup>. Estos resultados, confirmados por otros autores, indican que una vez más la eficacia del empleo del PSA, va unido al objetivo de su estudio. Si utilizamos de cocientes bajos como sospecha tendremos una elevada especificidad pero menor sensibilidad, mientras que si empleamos un cociente de sospecha alto, tendremos un porcentaje elevado de biopsias negativas pero detectaremos la mayoría de neoplasias prostáticas.

La mayoría de autores aconsejan el empleo de un cociente inferior a 20, como sospecha de neoplasia, si bien pueden existir diferencias en función de la técnica empleada <sup>(169, 502)</sup>. Hay que tener también en cuenta en la valoración del cociente que el PSA libre, pero no el PSA total, se incrementa tras la eyaculación o el tacto rectal dando lugar a errores en la interpretación del cociente. Para evitarlo debemos estudiar el cociente antes del tacto rectal y en caso de duda, establecer el período entre determinación y última eyaculación <sup>(181, 186-188)</sup>. Otro aspecto a considerar es descartar la existencia de prostatitis aguda, patología que cursa con incrementos de PSA y un cociente <20% en mas del 80% de los casos. En estos enfermos hay que esperar

la resolución de la prostatitis para valorar tanto el PSA total como el cociente.

Se ha descrito un nuevo método para la dosificación del PSA unido a la alfa-1-antiquimiotripsina, el llamado PSA complexed. Los resultados publicados comparando el PSA complexed con el cociente PSA libre/total, son dispares, posiblemente debido a la heterogeneidad de la población estudiada <sup>(503, 504)</sup>. En nuestra experiencia, la eficacia del PSA complexed no es superior a la obtenida con el PSA libre y total (179). Algunos grupos aconsejan el empleo del PSA complexed en población asintomática y el cociente libre/total en pacientes con HBP. Otra línea de investigación es comparar el cociente PSA libre/total con el cociente PSA libre/complexed, que en resultados preliminares parece tener un mejor eficacia diagnóstica <sup>(179, 505)</sup>.

## 2) ESTADIAJE.

La sensibilidad y concentraciones del PSA en cáncer de próstata está relacionada con el estadio tumoral, con niveles  $> 4$  ng/mL en alrededor del 20% de los estadios I, 40-45% de los estadios II, 80% de los estadios III y 90% de los estadios IV <sup>(4, 172, 173, 470, 486, 496)</sup>. La probabilidad de que el tumor esté confinado a la glándula prostática es significativamente superior a menores concentraciones del MT. Diversos autores han indicado que la probabilidad de metástasis óseas en pacientes con niveles de PSA inferiores a 20 ng/mL es inferior al 0,3%, aconsejando no realizar gammagrafías óseas en pacientes con estos niveles <sup>(506)</sup>.

## 3) PRONÓSTICO.

Diversos autores han indicado también el interés pronóstico del PSA con mayor supervivencia a menores concentraciones precirugía de PSA <sup>(507)</sup>. Haese y cols. <sup>(508)</sup> en un estudio de 789 pacientes indican un ILE del 78% en pacientes con niveles normales, del 70% en aquellos casos con niveles entre 4 y 10, 40% en los casos con más de 15 ng/mL y de tan sólo el 20% en los casos con niveles superiores a 20 ng/mL. Diversos estudios han indicado que la velocidad del PSA puede ser útil en el pronóstico. D'Ámico y cols. han indicado que una velocidad de PSA  $> 2$  ng/mL/año se asocia a menor supervivencia <sup>(509, 510, 511)</sup>. La

mayoría de guías clínicas aconsejan el empleo del PSA en el estadiaje y pronóstico <sup>(4, 475, 489, 490, 498, 517)</sup>.

En los últimos años también se están incorporando nomogramas que incluyen PSA e información clínica y pueden ser útiles para decidir el tratamiento o pronóstico ya que la mayoría se basan en modelos de regresión múltiple. El problema es tomar la decisión de cual de ellos utilizar <sup>(4, 512)</sup>. Igualmente, se ha indicado que la concentración de IL-6 en suero se relaciona con el pronóstico de la enfermedad y permite predecir el riesgo de recidiva bioquímica tras la realización de una prostatectomía radical <sup>(513, 514)</sup>.

#### 4) DETECCIÓN PRECOZ DE RECIDIVA TUMORAL.

El uso del PSA para control evolutivo o diagnóstico precoz es aconsejado por la mayoría de guías clínicas <sup>(4, 477, 491, 492, 500, 519)</sup>. En los pacientes prostatectomizados, las concentraciones de PSA deben ser indetectables. La vida media del PSA es de 2,3 días, de ahí que la persistencia de niveles elevados al mes de la prostatectomía indique persistencia tumoral <sup>(4, 515)</sup>. La medida de una concentración de PSA superior a 0,2 o 0,4 ng/mL define la existencia de recidiva bioquímica, que puede ser hasta 4 años anterior a la aparición de síntomas clínicos <sup>(506, 507)</sup>. El EGTM aconseja no usar sólo una determinación de PSA, sino una determinación seriada en la que se objetive el ascenso continuo <sup>(4, 489, 490)</sup>. Diversos autores <sup>(516)</sup> han sugerido que la velocidad de incremento sugiere la localización de la recidiva, de manera que se recomienda realizar un tratamiento con radioterapia si el tiempo de duplicación supera los 6-12 meses, mientras que el tratamiento sistémico se sugiere para aquellos casos en que existe un tiempo de doblaje en la concentración de PSA inferior. El tratamiento del cáncer de próstata también puede ser con radioterapia. La evolución del PSA en estos enfermos puede variar según la dosis y métodos utilizados, ya que en general queda algún tejido prostático. Más del 60% de los pacientes tratados con radioterapia externa y braquiterapia tienen niveles de PSA indetectables en 2 o 3 meses post-radioterapia <sup>(517)</sup>. No es infrecuente que presenten pequeños picos transitorios de hasta 0,2-0,3 ng/mL, que se suponen debidos a la radioterapia. En

general, todos los enfermos tratados con intención radical tienen normalización de la concentración de PSA, en su mayoría inferior a 1 ng/mL, a los pocos meses de tratamiento. Se considera que hay una recidiva cuando se detectan dos incrementos sucesivos significativos (superior al coeficiente de variación inter-ensayo de la técnica) de PSA, en relación a sus niveles basales postratamiento (seis meses después de finalizado el mismo) <sup>(506, 507, 518)</sup>. La American Society for Therapeutic Radiation and Oncology ha definido como recidiva bioquímica el aumento de 2 ng/mL o más sobre el valor nadir de PSA en pacientes tratados con radioterapia externa, con o sin terapia hormonal <sup>(519)</sup>.

#### 5) CONTROL EVOLUTIVO.

Existe unanimidad entre los distintos grupos en señalar la utilidad del PSA en el control evolutivo de los pacientes con cáncer de próstata tratado con antiandrógenos. En más del 70% de los pacientes con tratamiento hormonal, se consigue la negativización, de PSA, en un período de 6 meses <sup>(507)</sup>. Miller y cols. <sup>(520)</sup> han descrito que los pacientes con niveles de PSA < 4 ng/mL tienen una supervivencia media superior (40 meses) que en los casos que los niveles de PSA son > 4 ng/mL (18 meses). La estabilización o incremento de los niveles de PSA sugiere una falta de respuesta al tratamiento. No obstante hay que tener en cuenta que el tratamiento androgénico (inhibidores de la 5 alfa reductasa o agonistas de la LHRH) pueden dar lugar a bajas concentraciones de PSA, a pesar de que exista un tumor activo <sup>(504)</sup>.

Debido a la elevada incidencia del cáncer de próstata y a los problemas asociados al PSA, se están buscando nuevos MT. Uno de los más prometedores es el PCA3 (prostate cancer gene 3), que se expresa sobretodo en pacientes con cáncer de próstata en comparación con otros tejidos no prostáticos <sup>(521,522)</sup>. La técnica consiste en la medición del mRNA del PCA 3 en orina, tras la realización de un masaje prostático. Los resultados iniciales parecen indicar una mayor especificidad y sensibilidad que el PSA, y que el porcentaje de PSA libre, pero deben confirmarse <sup>(523)</sup>. Un metaanálisis sistemático realizado por Ruiz-Aragón y Márquez-Peláez muestra que el PCA3 tiene una

sensibilidad con una amplia variación, que oscila entre el 47% y el 82%, siendo la especificidad de entre el 56% y el 89%<sup>(524)</sup>. Recientemente, Ploussard y cols.<sup>(525)</sup> en un estudio multicéntrico que incluyó 301 pacientes con PSA entre 2,5 y 10 ng/mL indican que una graduación de PCA3 superior a 30 es un predictor independiente de cáncer de próstata. Este mismo grupo en un estudio posterior<sup>(526)</sup> en que evaluaron 106 pacientes con PSA ≤ 10, estadio clínico T1c-T2a y grado de Gleason 6, han indicado que el PCA 3 podría permitir seleccionar pacientes con cáncer de próstata de pequeño volumen, que podrían ser incluidos en un protocolo de vigilancia activa, difiriendo el tratamiento y realizando el seguimiento del tumor.

Por otro lado se han descrito diversas subformas de PSA libre, como son el proPSA, el BPSA y el iPSA. Mientras que el proPSA se relaciona con el cáncer de próstata, el BPSA y el iPSA se observan en tejido sano o hiperplásico. Diversos estudios han señalado que el proPSA, del cual se conocen las fracciones -2, -4 y -5/-7, se asocia con la presencia de un cáncer de próstata puede ser un test útil para el diagnóstico del cáncer de próstata<sup>(527-529)</sup>. En este sentido, recientemente, ha sido descrito el Prostate Health Index, un índice multivariado que incorpora PSA, PSA libre y [-2]proPSA, con objeto de estimar la probabilidad de cáncer de próstata en varones de más de 50 años, tacto rectal negativo y PSA total entre 2 y 10 ng/mL<sup>(530)</sup>.

## **Cáncer de vejiga**

El cáncer de vejiga es uno de los tumores más frecuentes en el sexo masculino, aumentando su frecuencia progresivamente con la edad y relacionándose con una elevada exposición a ciertos entornos industriales (caucho, colorantes, siderurgia, etc.), el hábito de fumar y la irritación crónica producida por la infección por *Schistosoma Haematobium*. En Estados Unidos es la cuarta causa de muerte en el varón por cáncer y es responsable de más de 50.000 muertes anuales.

El cáncer de vejiga se caracteriza por su heterogeneidad y multifocalidad, pudiéndose observar tumores superficiales con muy buen pronóstico tras su resección junto a tumores que, pese

a la resección, evolucionan hacia una enfermedad invasiva. Precisamente, una de las líneas en que los MT han sido más estudiados es en el seguimiento de los pacientes en que se ha diagnosticado y resecado un tumor superficial. En dicho seguimiento se establecen programas que incluyen la realización periódica de citología y cistoscopia. Existen datos positivos que sugieren que tanto el BTA como el NMP-22 pueden sustituir la realización de la citología, aunque también se señala que son pruebas menos específicos que esta. El máximo interés de los MT en el seguimiento de pacientes con cáncer de vejiga está en su posible aplicación para obviar la realización de la cistoscopia, una exploración molesta para el paciente, pero que permite la toma de muestras que permiten el diagnóstico de la recidiva de la enfermedad con gran precisión. Entre otros MT han sido propuestos la dosificación en orina de NMP-22, de BTA y de CYFRA21.1, sin que los resultados hasta el momento hayan sido positivos. La razón está en su escasa sensibilidad que impide emplearlos con seguridad con el objetivo de sustituir, o al menos aplazar, la realización de una cistoscopia <sup>(531,532)</sup>.

En el seguimiento de pacientes con enfermedad avanzada la dosificación de las diversas citoqueratinas en suero (CYFRA 21-1, TPA y TPS) permite monitorizar la respuesta al tratamiento, diferenciando entre aquellos pacientes que responden al tratamiento de aquellos en que la enfermedad progresa <sup>(533)</sup>. En nuestra experiencia, por otro lado, la dosificación de TPA previa al tratamiento permite diferenciar los pacientes con buen pronóstico, que presentan niveles de este marcador tumoral dentro de la normalidad, de aquellos en que la enfermedad progresará <sup>(534)</sup>.

**NMP-22.** La NMP-22 es una proteína de la matriz nuclear (NMP) que forma parte del huso mitótico y participa en la replicación del DNA y en la regulación de la expresión génica. Es liberada a la sangre y la orina tras la muerte celular, sea por necrosis o por apoptosis. Se ha observado su mayor expresión en células cancerosas que en células normales, por lo que ha sido propuesto su uso en el manejo de pacientes con cáncer de vejiga. El NMP-22 Bladder test kit es un enzimoimmunoensayo que permite dosificar a través de los anticuerpos monoclonales

Mab 302-22 y Mab 302-18 la concentración de este marcador tumoral en orina. La falta de estabilidad de la NMP-22 en orina requiere que la muestra sea convenientemente recogida con el empleo de un conservante. Se han propuesto diversos cut-off que oscilan entre las 6 y las 12 U/mL<sup>(535)</sup>. Existe igualmente un test rápido, de tira reactiva, denominado NMP22 Bladder Check, que permite detectar NMP 22 en orina y que cuenta con una correlación del 95% con el test de enzimoimmunoensayo. La concentración de NMP-22 en orina se relaciona con el estadio del tumor, el grado de diferenciación y el tamaño del tumor<sup>(536)</sup>. Las infecciones urinarias constituyen la principal causa de falsos positivos de este MT, pudiéndose observar hasta un 50% de pacientes con concentraciones superiores al cut-off. Pese a este inconveniente, algunos autores han propuesto su empleo como sustituto de la citología, frente a la cual presenta una mayor sensibilidad, pero menor especificidad. Así, en una reciente revisión sistemática de la efectividad de ambas pruebas Mowatt y cols.<sup>537</sup> indican que la sensibilidad de la NMP-22 fue del 70% frente al 40% de la citología, mientras que la especificidad fue del 81% y del 97%, respectivamente. Por otro lado, si bien algunos autores señalan que la dosificación en orina de NMP-22 podría permitir alargar el período de tiempo entre la realización de dos cistoscopias<sup>(538)</sup>, la mayoría de grupos coincide en señalar que no es un test que pueda sustituir la realización de cistoscopias<sup>(531)</sup>.

El Bladder Tumor Antigen (BTA) es una proteína relacionada con el factor H del complemento, al cual se asemeja en composición, estructura y función. Se ha observado que el BTA es producido por diversas líneas celulares de cáncer de vejiga y podría favorecer in vivo que las células tumorales evadieran el ataque de las células del sistema inmune. En este sentido, el BTA conferiría un ventajoso factor de selección a las células tumorales que lo expresan. Mediante técnicas de hibridación se ha observado que el BTA es producido, además de por las células tumorales, por los macrófagos, aunque no por parte del epitelio normal. Existen dos tests para valorar el BTA en orina: por un lado, un test de aglutinación de partículas de latex, denominado BTA Stat, y, por otro lado, el test BTA Trak, una

técnica de enzimoimmunoensayo que permite cuantificar la concentración de BTA. Hay que señalar que los anticuerpos monoclonales empleados en estos ensayos no tan sólo reconocen el BTA, sino que también reconocen el factor H del complemento que circula en altas concentraciones en el plasma. La sensibilidad de este MT, según una reciente revisión de Budman y cols.<sup>(538)</sup>, oscila entre el 52% y el 78% para el BTA stat y entre el 51% y el 100% para el BTA trak. La especificidad para cada uno de los dos tests sería del 69% al 87% y del 73% al 92%, respectivamente<sup>(539)</sup>. No es un MT específico de cáncer de vejiga, habiéndose observado que alrededor del 30% de los pacientes con tumores renales presentan una concentración de BTA en orina superior al cut-off de 14 U/mL<sup>(540)</sup>.

El BTA, según indican diversos grupos, puede sustituir a la citología, a la que supera en sensibilidad, si bien se han observado distintas causas de falsos positivos, como los traumatismos genitourinarios o las infecciones urinarias<sup>(539, 541)</sup>. Por otro lado, hay coincidencia en que el BTA no puede desplazar el empleo de la cistoscopia en el seguimiento de pacientes con cáncer de vejiga<sup>(531, 542)</sup>.

## **Cáncer de mama**

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en los países Occidentales, representando el 25% de los cánceres en mujeres. La mayoría de tumores son diagnosticados en estadios loco-regionales, siendo la cirugía y/o radioterapia, seguida o no de tratamiento hormonal, quimioterápico y/o radioterápico, el tratamiento de elección. En algunos pacientes se realiza la terapia neoadyuvante (precirugía), principalmente con tumores localmente avanzados.

Los MT séricos más empleados en pacientes con cáncer de mama son los antígenos asociados a la familia de genes MUC-1 y CEA, que son los recomendados por el EGTM (134, 543). El uso de más de una mucina (MCA, CA549, BR 27-29, BRMA o CA15.3) no mejora los resultados obtenidos con sólo una de ellas<sup>(544-546)</sup>. Otros MT como las citoqueratinas (TPA, TPS y CYFRA21.1), y oncoproteínas (HER-2/neu) pueden emplearse en algunos

subgrupos de pacientes con cáncer de mama<sup>(547-549)</sup>. Las principales aplicaciones de los MT en el cáncer de mama son:

1) DIAGNÓSTICO.

En una revisión incluyendo publicaciones con más de 100 casos (6013 pacientes), se obtiene una sensibilidad del CA15.3 que oscila entre el 16% y 40% (media 20,3%)<sup>(549-556, 571-573, 579)</sup>. La sensibilidad del CEA en 5.031 pacientes oscila entre el 9,2% y 23% (media 16,2%)<sup>(134, 549, 551-554, 557-562, 571, 572)</sup>. Esta variabilidad puede explicarse por utilizar distintos criterios de positividad, o las características y número de pacientes estudiados. Los estudios que consideran como límite superior de la normalidad de CEA 4-6 ng/mL, muestran una sensibilidad que oscila entre 9,2% y 19% con una media de 12,6% (3035 pacientes). Estos resultados son similares a los obtenidos por nuestro grupo en un estudio prospectivo que incluye 2062 pacientes donde la sensibilidad del CEA fue del 12,7% y la del CA15.3 19,6%<sup>(563)</sup>. También indican que el CA15.3 es el MT más sensible en esta neoplasia, aunque hay un 8,4% de casos con CEA positivo y CA15.3 negativo, lo que aconseja su uso simultáneo. La sensibilidad del HER-2/neu (> 15 ng/mL) es menor, entre el 3,1% y 31% Los estudios que incluyen más de 100 pacientes indican una sensibilidad inferior al 13%<sup>(134, 308, 310, 311, 564-572)</sup>. En nuestra experiencia, evaluando 883 pacientes, la sensibilidad obtenida fue del 9,5% y empleando los 3 MT (CEA, CA15.3 y HER-2/neu) del 34,5%.

La mayoría de autores consideran que el CA15.3 y CEA se relacionan con el estadio tumoral<sup>(550, 552, 569-575)</sup>. La asociación entre CA15.3 y tamaño tumoral e invasión ganglionar es casi unánime<sup>(548-552, 556, 561, 570)</sup>, pero no está claro con el CEA donde hay división de opiniones. En nuestra experiencia, ambos MT se relacionan con el tamaño, e invasión ganglionar. La sensibilidad del CEA osciló entre el 7,8% en los T1 frente al 27,3% de los T4 ( $p < 0.001$ ), y del 9,4% en las pacientes axila negativa al 21% en las enfermas con más de 3 ganglios ( $p < 0.001$ ). La posible relación del CA15.3 con otros factores pronósticos como los RE no está tan clara con autores que indican mayores concentraciones en casos RE+<sup>(550, 552)</sup>, mientras otras lo niegan

(548, 549, 556, 561). En nuestra experiencia no hay relación entre el CEA o CA15.3 y la histología o receptores esteroideos<sup>(561)</sup>, aunque si entre el CA15.3 y grado histológico, con predominio en los tumores bien diferenciados. Resultados similares han sido descritos con el HER-2/neu sérico, con relación al estadio tumoral (principalmente en tumores que sobreexpresan el oncogen) negatividad de los receptores y positividad del oncogen en tejido<sup>(310, 549, 551, 564, 576, 577)</sup>.

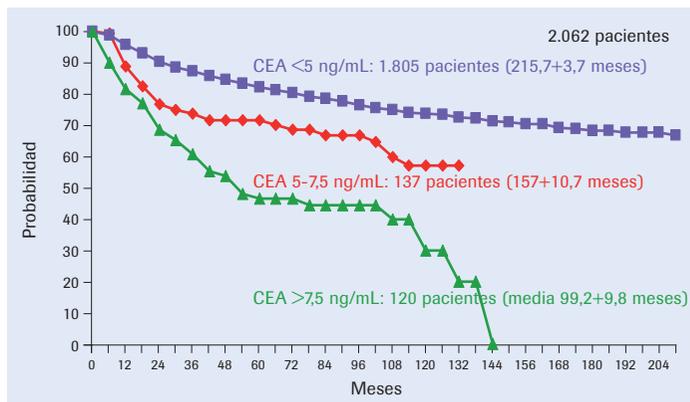
En resumen, como indica la guía del EGTM y del NACB, la baja sensibilidad de los MT en cáncer de mama locoregional, invalida su uso en el diagnóstico (134,321). A pesar de ello, la EGTM considera que, la determinación de MT puede complementar el estadiaje del tumor: niveles elevados de CA15.3 (>50 u/mL) y/o, CEA (>20 ng/mL) en pacientes con enfermedad localizada sugiere la presencia de metástasis no detectadas<sup>(134)</sup>.

## 2) PRONÓSTICO.

La mayoría de estudios publicados con un número elevado de pacientes indican el valor pronóstico del CEA y/o CA15.3<sup>(551, 552, 560, 563, 578, 579, 583, 584)</sup>. Evaluando 11 estudios con determinación pronóstica multivariada, 9 de ellos, incluyendo 4.350 indican que el CA15.3 tiene valor pronóstico independiente, en ILE y SG<sup>(553, 557, 558, 562, 578-582)</sup>. Resultados similares se han descrito con el CEA en 5 de 6 estudios que incluían 4089 pacientes<sup>(552, 560, 562, 563, 578, 581, 583, 584)</sup>. En nuestra experiencia, prospectiva, incluyendo 2062 pacientes y amplio seguimiento, el CEA y CA15.3 son factores pronósticos independientes, tanto en el grupo total como en al subdividir a las pacientes en función de la afectación ganglionar o en el subgrupo de pacientes T1 axila negativa<sup>(561)</sup>. El valor pronóstico del CEA seria superior al del CA15.3, siendo este último de interés principalmente en los casos con axila negativa. Hay que tener en cuenta también, que los MT son variables cuantitativas, y no es lo mismo un resultado de CEA de 5,1 que otro de 15 ng/mL. Nuestro grupo ha observado que a mayor concentración preoperatoria del MT, mayores probabilidades de recidiva como muestra la [figura 6](#). Prácticamente todas las pacientes con niveles de CEA > 7.5 ng/mL presentaron recidiva tumoral, lo que sugiere que podría ser un indicador de MT

subclínicas.

Otros MT como el HER-2/neu, están poco estudiados pero los resultados preliminares también parecen indicar su interés pronóstico independiente, en el ILE<sup>(312, 585, 586)</sup> y/o SG<sup>(548, 564, 569)</sup>, principalmente en las pacientes con sobreexpresión tisular<sup>(548, 549, 568)</sup>. En resumen, la mayoría de estudios coinciden en indicar que



**Figura 6. Intervalo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama, subdivididas en función de los niveles de CEA preoperatorios.**

los MT son factores pronósticos, fáciles de determinar, estandarizados, con control de calidad y asequibles a todos los centros. A pesar de ello, la mayoría de guías clínicas no los incluyen como indicadores pronósticos para uso rutinario.

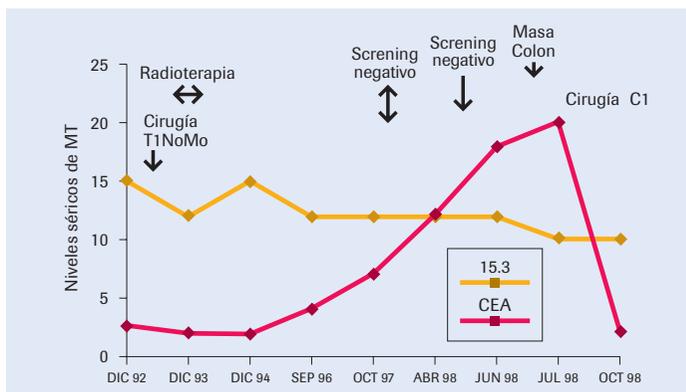
### 3) DETECCIÓN PRECOZ DE RECIDIVA.

Diversos estudios han demostrado que la determinación seriada de CEA y CA15.3 es útil en la detección precoz de recidiva<sup>(223, 587, 588)</sup>. En un estudio prospectivo evaluando secuencialmente la utilidad de estos MT en 1023 y 533 pacientes con estos MT respectivamente, se observaron incrementos de CEA y CA15.3 previos al diagnóstico en el 40% (98/246) y 41% (37/91) respectivamente de los pacientes<sup>(589)</sup>. Otros autores han descrito resultados similares con un intervalo entre incremento y diagnóstico de recidiva que oscila entre los 2 y 18 meses (media 5,2 meses)<sup>(316, 587, 588, 590-596)</sup>. La sensibilidad de estos MT en el

diagnóstico precoz estaba relacionada con la localización de la recidiva, siendo escasa en las recidivas locorreregionales y elevada en las metástasis hepáticas y óseas<sup>(587, 589)</sup>. Los trabajos publicados claramente indican que el CA15.3 es el MT de elección en el diagnóstico precoz de recidiva, pero el EGTM aconseja la inclusión del CEA por incrementar la detección de recidiva entre un 5-25%. En nuestra experiencia la sensibilidad del CEA y CA15.3 fue del 46% y 54% respectivamente, alcanzando el 64% empleando ambos.

La especificidad de los MT en la detección de recidiva está relacionada con los criterios para sospechar recidiva<sup>(586, 588-592, 597, 598, 605)</sup>. Utilizando los criterios de positividad habituales (CEA > 5 ng/mL, CA15.3 > 35 U/mL) la proporción de falsos positivos (valores de MT sugestivos de recidiva, sin recidiva) fue del 5% para el CEA y del 6,5% para el CA15.3<sup>(586)</sup>. Otros estudios han referido resultados similares, que oscilan entre especificidades del 92-99%<sup>(584, 585, 594, 598)</sup>. El empleo de niveles de MT más elevados como criterio de sospecha (CEA >10 ng/mL, CA15.3 >60 UI/mL) y un criterio dinámico, al menos dos incrementos sucesivos cada uno de ellos >15% del anterior, incrementa la especificidad a más del 99%<sup>(586)</sup>. Siempre que se detecte el incremento de un MT, debemos buscar la recidiva tumoral, pero no debemos olvidar la posibilidad de aparición de una segunda neoplasia (figura 7). A pesar de los datos anteriormente mencionados, tan sólo el EGTM y el NACB recomiendan el uso de los MT para el diagnóstico precoz de recidiva<sup>(4, 134)</sup>. Otras sociedades como la ESMO, ASCO o la conferencia de Sant Gallen, no los recomiendan<sup>(321, 599, 600)</sup>.

Diversos estudios han sugerido la inclusión de otros MT adicionales. Given y cols.223 han estudiado el TPS, CEA y CA15.3 en 1082 pacientes, 277 de los cuales presentaron recidiva. La sensibilidad de los MT en el diagnóstico precoz se relacionó con la localización de la recidiva, siendo 47%, 54% y 22% para el CA15.3, 25%, 21% y 16% con el TPS y 18%, 26% y 13% para el CEA, según la recidiva fuese visceral, ósea, o loco-regional, respectivamente. La especificidad del CEA y CA15.3 fue superior al 90%, siendo el más inespecífico el TPS con más del 12% de falsos positivos. Resultados similares han descrito por Vizcarra y



**Figura 7. Niveles de CEA en una paciente con neoplasia de mama, sin signos de recidiva tumoral, que permitieron el diagnóstico de una segunda neoplasia digestiva.**

cols.<sup>(601)</sup> en 444 pacientes (63 recidivas) y por Pectasides y cols.<sup>(602)</sup> en 209 pacientes (68 recidivas), indicando un incremento en la sensibilidad, pero el porcentaje de falsos positivos con el TPA superior al 15% casos. Este elevado porcentaje de falsos positivos, confirmado por otros autores impide su empleo en el diagnóstico, pero puede ser de interés para seleccionar un grupo de riesgo, en el que debe realizarse pruebas de imagen para confirmar o no el diagnóstico<sup>(233)</sup>.

Pocos estudios se han realizado evaluando la posible utilidad del HER-2/neu en el diagnóstico precoz de recidiva<sup>(308, 311, 603, 604)</sup>. En 3 estudios retrospectivos incluyendo 115 pacientes con recidiva tumoral se obtuvieron sensibilidades con el HER-2/neu que oscilan entre el 37% y 58%<sup>(311, 600, 605)</sup>. En nuestra experiencia en el seguimiento de 200 pacientes, 89 de los cuales presentaron recidiva, el HER-2/neu fue el primer signo de recidiva en el 28,4% de las pacientes<sup>(316)</sup>. El empleo del HER-2/neu permitía un 11,2% más de sensibilidad que usando el CEA y CA15.3, con una especificidad similar<sup>(586)</sup>. Este aumento de sensibilidad puede obtenerse empleando el HER-2/neu en suero sólo en las pacientes con sobreexpresión tisular de este oncogen. En nuestra experiencia el HER-2/neu fue útil en el diagnóstico precoz de recidiva del 85% de las pacientes con sobreexpresión tisular en el tumor primario, frente a sólo un 9% de las enfermas

con negatividad tisular.

El diagnóstico precoz de recidiva debería también ser aplicable para iniciar precozmente el tratamiento para conseguir una mejor respuesta. Hay pocos estudios que hayan comprobado esta hipótesis. Nicolini y cols.<sup>606</sup>, comparó la evolución de 50 pacientes con incremento de MT y sin sospecha clínica o radiológica de recidiva, 28 con tratamiento (26 hormonoterapia, 2 quimioterapia) y 22 pacientes sin tratamiento. El tiempo hasta la progresión ( $p < 0,001$ ) y supervivencia ( $p: 0,04$ ) fue mayor en el grupo tratado. Estos datos han sido ampliados y confirmados posteriormente por el mismo grupo en 68 pacientes<sup>(607)</sup> y por Jäger y cols.<sup>(608)</sup>. Estos estudios incluyen pocos pacientes y no son randomizados, de ahí que se precisen más estudios randomizados que confirmen o no esta información para su uso clínico.

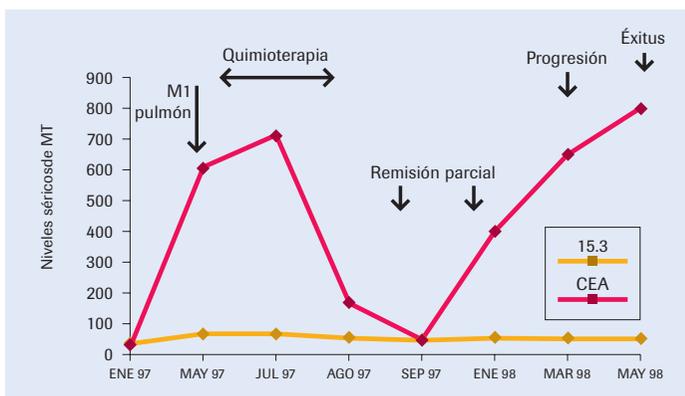
En resumen, muchos estudios prospectivos incluyendo más de 3.500 pacientes en seguimiento, con más de 750 pacientes con recidiva, avalan la sensibilidad diagnóstica de los MT. A pesar de ello, pocas guías, básicamente generadas por Sociedades de Análisis Clínicos, sugieren su aplicación clínica<sup>(4, 134, 321, 596, 597)</sup>. La razón básica es que no se ha demostrado que el tratamiento precoz mejore la supervivencia o ILE. La EGTM sugiere que el empleo de los MT puede disminuir la frecuencia de técnicas de imagen, disminuyendo los costes, para la detección de las mismas. Las metástasis pulmonares y las recidivas locales, son las que presentan una menor sensibilidad con MT de ahí que no se desaconseje realizar radiografías de tórax o mamografía en el seguimiento de estos pacientes. Las pruebas de imagen podrían realizarse sólo en pacientes sintomáticas o con incremento de los MT.

#### 4) CÁNCER METASTÁSICO.

La sensibilidad del CA15.3 oscila entre el 41,9% y 82,4% y la del CEA entre el 30,5% y 50,5% según el autor consultado<sup>(4, 134, 316, 321, 543, 548, 552, 555, 560, 561, 565, 601, 602, 609-615)</sup>. Una vez más esas diferencias se relacionan con el valor de positividad y características de los pacientes. Los MT rara vez se elevan o lo hacen discretamente en casos con recidivas locoregionales, con incrementos principalmente en con metástasis, sobretudo viscerales<sup>(595, 601, 612)</sup>.

<sup>613</sup>). La mayoría de guías clínicas aconsejan la determinación de CEA y CA15.3 en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico, sobre todo en pacientes con enfermedad no medible <sup>(4, 134, 321, 599)</sup>.

El CA15.3 es el MT más sensible en el cáncer de mama, pero insuficiente para emplearse sólo. Nuestro grupo sigue las directrices del EGTM, y utiliza también el CEA. En nuestra experiencia el 42% (74/178) de las pacientes con cáncer de mama metastásico y CA15.3 negativo presentan incrementos de CEA. Además en un 15% (74/487) de nuestras pacientes con incrementos de CA15.3 y CEA, la evolución de la paciente fue mejor informada por el CEA que por el CA15.3 (figura 8).



**Figura 8. Utilidad del CEA en la monitorización de la respuesta tumoral en una paciente con cáncer de mama y metástasis pulmonares.**

Diversos autores sugieren la inclusión del TPA, TPS o CYFRA 21-1 para aumentar la sensibilidad <sup>(547, 614, 616-620)</sup>. Nuestro grupo ha empleado el HER-2/neu como complemento al CEA y CA15.3, por su mayor especificidad. La sensibilidad del HER-2/neu es inferior a la de los otros MT oscilando entre el 30% y 50%, en los estudios que incluyen más de 100 pacientes <sup>(88, 134, 311, 570, 611, 620-636)</sup>. Al igual que otros MT, el HER-2/neu se relaciona con la localización de la recidiva, con niveles significativamente superiores en los casos con metástasis, principalmente hepáticas y los menores en recidivas locoregionales <sup>(311, 310, 621, 631, 633, 637)</sup>. La utilización del HER-2/neu permite incrementar en un 10% la

sensibilidad del CEA y CA15.3.

La principal aplicación de los MT en cáncer de mama avanzado es en la monitorización de la respuesta terapéutica <sup>(638, 639)</sup>. El control evolutivo con MT da información precoz a la obtenida con métodos de imagen o a los criterios sugeridos por la UICC para valorar la respuesta al tratamiento <sup>(547, 617, 620, 632, 638-646)</sup>. Hay discrepancias en los criterios para considerar que es un cambio significativo <sup>(134, 349, 547, 617, 620, 639, 640)</sup>. La EGTM considera incremento al cambio en los niveles previos de al menos un 25%, que debe ser confirmado por una segunda determinación obtenida en el periodo de un mes y al menos uno de ellos superior a la normalidad. Si el MT continúa incrementándose, indica progresión de la enfermedad. Asimismo, el descenso de al menos un 50% indica respuesta. Es importante realizar la determinación en el control pretanda para evitar valorar erróneamente incrementos transitorios (“spiking”) durante la quimioterapia o radioterapia, posiblemente relacionado con la destrucción celular <sup>(344, 345, 547, 640)</sup>. El EGTM recomienda la determinación pretanda en las pacientes en tratamiento quimioterápico y al menos cada 3 meses en pacientes con hormonoterapia. Se ha sugerido que el uso de los MT en la monitorización terapéutica puede reducir hasta un 50% los gastos asociados al seguimiento, si se compara con el empleo de técnicas de imagen <sup>(643)</sup>. Hay algunas asociaciones como el British Association of Surgical Oncology o la guía clínica de la EGTM que recomiendan la medición de MT como método en el seguimiento de la eficacia terapéutica <sup>(647)</sup>.

##### 5) FACTOR PREDICATIVO DE RESPUESTA.

El HER-2/neu en tejido se emplea principalmente como factor predictivo de respuesta. La mayoría de publicaciones, concluyen que la sobre-expresión de HER-2/neu (Inmunohistoquímica 3+ o 2+ con FISH+) se asocia a una resistencia relativa a la hormonoterapia o CMF (cyclophosphamide, methotrexate and fluoruracil) y a una mayor proporción de respuestas a la quimioterapia con base de antraciclinas, paclitaxel, sales de platino o vinorelbina, aunque no esta aceptado por la mayoría de guías clínicas <sup>(4, 134, 320, 321, 627, 648, 649, 654)</sup>.

Diversas estrategias terapéuticas se han desarrollado para

bloquear la vía de transmisión de señal del HER2, incluyendo anticuerpos monoclonales como el trastuzumab (Herceptin®) o pequeñas moléculas inhibitoras de la tirosin quinasa como el lapatinib<sup>(319-321, 650, 654)</sup>. Por desgracia sólo el 15-25% de las pacientes metastásicas que sobreexpresan este oncogen en tejido responden a esta terapia sola<sup>(321, 651-653)</sup>. La principal contribución del trastuzumab ha sido demostrar que tiene un efecto sinérgico con la radioterapia o diversas combinaciones de quimioterapia<sup>(320, 321, 649)</sup> como el cisplatino, docetaxol o efecto aditivo con otras como el paclitaxel o la doxorubicina<sup>(319-321, 627, 649, 651, 654, 655)</sup>. Resultados similares se han descrito con el Lapatinib, que tiene la ventaja de ser oral y menor toxicidad<sup>(650, 651, 656)</sup>. Estos datos indican que casi el 50% de las pacientes no van a responder al tratamiento inhibitor del HER-2/neu, a pesar de la sobreexpresión, dato importante porque este tratamiento puede acarrear importantes efectos secundarios. Las razones para justificar esta falta de respuesta son algunas relacionadas con el mecanismo de acción<sup>(321, 657)</sup> pero otras se asocian a problemas técnicos o a la heterogeneidad tumoral. La mayoría de evaluaciones del HER-2/neu se realizan en muestras del tumor primario, mientras que el tratamiento se administra años después, al aparecer metástasis. En general la correlación entre el HER-2/neu en tumor primario o metástasis, suele ser alta, pero hay estudios que indican discrepancias hasta en el 34% de los casos<sup>(658-661)</sup>. Por último destacar que la IHC puede tener problemas técnicos como la variabilidad interlaboratorio (> 20%), el empleo de metodologías distintas (IHC-FISH), tratamiento de la muestra, etc.<sup>(651, 662)</sup>. La mayoría de estudios indican buena correlación entre IHC 3+ y FISH, pero puede haber grandes discrepancias entre los casos IHC 2+<sup>(661)</sup>. Por ello se ha sugerido el empleo del HER-2/neu en suero para decidir las terapias anti-HER-2/neu, sustituyendo el estudio tisular. La correlación entre la sobreexpresión tisular y la presencia de niveles elevados de HER-2/neu en suero, es más difícil de hallar en tumores primarios locoregionales, por su baja sensibilidad. En cáncer de mama locoregional existen discrepancias, pero en 7 de los 8 estudios incluyendo más de 100 pacientes encontraron correlación<sup>(311, 548, 549, 569, 577, 585, 603)</sup>. El único

estudio sin correlación empleaba una técnica diferente, siendo difícil la comparación <sup>(663)</sup>. Correlación significa que es más frecuente hallar niveles elevados de HER-2/neu en los pacientes con sobreexpresión tisular. Otros estudios han determinado también el HER-2/neu sólo en pacientes con sobreexpresión tisular, hallando sensibilidades que oscilan entre el 24% y 69%, muy superiores a las halladas en población general con cáncer de mama (8-12%), sugiriendo también indirectamente la correlación con la sobreexpresión <sup>(567, 664, 665)</sup>.

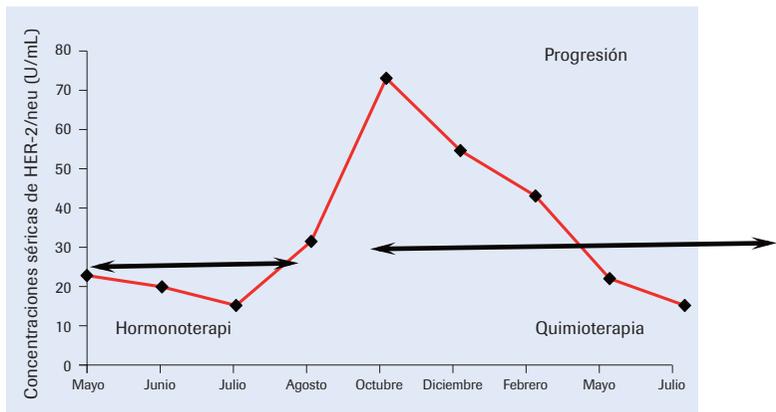
La sensibilidad del HER-2/neu en pacientes con neoplasia avanzada es muy superior, y la mayoría de autores indican correlación entre tejido/suero <sup>(310, 316, 563, 603, 619, 631, 632, 666-669)</sup>.

Aproximadamente entre el 70-80% de las pacientes con sobreexpresión tisular y alrededor del 25% de los casos sin ella, tienen niveles superiores a 15 ng/mL. Las discrepancias principales entre los distintos autores es por utilizar distintos puntos de corte (15-30 ng/mL), para considerar elevados los niveles séricos <sup>(310, 603, 631, 632, 637, 666, 667, 669)</sup>. En un trabajo previo de nuestro grupo incluyendo 113 pacientes, encontramos incrementos > 15 ng/mL en el 25% de las pacientes con IHC negativa. No obstante estos incrementos fueron discretos ya que sólo el 1,5% superaban los 25 ng/mL. Otra posible explicación es que se considera sobreexpresión tisular a la existencia de 3+ o 2+ por IHC con FISH positivo y pequeños incrementos en suero pueden reflejar la existencia de pequeños nidos de células con sobreexpresión sin amplificación. Diversos autores han indicado que no existen diferencias en las concentraciones séricas de HER-2/neu entre los considerados 2+ y 3+ <sup>(623, 634)</sup>. Por último también hay que considerar que si bien el HER-2/neu sérico es un MT muy específico, discretos incrementos se han descrito en pacientes con hepatopatías no neoplásicas. Kong y cols. <sup>(631)</sup> han sugerido que el punto de corte en los niveles séricos de HER-2/neu debería ser diferente en los casos con metástasis hepáticas, para encontrar una buena correlación tejido/suero.

El valor del HER-2/neu sérico como factor predictivo de respuesta es controvertido. La mayoría de estudios evaluando tratamientos hormonoterápicos, incluyendo aquellos con mayor número de pacientes indican que las pacientes con elevación de

HER-2/neu sérico pretratamiento tienen una menor respuesta, tiempo hasta la progresión y supervivencia <sup>(621, 635-637, 654, 669, 670-674)</sup>. No obstante hay discrepancias ya que otros autores indican peor evolución pero no relación con la respuesta <sup>(633)</sup> y otros no hallan relación <sup>(675)</sup>. En pacientes en tratamiento quimioterápico, los resultados son más discordantes. Hay autores que consideran que los niveles elevados pretratamiento de HER-2/neu indican mayor probabilidad de respuesta, supervivencia y tiempo hasta la progresión <sup>(309, 622, 666, 676)</sup>, mientras otros hayan resultados contrarios, con mayor respuesta en los pacientes con niveles normales <sup>(624, 677, 678)</sup> o no hayan ningún tipo de relación <sup>(624, 628, 633, 666 674, 679)</sup>. Es difícil explicar estas discrepancias, si bien pueden estar parcialmente relacionadas con los puntos de corte (10-30 ng/mL) para indicar positividad, la técnica utilizada, las características de los pacientes (localización de las metástasis, etc.) o con la gran variedad de tratamientos administrados. El tipo de citostático, también parece importante si bien agrupándolos persisten las diferencias <sup>(309, 669, 676-680)</sup>. En relación al tratamiento anti-HER-2/neu, también presenta resultados confusos. Hay publicaciones que indican no correlación entre los niveles basales de este MT y la respuesta <sup>(634, 651, 664, 668, 681, 684)</sup>, otros mayor respuesta <sup>(626, 630, 665, 671, 682)</sup> o tiempo hasta la progresión en los casos positivos <sup>(634, 665)</sup> mientras otros lo hayan en las pacientes con valores normales <sup>(644, 649, 685, 683)</sup>. Las discrepancias en tratamientos con quimioterapia o trastuzumab, pueden deberse en parte a los criterios empleados o al tipo de tratamiento. No obstante hay otro factor muy importante y es el hecho de que el HER-2/neu sérico refleja dos aspectos contradictorios, la sobreexpresión tisular y la extensión del tumor. Las pacientes con sobreexpresión tisular y niveles elevados del MT deberían tener mayor respuesta a los tratamientos, pero mayores concentraciones séricas del HER-2/neu también reflejan una mayor extensión tumoral y posibles metástasis viscerales, que suelen tener menor respuesta a los tratamientos.

Una manera de obviar estos problemas, es el uso del HER-2/neu de manera dinámica, como aconseja la experiencia con MT. En la [figura 9](#) se muestra un ejemplo en el cual la paciente, según el



**Figura 9. Utilidad del HER-2/neu sérico en la monitorización de la respuesta a diversos tratamientos en una paciente con cáncer de mama metastásico.**

criterio empleado, sería susceptible o no de ser tratada. Uno de los criterios más empleados ha sido sugerir tratamiento en pacientes con más de 30 ng/mL, de ahí que la paciente no sea tratada con herceptin. No obstante los niveles séricos de HER-2/neu son dinámicos y en otras fases de la enfermedad se puede ver que existe una clara sobreexpresión, con niveles muy elevados. Este ejemplo muestra claramente las diferencias entre el estudio tisular y sérico. El primero se estudio como una foto, en un momento determinado, al ser poco realista hacer biopsias de muchas metástasis, y repetirlas periódicamente para ver si sobreexpresan el encogen de manera homogénea. Por el contrario, la determinación del HER-2/neu en suero nos indica una visión dinámica, como una película. Existe una mayor uniformidad en los resultados cuando se emplea el HER-2/neu como criterio dinámico. La mayoría de publicaciones indican relación entre la determinación secuencial y la respuesta, tiempo de progresión o supervivencia<sup>(626, 667, 671)</sup>, incluyendo publicaciones que no encontraban interés los niveles basales y respuesta<sup>(634, 668, 673, 684)</sup> o estudios que indicaban mayor respuesta en los pacientes con niveles básales negativos<sup>(683-685)</sup>. No obstante también hay discrepancias sobretodo al observar descensos de HER-2/neu sérico en pacientes sin respuesta<sup>(664, 681)</sup>. Se considera que el

tratamiento puede provocar inicialmente un descenso de ahí que sea fundamental consensuar criterios de respuesta, tanto porcentuales como en el tiempo, ya que no es lo mismo valorarlo a los 15 o 45 días de iniciar el tratamiento. Hay autores que consideran que una disminución de más del 20% en 20 días es indicativo de respuesta, mientras otros indican como criterio porcentajes superiores (55-77%), pero el intervalo de determinación puede oscilar entre 15 y 45 días de iniciada la terapia <sup>(626, 630, 634, 665, 667, 668, 671, 673, 683-685)</sup>.

El estudio del HER-2/neu en suero se ha enfocado principalmente en ver si podía sustituir al estudio tisular. Los datos anteriormente mencionados indican que no es posible esta sustitución ya que la sensibilidad del HER-2/neu en suero es muy baja en estadios locoregionales, (decisión de terapias neoadyuvantes o adyuvantes) e incluso puede ser negativo en pacientes con metástasis. Pero ambos resultados son complementarios. Tan sólo un 50-60% de los pacientes con sobreexpresión en tejido responden al tratamiento, sometiéndose al 40-50% a una toxicidad que puede ser grave sin dar efectos beneficiosos. La determinación dinámica, secuencial puede ser útil, ya que un descenso del MT indica respuesta, mientras los pacientes con incremento no se benefician de la terapia. Esta información según algunos autores puede obtenerse rápidamente entre 15 días y 1 mes. La manera lógica sería tratar a los pacientes HER-2/neu tejido positivo y evaluar durante el primer mes la eficacia terapéutica mediante la determinación del HER-2/neu sérico. Otro punto importante sería ver si hay respuesta al tratamiento en aquellos casos con HER-2/neu positivo en suero y sin determinación tisular o esta negativa. En el plazo de un mes, realizando el estudio secuencial sería posible discernir si hay o no respuesta. Pocos estudios se han realizado incluyendo trastuzumab en pacientes sin sobreexpresión tisular, incluyendo pocos pacientes pero son esperanzadores al encontrar respuestas en más del 37% de los casos <sup>(667, 684, 686)</sup>.

## **Cáncer de tiroides**

El cáncer de tiroides es un tumor poco frecuente, a pesar de que es la neoplasia endocrinológica más habitual. En los últimos años

su incidencia ha ido aumentando hasta alcanzar una incidencia estandarizada en la Unión Europea de 2,6 por 100.000 en varones y 7,4 por 100.000 en mujeres<sup>(687)</sup>. La forma más aceptada de clasificación de esta neoplasia es en función de las estirpes celulares que la originan. Siguiendo esta clasificación, la neoplasia tiroidea más habitual es el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), que representa el 90% - 95% de todos los tumores tiroideos. Dentro de este grupo, el tipo histológico más frecuente es el tumor papilar de tiroides (85%), seguidos del folicular (10%), correspondiendo el 5% restante al tumor de células de Hürthle o tumor oxifílico. El otro gran grupo de tumores tiroideos, constituyendo el 5% - 10% del total de estas neoplasias, es el carcinoma medular de tiroides (CMT), siendo el 80% de tipo esporádico y el 20% restante de tipo familiar. Un 2% de las neoplasias tiroideas no es posible clasificarlas dentro de estos grupos, pertenecen a este grupo los tumores indiferenciados o anaplásicos.

#### CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT).

En los pacientes afectos de CDT, el MT de elección es la tiroglobulina (TG) sérica. Incrementos de TG preoperatorios se detectan en dos terceras partes de los pacientes con CDT. No obstante, la TG no es útil en el diagnóstico diferencial con otras patologías tiroideas, ya que incrementos de TG se pueden detectar en enfermedades benignas como la tiroiditis subaguda, el adenoma tóxico, el síndrome de Goiter tóxico difuso o en infiltraciones del tiroides por otros tumores malignos, si bien las concentraciones suelen ser menores<sup>(327)</sup>. A pesar de ello, algunos autores lo sugieren como ayuda en el diagnóstico. Thorensen y cols.<sup>(688)</sup>, evaluaron retrospectivamente el posible interés de la TG en el diagnóstico precoz, en 43 sujetos que desarrollaron un cáncer tiroideo, comparándolas con las halladas en un grupo de 128 pacientes con similares características. En el 25% de los carcinomas papilares (9/36), 100% de los foliculares (4/4) y en los 3 casos de tumores anaplásicos, se detectaron incrementos de TG entre 1 y 10 años antes del diagnóstico. En el grupo control se detectaron valores anormales en 7 casos, 3 de los cuales tenían enfermedades tiroideas benignas. En general, las

concentraciones de TG son superiores en los tumores foliculares que en los papilares, tiene relación con el estadio y las concentraciones más elevadas se hallan en pacientes con metástasis óseas <sup>(689-691)</sup>.

Detección precoz de recidiva. Esta es la principal utilidad de la determinación seriada de TG, con negativización rápida (vida media 2-4 días) si el tumor ha sido resecado completamente. Los niveles de TG a los dos meses de la intervención pueden ser un reflejo de los niveles basales del paciente, ya que reflejaran la TG proveniente del remanente tiroideo. El seguimiento posterior, para detectar precozmente una recidiva, debe realizarse durante toda la vida, ya que hay descritas recidivas hasta 30 años después de la cirugía y debe incluir también la TSH, principal regulador de la TG y sin la cual a veces es difícil de interpretar el resultado. Durante el seguimiento, siempre y cuando el nivel de TSH se mantenga estable gracias al tratamiento con Levotiroxina (LT4), cualquier incremento seriado de TG reflejará recidiva, sobretodo en los tumores que presentaron niveles prequirúrgicos de TG elevados. Para el diagnóstico precoz de recidiva, se considera también de utilidad la magnitud de la respuesta de la TG sérica al estímulo con TSH, La determinación de TG sérica después del estímulo con TSH recombinante, aumenta su sensibilidad para la detección de restos tumorales o de metástasis, siendo éste un indicador de la sensibilidad del tumor a la TSH. Generalmente el estímulo con TSH produce un aumento >3 veces de la TG sérica por encima del nivel basal.

#### CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES.

El carcinoma medular representa entre el 5% y el 10% de los carcinomas tiroideos y se origina por una transformación maligna de las células C parafoliculares del tiroides. En el 25% de los pacientes aparece de manera familiar con una transmisión autosómica dominante, estando asociado al síndrome poliglandular MEN 2 <sup>(692)</sup>. Existiendo también la variante familiar del CMT sin estar asociado a otra endocrinopatía. En 1993 se describieron mutaciones responsables de estos trastornos en el protooncogen RET <sup>(693, 694)</sup>. El MT de elección es la calcitonina, siendo de utilidad tanto para la ayuda al diagnóstico como para

el seguimiento de los pacientes en tratamiento por CMT <sup>(695, 696)</sup>. En la mayoría de carcinomas medulares (80-90%), existe una hipersecreción de CT, asociándose su ausencia a tumores muy indiferenciados. La sensibilidad de este MT puede incrementarse mediante la estimulación de secreción de CT con la administración de calcio, la inyección de pentagastrina o de ambos, muy superior en pacientes con cáncer medular de tiroides o con lesiones premalignas, métodos que están siendo sustituidos por el análisis genético. Graze y cols. <sup>(697)</sup> evaluarán la estimulación de CT en familiares de pacientes con carcinoma medular, detectando en 21 de ellos respuesta anormal. En 20 de estos sujetos se demostró la existencia de hiperplasia de células C y en 8 de ellos existían además focos de carcinoma. Durante muchos años se recomendó realizar la prueba de estimulación a los parientes de los pacientes con cáncer medular <sup>(691, 698, 699)</sup>. Actualmente se realiza la búsqueda de mutaciones del protooncogen ret en el tumor y en el caso de ser positivas se estudia la existencia de la misma en los familiares del paciente. En los casos con detección de dicha anomalía, se realiza la tiroidectomía.

La principal aplicación de la CT es en el estudio secuencial para conocer la evolución de la enfermedad, así como la aparición de recidiva tumoral <sup>(690, 694, 695)</sup>. La CT basal o tras estimulación es un MT sensible y específico. No obstante, siempre hay que tener presente que niveles elevados de CT se pueden hallar en otras enfermedades neuroendocrinas (síndrome de Zollinger-Ellison, carcinoide) y algunas neoplasias pulmonares, principalmente en carcinomas escamosos y de células pequeñas, gástricas, renales o mamarias <sup>(698, 699)</sup>.

El CEA es otro MT propuesto en estos tumores con una sensibilidad del 60-70% y cuya evolución refleja la del tumor. A pesar de estos resultados no está claro qué ventajas tiene el empleo de CEA cuando existe otro MT, la CT, que es más sensible y específico <sup>(691)</sup>. Igual ocurre con la CgA, con incrementos en el 25-30% de los carcinomas medulares, principalmente en tumores avanzados <sup>(700)</sup>. El problema que plantea el uso de CgA en el diagnóstico diferencial de estos tumores, además de su especificidad, es su elevación en la

hiperplasia de las paratiroides y hiperplasia de las células C del tiroides <sup>(254)</sup>.

## **Tumores neuroendocrinos**

Los tumores neuroendocrinos son aquellos que derivan de las células neuroendocrinas, las cuales a través de estímulos específicos secretan hormonas con importantes funciones biológicas. El llamado sistema neuroendocrino es difuso a lo largo de nuestro organismo, considerándose como el mayor órgano endocrino. Incluye multitud de tumores, con distintas características y localizaciones: carcinoma medular de tiroides, tumores endocrinos del páncreas, feocromocitomas, neuroblastomas y tumores carcinoides.

En ocasiones estos tumores aparecen asociados al síndrome MEN o síndrome de predisposición a múltiples neoplasias endocrinas. El MEN se subdivide en MEN1 cuando aparecen neoplasias que afectan principalmente a las paratiroides, islotes pancreáticos, pituitaria anterior y neoplasias neuroendocrinas digestivas (gastrinomas) y MEN-2 cuando afectan a la medula adrenal, células C del tiroides y paratiroides <sup>(701)</sup>. El MEN-2 se subdivide también en función de los tejidos afectados, siendo MEN-2A muy frecuente la presencia de carcinoma medular de tiroides, asociado en el 50% de los casos a feocromocitomas y en un 10-30% a hiperplasias o adenomas de las paratiroides <sup>(702)</sup>. Los tumores del MEN-2A se asocian a mutaciones en las células germinales del protooncogen RET localizado en el cromosoma 10 y que codifica una proteína de membrana con actividad tirosin quinasa, que interviene en la regulación del crecimiento y diferenciación celular <sup>(701-703)</sup>. La mayoría de las mutaciones afectan a la porción extracelular de la proteína. El síndrome de neoplasia endocrina MEN-2B está también asociado a carcinomas medulares de tiroides y feocromocitomas, pero no hay afectación de las paratiroides y se asocia a múltiples neuromas en mucosas. Como en el caso anterior, se caracteriza por mutaciones en el protooncogen RET, pero en este caso afectan a la porción intracelular, a nivel de la actividad tirosin quinasa. Por último, un tercer grupo dentro del MEN-2 es el

asociado a carcinoma medular de tiroides familiar, sin afectación de otros órganos o tejidos.

A continuación se detallan los principales tumores neuroendocrinos:

#### A) CARCINOIDES.

Los tumores carcinoides se originan a partir de las células argirófilas en la base de las criptas intestinales, aunque en un 10% de los casos pueden localizarse en otros tejidos. Se considera que estos tumores pertenecerían a la serie APUD, ya que con frecuencia se asocian a otros síndromes neoplásicos múltiples endocrinos. Estas células producen serotonina (5-hidroxitriptamina) a partir del triptófano, que están incrementadas en los tumores carcinoides, sobre todo en los casos con metástasis. La serotonina produce una serie de trastornos intestinales, reacciones vasomotoras y broncoespasmo que explican la sintomatología que acompaña a dicho tumor. El estudio de la serotonina es difícil ya que su vida media es corta, de ahí que se estudien principalmente sus metabolitos. El ácido 5-hidroxindolacético en la orina es empleado para la monitorización y diagnóstico de esta enfermedad. La excreción normal de 5IHA es de 1-5 mg/24 horas, pudiendo detectarse en tumores carcinoides hasta 350 mg/24 horas. Para evitar falsos positivos, es importante utilizar un método cuantitativo (eliminando interferencias) y que el paciente no tome fármacos en las 72 horas previas al estudio, ni ingerir plátanos, frutos secos o piña.

Los tumores carcinoides pueden liberar numerosas sustancias, que pueden ser empleadas como MT: bradiquinina, histamina, catecolaminas, prostaglandina E y ACTH (principalmente en las de origen pancreático o gástrico)<sup>(704)</sup>. La Cg A es el MT de elección para los tumores neuroendocrinos. Nobels y cols.<sup>301</sup> evaluaron comparativamente la Cg A, la subunidad alfa de las hormonas glicoproteicas y la NSE en 211 pacientes con tumores neuroendocrinos y en 180 sujetos sanos. Excluyendo los pacientes con insuficiencia renal, niveles anormales de este MT se detectaron en 103/208 (50%) pacientes en comparación con el 43% hallado con la NSE y del 24% hallado con la subunidad

alfa. La Cg A fue más sensible que la NSE en los 59 pacientes con carcinoide (80% vs. 47%).

Hoy se tiende a clasificar a los tumores carcinoides en función de la localización, tamaño, producción hormonal, diferenciación celular, diferenciación neuroendocrina e índice de proliferación. Para la clasificación histopatológica se suelen hacer técnicas de inmunohistoquímica para la Cg A, NSE, sinaptofisina, serotonina y receptores de somatostatina<sup>(705)</sup>. Han sido descritos hasta el momento 5 tipos de receptores de somatostatina, siendo el tipo 2 el predominante en los carcinoides. Este receptor es utilizado para el diagnóstico (gammagrafía) y tratamiento<sup>(706)</sup>. Los tumores carcinoides se han dividido en 3 grupos, presumiblemente según el origen embriológico de las células en las que se originan<sup>(707)</sup>:

1) Digestivos altos (estómago, duodeno, páncreas).

Pueden dar lugar a una gran variedad de síntomas según los péptidos que produzcan e incluso más del 30% son asintomáticos y se detectan en radiografías de control. Puede dar lugar al síndrome carcinoide, caracterizado por diarrea, flushing etc. El MT de elección es la Cg A, sí bien también pueden incluirse otros en función de los síntomas de los pacientes: gastrina, somatostatina, ACTH, hormona del crecimiento, 5 HIA, histamina urinaria, y cortisol urinario.

2) Digestivos intestino medio (yeyuno, íleon, apéndice y ciego).

Es llamado también carcinoide clásico, siendo los síntomas derivados de la secreción de serotonina, kaliceína, bradiquininas y prostaglandinas. El MT de elección es la determinación de 5 HIA, pudiendo utilizarse también el neuropéptido K, la sustancia P y la neuroquinina. Empleando el 5HIA y la Cg A, se detectan incrementos de uno u otro MT en el 95% de los casos.

3) Digestivos distales (colon y recto). Suele ser carcinoides poco sintomáticos por no producir habitualmente hormonas, dando síntomas como dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y con frecuencia metástasis hepáticas. El MT de elección es la Cg A, si bien pueden utilizarse como complemento el polipéptido pancreático o las subunidades alfa y beta de la HCG.

#### B) TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS.

Comprenden distintos tumores, denominados en función de la

principal hormona que producen, si bien pueden producir varias, incluso secuencialmente: insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, somatostatinas, vipomas, y tumores pancreáticos no funcionantes<sup>(708, 709)</sup>. El insulinoma es el más frecuente, que en el 15% de los casos son malignos y producen insulina, proinsulina y a veces gastrina y glucagon. Los MT empleados en este tumor son los productos específicos que producen junto con Cg A, polipéptido pancreático y las subunidades alfa y beta de la HCG<sup>(301)</sup>. Nobel y cols.<sup>(301)</sup> han descrito incrementos de Cg A y NSE en el 10% y 38% de 21 pacientes con insulinoma y en el 100% y 44% de los 9 pacientes con gastrinoma estudiados. La elevación de CgA en los gastrinomas es controvertida ya que algunos autores consideran que su producción es debida a la hiperplasia de la células enterocromafines-like del estómago, mediada por la gastrina y no directamente por el tumor, ya que la exeresis del estomago, sin escisión del gastrinoma se acompaña de reducción de los niveles séricos de este marcador<sup>(710, 711)</sup>. Apoya esta hipótesis la correlación entre los valores de CgA y la masa de células enterocromafines-like en pacientes con gastritis crónica atrófica. Los tumores productores de gastrina dan lugar al síndrome de Zollinger Ellinson, suelen ser malignos y difíciles de diagnosticar ya que el 70-80% tienen metástasis hepáticas al diagnóstico. El principal producto de secreción es la gastrina, siendo los productos específicos a determinar la gastrina basal y tras estimulación con el test de secretina. Una tercera parte de estos pacientes pertenecen a familias con el MEN-1.

Los tumores pancreáticos no funcionantes constituyen el 30% de los tumores endocrinos pancreáticos. Habitualmente son diagnosticados de manera casual por ser asintomáticos hasta la aparición de metástasis. Suelen secretar diversos MT como la Cg A, B, somatostatina, gonadotropina coriónica alfa y beta o el polipéptido pancreático. Nobel y cols.<sup>(301)</sup> han descrito incrementos de Cg A y NSE en el 69% y 31% de los 13 pacientes con tumores no funcionantes de células de los islotes pancreáticos.

### C) FEOCROMOCITOMA.

En el 80-90% de los casos se trata de tumores benignos. Son tumores peligrosos por producir y liberar catecolaminas en grandes cantidades que pueden producir crisis hipertensivas. Los principales síntomas son derivados de los productos que libera, como hipertensión rebelde al tratamiento, encefalopatía hipertensiva, crisis de ansiedad, palpitaciones, sudoración profusa, dolores de cabeza o síntomas que sugieren un infarto de miocardio. A nivel local, los gránulos cromafines de las células tumorales son idénticos a los de las células normales, aunque su biosíntesis o almacenamiento puede ser distinto. Por ejemplo, los tumores extra adrenales (paragangliomas) secretan noradrenalina, mientras que en condiciones normales el 85% es adrenalina. Los feocromocitomas están en ocasiones asociados al síndrome MEN-2, sobre todo el MEN2A (40-50%) que también llamado síndrome de Sipple consiste en neoplasias medulares de tiroides, feocromocitomas e hiperparatiroidismo. También pueden formar parte del síndrome de Hippel Lindau, caracterizado por carcinomas renales de células claras y hemangioblastomas. El feocromocitoma es diagnosticado habitualmente por una clínica sugestiva y por la demostración de incrementos en la excreción urinaria de catecolaminas o de sus metabolitos (VMA; HVA, metanefrinas y catecolaminas). El principal problema es la existencia de falsos positivos, asociado en general a causas que generen estrés. Para evitarlas, un sistema es obtener la muestra en orina nocturna y expresar los resultados por creatinina urinaria. El uso de las catecolaminas en sangre es limitado, habiendo grupos que proponen la determinación de metanefrinas<sup>(712)</sup>. El MT de elección es la Cg A con sensibilidades de alrededor del 90% y una clara relación con el estadio y su aplicación en el diagnóstico precoz de recidivas<sup>(144, 301, 713, 714)</sup>. Ha sido propuesto estudiar la Cg A incluso en familiares de pacientes con feocromocitoma para detectar precozmente la aparición de tumores<sup>(715-717)</sup>. Estudios recientes comparando la CgA con otros MT de este tumor como la adrenalina, noradrenalina, ácido vanilmandelico y metanefrinas en orina determinadas mediante HPLC, han demostrado la mayor eficacia de la CgA. Asimismo estos estudios aconsejan el estudio simultáneo de CgA y

metanefrinas urinarias, obteniéndose una mejor eficacia diagnóstica<sup>(713, 715, 716, 718)</sup>. No está claro si las concentraciones de CgA son superiores en los feocromocitomas malignos que benignos<sup>(713, 714, 719, 720)</sup>. Otros MT empleados han sido el VIP, la NSE y el neuropéptido Y, aunque en general su sensibilidad es inferior a la de la Cg A o catecolaminas<sup>(146, 721)</sup>.

#### D) NEUROBLASTOMA.

Es un tumor que aparece en la niñez temprana con un rápido crecimiento y diseminación metastásica. Se origina en la cresta neural y se localiza en la médula adrenal y los ganglios simpáticos, dando en general una sobreproducción de catecolaminas y sus metabolitos. Los MT empleados son las catecolaminas y sus metabolitos como el VMA (ácido vanilmandélico), dopamina y ácido homovanílico (HVA) que se mira en orina de 24 horas. Alrededor del 90% de los neuroblastomas tienen elevados estos metabolitos. Otros MT empleados han sido la NSE, el VIP y neuropéptido Y, pero los resultados son inferiores. Hsiao y cols.<sup>(722)</sup> ha descrito incrementos de CgA en el 90% de los neuroblastomas, existiendo correlación con el estadio así como su interés pronóstico<sup>(279)</sup>. Los MT son empleados tanto como ayuda diagnóstica como para valorar la eficacia del tratamiento y en la detección precoz de recidivas.

### **Carcinomas colorrectales.**

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia en frecuencia y se estima en 1 millón el número de nuevos casos anuales, de los cuales la mitad fallecerán por ese tumor<sup>(4)</sup>. La aplicación de técnicas como la colonoscopia y la detección de sangre oculta en heces han disminuido la mortalidad que era del 59% en la década de los cincuenta a un 46% en los ochenta<sup>(723)</sup>. En el diagnóstico precoz de este tumor también puede contribuir el estudio genético, detectando familias de riesgo, tanto asociadas a poliposis como no, donde existen mutaciones en las células somáticas<sup>(724)</sup>. El factor pronóstico más empleado es el estadio, inicialmente con la clasificación de Dukes y hoy con ésta o con la

clasificación TNM, que tiene en cuenta la extensión local, el estado ganglionar regional y la presencia o no de metástasis. Aproximadamente entre el 40 y 50% de las neoplasias recidivan de ahí que se aconseje seguimiento, sobretodo en los estadios II y III, clínico, radiológico (radiografía tórax, TAC, Resonancia Magnética), endoscópico y mediante MT <sup>(4)</sup>. El 95% de los tumores son adenocarcinomas, siendo el CEA el MT de elección <sup>(725)</sup>. Se ha sugerido la incorporación de otros MT (CA19.9, CA 50 y CA 195) como complemento al CEA, si bien aportan escasa información adicional en el seguimiento <sup>(4, 726)</sup>. Las principales aplicaciones del CEA en estos tumores son:

#### 1) DIAGNÓSTICO.

Como ocurre con la mayoría de MT, la sensibilidad va unida al estadio oscilando entre el 4-10% en los estadios A, 25-45% en los estadios B, 40-65% en los estadios C y 65-90% en los estadios D <sup>(727)</sup>. En general la síntesis de CEA se asocia a tumores bien diferenciados <sup>(728)</sup>. La baja sensibilidad en estadios iniciales, hace que prácticamente ninguna guía clínica aconseje su utilización como sistema de cribaje <sup>(4, 124, 725, 729)</sup>.

#### 2) PRONÓSTICO.

Wanebo y cols. <sup>(730)</sup> fueron de los primeros en describir el valor pronóstico al observar que el 78% de los estadios B de Dukes y niveles de CEA inferiores a 5 ng/mL siguen libres de enfermedad en contraste con el 44% hallado en los casos con idéntico estadio pero niveles de CEA patológicos. Resultados similares obtuvieron en los enfermos con estadio C, hallándose libres de enfermedad el 41% y 15% de estos pacientes según el CEA preoperatorio fuese normal o patológico, respectivamente. Otros autores han indicado también el valor pronóstico independiente del CEA <sup>(731-734)</sup>. El CEA es considerado por el College of American Pathologists Panel, un factor pronóstico de categoría I, que indica que hay evidencia con estudios robustos publicados que lo confirman <sup>(733)</sup>. A pesar de estos datos, el NACB y el EGTM consideran que el CEA puede utilizarse como indicador pronóstico en combinación con otros factores pero coincide con otras guías en que los datos actuales no permiten su uso para

seleccionar tratamientos adyuvantes <sup>(4, 124, 724, 728, 733)</sup>.

El interés del CA19.9 como índice pronóstico está poco estudiado. En nuestra experiencia, los pacientes con niveles elevados preoperatoriamente tienen un menor ILE que los casos con niveles normales. El 55% de los estadios C de Dukes con niveles preoperatorios de CA19.9 normales, se hallaban libres de enfermedad a los 26 meses de la intervención en contraste con tan sólo el 7% de los casos con valores de este antígeno superiores a 37 U/mL ( $p < 0.001$ )<sup>(735)</sup>. Otros autores han indicado también el posible valor del CA19.9 como indicador pronóstico <sup>(736, 737)</sup>.

### 3) DIAGNÓSTICO PRECOZ DE RECIDIVA.

Diversos estudios han demostrado que el CEA es el primer signo de recidiva, antes que otros métodos diagnósticos de imagen o clínicos (4-10 meses) en más del 70% de los pacientes <sup>(738, 739)</sup>. La sensibilidad se relaciona con el lugar de la recidiva, siendo elevado en metástasis hepáticas o retroperitoneales y menor en recidivas locales o pulmonares <sup>(740)</sup>. En general, se considera que una elevada velocidad de ascenso del CEA sugiere recidiva hepática, mientras que ascensos lentos indican recidivas locorregionales <sup>(155)</sup>.

Diversos meta-análisis han demostrado la mejor evolución y supervivencia cuando se utiliza el CEA en el seguimiento que en los casos sin seguimiento o mínimo <sup>(4, 741, 742, 743, 744)</sup>, de ahí que las guías clínicas aconsejen su determinación cada dos o 3 meses <sup>(4, 124, 724, 728, 745)</sup>. Diversos grupos consideran que el seguimiento del cáncer colorrectal debe ser con CEA y colonoscopia, realizando otras técnicas complementarias, sólo cuando existe sospecha clínica o por incremento de CEA, lo que permite un ahorro considerable, sin perder eficacia <sup>(741, 742, 745, 748)</sup>. A pesar de esta homogeneidad de aconsejar el CEA en el seguimiento, no existe unanimidad en que criterio se considera un cambio significativo. La EGTM considera un incremento del 30% en relación al valor previo como significativo, pero debe ser confirmada con una segunda determinación realizada dentro del mes siguiente. Si esta segunda determinación también está elevada, debe estudiarse el paciente <sup>(124)</sup>. A pesar de ello hay que considerar

que pueden existir recidivas tumorales con MT negativos, de ahí que deban realizarse otras técnicas complementarias cuando exista sospecha clínica, independientemente del CEA. También hay discrepancias sobre su utilidad como indicador de una segunda intervención para la extirpación de la recidiva. Minton y cols.<sup>(322)</sup> en un estudio con 400 enfermos realizado en 31 hospitales indica que la resecabilidad de la recidiva está relacionada con la concentración de CEA, siendo del 63% en los casos con menos de 11 ng/mL y de tan sólo el 30% cuando superó dicho límite. Otros autores han indicado resecabilidades que oscilan entre el 7 y 43%<sup>(746, 747)</sup>. Diversas guías recomiendan para intentar reseca las recidivas, principalmene hepáticas, la determinacion seriada de CEA cada 2-3 meses durante los primeros 3 años después del diagnóstico en los pacientes con estadios II o III<sup>(124, 744, 748)</sup>.

El CA19.9 también ha sido empleado en la detección precoz de recidiva, con una sensibilidad que oscila entre el 30 y 50%. A pesar de estos resultados, la utilidad del CA19.9 como complemento del CEA es controvertida ya que el empleo simultáneo sólo permite mejorar la sensibilidad del CEA en menos del 5% de los casos<sup>(737, 749)</sup>.

#### 4) MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA.

Los tratamientos quimioterápicos en pacientes con cáncer colorrectal avanzado han mejorado notablemente, doblando la supervivencia en los últimos años. La dosificación periódica de los MT permite monitorizar la respuesta al tratamiento en los enfermos con diseminación de la enfermedad, siempre que dicho tumor sea productor del MT. Valores anormales de CEA se pueden detectar en alrededor del 85% de los tumores colorrectales. Las guías clínicas de la ASCO, la EGTM y el NACB recomiendan el CEA, determinado cada 2-3 meses en el seguimiento del cáncer colorrectal metastático, mientras haya tratamiento activo<sup>(4, 124, 724, 728, 747)</sup>. La persistencia de niveles elevados sugiere progresión de la enfermedad incluso sin ser corroboradas por técnicas radiológicas<sup>(728,744)</sup>. Incrementos de más del 30, como se ha indicado anteriormente, debe ser también considerado como progresión. Estas guías también

aconsejan ir con cuidado en las fases iniciales del tratamiento ya que se pueden detectar incrementos transitorios debido a la terapia, sin indicar progresión. El CA19.9 tiene una sensibilidad del 60-70%, lo que implica que será útil para monitorizar la respuesta en dicho porcentaje de pacientes <sup>(750, 751)</sup>, si bien como se ha comentado anteriormente, hay pocos pacientes con CEA negativo y CA19.9 positivo.

En los últimos años se han investigado otros nuevos MT en cáncer colorrectal como el CA 242 la TIMP-1 (Inhibidor tisular de la metaloproteasa tipo I) que parecen ser de interés en neoplasias colorrectales, con publicaciones que indican sobretodo su valor pronóstico <sup>(748, 752, 753, 754)</sup>. A pesar de ello, los datos no son suficientes para aconsejar su empleo en rutina asistencial.

### **MT en otras neoplasias digestivas.**

#### **CÁNCER GÁSTRICO.**

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más comunes, siendo el cuarto en frecuencia si bien el segundo en cuanto a mortalidad por cáncer <sup>(755)</sup>. La incidencia varía en función del sexo, encontrándose una relación de 5 hombres por cada 3 mujeres, con una incidencia media en España de 11,5 casos y una mortalidad de 8,4 casos por cada 100.000 habitantes/año. La incidencia más alta se registra en el extremo oriente (China, Corea y Japón) <sup>(756)</sup>. Los principales factores de riesgo asociados al cáncer gástrico son la infección por *Helicobacter pylori* (HP), el abuso de tabaco y, en menor medida, el alcohol y el tipo de dieta <sup>(757)</sup>. La mayoría de neoplasias gástricas son esporádicas, si bien alrededor del 8% parecen tener un componente hereditario asociándose a alteraciones en los genes p53 (síndrome de Li-Fraumeni) y BRCA2 <sup>(758)</sup>.

La World Health Organization (WHO) <sup>757</sup> divide las neoplasias gástricas en 5 subtipos: adenocarcinoma, papilar, tubular, mucinoso y de células anillo de sello. El 95% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas subdividiéndose en intestinales y difusos <sup>(756, 757, 758)</sup>. Los tumores de tipo difuso se caracterizan por una mayor infiltración de la pared gástrica, siendo más

habituales en personas jóvenes y presentando peor pronóstico que los de tipo intestinal <sup>(759)</sup>. Por su parte, los tumores gástricos de tipo intestinal, considerados por algunos autores secundarios a una gastritis atrófica, se caracterizan por la presencia de una formación glandular similar microscópicamente a la mucosa colónica <sup>(757, 758)</sup>.

No hay un MT ideal para el cáncer gástrico empleándose otros MT descritos en neoplasias gastrointestinales como el CEA, CA19-9 y CA72-4. La mayoría de estudios han comparado el CA19.9 con el CEA, observando una mayor sensibilidad del primero, si bien ambos MT se complementan <sup>(760-762)</sup>. Harrison y cols. <sup>(763)</sup> detectaron elevaciones de CA19.9 en el 54% de los 49 pacientes estudiados y de CEA en el 38%, estando uno u otro elevado en el 74% de los casos. El CEA no se produce en todo el estómago y su síntesis se asocia a las uniones gastro-esofágicas, gastro-duodenales, y el antro pero no la zona del cardias o cuerpo <sup>(764)</sup>. Otros estudios han incluido la evaluación del CA 50, obteniendo resultados muy similares a los descritos con el CA19.9 <sup>(765, 766)</sup>. En los últimos años se ha incluido el TAG-72 que parece ser el MT que presenta una mejor sensibilidad y especificidad <sup>(767, 768)</sup>. Nuestro grupo ha evaluado los 3 MT en 79 pacientes con cáncer activo, 47 sin evidencia de enfermedad residual y 33 pacientes con enfermedades benignas gástricas. La sensibilidad fue del 47% para el TAG-72, 46% para el CA19.9 y del 33% para el CEA <sup>(759)</sup>. El empleo simultáneo de CA19.9 y TAG-72 permitió obtener una sensibilidad del 65%, llegando al 72% cuando se empleaba también el CEA. Otros autores han publicado resultados similares con sensibilidades que oscilan entre el 50-75% según el estadio <sup>(769, 770)</sup>.

La AFP es otro MT que ha sido estudiado en neoplasias gástricas, describiendo incrementos en un escaso porcentaje de tumores, considerados de mayor agresividad <sup>(771, 772)</sup>. Adachi y cols. <sup>(33)</sup> han revisado 270 tumores gástricos publicados en Japón entre 1982 y 2001, encontrando una clara relación con el estadio (I: 6%, II 19%, III 20%, IV 55%), invasión peritoneal (75%), invasión ganglionar (33%), estadios avanzados (75%) o presencia de metástasis hepáticas. El CA125 ha sido también estudiado, principalmente por su asociación a la presencia de

derrames, principalmente como indicador de invasión peritoneal. En los últimos años, varios autores han evaluado potenciales nuevos MT de utilidad el estudio del cáncer gástrico. Entre ellos destacan la piruvato quinasa M2 específica de tumor (M2-PK)<sup>(773-777)</sup> el inhibidor tisular de la metaloproteasa 1 (TIMP-1)<sup>(778, 779)</sup>, la metaloproteasa 9 (MP-9)<sup>(778,780)</sup>, la  $\alpha$ -1-antitripsina<sup>(781)</sup> y una glicofosfoproteína de membrana implicada en el crecimiento de varios tumores sólidos llamada Osteopontina (OPN)<sup>(782, 783)</sup>. Los resultados preliminares, fundamentalmente en cuanto a su utilidad pronóstica, parecen ser prometedores, si bien hay que señalar que ninguno de ellos ha sido, por el momento, establecido en la práctica clínica rutinaria.

Las principales aplicaciones clínicas son:

1) DIAGNÓSTICO.

La utilidad de los MT más empleados, CEA, CA19.9 y TAG es en general insuficiente para el diagnóstico. Como ocurre en otras neoplasias, la positividad sugiere el diagnóstico, pero su negatividad no lo excluye. La Sensibilidad individual de estos MT oscila entre el 18 y 71%, variable según el estadio<sup>(784)</sup>.

sugiriéndose la combinación de CEA, CA19.9 y TAG-72 con una sensibilidad conjunta del 52-81%, según el estadio<sup>(762, 769, 785-787,799)</sup>.

La sensibilidad de los MT se asocia a la extensión tumoral con niveles significativamente más elevados en casos con metástasis, principalmente hepáticas y en tumores localmente avanzados<sup>(788, 789, 790, 799)</sup>.

La posible relación entre secreción de uno u otro marcador y el tipo histológico no está totalmente aceptada. Algunos autores señalan que la sensibilidad del TAG72 es superior en aquellos tumores gástricos de tipo difuso o poco diferenciado en comparación con la encontrada en tumores más diferenciados y/o de tipo intestinal<sup>(791, 792)</sup>. El CEA parece no sintetizarse en todo el estomago y su síntesis se asocia a las uniones gastro-esofágicas, gastro-duodenales, y el antro pero no la zona del cardias o cuerpo<sup>(763)</sup>. Los tumores originarios de estas localizaciones serían los productores de este antígeno. Horie y cols.<sup>(787)</sup> también han señalado importantes incrementos en carcinomas gástricos de células en anillo de sello. Ishigami y cols.<sup>(793)</sup> señalan que aquellos pacientes con CEA positivo y

CA19.9 negativo parecen presentar adenocarcinomas más diferenciados que aquellos con CA19.9 positivo y CEA negativo. No obstante, esta relación con el grado de diferenciación celular, presenta controversias<sup>(786, 794, 795)</sup>.

## 2) PRONÓSTICO.

Diversos estudios han demostrado, la relación entre niveles de MT y factores pronósticos del cáncer gástrico, el estadio, la invasión ganglionar o penetración de la pared<sup>(769, 796-799)</sup>. Cortes y cols.<sup>(783)</sup> en una revisión de 10 artículos, incluyendo un total de pacientes 1671 pacientes, describe el valor pronóstico de los MT en 8 de los 10 estudios. Las discrepancias entre ellos están principalmente asociadas a cual de los MT tiene más valor. Ishigami y cols.<sup>(792)</sup> estudiaron CEA y CA19.9 en 549 pacientes con cáncer gástrico, encontrando que ambos son factores pronósticos, pero sólo el CEA (>10 ng/mL) tiene valor pronóstico independiente. Otros estudios también indican el valor pronóstico de los marcadores pero describen que sólo el TAG-72 tiene valor pronóstico independiente<sup>(157, 800, 789)</sup>. También se ha comentado anteriormente la asociación de AFP con tumores más agresivos, si bien su positividad es escasa y aplicable a un escaso porcentaje de pacientes.

## 3) DIAGNÓSTICO PRECOZ DE RECIDIVA.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con progresión de la enfermedad presentan recidivas de tipo local, 35% diseminación peritoneal, 25% metástasis hepáticas, y tan sólo un 9% metástasis a distancia<sup>(801)</sup>. Takahashi y cols.<sup>(802)</sup> evaluaron la utilidad del CEA y del CA19.9 en el diagnóstico precoz de recidiva en un estudio prospectivo con 321 pacientes, 120 de los cuales presentaron recidiva durante los 3 años posteriores a la cirugía. La sensibilidad y especificidad fue, 66 y 81% para el CEA; y 55 y 94% para el CA19.9; anticipándose a las pruebas de imagen una media de  $3,1 \pm 3,6$  y  $2,2 \pm 3,9$  meses, respectivamente. Uno u otro marcador fue útil en la detección precoz de recidiva en el 85% de los pacientes. Así mismo, señalan que, en la mayoría de los pacientes, el marcador que indica la recidiva es el mismo que estaba elevado antes de la cirugía, alcanzando sensibilidades del 90% en aquellos casos con valores preoperatorios más elevados (CEA > 10ng/mL o CA19.9 > 70IU/

mL) frente al 54.7% para el CEA y 40% para el CA19.9 en los pacientes con niveles normales preoperatorios. Marrelli y cols.<sup>(761)</sup>, en un estudio con 133 pacientes, obtienen resultados similares incluyendo el TAG72. La sensibilidad en el diagnóstico precoz de recidiva fue 44% para el CEA, 56% para el CA19.9 y 51% para el TAG72, alcanzando un 87% si se combinan. La sensibilidad se ve incrementada hasta un 100% para aquellos pacientes con valores preoperatorios positivos. Resultados similares han sido descritos por otros estudios<sup>(764, 765, 803)</sup>. Choi y cols.<sup>(804)</sup> eliminan del estudio al TAG-72 e incluyen a la AFP, obteniendo una sensibilidad conjunta del 68%. Por otra parte, señalan que aquellos pacientes con valores de AFP elevados al diagnóstico y/o con incrementos de CA19.9 postoperatorios presentan mayor riesgo de diseminación peritoneal (sensibilidad del 79 y 71%, respectivamente), mientras que los incrementos postoperatorios de CEA están relacionados con una mayor incidencia de metástasis hepáticas.

Las metástasis peritoneales son la causa más frecuente de muerte en pacientes con cáncer gástrico. Nobutsugu y cols.<sup>(805)</sup> (60 pacientes, 38 estadios tempranos y 18 con invasión de la pared gástrica) encuentran que el CEA en lavado peritoneal es un factor pronóstico independiente de riesgo para metástasis peritoneales y una sensibilidad del 94% en la detección precoz de las mismas. Yamamoto y cols.<sup>(806)</sup>, han determinado los niveles de CEA, CA125 y CA19.9 en líquido intraperitoneal obtenido durante la cirugía en 229 pacientes con cáncer gástrico. El CEA (> 0,5 ng/mL) tuvo una sensibilidad del 75,8% y una especificidad del 90,8% en el diagnóstico de afectación peritoneal. El riesgo de afectación peritoneal fue 6,6 veces superior en los casos con CEA+ y de 9,4 veces en los pacientes con CA125+. En los pacientes con resección con intención curativa, el CEA en líquido se relacionó con las recidivas hepáticas y/o peritoneales, con una probabilidad de recidiva significativamente superior en los casos con positividad del antígeno ( $p=0,0001$  y  $p=0,002$ , respectivamente). La principal causa de falsos positivos con CA125 es la presencia de derrames, o afectación de los mesotelios, de ahí que no sea de extrañar su posible uso en la detección de afectación peritoneal<sup>(10, 70, 785)</sup>.

Fernández y cols.<sup>(794)</sup>, han descrito también la utilidad del TAG72 en el diagnóstico precoz de afectación peritoneal. A pesar de ello, no todas las publicaciones coinciden. Crepaldi-Filho y cols.<sup>(807)</sup> evalúan simultáneamente el CEA y CA19.9 en suero y líquido de lavado peritoneal en 46 pacientes con cáncer gástrico. Las concentraciones de CEA en suero pero no en líquido, se relacionaron claramente con el diámetro de la lesión, estadio, invasión de la pared. El CA19.9 en líquido se relacionó mejor que en suero con la invasión ganglionar o el estadio tumoral. Las discrepancias en los resultados anteriormente indicados, pueden estar relacionadas con el número de pacientes estudiados, pero también con la metodología empleada y los niveles considerados como positivos, muy variables según el estudio. Esta dificultad se discute posteriormente al hablar de los MT en líquidos biológicos, con grandes discrepancias. Una opción para evitar estos resultados tan variables según la técnica empleada o el nivel considerado como sospechoso es la evaluación conjunta del suero y líquido, como se comentara posteriormente.

#### 4) SEGUIMIENTO.

Hay pocos estudios evaluando la utilidad de los MT en el seguimiento de pacientes con enfermedad avanzada. La razón no es tanto la sensibilidad de los MT como los resultados obtenidos con la quimioterapia en estos pacientes. Naketa y cols.<sup>(808)</sup> han evaluado la evolución al tratamiento quimioterápico con CEA y CA19.9, observando que los pacientes con respuesta (descenso > 50%) tenían una media de supervivencia de 17 meses en comparación con sólo 6 meses en los pacientes con niveles similares o incremento de los MT. Schulze-Bergkamen y cols.<sup>(809)</sup> evaluaron 60 pacientes con carcinoma gástrico avanzado con una respuesta objetiva en el 23% de los enfermos. El TAG y el CEA mostraron una clara correlación con la evolución tanto en los casos con progresión tumoral ( $p=0,002$ ) como en aquellos con regresión tumoral (0,00015). Yamao y cols.<sup>(810)</sup> evaluaron la relación entre CEA, CA19.9 y CA125 en 26 pacientes con cáncer gástrico (12 con invasión peritoneal) y al menos un MT elevado. La sensibilidad del CEA fue del 54%, CA19.9 42%, CA125 65%. Hallaron buena correlación entre respuesta, técnicas de imagen

y MT así como una mayor supervivencia en los casos con descenso de MT durante la quimioterapia que en los casos con estabilización o incremento (301 vs 127 días,  $p=0.0056$ ).

#### CÁNCER DE PÁNCREAS.

El cáncer de páncreas es una de las enfermedades más letales. En el año 2002 hubo 232.000 nuevos casos a nivel mundial y 227.000 muertes por esta causa <sup>(866, 811)</sup>. Alrededor del 90% de las neoplasias de páncreas son adenocarcinomas ductales, siendo en un 5% tumores neuroendocrinos y acinares. A pesar de que en teoría alrededor del 20% de los carcinomas de páncreas al diagnóstico son tratables quirúrgicamente, sólo la mitad de ellos son realmente resecables <sup>(812)</sup>. El MT de elección es el CA19.9 <sup>(115, 813, 814, 815)</sup>. En una revisión de 24 estudios, Steinberg <sup>(115)</sup> halla una sensibilidad del 81% con una especificidad del 90%, empleando 37 U/mL como línea de corte. Si emplea 100 U/mL la especificidad aumenta al 98% pero la sensibilidad se reduce al 68% y si utiliza 1000 U/mL, la sensibilidad decrece al 41% pero la especificidad aumenta al 99,8%. En una revisión más reciente <sup>(816)</sup>, de otros 22 estudios publicados entre 1990 y 2005, incluyendo 2.282 pacientes se refiere una sensibilidad similar, 79% (70-90%), pero una especificidad algo inferior 82% (68%-91%). Evidentemente la sensibilidad va pareja al estadio del tumor. Haglund y cols. <sup>(817)</sup> indican elevación del CA19.9 en el 82% de 186 carcinomas pancreáticos, siendo la sensibilidad del 84% en los casos avanzados y del 65% en los casos localizados. Sakahara y cols. <sup>(818)</sup> señalan elevaciones de este antígeno en el 13% de los tumores inferiores a 3 cm y en el 91% de los que superan dicho diámetro. Steinberg y cols. <sup>(819)</sup>, empleando como límite superior de la normalidad 75 U/mL para evitar los falsos positivos observados en las pancreatitis, obtuvo una sensibilidad del 79% en los casos resecables y del 91% en los irresecables. Estos datos aseguran que el CA19.9 no es útil para el diagnóstico precoz, pero si como ayuda diagnóstica <sup>(104, 820)</sup>. Es interesante además indicar que en muchos de estos pacientes, las concentraciones de CA19.9 al diagnóstico suelen ser muy elevadas, superiores a 1000 U/mL. La clínica del cáncer de páncreas es en muchas ocasiones inespecífica, debiendo hacer

un diagnóstico diferencial con otras neoplasias digestivas. En nuestra experiencia, concentraciones de CA19.9 > 1000 U/mL, y niveles de CEA negativos o inferiores proporcionalmente al CA19.9 (CA19.9/CEA > 5), indica con elevada probabilidad una neoplasia pancreática. Estos resultados coincidirían con los de Steinberg <sup>(115)</sup>. La mayoría de guías clínicas no aconsejan el empleo del CA19.9 en el diagnóstico del cáncer de páncreas. El EGTM considera que el CA19.9 tiene escaso valor diagnóstico, especialmente en los estadios iniciales, pero puede ser de interés como complemento a los métodos radiológicos, principalmente en los casos sin ictericia <sup>(810)</sup>. Para el NCCN <sup>(116)</sup> los resultados de CA19.9 pueden servir como ayuda para diferenciar los pacientes con enfermedades inflamatorias pancreáticas del adenocarcinoma de páncreas, si bien indican que hay que tener en cuenta los falsos negativos que pueden aparecer en pacientes con neatividad del genotipo Lewis a o los falsos positivos en pacientes con ictericia. Otros grupos de expertos recomiendan la determinación de CA19.9 inicialmente en pacientes con sospecha de cáncer de páncreas <sup>(810)</sup>, si bien teniendo en cuenta las limitaciones en sensibilidad o especificidad, anteriormente descritas.

Diversos estudios han demostrado la utilidad del CA19-9 como indicador pronóstico <sup>(802, 814, 821-823)</sup>. Ferrone y cols. <sup>(824)</sup> han determinado los niveles de CA19.9 preoperatorios en 176 pacientes con cáncer de páncreas y bilirrubina inferior a 2 mg/dl, un pronóstico muy distinto según si el CA19.9 era o no > 1000 U/mL. Estos autores también aconsejan utilizar dicho nivel para distinguir casos avanzados inoperables en los cuales aconsejan hacer laparoscopia para confirmar la extensión de los pacientes con mayor probabilidad de resección (< 1000 U/mL). Fujioka y cols. <sup>(822)</sup> evaluaron 159 pacientes con cáncer de páncreas y refieren resultados similares con reseccabilidades curativas en el 70% de los casos con ambos MT negativos. Ferrone y cols. <sup>(823)</sup> también indican que el CA19.9 postoperatorio también es un factor asociado a la evolución ya que el hallar niveles postoperatorios de CA19.9 < 200 U/L o el deceso del mismo tras la cirugía o un menor estadio eran los factores pronósticos más importantes en el estudio multivariado. Estos resultados

también fueron confirmados en un estudio que evaluaba la eficacia de la quimioradioterapia adyuvante, demostrando que los niveles postoperatorios de CA19.9 (superiores a 90 o 180 U/mL) eran factores pronósticos independientes<sup>(825)</sup>.

La utilidad del CA19.9 en el diagnóstico precoz de recidiva esta poco estudiada, pero las publicaciones que existen indica su valor, con incrementos meses previos a la evidencia radiológica<sup>(810,812)</sup>. Otra aplicación del CA19.9 es en la monitorización de la respuesta a tratamientos sistémicos, que si bien es paliativa, incrementa la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Valorar la respuesta con los métodos de imagen es difícil, debido a los procesos inflamatorios que se producen, de ahí que diversos autores han sugerido el uso de los MT, en especial el CA19.9 para ello<sup>(826-830)</sup>, si bien no hay unanimidad<sup>(831)</sup>. El NACB 810 recomienda que la determinación seriada de CA19.9 puede usarse junto con la imagen para valorar la respuesta sobretodo en tratamientos paliativos. La ASCO<sup>(728)</sup> considera que no hay datos suficientes para recomendar el uso rutinario del MT para valorar la respuesta al tratamiento, pero que el MT puede determinarse al iniciar el tratamiento en los casos avanzados o metastásicos y cada 1-3 meses durante la terapia. La detección de incrementos de CA19.9 significativos indica progresión, que debe ser confirmada con otras determinaciones.

Otros MT de origen mucínico han sido estudiados como complemento del CA19.9: CA50, CA242, CA195, DU-PAN 2 TAG-72 y CAM 17.1/WGA<sup>(810, 832-835)</sup>. En general, la mayoría de estudios confirman que estos MT no aportan información adicional al CA19.9.

### **Cáncer primitivo de hígado (CPH).**

El CPH es la neoplasia originada a partir del parénquima hepático, con una incidencia variable (sexto a nivel mundial), siendo endémica en ciertas zonas de Asia y África subsahariana y mucho menos frecuente en Europa. El diagnóstico tardío en la mayoría de los casos hace que < 5% se traten con intención curativa, lo que se refleja en la supervivencia: 50-75% a los 5 años en estadios iniciales y un 16% a los 3 años en estadios

avanzados<sup>(836-839)</sup>. En 2009 murieron 600.000 personas por CPH, siendo la tercera causa de muerte por cáncer tras el de pulmón y estómago<sup>(838)</sup>. El tratamiento de elección es la cirugía con finalidad erradicativa, imposible de realizar en la mayoría de pacientes, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico temprano. Otras alternativas terapéuticas en función del estadio tumoral, como el trasplante hepático, la inyección de etanol percutáneo, la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización transarterial (TACE) o fármacos como el Sorafenib, han demostrado incrementar la supervivencia<sup>(837, 838, 840)</sup>. Entre los factores de riesgo están las infecciones por virus hepatitis B, responsable del 75% de los CPH en China y África sub-sahariana, virus hepatitis C, responsable del 75-80% de los casos de América y Europa, exposición a la micotoxina o aflatoxina<sup>(841)</sup> la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica y el síndrome metabólico, incluyendo la diabetes mellitus<sup>(835, 837, 838)</sup>. El riesgo relativo de CPH en pacientes con infección por virus C y cirrosis es 100 veces superior al de las personas no infectadas<sup>(321)</sup>. En los países occidentales se asocia a la cirrosis hepática (CH), presente entre el 70-90% de los casos con CPH<sup>(835-839)</sup>. El MT de elección para el CPH es la AFP. La AFP se determina por técnicas inmunológicas capaces de detectar hasta 0,1 ng/mL, considerándose como normales las concentraciones inferiores a 10 ng/mL<sup>(835, 837, 838)</sup>. La aplicación de la AFP en el CPH sería:

#### 1) DIAGNÓSTICO PRECOZ EN GRUPOS DE ALTO RIESGO.

La AFP se utiliza como método de diagnóstico precoz en los lugares donde este tumor es endémico pero es la ecografía el método más empleado en los países occidentales<sup>(22, 24, 842)</sup>. A pesar de ello, la mayoría de guías clínicas sugiere el uso combinado de la AFP, con un punto de corte de 20 ng/mL, y ecografía hepática cada 6-12 meses en grupos de riesgo (cirrosis hepática secundaria a hepatitis B y C, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, hemocromatosis, hepatitis autoinmunes, déficit de alfa1-antitripsina y pacientes con antecedentes familiares de CPH) para el diagnóstico precoz. También se recomienda en portadores de hepatitis B en la población asiática y africana

(varones asiáticos  $\geq 40$  años, mujeres asiáticas  $\geq 50$  años y africanos/as  $\geq 20$  años), si bien hay que tener en cuenta la posibilidad de un porcentaje más elevado de falsos positivos <sup>(836, 838, 843-845)</sup>.

A estas conclusiones se ha llegado en base a múltiples estudios de cribado de CPH. Entre ellos, Chen y cols. <sup>(846)</sup> en un estudio randomizado sobre 5581 pacientes portadores de hepatitis B observaron mayor porcentaje de estadios I en el grupo de cribado (29,6% vs. 6,0%). Zhang y cols. <sup>(847)</sup> en un estudio randomizado sobre 18.816 pacientes con hepatitis crónica o infección por hepatitis B seguidos por 20 años, observaron 86 CPH respecto a los 67 del grupo control, con mayor porcentaje de estadios subclínicos (60,5% vs 0%) y tumores  $< 5\text{cm}$  (45,3 vs 0%) con un 37% más de supervivencia. En nuestro medio, desde 1986 la conferencia de consenso recomienda que en los pacientes con hepatitis crónica activa o con CH y que tienen el antígeno de superficie de la hepatitis B positivo deben seguirse trimestralmente con AFP y con ecografía cada 4-6 meses <sup>(303, 366, 841, 842)</sup>. Los portadores de hepatitis B, sin hepatopatía crónica, deben seguir controles más espaciados. Los pacientes con infección por virus C, también deben entrar en el despistaje periódico. Empleando estas metodologías, la AFP es positiva ( $>20$  ng/mL) entre el 50 y 70% de los CPH, con una especificidad en general superior al 85% <sup>(22, 835-839, 841, 842)</sup>. A pesar de ello, hay autores que cuestionan el empleo de la AFP por su elevada tasa de falsos positivos o por aportar escasa sensibilidad a la ecografía <sup>(848, 849)</sup>.

## 2) AYUDA DIAGNÓSTICA.

Como se ha comentado en el apartado anterior el diagnóstico de un paciente con sospecha de CPH se basa en pruebas de imagen (TAC, RMN o ecografía hepática), siendo la angiografía hepática la más sensible, y la determinación de AFP con un punto de corte de 20 ng/mL <sup>(835, 837, 838)</sup>. La confirmación final se realiza por biopsia. No obstante, en pacientes con una masa  $> 2\text{cm}$  hipervascularizada, una AFP  $> 200$  ng/mL puede ser suficiente para el diagnóstico sin necesidad de biopsia <sup>(835)</sup>. La sensibilidad de la AFP varía notablemente según el criterio empleado como

sospecha, el método utilizado, el lugar donde asienta el tumor (hígado sano, hepatopatía), la etiología de la cirrosis y la edad del paciente<sup>(850)</sup>. Como se ha comentado anteriormente la sensibilidad oscila entre el 50-70% utilizando 20 ng/mL como nivel de sospecha<sup>(851, 852)</sup>, siendo proporcional al tamaño y extensión tumoral con AFP en alrededor del 60% de los tumores < 5cm y del 77% en > 5cm. Por desgracia, no es infrecuente encontrar niveles de AFP > 20 ng/mL en pacientes con riesgo, como son las hepatopatías, aunque rara vez superan los 75-100 ng/mL<sup>(20, 26)</sup>. Niveles superiores a dichos límites sólo se detectan en el 0,3% de enfermedades hepáticas no neoplásicas y en el 40-50% de los CPH. Tan sólo otras tirosinemia hereditaria y el carcinoma testicular avanzado.

### 3) VALOR PRONÓSTICO.

Diversos autores han demostrado que la positividad de AFP es un factor de riesgo independiente de recidiva y mortalidad, junto a otros factores como la clasificación CHILD, la morfología tumoral y la invasión portal<sup>(853-855)</sup>. Diversos estudios han indicado peor pronóstico en los pacientes con AFP  $\geq$  400 ng/mL, tanto en el grupo total como en pacientes transplantados (mayor probabilidad de recidiva)<sup>(835, 837, 850, 854, 856-858)</sup>. En un estudio reciente se indica que los pacientes con AFP > 1000 ng/mL tenían mayor incidencia de invasión vascular (61% vs. 32%)<sup>(859)</sup>.

### 4) CONTROL EVOLUTIVO.

El riesgo de recurrencia es > 70% a los cinco años, sobretudo en los tres primeros, principalmente por diseminación extrahepática. Se recomienda el seguimiento con AFP y ecografía hepática cada 3-6 meses durante los dos primeros años<sup>(837, 838)</sup>. En los pacientes con resección quirúrgica se observa un rápido descenso, con una vida media de entre 3 y 4 días. Diversos estudios han demostrado que el alargamiento de la vida media de la AFP es un signo de mal pronóstico<sup>(375)</sup>. La persistencia de niveles elevados, indica la existencia de un resto tumoral, pero su negativización no excluye la misma<sup>(375, 857, 860)</sup>. Los CPH suelen responder poco a la quimioterapia, si bien diversos estudios han demostrado correlación entre la respuesta y los niveles de AFP<sup>(375, 861, 862)</sup>. En

pacientes tratados con radioterapia se ha demostrado que es mejor el seguimiento con AFP ya que los métodos de imagen no discriminan las fibrosis provocadas por la radiación<sup>(863)</sup>. La gran morbilidad y mortalidad del CPH ha motivado la búsqueda de MT que puedan ser empleados como complemento de la AFP. Destacan la DCP (Des-gamma-carboxiprotombina) o PIVKA-II, forma anormal de protombina secretada a la circulación cuando la actividad de la carboxilasa dependiente de vitamina k por el hígado es inhibida por la ausencia de vitamina k o por la presencia de antagonistas de vitamina K. Diversos estudios han demostrado que tiene una sensibilidad similar pero mejor especificidad que la AFP (entre 81-98%)<sup>(836, 864, 865)</sup>. Shimada y cols.866 han descrito que la AFP y la DCP son factores pronósticos negativos en el ILE y supervivencia de los pacientes con CPH. Otros autores han indicado resultados similares<sup>(867-870)</sup>.

Otro MT ampliamente estudiado es el porcentaje de la fracción L3 de AFP (% AFP-L3/AFP). La glicosilación de la AFP en enfermedades no malignas es similar a la del hígado del recién nacido pero difiere en la de los CPH. La AFP de los pacientes con CPH se une a la Lectina A mientras que la AFP de origen testicular no<sup>(871)</sup>. Hoy existen técnicas comerciales para su estudio que combinan la electroforesis de afinidad a la lectina y un immunoblotting basado en el empleo de un anticuerpo contra la AFP. Empleando esta técnica es posible distinguir 3 isoformas siendo la II y III específica de CPH. Su empleo, sobretodo en pacientes con incrementos moderados de AFP (20-100 ng/mL) mejora la sensibilidad diagnóstica<sup>(20)</sup>. Estudios más recientes, con un punto de corte de 10-15% del cociente AFP-L3/AFP, han sido capaces de detectar un tercio de los CPH menores de 3 cm y globalmente tiene una sensibilidad del 75-92% con una especificidad del 90%. Su positividad se asocia al estadio tumoral<sup>(19, 872, 873)</sup> y es útil en el diagnóstico de recidiva<sup>(854)</sup>. En un estudio reciente que comparaba DCP, AFP y % AFP-L3/AFP<sup>(874)</sup>, se observó que DCP era significativamente superior al resto en diferenciar CPH de cirrosis (S 86% y E 93%).

Otros MT son la fracción soluble de glypican 3 (GPC3), que incrementa la sensibilidad de AFP del 50% hasta el 72% sin

afectar a la especificidad, ya que no se eleva en hepatopatía crónica ni en individuos sanos<sup>(875, 876)</sup> o una isoenzima de la gamma glutamiltranspeptidasa. Yao y cols.<sup>(877)</sup> observaron una sensibilidad del 86% y una especificidad del 97% con esta isoenzima con un punto de corte de 5.5 IU/L. Se necesitan posteriores estudios para confirmar la utilidad clínica de estos nuevos MT.

### **Melanoma maligno**

El melanoma maligno se origina en los melanocitos, células productoras de melanina en la piel. El melanoma originado en los melanocitos de la unión dermo-epidérmica es el más frecuente, si bien se han descrito melanomas originados en melanocitos de coroides, mucosas u órganos internos. Su incidencia ha aumentado de manera espectacular en la última década, más de un 125%. Constituye en la Unión Europea el octavo cáncer más frecuente en varones y el sexto en la mujer. La incidencia varía según la raza, siendo el riesgo en la raza negra 1/20 inferior a la raza blanca. Se considera un factor de riesgo la exposición al sol, si bien predispone más la exposición temprana (quemaduras solares en la infancia) que la exposición acumulada a lo largo del tiempo. Otros factores son la historia familiar de melanoma o nevus displásico, la presencia de nevus congénitos de gran tamaño, la presencia de múltiples nevus o los tratamientos inmunosupresores. Según el origen y patrón de crecimiento los melanomas pueden clasificarse en varios subtipos. En la raza caucásica las formas más frecuentes son el melanoma de extensión superficial (SSMM) que representa el 70% de los casos y que suele aparecer sobre nevus previos, y el melanoma nodular que representa entre el 15-30% de los casos, predominando en el varón y de mayor agresividad. Otros tipos de melanoma menos frecuentes son el lentigo maligno (LMM) que aparece, a partir de los 60 años, en la cara y en zonas que ha sufrido un importante daño actínico (solar) durante la edad adulta y el melanoma lentiginoso acral, que se presentan en menos del 10% de los pacientes. Aunque es poco frecuente, se trata de uno de los tumores más agresivos y con un índice de

mortalidad más alto debido a su elevada capacidad metastásica. El MT de elección en el melanoma maligno es la S-100. Recientemente se ha sugerido la incorporación del MIA como complemento a la S-100, si bien no hay resultados concluyentes <sup>(247-250)</sup>. La LDH se ha utilizado como indicador pronóstico y para la monitorización de la enfermedad, y su incremento indica con elevada probabilidad persistencia de enfermedad <sup>(878, 879)</sup>. Su elevación en pacientes con tumores avanzados se considera de mal pronóstico, con una menor supervivencia <sup>(880)</sup>. Las principales aplicaciones son:

#### 1) DIAGNÓSTICO.

Como todos los MT, la sensibilidad de la S-100 se asocia con el estadio. Es interesante señalar que la S-100 es prácticamente negativa en los estadios I y II (<4%), presentando incrementos en el 19-30% de los estadios III y en el 48-79% de los estadios IV <sup>v.v.</sup> <sup>(242, 251, 881-883)</sup>. Estos resultados parecen indicar que la positividad del MT en un paciente estadio I o II aconseja la búsqueda de afectación regional o a distancia. Algo parecido ocurre con el MIA, Stahlecker y cols. <sup>(249)</sup>, utilizando un punto de corte de 9,8 ng/mL, observaron que la sensibilidad de este marcador en estadios precoces (I-II) no superaba el 5,6% incrementándose al 60% y 89,5% en estadios III y IV respectivamente. En una serie evaluada por nuestro grupo, utilizando un punto de corte de 12 ng/mL observamos incrementos de MIA en el 5,1% de los pacientes en estadio I-II, incrementándose al 21,8 y al 55,5% de los pacientes con estadio III y IV, respectivamente <sup>(884)</sup>. En esta misma serie de pacientes la utilización combinada de S100 y MIA permitió aumentar la sensibilidad hasta el 35,5% y el 70,1% en estadios III y /V respectivamente.

#### 2) PRONÓSTICO.

La mayoría de estudios asocian la positividad de la S-100 a la existencia de invasión ganglionar, el principal factor pronóstico en el melanoma maligno. Hauschild y cols. <sup>(885)</sup> han descrito menor ILE y supervivencia en los pacientes con positividad de la S-100, independientemente del estadio tumoral (I-IV). Resultados

similares ha descrito Schultz y cols.<sup>(880)</sup>, en pacientes con estadio IV, tratados con quimioterapia e inmunquimioterapia. Kruij y cols.<sup>(886)</sup> han relacionado las concentraciones elevadas de S-100B preoperatorios en pacientes en estadio III, a una disminución del ILE, sugiriendo la utilización de S100B como MT para seleccionar pacientes a los que aplicar terapia adyuvante. En cuanto al MIA, Vucetic y cols.<sup>(887)</sup>, han hallado relación entre los niveles de MIA y la progresión ganglionar de la enfermedad, siendo capaces de identificar aquellos pacientes con elevada probabilidad de progresión ganglionar.

#### 3) DIAGNÓSTICO PRECOZ DE RECIDIVAS.

Jury y cols.<sup>(882)</sup>, han publicado que la determinación seriada de S-100 fue útil en el diagnóstico precoz de recidiva del 87% de los casos, con un intervalo entre incremento y diagnóstico que osciló entre 4-23 semanas. Resultados similares se han obtenido en pacientes afectos de melanoma de alto riesgo, observándose una clara relación entre los valores de S100 durante el tratamiento con interferón y la progresión de la enfermedad<sup>(888)</sup>.

#### 4) CONTROL EVOLUTIVO.

Como todos los MT, el control seriado de S-100 refleja la evolución del tumor. Hauschild y cols.<sup>(884)</sup> demostraron incrementos de S-100 en el 84% de los 64 pacientes estadio IV sometidos a quimioterapia o inmunoterapia que presentaron progresión. Por el contrario, pudo demostrarse la estabilización o la disminución de las concentraciones de S-100 sérica en el 98% de los pacientes que respondieron al tratamiento. Otros estudios indican resultados similares<sup>(880, 881, 883)</sup>. También ha sido demostrada la utilidad del MIA para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con melanoma estadio III-IV<sup>(247-250, 252)</sup>

## **Cáncer de pulmón**

En la Comunidad Europea, el cáncer de pulmón representa el 21% de los tumores malignos en hombres y el 29% de las muertes por neoplasia<sup>(468, 889)</sup>. La supervivencia a los 5 años es de tan sólo el 13%<sup>(889, 890)</sup>. Esta elevada mortalidad se asocia a tres

factores, primero el diagnóstico tardío, segundo el tipo histológico y tercero la edad y estado funcional del paciente que impiden con frecuencia la resección radical. El cáncer de pulmón tiene diferentes tipos histológicos, siendo importante su clasificación en dos grandes subgrupos, carcinoma indiferenciado de células pequeñas (CICP) y los carcinomas no indiferenciados de células pequeñas (NCICP). El CICP representa el 20-25% de los casos de neoplasia pulmonar y es un tumor agresivo, de rápido crecimiento, con extensión a los ganglios regionales o a distancia al diagnóstico, pero con elevada sensibilidad a la quimioterapia y radioterapia <sup>(888, 891)</sup>. El NCICP comprende principalmente tres tipos histológicos, adenocarcinoma, carcinoma escamoso y el carcinoma indiferenciado de células grandes (CICG) en los cuales la cirugía es el tratamiento de elección. La radioterapia es principalmente paliativa y el papel de la quimioterapia en estos enfermos con NCICP avanzados, esta en debate <sup>(888, 891)</sup>. Estudios recientes parecen indicar una mayor respuesta a la quimioterapia en adenocarcinomas de ahí que hoy también se considere importante su diferenciación de otros NCICP <sup>(892)</sup>. Los adenocarcinomas son el tipo histológico más frecuente en mujeres y en individuos no fumadores y el carcinoma escamoso en fumadores.

La utilidad de los MT en el cáncer de pulmón es cuestionada, y prácticamente no hay guías clínicas que los aconsejen. Los MT más empleados para el NCICP son el CEA, CYFRA 21-1 y SCC. Otros MT con menor aceptación han sido las mucinas, en especial el CA125 y con menor frecuencia el CA19.9 y el CA15.3 <sup>(893)</sup>. En la [tabla VI](#) se muestran los resultados obtenidos por nuestro grupo en un estudio prospectivo y que globalmente coinciden con la mayoría de publicaciones. El CYFRA 21-1 es el MT más sensible, que predomina en los carcinomas escamosos pero no es específico de ningún subtipo histológico <sup>(77, 78, 211, 894-902)</sup>. Otras citoqueratinas muestran sensibilidades similares con algo menos de especificidad <sup>(895, 901, 903-906)</sup>. El CEA es el segundo MT más sensible con las mayores concentraciones séricas en los adenocarcinomas y las menores en el carcinoma escamoso, pero su especificidad es relativa ya que puede estar elevado en otros

**Tabla VI. Sensibilidad de los MT en pacientes con cáncer de pulmón, al diagnóstico, subdivididos en función de la histología e extensión tumoral.**

		N	CEA >5 ng/mL	CYFRA 21-1 >3,3 ng/mL	CA 15,3 >35 U/mL *	SCC >2 ng/mL	NSE >25 ng/mL	ProGRP >50 pg/ mL
CICP	Intratoracico	79	36,7%	25,3 %	6,7% (45)	0%	54,4%	74,7%
	Extratoracico	96	57,3%	57,3%	21,5% (51)	0%	73,9%	78,1%
	TOTAL	175	48%	42,9%	14,6% (96)	0%	65,1%	76,6%
NCICP	Escamosos	182	42,3%	70,3%	25,6% (133)	41,2%	13,1%	24,7%
	ADC	205	69,8%	53,7%	46,5% (198)	8,3%	8,8%	8,8%
	CICG	19	26,3%	52,6%	14,3% (7)	10,5%	15,8%	21,1%
	NCICP	66	47%	53%	52% (50)	10,6%	6,1%	10,6%
	TOTAL	472	54,2%	60%	39,4% (388)	21,4%	10,4%	15,7%

ADC: Adenocarcinoma

CICG: Carcinoma indiferenciado de células grandes

\*CA15.3 fue estudiado en un número menor de pacientes (en paréntesis)

tipos histológicos como el CICP (77, 78, 211, 893, 899, 902, 907-909). La sensibilidad del SCC es menor que otros MT, pero tiene la ventaja de ser específico, ya que su elevación indica casi con certeza un NCICP principalmente carcinoma escamoso (77, 78, 211, 904, 907, 909-911). Las mucinas (CA15.3, CA72.4, CA125 y CA19.9), tienen una sensibilidad intermedia, predominando algunas de ellas en los NCICP, principalmente adenocarcinomas (Tabla VI). El CICP es una neoplasia asociada a la diferenciación neuroendocrina, de ahí que se hayan estudiado diversos MT neuroendocrinos como la NSE, ProGRP, CgA, bombesina etc. Algunos de ellos son de gran interés en la diferenciación histológica por inmunohistoquímica como la sinaptofisina, bombesina, la molécula de adhesión neuronal etc. pero son poco útiles en suero. En los CICP el MT de elección ha sido la NSE, cuya sensibilidad oscila entre el 50-81%, variando en función del estadio tumoral (145,900). Esta sensibilidad insuficiente ha motivado que durante muchos años se utilizase la NSE en combinación con otros MT como el CEA o el CYFRA 21-1 (77, 78, 211, 896, 902, 907, 912). En los últimos años se ha descrito un nuevo MT, la ProGRP que tienen una mayor sensibilidad y especificidad que la NSE (77, 78, 145, 913-915), principalmente en los tumores intra-torácicos (78, 149, 151, 152). Como se puede ver en la tabla VI, ninguno de estos MT es específico de CICP ya que un pequeño porcentaje de

pacientes (5-20%, según el criterio de positividad) con NCICP pueden tener discretos incrementos de estos MT <sup>(152, 149, 913-918)</sup>. En nuestra experiencia, las principales aplicaciones clínicas de los MT en cáncer de pulmón son:

1) AYUDA AL DIAGNÓSTICO.

El cáncer de pulmón, como se ha comentado anteriormente no siempre tiene un fácil diagnóstico, pudiendo ser necesarias múltiples tomas citológicas, biopsias bronquiales e incluso pruebas más agresivas. Como se ha comentado anteriormente, no existe MT específico de cáncer de pulmón, pero la combinación de varios de ellos permite obtener una sensibilidad muy elevada <sup>(919)</sup>. En nuestra experiencia el 80-90% de los NCICP (variable según estadio, tamaño y ganglios) presentan incrementos de uno u otro de los 4 MT que empleamos en el NCICP (CEA, SCC, CA15.3 y CYFRA). Por desgracia, en muchos pacientes estos incrementos son moderados y si bien confirman el diagnóstico, no permiten asegurar que existe un tumor maligno. Resultados similares se obtienen combinando la ProGRP y NSE en CICP, con sensibilidades entre el 70% y 90%, según el estadio. En una valoración reciente de nuestros datos en los pacientes que acuden al hospital con sospecha de cáncer de pulmón (hemoptisis, disnea, dolor torácico), la sensibilidad diagnóstica de los MT fue del 86,6%, con una especificidad del 86,5%, un VP+ de 96,4% y un VP- del 60,6%. Estos resultados claramente indican que los MT no son parámetros diagnósticos, ya que la negatividad no excluye neoplasia. A pesar de ello, la determinación permite seleccionar dentro de este grupo de pacientes, aquellos con elevada probabilidad de tener neoplasia (MT elevados). Otros estudios han referido otros sistemas o combinaciones para ayudar al diagnóstico <sup>(903, 920-922)</sup>.

Para minimizar los falsos positivos de MT, deben excluirse los pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía severa y en los casos con dudas puede realizarse un control evolutivo. Si los MT se incrementan significativamente (>25%) en 3-4 semanas, la probabilidad de cáncer es elevada mientras que los pacientes con niveles similares o inferiores deben considerarse de bajo riesgo de neoplasia. Este aspecto es muy importante en el

cáncer de pulmón donde uno de los MT más empleados, el CEA, puede estar elevado en un 5-7% de sujetos fumadores, grupo prioritario de estudio en este tumor. No obstante, la mayoría de incrementos debida a esta causa son <10 ng/mL y fácilmente distinguibles mediante un control evolutivo.

## 2) DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

La histología es muy importante en el diagnóstico del cáncer de pulmón, ya que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. En pacientes con neoplasias avanzadas, donde con frecuencia el diagnóstico es citológico, se acepta que existen discrepancias entre diferentes patólogos que pueden ser superiores al 15% (889-891). Hay tres MT claramente relacionados con el tipo histológico y pueden ser considerados como MT clave histológicos: SCC, ProGRP y NSE. El SCC predomina en los NCICP, principalmente escamosos (78, 77, 148, 896, 899, 907, 909). En nuestra experiencia, excluyendo insuficiencia renal o enfermedad dermatológica, la probabilidad de NCICP si el SCC es positivo es del 99% (77, 78). Asimismo, como muestra la [Tabla VI](#), elevadas concentraciones de NSE o ProGRP indican con elevada probabilidad CICP, coincidiendo con otras publicaciones (149, 151-913). Usando la NSE y la ProGRP en combinación, con niveles de sospecha de 35-40 ng/mL para la NSE y 150 pg/mL para la ProGRP, se obtiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de los CICP. Otros autores han sugerido niveles similares con NSE para discriminar el tipo histológico (923). Esta sensibilidad puede incrementarse ligeramente si además usamos el SCC, ya que los pequeños incrementos de ProGRP que pueden detectarse en los NCICP, suelen ser en carcinomas escamosos ([Tabla VI](#)).

Otros MT como el CEA y CYFRA 21-1 predominan en los NCICP, adenocarcinomas o escamosos, respectivamente, pero su relación con la histología no es tan clara, como hemos comentado anteriormente (78, 77, 148, 893, 896, 899, 900, 902, 908, 924). No obstante, niveles séricos elevados de CEA o CYFRA 21-1 son infrecuentes en pacientes con CICP cuando la ProGRP o la NSE son negativas ([Tabla VI](#)). Utilizando estos 6 MT ante la sospecha de neoplasia pulmonar y empleando el diagrama presentado en

al figura 10, se puede sugerir el diagnóstico histológico en el 80% de los casos, con una correlación con la histología del 90%. Los MT muestran globalmente una clara relación con el estadio tumoral, con niveles significativamente superiores en pacientes con neoplasias avanzadas. Este algoritmo está diseñado para usar los MT como ayuda en el diagnóstico histológico y debido a la relación entre los MT y el estadio, está subdividido en función de la extensión tumoral. Esta subdivisión pretende evitar errores en un 5-10% de casos, con concentraciones muy elevadas de MT, que puede hacer que no se cumpla el algoritmo indicado para tumores loco-regionales. Por ejemplo, la ProGRP es inferior a 100 pg/mL en la mayoría de NCICP, pero en un paciente con niveles de CEA de 3.500 ng/mL, podría tener niveles de ProGRP de 155 pg/mL, y ser clasificado como CICP, cuando realmente es un NCICP. En resumen, deberíamos utilizar la parte izquierda del algoritmo en los casos que se sospechen metástasis o en los

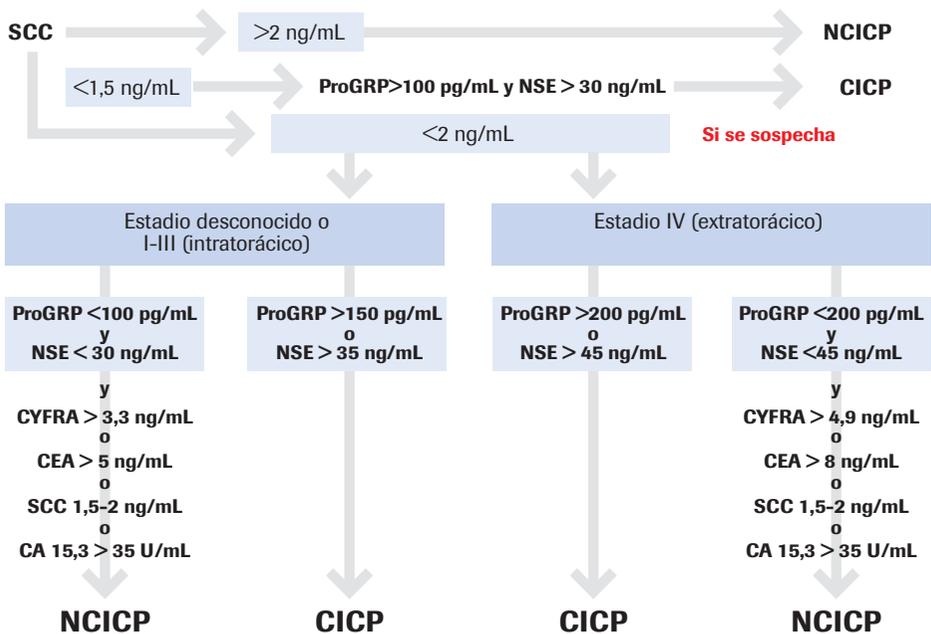


Figura 10. Algoritmo de MT para sugerir el tipo histológico del cáncer de pulmón.

casos con concentraciones muy elevadas de MT. Los resultados anteriormente indicados muestran que en un elevado porcentaje de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón, podemos discriminar un grupo de riesgo y sugerir además el tipo histológico, con buena correlación con los datos histológicos. Esta ayuda al diagnóstico es fácil de realizar ya que los criterios propuestos son bastante extrapolables al haber técnicas de referencia (SCC y CYFRA21.1), o técnicas con escasas diferencias entre los distintos fabricantes (ProGRP, CEA y CA15.3). Tan sólo puede ser difícil aplicar el algoritmo con la NSE, donde hemos empleado la metodología de ROCHE (Elecsys), y como punto de referencia, hemos utilizado como nivel sugestivo de CÍCP, el doble del límite superior de la normalidad sugerido por el fabricante. Los MT no pretenden sustituir al diagnóstico histológico, clave fundamental en oncología. Sólo pretender ayudar por ejemplo, al obtenerse en pocas horas la información que en la mayoría de situaciones confirmará el patólogo e iniciar los preparativos para tratar al paciente (preoperatorios, pruebas complementarias, etc.). También puede ser de interés para efectuar comprobaciones en los casos con discrepancias entre la histología sugerida por los MT y por el patólogo, ya que el tratamiento y el pronóstico están claramente relacionados con ella. Por último, los MT pueden darnos información de un patrón funcional, que podría tener relación con la respuesta o pronóstico de la enfermedad. Algunos autores sugieren que la elevación de NSE en pacientes con NCÍCP se asocia a mejor respuesta a la quimioterapia<sup>(925, 926)</sup>. Estos estudios deben confirmarse antes de poder sugerir alguna aplicación como indicador predictivo de respuesta. Hemos comentado anteriormente que hoy no es suficiente con diferenciar el NCÍCP del CÍCP, siendo importante identificar los adenocarcinomas<sup>(892)</sup>. En un 20-25% de casos, principalmente en estadios no reseables del NCÍCP, el informe patológico indica NCÍCP sin poder discriminar el subtipo histológico del cáncer de pulmón. Nuestro grupo en una reciente valoración de nuestros pacientes (datos no publicados) ha sugerido los criterios indicados en la [tabla VII](#) para intentar ayudar en la diferenciación del NCÍCP. Estos datos deben ser confirmados por otros estudios antes de poder ser aplicados en la práctica clínica.

**TABLA VII. Criterios orientativos sobre la histología del cáncer de pulmón NCICP.**

<b>MT estadios I-III</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>MT estadios I-III</b>	<b>Probabilidad</b>
SCC > 1.5 ng/ml CEA < 5 ng/ml	82% Escamoso	SCC < 1.5 ng/ml, CEA > 5 ng/ml, CA15.3 > 30 U/ml	86.7% Adenocarcinoma
SCC > 1.5 ng/ml CEA > 5 ng/ml cociente CEA/SCC < 15	86% Escamoso	SCC < 1.5 ng/ml, CEA > 5 ng/ml, CA15.3 < 30 U/ml, CYFRA < 3.3	86% Adenocarcinoma
SCC < 1.5 ng/ml, CEA < 5 ng/ml, CA15.3 < 30 U/ml, CYFRA > 3.3 ng/ml	81% Escamoso	SCC < 1.5 ng/ml, CEA > 5 ng/ml, CA15.3 > 30 U/ml, CYFRA > 3.3 cociente CEA/CYFRA > 2	80%
MT estadios IV	Probabilidad	MT estadios IV	Probabilidad
SCC > 5 ng/ml	92.9% Escamoso	SCC < 5 ng/ml, CEA > 5 ng/ml, CA15.3 > 30 U/ml	93% Adenocarcinoma
SCC 2-5 ng/ml CYFRA > 3.3 ng/ml, CEA < 5 ng/ml	87% Escamoso	SCC < 2 ng/ml, CEA > 7 ng/ml, CYFRA < 3.3 ng/ml	91.6% Adenocarcinoma
SCC 2-5 ng/ml, CEA > 5 ng/ml, CEA/SCC < 2	99% Escamoso	SCC < 2, CEA > 5 ng/ml, CA15.3 < 30 U/ml, CYFRA > 3.3 CEA/CYFRA > 1.5	90.1% Adenocarcinoma

### 3) PRONÓSTICO.

La mayoría de autores consideran que la determinación preterapéutica de los MT tienen valor pronóstico (estudios univariados), si bien existen discrepancias en los estudios multivariados sobre la importancia de cada MT o en si son o no independientes del estadio <sup>(149, 902, 905, 908, 927-932)</sup>. Estas diferencias son parcialmente explicadas por la heterogeneidad de agrupaciones de MT, puntos de corte y número de pacientes. Pujol y cols. <sup>(933)</sup> han publicado una de las revisiones más extensas en relación al valor pronóstico, incluyendo 2063 pacientes y sugiriendo su valor independiente. Estos datos coinciden con los obtenidos en nuestro grupo donde el estadio, tamaño, tratamiento (principalmente cirugía), dolor torácico, edad, CA125 o CEA, NSE o LDH y SCC fueron indicadores pronósticos independientes <sup>(930)</sup>. Nisman y cols. <sup>(909)</sup> han realizado una revisión de factores pronósticos en NCICP, hallando que la reseccabilidad y estadio son los factores pronósticos más importantes, pero los MT son factores pronósticos independientes. Rubbins y cols. <sup>(924)</sup>, indican que cada incremento de 1 ng/mL de CEA incrementa el riesgo de muerte en un 8,6%. Otros autores han indicado también el valor

pronóstico del SCC<sup>(910, 911, 934)</sup>, CEA<sup>(902, 924, 934)</sup>, CA125<sup>(931, 934)</sup>, CYFRA 21-1<sup>(897, 898, 902, 905)</sup> e incluso la NSE<sup>(902)</sup> en NCICP. También se ha indicado que la mejor manera de evaluar el pronóstico es de manera dinámica, comparando los resultados pre y postoperatorios<sup>(935, 936)</sup>.

En CICP, la mayoría de estudios se han realizado con la NSE. Quoix y cols.<sup>(937)</sup> han evaluado el valor pronóstico de la NSE y LDH en 263 CICP tratados con quimioterapia basada en el cisplatino encontrando como factores pronósticos independientes la LDH, el índice de Karnoski, estadio tumoral, albúmina y edad. Si se excluye la LDH, la NSE es factor independiente. Otros autores han indicado la relación entre la LDH y la NSE<sup>(938)</sup>, así como el valor de la LDH como indicador pronóstico en CICP<sup>(939, 940)</sup>. Otros estudios incluyendo un elevado número de pacientes confirman el valor pronóstico independiente de la NSE<sup>(941)</sup> e incluso el valor de MT no específicos de CICP<sup>(898, 900)</sup>. La ProGRP ha sido menos estudiada como indicador pronóstico pero los datos publicados parecen indicar que no tiene valor pronóstico o este sería inferior al de la NSE<sup>(152, 900, 913)</sup>. Shibayama y cols.<sup>(913)</sup> estudiaron la NSE y la ProGRP en pacientes con CICP, siendo ambos factores pronósticos en el estudio univariado pero sólo lo fueron en el multivariado la edad (0,028), la NSE (0,028) pero no la LDH, o la ProGRP.

#### 4) DIAGNÓSTICO PRECOZ DE RECIDIVA.

La reseccabilidad del cáncer de pulmón es escasa y hay pocos estudios evaluando los MT para este fin. Kao y cols.<sup>(942)</sup> han demostrado en el seguimiento de 50 pacientes con adenocarcinoma el incremento precoz a la recidiva con un tiempo de 1-3 meses. Eberth y cols.<sup>(50)</sup> han indicado que el SCC es el primer signo de recidiva en el 73% de los 29 pacientes con neoplasias epidermoides con una especificidad del 100%, con un intervalo medio hasta el diagnóstico de 2 meses. Stieber y cols.<sup>(929)</sup> han demostrado una sensibilidad y especificidad similar (79%) con el CYFRA21.1, con valores anormales hasta 12 meses antes, en el 32% de los enfermos. A pesar de estos datos, el nivel de evidencia disponible no es suficiente para incluir esta aplicación en las guías clínicas.

#### 5) CONTROL EVOLUTIVO.

En pacientes con tumores irresecables (NCICP), la determinación de MT es útil para la valoración de la eficacia terapéutica <sup>(51, 77, 78, 149, 894-896, 898, 901, 902, 904, 906, 909, 928, 942-947)</sup>. Nuestro grupo ha indicado que la mejor combinación varía según el tipo histológico y sugiere la determinación inicial de los 4 MT de NCICP, CEA, CYFRA 21-1, SCC y CA15.3, seleccionando aquellos dos con mayores concentraciones para el seguimiento. Con esta combinación la sensibilidad como se ha comentado es alta y permitiría conocer la evolución de la mayoría de NCICP. A pesar de ello, la aplicación clínica de esta monitorización con MT no está clara ya que las opciones terapéuticas son escasas y la supervivencia baja <sup>(898)</sup>. La mejora en los tratamientos podría justificar su utilización. La mayoría de estudios realizados en el seguimiento de los CICP han empleado la NSE, indicando su eficacia <sup>(152, 914, 938, 940, 948)</sup>. Más recientemente, también se ha demostrado la eficacia de la ProGRP en el seguimiento de estos pacientes <sup>(152, 900, 948)</sup>, que para algunos sería mejor que la NSE, porque esta última tiene rápidos descensos, con frecuencia negativización tras la quimioterapia, haya respuesta total o parcial <sup>(949, 950, 951)</sup>. Niho y cols. <sup>(152)</sup> han evaluado <sup>(153)</sup> pacientes con CICP describiendo incrementos de ProGRP en el 86% de los casos con progresión, en contraste con el 53% de los casos con NSE. Shibayama y cols. <sup>(913)</sup> ha descrito que tanto la NSE como la ProGRP son factores pronósticos independientes, relacionándose la primera mejor con el pronóstico y la segunda como factor predictivo de respuesta. El 61,7% de los pacientes con niveles elevados de ProGRP respondieron a la quimioterapia, frente a sólo el 18,5% de los casos con NSE positiva. No obstante la mayoría de autores consideran que deben emplearse conjuntamente ambos MT porque se complementan <sup>(149, 913)</sup>.

### **MT en neoplasias de cabeza y cuello**

Los cánceres de cabeza y cuello (labio, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, senos paranasales, fosa nasal y laringe)

representan alrededor del 10% de todas las neoplasias, con una incidencia mundial de 500.000 nuevos casos por año, con una mortalidad global del 42% a los cinco años, similar a la de hace 30 años. La supervivencia va muy unida a la existencia de afectación ganglionar, presente en más del 40% de los pacientes al diagnóstico. El 60% del total se originan en la cavidad oral, en un 20% se detectan múltiples tumores primarios, no siendo infrecuente la aparición de tumores metacrónicos en el árbol traqueobronquial o en esófago <sup>(953, 954)</sup>. La mayoría (90%) son carcinomas de células escamosas. Los principales factores de riesgo son el tabaco y el alcohol <sup>(952)</sup>. El tratamiento principal suele ser quirúrgico o radioterápico, aunque las quimioterapias basadas en taxanos y platino se han mostrado eficaces previo a la radioterapia en tumores irresecables <sup>(953, 954)</sup>.

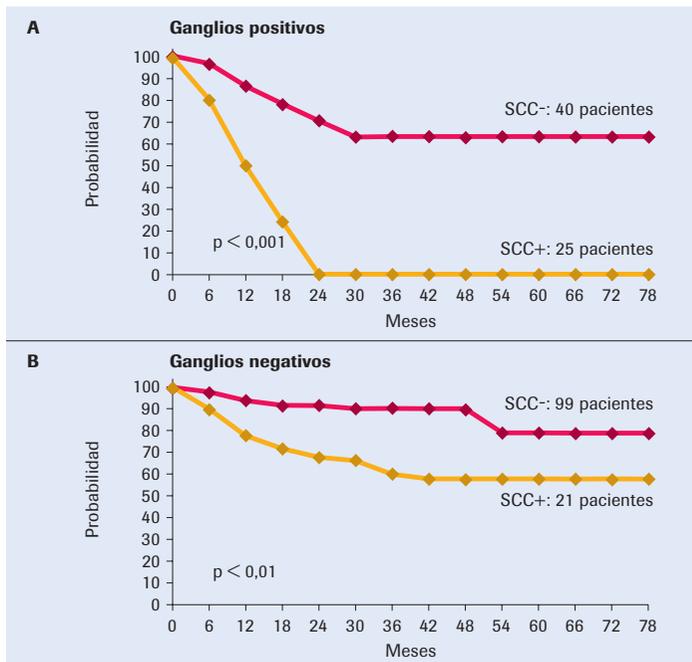
Muchos MT se han evaluado en este tumor, aunque presentan escasa sensibilidad, en parte debido a la principal característica del tumor: su extensión locoregional y escasa presencia de diseminación a distancia. Los MT no están incluidos en las guías clínicas de este tumor <sup>(954, 955)</sup>. El SCC, es el MT de elección en esta neoplasia, al predominar en los carcinomas escamosos, principal tipo histológico de esta neoplasia. Su sensibilidad suele ser globalmente alrededor del 40% <sup>(956-958)</sup>. Otros MT empleados como complemento al SCC son las citoqueratinas: TPA, TPS y CYFRA21.1, que suelen tener una sensibilidad discretamente superior al SCC, pero menos específicas <sup>(134, 959-961)</sup>. En general la mayoría de autores aconsejan el empleo de ambos, por complementarse <sup>(959, 962, 963)</sup>. Silverman y cols. <sup>(964)</sup> fueron los primeros en estudiar otro MT que también suele utilizarse, el CEA, hallando una sensibilidad del 36% en 439 pacientes con este tumor, si bien la mayoría sólo tenían discretos incrementos ya que sólo el 17% excedía los 7 ng/mL. También se han determinado estos MT en saliva (neoplasias cavidad oral), para incrementar su sensibilidad, con resultados esperanzadores <sup>(965, 966)</sup>.

La sensibilidad y concentraciones séricas de estos MT, CEA, SCC y citoqueratinas se relacionan con el estadio de la enfermedad, afectación ganglionar y localización del tumor primario <sup>(959-961, 967, 968)</sup>. La sensibilidad del SCC oscila entre el 22% en los tumores T1

No y el 48% en los casos con recidiva tumoral, que puede alcanzar el 64% en pacientes con metástasis<sup>(969)</sup>. La sensibilidad del TPS oscila entre el 14% en los tumores T1 No y el 53% en los casos con recidiva tumoral, siendo similar con el CYFRA<sup>(968)</sup>. Los tumores de hipofaringe y seno piriforme son los más vascularizados y en los que los MT tienen mayor sensibilidad, a diferencia de otros como los de cavidad oral.

La principal utilidad de los MT en este tumor es en el pronóstico. Los pacientes con elevación preoperatoria de SCC o TPS tienen peor pronóstico (71% de recidivas) que los pacientes con niveles normales de ambos MT (14% recidivas) (figura 11)<sup>(969)</sup>. En un estudio multivariado de los principales factores pronósticos en 194 pacientes con este tumor, (histología, grado de diferenciación, estadio, localización, edad, invasión ganglionar), nuestro grupo observó que los ganglios ( $p < 0.0001$ ) y el SCC ( $p < 0.0001$ ) eran factores pronósticos independientes<sup>(969)</sup>. Es interesante señalar que el 100% de los 25 pacientes con SCC  $> 2.5$  ng/mL e invasión ganglionar recidivaron en 2 años, frente a sólo un 38% en los casos con afectación ganglionar pero niveles preoperatorios normales de este antígeno. Kimura y cols.<sup>(970)</sup> han descrito resultados similares con el SCC y la IAP (proteína ácida inmunosupresora), siendo ambos factores pronósticos independientes igual que Sawant y cols.<sup>(215)</sup> con el TPA. También se ha publicado que el CYFRA es factor de riesgo independiente<sup>(959-962, 971-974)</sup>.

Otra aplicación de los MT en esta neoplasia puede ser en el diagnóstico precoz de recidiva, control evolutivo y valoración de la respuesta terapéutica<sup>(956, 964)</sup>. Banal y cols.<sup>(959)</sup>, evaluaron la utilidad en el diagnóstico precoz y observo que el CYFRA detectó el 65,2% de los 66 pacientes que recidivaron por un 25,8% del SCC, pero la especificidad fue inferior con el CYFRA en los 108 pacientes que no recidivaron (68,4% vs 86,1%). Un problema adicional, es que las recidivas loco-regionales suelen acompañarse de incrementos muy discretos de los MT, a veces indistinguibles de los hallados en patología benigna. Rosati y cols.<sup>(975)</sup> han evaluado secuencialmente el CEA, TPA y SCC en 98 pacientes con tumores avanzados, obteniendo una sensibilidad del 36%, 50% y 34% respectivamente, y observando una clara



**Figura 11. Intervalo libre de enfermedad de los pacientes con neoplasia de cabeza con (A) o sin invasión ganglionar (B), subdivididos según las concentraciones séricas preoperatorias de SCC.**

correlación con la respuesta terapéutica. Resultados similares se han obtenido en otros estudios<sup>(974, 976, 977)</sup>, siendo las concentraciones y la sensibilidad mayor en los tumores con mayor tendencia a recaer a distancia que a nivel locoregional. Recientemente se han descrito nuevos MT, entre ellos alpha-L-fucosidasa (AFU), y el ácido siálico, que muestran una buena sensibilidad aunque baja especificidad<sup>(978)</sup>. Alvarez-Marcos y cols.<sup>(979)</sup> estudiaron otros MT como la forma soluble de E-caderina, las metaloproteasas (MMP-2, MMP-9 y MMP-13 o colagenasa 3) y los autoanticuerpos p53, que se han correlacionado con el grado de invasión tumoral y las metástasis. MMP-2 y anti-p53, además, con la supervivencia. Observaron que la combinación de autoanticuerpos p53 y colagenasa 3 ofrecía un 76% de sensibilidad y un 100% de especificidad en la detección de pacientes con ganglios positivos, siendo la

colagenasa 3 la que, por si sola, ofrecía una sensibilidad mayor (96%) en la detección de este grupo de pacientes. Otros estudios deben confirmar estos datos iniciales y evaluar su posible aplicación clínica.

### **MT en derrames**

Los derrames son una causa frecuente de consulta, siendo alrededor de un 5-20% de ellos de etiología neoplásica<sup>(980)</sup>. Entre el 24 y 50% de los pacientes con cáncer diseminado, desarrollan derrames pleurales, lo que representa aproximadamente unos 100.000 casos nuevos/año en USA<sup>(980)</sup>. La ascitis también representa una forma clínica frecuente de aparición de un tumor<sup>(981)</sup>. Estos datos claramente muestran la importancia de tener un método eficaz en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de los derrames. Además el diagnóstico diferencial no sólo es entre derrames benignos o malignos, sino también entre primarios o metastáticos. Los mesoteliomas primitivos son neoplasias derivadas de las células mesoteliales que recubren el mesotelio y que epidemiológicamente se asocian a la exposición al asbesto. Suelen ser neoplasias asintomáticas, de ahí que se diagnostiquen tardíamente. Existen 3 tipos histológicos de mesotelioma, el epitelial, el mesenquimal o sarcomatoso y el mixto. La citología del líquido es la principal forma de diagnóstico, pero por desgracia más del 30% de los derrames malignos tienen una citología negativa. La biopsia, técnica con una mayor morbilidad, tiene un menor valor diagnóstico menor que la citología ya que no siempre se halla la zona invadida porque esta suele ser discontinua. El rendimiento diagnóstico de la citología y biopsia supera el 80%.

Los derrames ocurren cuando se rompe el equilibrio entre los mecanismos fisiológicos responsables de la formación y o de la absorción del líquido seroso. Normalmente en la pleura parietal se produce un líquido seroso, filtrado del plasma, en pequeñas cantidades que es reabsorbido por los capilares sanguíneos y linfáticos de la pleura visceral. Las alteraciones de la permeabilidad capilar (procesos inflamatorios), el aumento de la presión hidrostática (insuficiencia cardíaca, obstrucciones

vasculares), la disminución de la presión osmótica (hipoalbuminemia) o el drenaje linfático, pueden provocar la aparición de líquido. Los líquidos suelen dividirse globalmente en trasudados o exudados. Los primeros suelen originarse por alteraciones de las presiones hidrostática u osmótica, mientras los segundos suelen ser secundarios a procesos inflamatorios o alteraciones directas de la serosa con rotura u obstrucción de los linfáticos (infecciones, infiltraciones neoplásicas). No obstante, un paciente con cáncer, sobretodo avanzado puede tener derrames de tipo trasudativo, debidos no a la invasión tumoral sino a la hipoalbuminemia o a insuficiencia cardíaca. Uno de las vías de estudio de los MT para conocer la etiología de un derrame, puede ser su estudio en el suero. En el estudio prospectivo anteriormente indicado (tabla VIII), se incluyeron 606 pacientes con derrames pleurales o ascitis, siendo malignos el 64,5% de ellos. Los MT en suero indicaron que el origen de la enfermedad era neoplásico en el 81,1% de los pacientes con cáncer, con una especificidad del 94,4% y un valor predictivo positivo del 96,4%. Estos resultados son similares a los descritos por otros autores, pero realmente los MT indicaban que había un tumor maligno, de ahí que probablemente el derrame sea neoplásico, pero no pueden distinguir entre un derrame metastático y otro trasudativo por las condiciones del paciente (794, 986).

Otra aproximación ha sido el estudio de los MT en el líquido del derrame. En general la mayoría de estudios indican mayores concentraciones de los MT en derrames neoplásicos, si bien los resultados publicados son muy variables en relación a que MT deben utilizarse o las sensibilidades y especificidades (982-988). La sensibilidad de los MT e indirectamente la eficacia de su estudio en líquido dependerá del origen del tumor y de los MT empleados. La AFP puede ser poco eficaz en metástasis pleurales de neoplasias pulmonares o mamarias y tener una alta sensibilidad en ascitis neoplásicas por CPH. Otro problema es qué combinación de MT utilizan, además del CEA que está prácticamente en todos, oscilando desde publicaciones con 2 hasta 6 MT (92, 206, 982, 985). Ello puede explicar que se hayan descrito sensibilidades que oscilan entre el 20 y 80% con especificidades

entre el 70 y 100% <sup>(982-989)</sup>. La eficacia también dependerá de que valor se considere como positivo. Por ejemplo en relación al CEA se han sugerido puntos de corte o sospecha que oscilan entre 3 y 335 ng/mL, con sensibilidades que cambian entre el 37% y el 85% <sup>(91, 984, 985, 987-989)</sup>. El punto de corte descrito para el CA125 puede oscilar entre 352 de Kuralay <sup>(990)</sup> y 3000 U/mL de Ferroni <sup>(987)</sup>. Esta gran disparidad es debida a que la mayoría de autores buscan un punto de corte con elevada especificidad en su población. Esto sería lógico si no existiesen los derrames paraneoplásicos, derrames que no afectan al mesotelio, pero que aparecen en pacientes con cáncer. Por ejemplo un paciente con un cáncer avanzado con múltiples metástasis hepáticas e hipoproteínemia puede tener un trasudado, no neoplásico. Las concentraciones de los MT en este paciente estarán elevadas en el suero e indirectamente en el líquido. En nuestro estudio el nivel más elevado de CEA (288 ng/mL) en ausencia de cáncer fue detectado en una paciente con cáncer de mama metastático y derrame pleural paraneoplásico <sup>(64)</sup>. Además los MT no son específicos de cáncer y hay numerosas patologías que pueden provocar incrementos séricos, que en líquidos trasudativos, darán elevadas concentraciones de MT, y explicaran la utilización de valores discriminantes altos. También se pueden detectar incrementos importantes de algunos MT en pacientes con tuberculosis, empiemas o derrames metaneumónicos, que pueden alcanzar concentraciones de hasta 8 veces el valor normal <sup>(91, 92, 206, 989-991)</sup>.

Para intentar obviar estos problemas, nuestro grupo ha realizado varios estudios evaluando simultáneamente las concentraciones de MT en tejido y suero. Las concentraciones medianas de MT en líquidos neoplásicos o benignos de un estudio reciente han sido CEA 47,4 vs 0.9 ng/mL, CYFRA 191,1 vs 10,3 ng/mL, CA 19,9 44,7 vs 3.4 U/mL, CA15.3 43,2 vs 8,3 U/mL <sup>(992)</sup>. Estos datos indican mayores concentraciones en líquidos neoplásicos pero también que hay dos grandes grupos de MT, aquellos con síntesis normal en los mesotelios como el CYFRA o el CA125 y MT que no eran sintetizados por los mesotelios como el CEA, CA15.3, o CA19.9. Los primeros muestran elevadas concentraciones en líquido en ausencia de neoplasia o patología

del mesotelio (CYFRA en líquidos trasudativos), indicando una síntesis local. Por el contrario, otros MT como el CEA no se sintetizan en el mesotelio y la detección de elevadas concentraciones de estos MT en el líquido, mayores que en el suero (no trasudativo), indicaban una síntesis local e indirectamente la presencia de una metástasis. Por ello nuestro grupo considera como criterio de metástasis mesotelial la presencia de niveles de MT en líquido superiores a las concentraciones habitualmente consideradas como normales en suero y con un cociente MT líquido/suero  $> 1,2$  <sup>(64)</sup>. Empleamos inicialmente estos criterios con el CEA, CA15.3 y CA19.9 en 101 pacientes consecutivos, 52 con derrames pleurales (30 benignos, 22 malignos) y 49 con ascitis (33 benignos, 16 malignos) obteniendo una sensibilidad conjunta del 82% con una especificidad del 100%. Esta sensibilidad fue similar en los casos con citología positiva (82%) que en los casos con citología negativa (79%) pero con confirmación por otros procedimientos. En un estudio posterior se determinaron sólo el CYFRA, CEA, CA15.3 y CA19.9 en 253 pacientes consecutivos con derrames (168 benignos, 85 neoplásicos), 166 con derrames pleurales, 78 con ascitis y 9 pericardicos y se confirmaron los resultados <sup>(992)</sup>. La sensibilidad individual fue del 66,3% con el CEA, 41,3% CA15.3, 45,8% CA19.9 y del 85,5% utilizando todos los MT, frente a un 57,4% de la citología, con una especificidad o valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo conjunto de los MT del 92,7%.

El diagnóstico de mesotelioma tampoco es fácil, ya que con frecuencia la citología es negativa, bien porque no hay células malignas o porque son difíciles de distinguir de las células mesoteliales reactivas o de otras células malignas <sup>(993)</sup>. La positividad del CEA se considera un importante factor predictivo negativo de mesotelioma <sup>(92, 982, 994)</sup>. Diversos autores describen incrementos importantes de CYFRA, pero a veces es muy difícil el diagnóstico diferencial con otros tumores <sup>(64, 984-986, 992, 995, 996)</sup>.

También se ha descrito incrementos de ácido hialurónico en los líquidos de pacientes con mesotelioma pero las diferencias con otras enfermedades malignas son escasas para tener un valor diagnóstico <sup>(995)</sup>.

El Mesomark es un MT que mide moléculas solubles relacionadas con la mesotelina/factor potenciador de los megacariocitos (MPF), familia de proteínas reconocidas por el anticuerpo monoclonal OV569<sup>(997)</sup> y que fue descrita por primera vez por Chang y cols.<sup>(998)</sup> en un carcinoma ovárico. La Mesotelina y el MPF son sintetizados juntos como un precursor de 69 kDa del cual la porción N-terminal de 31 kDa es liberada como MPF y el resto, la porción C-terminal de 40kDa de unión a la membrana es la mesotelina. Mediante inmunohistoquímica se ha podido observar en las células mesoteliales normales y en el mesotelioma pero también en neoplasias pulmonares, ováricas, endometriales y pancreáticas<sup>(999-1001)</sup>. Hoy se sabe que hay al menos 3 variantes de la familia de las mesotelinas, siendo la variante 1 la que predomina en el suero<sup>(1008)</sup>. La mesotelina puede determinarse mediante una técnica comercial en suero, el Mesomark<sup>(1002)</sup>. Beyer y cols.<sup>(1002)</sup> evaluaron 409 sujetos sanos, 177 pacientes con patología benigna, 412 cánceres y 88 mesoteliomas, describiendo 1.5 nmol/L como límite normal y la existencia de concentraciones significativamente más elevadas en pacientes con mesotelioma. La sensibilidad del Mesomark fue del 52%, detectándose también incrementos en el 17% de los cánceres pulmonares y en el 5% de los individuos expuestos al asbesto. Otros autores han descrito resultados similares, con mayores concentraciones en mesoteliomas que en pacientes con otros derrames neoplásicos o benignos y con sensibilidades que oscilan entre el 50% y el 68%, según el punto de corte utilizado (1 a 2.5 nmol/L)<sup>(1003-1007)</sup>. La mayoría de autores describen que hay poca relación entre Mesomark y estadio, pero si con la histología con las mayores concentraciones en pacientes con mesoteliomas epitelioides<sup>(1001-1003, 1006, 1009, 1010)</sup>. Las especificidades oscilan entre el 80 y 95% con incrementos principalmente en pacientes con cáncer de pulmón y ovario, pero también en algún individuo con patología benigna principalmente en aquellas relacionadas con el asbesto<sup>(1001-1003, 1008)</sup>. Nuestro grupo ha estudiado el Mesomark en 50 sujetos sanos, 224 con patología benigna (109 con derrames) y en 295 pacientes con cáncer que incluían 26 mesoteliomas. Los resultados fueron muy similares a los descritos anteriormente con una sensibilidad del 56% pero

discrepan en la especificidad. Nuestros resultados mostraron claramente que la insuficiencia renal provocaba importantes incrementos del MT, con valores anormales en el 75% de los casos. Excluyendo esta patología, la especificidad mejoraba notablemente con valores anormales sólo en el 8% de los casos. También se ha estudiado la mesotelina, directamente en el líquido del derrame. Creaney y cols.<sup>(1009)</sup> han encontrado correlación entre los niveles de mesotelina en suero y líquido, ya que la mayoría son positivos en ambos, aunque las concentraciones son superiores, al igual que la sensibilidad, en líquido. Creaney y cols.<sup>(1009)</sup> han estudiado 192 líquidos pleurales (52 mesoteliomas, 56 cánceres no mesoteliomas, 84 benignos) y 42 líquidos ascíticos (7 mesoteliomas, 14 cánceres no mesoteliomas y 21 benignos), encontrando mayores concentraciones de mesotelina en los mesoteliomas (media 27,7 nmol/L), que en otras neoplasias (6,2 nmol/L) o en causas benignas (4.1 nmol/L). Utilizando como punto de sospecha 20 nmol/L en líquido pleural, hay una especificidad del 98% (benigno-mesotelioma) y una sensibilidad global del 67%, que llega al 77% si se excluyen los mesoteliomas sarcomatoides que tienen menos mesotelina<sup>(1009)</sup>. No obstante, como ocurre en suero, también pueden detectarse incrementos en un 10-20% de otras neoplasias, incluyendo cáncer de pulmón, páncreas, ovario y linfoma. Resultados similares han descrito otros autores<sup>(1007, 1010)</sup>.

La relación entre la exposición al asbesto y el mesotelioma ha motivado estudios para hacer un diagnóstico precoz en población de riesgo. Pass y cols.<sup>(1007)</sup> señalan que las concentraciones de mesotelina en los mesoteliomas estadio I (2.09 nmol/L) son superiores a los hallados en sujetos expuestos al asbesto. Creaney y cols.<sup>(1011)</sup> evaluó la mesotelina en muestras seriadas de 106 individuos que desarrollaron mesotelioma, 99 individuos expuestos al asbesto sin mesotelioma y en 109 sujetos sin exposición al asbesto. Estos autores detectaron incrementos de mesotelina (> 2.5 nmol/L) previos al diagnóstico de mesotelioma en el 15% de los pacientes que desarrollaron esta enfermedad. También destacan incrementos significativos durante el seguimiento, sin llegar a ser positivos, en otro 40% de

pacientes que desarrollaron el tumor. Para facilitar el despistaje estos mismos autores<sup>(1012)</sup> han demostrado que la mesotelina puede detectarse en orina, con una sensibilidad del 66% y una especificidad del 95%.

### **Cáncer de origen desconocido. MT en síndromes paraneoplásicos.**

En los capítulos anteriores hemos abordado la posible utilización de los MT en la mayoría de tumores epiteliales en sus distintos estadios. La mayoría de estos tumores se diagnostican en estadios locoregionales, pero no es infrecuente que los pacientes acudan en fases avanzadas, cuando han desarrollado metástasis. Muchos de ellos acuden con síndromes paraneoplásicos como alteraciones hematológicas (eritrocitosis, anemia o trombocitosis) trombosis venosa profunda, lesiones cutáneas (dermatomiositis) o manifestaciones neurológicas. Estos pacientes pueden acudir con una gran variedad de síntomas, muchas veces inespecíficos como el síndrome constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso), hemoptisis, o con síntomas relacionados no con el tumor primario sino con las metástasis. En estos pacientes muchas veces los síntomas son inespecíficos y el primer diagnóstico diferencial es conocer si es una enfermedad maligna o benigna, lo que puede necesitar tiempo y múltiples exploraciones y pruebas diagnósticas. Finalmente algunos de estos pacientes son etiquetados de Cáncer de origen desconocido (COD), que representa aproximadamente el 2-5% de los tumores no hematológicos y se define como una neoplasia confirmada histológicamente sin demostración del lugar primario<sup>(1013, 1014)</sup>. Estos COD tienen un pronóstico muy desfavorable (supervivencia 6-12 meses), primero por ser tumores avanzados y segundo por no poder ser tratados de manera específica al no conocer el origen del tumor<sup>(1015,1016)</sup>. A pesar de ello, diversos autores consideran que alrededor del 20% de los COD serían potencialmente curables<sup>(1014)</sup>, lo que apoya la realización de múltiples pruebas para llegar al diagnóstico. Los MT tienen escasa utilidad en el diagnóstico de los tumores, como se ha comentado anteriormente, por su baja sensibilidad y

especificidad. No obstante esta afirmación es cierta en neoplasias locoregionales, pero no tanto en tumores metastáticos donde la sensibilidad suele incrementarse notablemente y donde las concentraciones de los MT son en muchos casos fácilmente distinguibles de las causas de falsos positivos<sup>(110, 125, 212, 798, 803, 808, 908)</sup>. Estos datos sugieren que la determinación de estos MT en pacientes con síndromes pareneoplásicos o con sospecha de neoplasia avanzada, podrían ser de utilidad. A pesar de ello, pocos estudios se han realizado evaluando la sensibilidad y especificidad de los MT para este fin. Nuestro grupo ha estudiado prospectivamente desde el año 2000, los MT como ayuda diagnóstica en 2.711 pacientes que acudieron a nuestro Hospital con signos o síntomas que hacían pensar en la posibilidad de un tumor maligno avanzado. El diagnóstico final fue de no neoplasia en 1.240 pacientes y neoplasia en los restantes 1.471. En la [tabla III](#) se muestran los resultados obtenidos en el grupo sin neoplasia. El porcentaje de falsos positivos de los MT es muy importante, oscilando entre el 2,2% de la AFP hasta el 30,9% del CA125. Estos resultados no son sorprendentes si tenemos en cuenta que es una población amplia, con enfermedades activas, ingresados en el hospital y muchos de ellos con múltiples patologías asociadas. Por ejemplo un 49,4% tenían insuficiencia renal o hepatopatía severa, muchos de ellos asociados a otras patologías. En la [tabla III](#), también puede observarse la asociación de falsos positivos con las principales causas conocidas de incremento de los MT como las hepatopatías, insuficiencia renal, derrames (principalmente CA125) o enfermedades dermatológicas (principalmente el SCC). Para utilizar los MT como sospecha diagnóstica es imprescindible aumentar su especificidad y por ello empleamos dos criterios, el primero no valorar aquellos MT cuyas concentraciones son indistinguibles en algunas enfermedades, como por ejemplo el SCC en las enfermedades renales o en las enfermedades dermatológicas. El segundo, emplear como niveles de sospecha de neoplasia, concentraciones del MT variables según la presencia o ausencia de falsos positivos conocidos. Por ejemplo es bien conocida la asociación entre derrames e incremento de CA125<sup>(64-66, 91, 982)</sup>. Nuestros datos mostraban que la

concentración sérica de CA125, varía según el tipo de derrame, siendo muy superior en pacientes con ascitis, de ahí que utilizásemos criterios distintos. Igual ocurre con el CA19.9, en pacientes con ictericia, donde con frecuencia se pueden hallar concentraciones muy elevadas, pero rara vez superiores a 1000 U/mL. En la [Tabla V](#) pueden ver los criterios empleados, con los que se consigue una elevada especificidad: individualmente superior al 98,9%. El uso de los criterios permitía tener una especificidad global del 97,5% (ningún MT sospechoso). Es interesante señalar que niveles sospechosos de dos MT a la vez, sólo se detectó en 1 paciente (especificidad 99,9%) mientras que el 47,2% de los tumores epiteliales tenían dos o más MT sospechosos. Estas concentraciones de MT suelen ser muy elevadas, muy superiores a las empleadas habitualmente. No obstante el objetivo del estudio no era hacer un despistaje poblacional buscando neoplasias iniciales, sino discriminar en pacientes con cáncer avanzado. En resumen, estos datos indican que el empleo de MT no es diagnóstico, siempre necesitaremos el diagnóstico histológico, pero es útil en la discriminación de pacientes con riesgo. Un paciente con niveles sospechosos de un MT debe ser estudiado, para excluir la posibilidad de cáncer ya que el Valor predictivo positivo es muy alto (97%). En los casos con dudas, siempre podríamos establecer el tercer criterio,

**Tabla VIII. Sensibilidad (Criterios de positividad indicados en tabla III) de los distintos MT en pacientes con síntoma**

	NCICP 298 p.	CICP 89 p.	Cabeza y cuello 22 p.	Digestivos 265 p.	CPH 44 p.	Próstata 45 p.
CEA ng/mL	127 42,6%	31 34,8%	2 9,1%	142 53,6%	1 2,3%	2 4,4%
CA125 U/mL	39 13,1%	3 3,4%	0 0%	40 15,1%	1 2,3%	0 0%
CA19,9 U/mL	31 10,4%	8 9%	0 0%	127 47,9%	0 0%	0 0%
CA15,3 U/mL	50 16,8%	1 1,1%	0 0%	21 7,9%	1 2,3%	1 2,2%
TAG 72,3 ng/mL	33 11,1%	0 0%	0 0%	63 23,8%	0 0%	0 0%
NSE ng/mL	7 2,3%	71 79,8%	1 4,5%	38 14,3%	5 11,4%	1 2,2%
SCC ng/mL	42 14,1%	0 0%	3 13,6%	10 3,8%	0 0%	0 0%
CYFRA ng/mL	117 39,3%	23 25,8%	3 13,6%	148 55,8%	4 9,1%	6 13,3%
AFP ng/mL	0 0%	0 0%	0%	3 1,1%	29 65,9%	1 2,2%
PSA ng/mL	0/230 0%	0/81 0%	0/19 0%	0/155 0%	0/28 0%	39 86,7%

CPH: Cáncer primitivo de Hígado

el control evolutivo.

En la [tabla VIII](#) se describe la sensibilidad obtenida con los MT según el origen del tumor. Estas sensibilidades son similares a las descritas en otros estudios de nuestro grupo o de otros autores<sup>(33, 771, 801)</sup>. En algunos casos es difícil comparar porque algunos MT no han sido estudiados o raramente en diversas neoplasias como por ejemplo linfomas o leucemias. La sensibilidad de los MT osciló entre el 3,2% hallado con el PSA, y el 49,9% del CYFRA 21-1 ([tabla VIII](#)). Evidentemente la sensibilidad de los MT se relaciona con el origen del tumor y la baja sensibilidad del PSA o AFP es debida a la baja incidencia de tumores prostáticos o CPH en la población estudiada, quizás porque son dos tumores en los que no suele haber dudas diagnósticas. Hay dos puntos importantes a reseñar, primero es que los COD producen cuanto menos la misma cantidad de MT que otros tumores avanzados. La segunda es que el 73,6% (712/968) de los tumores malignos epiteliales en los que se pudo diagnosticar el origen tenían uno u otro MT sospechoso. Este porcentaje es algo superior en los tumores metastáticos 78,7% (604/767) que en aquellos pacientes con tumores localmente avanzados pero sin metástasis 53,7% (108/201). Asimismo es interesante indicar que la sospecha de cáncer epitelial fue sugerida por 1 sólo MT en 361 pacientes (28,2%), por dos MT en

**mas de neoplasia y diagnóstico final de cáncer, subdivididos en función del origen del tumor.**

Otros Urológicos 62 p.	Ginecológicos 116 p.	Neuroendocrinos 23 p.	UPM 312 p.	Sistema Nervioso 37 p.	Hematológicos 112 p.	Otros No epiteliales/ 42 p.
4 6,5%	27 23,3%	0 0%	126 40,4%	0 (0%)	0 (0%)	0 0%
1 1,6%	38 32,8%	1 4,3%	68 21,8%	0,5-13,8	0,3-8,2	0,4-18
4 6,5%	11 9,5%	0 0%	83 26,6%	0 (0%)	7 (6,3%)	0 0%
4 6,5%	45 38,8%	1 4,3%	81 26%	4-82	3-21405	7-753
1 1,6%	14 12,1%	0 0%	50 16%	0 (0%)	4 (3,5%)	0 0%
5 8,1%	6 5,2%	15 65,2%	67 21,5%	2-75	1-1400	1-110
3 4,8%	8 6,9%	0 0%	27 8,7%	0 (0%)	2 (1,8%)	0 0%
15 24,2%	50 43,1%	7 30,4%	150 48,1%	5-36	5-9030	9-85
2 3,2%	0 0%	5 21,7%	16 5,1%	1 (2,7%)	0 (0%)	0 0%
1/46 2,2%	0 0%	0/14 0%	1/169 0,6%	0,1-104	0,1- 62	0,1-45

260 (20,3%) y por 3 o más MT en 344 (26,9%).

Otro aspecto interesante del estudio es confirmar que la teórica especificidad de algunos MT en relación al origen del tumor no es cierta. El CA15.3 por ejemplo, es habitualmente utilizado en cáncer de mama, pero también se han descrito incrementos en otras neoplasias como el cáncer de ovario, endometrio, o pulmón. Nuestros datos indican que pueden haber importantes incrementos de este MT y de otras mucinas (CA15.3, CA125 and CA19.9) en neoplasias hematológicas (principalmente linfomas de células grandes). Datos similares hemos hallado con la NSE, MT teóricamente específico de CÍCP o tumores neuroendocrinos, pero que puede estar elevado en otras neoplasias incluso no-epiteliales como los sarcomas o los linfomas. Nuestros datos indican importantes incrementos de NSE ( $>45$  ng/mL, punto de corte habitual 20 ng/mL) en 160 pacientes y sólo el 53,8% de ellos eran CÍCP o tumores neuroendocrinos.

Los datos anteriormente indicados muestran que la determinación de MT en pacientes con sospecha de una neoplasia avanzada puede ser de gran ayuda, para discriminar el origen tumoral o no tumoral de la enfermedad. La positividad, en relación a los criterios anteriormente mencionados, indica que en aproximadamente 3 de cada 4 pacientes podremos sugerir la búsqueda de un tumor maligno. Esta información, puede obtenerse en pocas horas, ya que la mayor parte de técnicas son automáticas, y puede ser de gran valor clínico al reducir el número de exploraciones o técnicas necesarias, la estancia media y la morbilidad para llegar al diagnóstico. Si los MT sugieren neoplasia, el clínico puede centrarse principalmente en pruebas que confirmen el diagnóstico, evitando otras para buscar enfermedades crónicas u otras enfermedades benignas. Por el contrario, la negatividad de los MT, si bien no excluye la presencia de cáncer (Valor predictivo negativo del 79,3%), sugiere centrarse principalmente en la búsqueda de otros orígenes de la enfermedad.

La [tabla IX](#) muestra la posible utilidad de los MT en algunos síndromes o signos donde puede ser necesario un diagnóstico diferencial. Aproximadamente el 55% de los síndromes constitucionales son de origen neoplásico<sup>(1017)</sup>. Estos datos

coincidirían con algunos estudios en pequeños grupos de pacientes, tanto en el diagnóstico de las metástasis óseas<sup>(1018, 1019)</sup> o pacientes con dermatomiositis<sup>(131)</sup>. También pueden ser importantes en el diagnóstico diferencial de tumores primarios cerebrales o metástasis. La positividad de un MT en un paciente con una imagen cerebral, indica metástasis con una probabilidad del 94,1%, ya que la mayoría de tumores primarios del SNC no producen o liberan cantidades significativas de MT. Otro aspecto de interés para el clínico en estas situaciones es obtener información no sólo de la posible existencia de un tumor

**Tabla IX. Utilidad de los MT en el diagnóstico diferencial de diversos signos, síntomas o síndromes con elevado riesgo de neoplasia.**

	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo positivo	Valor Predictivo negativo
Epitelial vs. no epitelial/ 1471 pacientes (excluidos mesoteliomas)	965/1280 75,4%	161/184 87,5%	965/988 97,7%	161/476 33,8%
Tumores del Sistema Nervioso central vs. metástasis cerebrales únicas/ 112 pacientes	41/78 52,6%	32/34 94,1%	41/43 95,3%	32/69 46,4%
Nódulo hepático/ictericia benigna vs. CPH o metástasis/ 488 pacientes.	398/452 88,1%	34/36 94,4%	398/400 99,5%	34/88 38,6%
Derrames (pleural-ascitis) benigna vs. maligna/ 606 pacientes	317/391 81,1%	203/215 94,4%	317/329 96,4%	203/277 73,3%
Síndrome constitucional no neoplásico vs. neoplásico/ 490 pacientes	216/258 83,7%	221/232 85,3%	216/227 95,1%	221/263 84%
Imagen ósea o dolor no neoplási- co vs. neoplásico (Metástasis óseas únicas)/ 281 pacientes	123/153 80,4%	128/128 100%	123/123 100%	128/158 81%

maligno sino también del posible origen, epitelial o no y localización. La mayoría de MT, en especial PSA, AFP, SCC o CEA, se detectan principalmente en neoplasias epiteliales<sup>(1014, 1020-1023)</sup>. Los linfomas suelen tener niveles normales o discretamente elevados de la mayoría de MT pero algunas mucinas (i.e., CA125, CA19.9 and CA15.3) y la NSE pueden estar elevadas. Igual ocurre con el CYFRA 21-1, que es el MT más sensible, pero que puede elevarse en los mesoteliomas, pero en

estos los otros MT (excluyendo CA125 por el derrame) serán negativos<sup>(65, 66)</sup>. Globalmente los MT positivos indican con elevada probabilidad tumor epitelial, con un Valor predictivo positivo del 97%.

Lo ideal sería poder orientar, además, el origen del tumor. No obstante, como hemos comentado anteriormente, hay pocos MT que sean realmente específicos de un determinado tumor. Incrementos de PSA (>30 ng/mL) suelen ser indicativos de neoplasia prostática, con niveles normales (CA19.9, SCC) o discretamente elevados de otros MT en un pequeño porcentaje de pacientes. Este criterio PSA+, SCC- y CA19.9 negativo fue detectado en 39/45 (86,7%) de los pacientes cáncer de próstata y en 1 enfermo con neoplasia vesical e infiltración prostática. En CPH, la AFP es el MT de elección pero pueden también detectarse incrementos en otras neoplasias como el cáncer de testículo, tumores neuroendocrinos o gastrointestinales. Para discriminar el posible origen, puede ser interesante combinar con otros MT ya que algunos serán prácticamente siempre negativos (inferiores a los criterios descritos como sospechosos) como el SCC el CA72.4 o el CA19.9. En otros casos, para distinguir el origen hay que establecer el MT dominante, mediante un cociente. Por ejemplo la AFP en tumores digestivos suele acompañarse de incrementos de CEA, CA19.9 o TAG, mientras que en tumores neuroendocrinos se acompañara de incrementos de NSE. Los pacientes con AFP sospechosa, CEA negativo o cociente AFP/CEA >25, NSE negativa o AFP/NSE>5 eran principalmente CPH o tumores testiculares (31/32) detectando el 65,2% de los CPH. También pueden ser de ayuda algunos nuevos MT, con bastante especificidad de organo como son la ProGRP , que a elevadas concentraciones (>200 pmol/L) orientaria a CICP o tumor neuroendocrino o el HER-2/neu que a elevada concentración (>30 ng/mL) orientaria a cáncer de mama.

## Conclusiones

La mayoría de los MT tienen una sensibilidad y especificidad insuficiente para emplearse en la detección precoz del cáncer. Algunos de ellos pueden emplearse en el diagnóstico precoz en grupos de alto riesgo ( $\beta$ -HCG, CT, AFP) o como método de despistaje, confirmando la existencia de neoplasia por otros procedimientos (PSA, CA125). A pesar de ello, existen MT con aplicación diagnóstica, pronóstica, en el diagnóstico precoz de recidiva tumoral y en la monitorización terapéutica en muchas neoplasias.

En la monografía se han presentado más de 40 parámetros que pueden considerarse como MT. Este elevado número de pruebas de laboratorio y de determinaciones, junto con la prevalencia de las enfermedades en las que se aplica, el cáncer, hace aconsejable la subespecialización. La forma de trabajo con MT es la principal causa de las enormes diferencias intercentro con estos parámetros, que oscila entre Hospitales que no los emplean por su escasa utilidad y otros que los determinan con frecuencia y los consideran como indispensables. Después de más de 25 años de trabajar con los MT se ha demostrado que el trabajo en equipo con los clínicos (Protocolos, Comités), la valoración conjunta de datos clínicos y de laboratorio y un conocimiento amplio de los MT, son imprescindibles para una correcta utilización y obtención de la máxima eficacia. En la [tabla X](#) se muestran los principales protocolos empleados actualmente en el Hospital Clínic de Barcelona. El uso de los MT con procedimientos no adecuados, es poco rentable, siendo un gasto importante para el Laboratorio y el Hospital, con escasa utilidad clínica. Por el contrario, un trabajo correcto, protocolizado, valorando cada dato en el contexto del paciente, aporta una información clínica de interés, un ahorro importante para el Hospital (menor número de exploraciones complementarias), disminución de la lista de espera y mejor calidad asistencial. Por último, quisiéramos indicar, que las características de trabajo en una Unidad de MT, no son privativa de la misma y debería aplicarse a otras áreas del Laboratorio, colocando a los

especialistas del Laboratorio en el lugar que les corresponde en la Sanidad, como expertos consultores que mejoran el diagnóstico, pronóstico y calidad asistencial.

**Tabla X. Principales protocolos de Marcadores Tumorales empleados en el Hospital Clinic de Barcelona.**

Protocolo	Marcadores Tumorales
P-13. Cáncer de Pulmón	CYFRA21.1,CEA, SCC, NSE, ProGRP, CA15.3, Creatinina
P-21. Cáncer de Vejiga Urinaria	CIFRA 21-1
P-23. Melanoma Maligno	S-100, MIA, LDH
P-26. Cáncer de Páncreas	CA 19,9
P-45. Tumores neuroendocrinos	Cromogranina, NSE, ProGRP (suero) y 5 hidroxindolacetico (orina)
P-58. Cáncer de Mama	CEA, CA15.3 (HER-2/neu en casos con sobreexpresión tisular)
P-83. Cáncer de origen desconocido (mujeres)	CEA, CIFRA 21.1, AFP, CA125, CA19.9, SCC, NSE, ProGRP, TAG-72, Creatinina
P-84. Cáncer de origen desconocido (hombres)	CEA, CIFRA 21.1, AFP, CA125, CA19.9, SCC, NSE, ProGRP,TAG-72, PSA, Creatinina
P-89. Cáncer Gástrico	CEA, CA 19,9, TAG-72
P-90. Cáncer Colorectal	CEA, GGT
P-92. Cáncer de Cabeza y Cuello	CEA, SCC, CIFRA 21.1, Creatinina
P-93. Cáncer de Ovario	CA125, HE4,
Mucinosos: además CA19.9	
P-94. Carcinoma de Endocérvix	CEA, CA125, CA19.9, CIFRA 21.1
P-96. Cáncer de Cérvix Uterino (Adenocarcinoma)	CEA, CA125, CA19.9, CIFRA 21.1
P-97. Testículo No seminoma	AFP, B- HCG, LDH
P-99. Cáncer de Cérvix Uterino (Escamoso)	SCC, CEA, CIFRA 21.1, Creatinina
P-100. Cáncer de Próstata	PSA, PSA libre
Hepatocelular	AFP

## Glosario

Aa:	Aminoácido.
CgA:	Cromogranina A.
CICP:	Carcinoma indiferenciado de células pequeñas.
CICG:	Carcinoma indiferenciado de células grandes.
CMT:	Cáncer Medular de Tiroides.
COD:	Cáncer de Origen Desconocido.
EGTM:	European Group on Tumor Markers.
ILE:	Intervalo libre de enfermedad.
Índice de Karnofsky:	Índice para valorar el estado del paciente (capacidad de realizar vida normal).
MEN:	Neoplasia Múltiple Endocrina.
MT:	Marcador Tumoral.
NCICP:	Carcinomas de pulmón no de células pequeñas.
ROMA:	Algoritmo de riesgo de cáncer de ovario.
SG:	Supervivencia global.
Spiking:	Termino anglosajón que indica incremento importante de los marcadores asociado a la aplicación reciente de tratamiento.
TNM:	Clasificación de los tumores de la UICC, que considera el tamaño, invasión ganglionar (N) y metástasis (M).
UICC:	Unión Internacional contra el Cáncer.
VP	Valor predictivo.

# Índice

<b>Introducción. Clasificación de los MT.</b>	3
<b>Estrategias para mejorar el uso de los MT.</b>	7
<b>Principales MT.</b>	11
1) Alfa-feto proteína.	11
2) $\beta$ -HCG.	14
3) CEA.	16
4) CA125.	17
5) HE-4.	20
6) CA19.9.	21
7) Antígenos mucínicos mamarios.	23
8) NSE.	25
9) ProGRP.	27
10) TAG-72.	28
11) PSA.	29
12) SCC.	31
13) Citoqueratinas.	33
14) S-100.	35
15) MIA.	36
16) CgA.	36
17) HER-2/neu.	39
18) Calcitonina.	39
19) Tiroglobulina.	40
20) Citoquinas.	42
<b>Control de calidad.</b>	44
<b>Requerimientos básicos en la utilización de MT.</b>	
Requerimientos preanalíticos.	44
Requerimientos analíticos.	45
Requerimientos post-analíticos.	46
<b>Utilidad clínica de los MT.</b>	49
Tumores trofoblasticos gestacionales.	49
Carcinomas epiteliales de ovario.	51

MT en neoplasia de cérvix.	61
Cáncer de endometrio.	65
Cáncer de vulva.	67
Tumores germinales testiculares.	67
Cáncer de próstata.	70
Cáncer de vejiga.	79
Cáncer de mama.	82
Cáncer de tiroides.	95
Tumores neuroendocrinos.	99
Carcinomas colorrectales.	104
MT en otras neoplasias digestivas.	108
Cáncer primitivo de hígado.	116
Melanoma maligno.	121
Cáncer de pulmón.	123
MT en neoplasias de cabeza y cuello.	132
MT en derrames.	136
Cáncer de origen desconocido.	142
MT en síndromes paraneoplásicos.	
<b>Conclusiones.</b>	149
<b>Glosario.</b>	151
<b>Índice.</b>	152
<b>Bibliografía.</b>	154

## BIBLIOGRAFIA

1. Molina R, Filella X, Ballesta AM. Marcadores tumorales, teoría o realidad. *Med Clin* 1994;102:189-95.
2. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002;48:1151-9.
3. Riesen WF, Keller H: Definition of the performance of tumor marker tests: Principal considerations. *J Tumor Marker Oncol* 1993;8:15-20.
4. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, y cols. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:11-79.
5. Cases A, Filella X, Molina R, Ballesta AM, López-Revert J, Revert L. Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients. *Nephron* 1991;57:183-6.
6. Filella X, Cases A, Molina R y cols. Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1990;5:85-8.
7. Molina R, Filella X, Torres MD, y cols. Evaluation of a new tumor marker, SCC in benign and neoplastic diseases. *Clin Chem* 1990;36:251-4
8. Molina R, Navarro J, Filella X, Castel T, Ballesta AM. S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases. *Tum Biol* 2002;23:39-44.
9. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. The Utility of serum Human Epididymis protein 4 (HE4) in patients with malignant and non malignant diseases: Comparison with CA125. *Clin Chemist* 2011 (in press).
10. Molina R, Filella X, Bruix J, y cols. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem* 1991;37:1379-83.
11. Duk JM, van Voorst Vader PC, ten Hoor KA, Hollema H, Doeglas HM, de Bruijn HW. Elevated levels of squamous cell carcinoma antigen in patients with benign disease of the skin. *Cancer* 1989;64:1652-6
12. Klug TL, Green PJ, Zurawski VR, Davis HM. Confirmation of a false-positive result in CA125 immunoradiometric assay caused by human anti-idiotypic immunoglobulin. *Clin Chem* 1998;34:1071-6.
13. Monaghan PJ, Leonard MB, Neithercut WD, Raratt MGT, Sodi R. False positive carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) results due to a low-molecular weight interference in an apparently healthy male. *Clinica Chimica Acta* 2009;406:41-4.
14. Sturgeon CM, Seth J. Why do immunoassays for tumour markers give differing results? -- A view from the UK National External Quality Assessment Schemes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:755-9.
15. Rymer JC, Sabatier R, Daver A y cols. A new approach for Clinical Biological Assay comparison and standardization: Application of principal component analysis to a multicenter study of twenty-one carcinoembryonic antigen immunoassay kits. *Clin Chem* 1999;45:869-81
16. Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low HCG results. *J Reprod Med* 2004;49:423-32.
17. Belanger I, Roy S, Allard D. New albumin gene 3' adjacent to the alpha 1-fetoprotein locus. *J Biol Chem* 1994;269:5481-4.
18. Schneider DT, Calaminus G. Diagnostic value of Alpha1-Fetoprotein and Beta-Human Chorionic Gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatric Hematology and Oncology* 2001;18:11-26.
19. Taketa K, Okada S, Win N y cols. Evaluation of tumor markers for the detection of hepatocellular carcinoma in Yangon General Hospital, Myanmar. *Acta Med Okayama* 2002;56:317-20.
20. Johnson PJ, Leung N, Cheng P, y cols. Hepatoma-specific alphafetoprotein may permit preclinical diagnosis of malignant change in patients with chronic liver diseases. *Br J Cancer* 1997;75:236-40.
21. Trapé J, Botargues JM, Porta F, Ricós C, Badal JM, Salinas R, y cols. Reference change value for alphafetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease. *Clin Chem* 2003;49:1209-11.
22. Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis. *Clin Liver Dis* 2001;5:109-22.
23. Mc Mahon BJ, Bulkow L, Harpster A, y cols. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B. A 16 year population-based study.

Hepatology 2000;32:842-6.

24. Trevisani F, D'intimo PE, Morselli-Labate AM, y cols. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HVC status. *J Hepat* 2001;34:603-5.
25. Blesa JR, Giner-Duran R, Vidal J, y cols. Report of hereditary persistence of alpha-fetoprotein in a Spanish family: molecular basis and clinical concerns. *J Hepatol* 2003;38:541-4
26. Huang KY, Shyur SD, Wang CY, Shen EY, Liang DC. Ataxia telangiectasia: report of two cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:71-5.
27. Phaneuf D, Lambert M, Laframboise R, Mitchell G, Lettre F, Tanguay RM. Type 1 hereditary tyrosinemia. Evidence for molecular heterogeneity and identification of a causal mutation in a French Canadian patient. *J Clin Invest* 1992;90:1185-92.
28. R Molina, JM. Auge, X. Bosch, y cols. Tumor markers utility in the diagnosis of unknown primary malignancy and paraneoplastic syndromes. *Tumor Biol* 2011 (In press).
29. Bosl GJ, Geller NL, Chan EY. Stage migration and the increasing proportion of complete responders in patients with advanced germ cell tumors. *Cancer Res* 1988;48:3525-39.
30. Krege S, Beyer J, Souchon R, y cols. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53:497-513
31. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-53.
32. Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol* 2000;163:796-801.
33. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, y cols. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 2003;65:95-101.
34. Vautoukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:751-8.
35. Bellet D, Lazar V, Bieche I, y cols. Malignant transformation of nontrophoblastic cells is associated with the expression of chorionic gonadotropin beta genes normally transcribed in trophoblastic cells. *Cancer Res* 1997;57:516-23.
36. Cole LA, Shababi S, Butler SA, y cols. Utility of commonly used commercial human chorionic gonadotropin immunoassays in the diagnosis and management of trophoblastic diseases. *Clin Chem* 2001;47:308-15.
37. Carl L, Buckner, Lisa Wilson, Christine N. Papadea. Case Report: An Unusual Cause of Elevated Serum Total  $\beta$ -HCG. *Annals of Clinical and Laboratory Science*;2007:37.
38. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem* 2004; 37:549-61.
39. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000;355:712-5.
40. Moncayo R, Moncayo HE. A new endocrinological and immunological syndrome in SLE: elevation of human chorionic gonadotropin and of antibodies directed against ovary and endometrium antigens. *Lupus* 1995;4:39-45.
41. Hoermann R, Spoett G, Moncayo R, Mann K. Evidence for the presence of human chorionic gonadotropin (HCG) and free  $\beta$ -subunit of HCG in the human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:179-86.
42. Cheng PJ, Chu DC, Chueh HY, See LC, Chang HC, Weng DR. Elevated maternal midtrimester serum free beta-human chorionic gonadotropin levels in vegetarian pregnancies that cause increased false-positive Down syndrome screening results. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:442-7.
43. Hematology and Medical Oncology. Marijuana can raise a man's HCG. A: Stoller JK, Michota FA, Mandell BF (dir.). *The Cleveland Clinic Intensive Review of Internal Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p335.
44. Palmieri C, Dhillon T, Fisher TA, y cols. Management and outcome of healthy women with a persistently elevated  $\beta$ -HCG. *Gynecologic Oncology* 2007;106:35-43.
45. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439-62.

46. Thompson JA, Pande H, Paxton RJ, y cols. Molecular cloning of a gene belonging to the carcinoembryonic antigen gene family and discussion of a domain model. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1987;84:3965-9.
47. Sekiya K, Sakai T, Homma S, Tojima H. Pulmonary tuberculosis accompanied by a transient increase in serum carcinoembryonic antigen level with tuberculous empyema drainage. *Intern Med* 2007;46:1795-8.
48. Collazos J, Genollà J, Ruibal A. Evaluation of the behavior of carcinoembryonic antigen in cirrhotic patients. *Int J Biol Markers* 1992;7:244-8.
49. Amino N, Kuro R, Yabu Y, y cols. Elevated levels of circulating carcinoembryonic antigen in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:457-62.
50. Nakeeb A, Lipsitt PA, Lillemoë KD, y cols. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996;171:147-52.
51. Eberth W, Muley TH, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process?. *Anticancer Res* 1996;16:2161-8.
52. Shapiro M, Scapa E. Elevated carcinoembryonic antigen (CEA) levels in a patient with no malignancy. *Hepatogastroenterology* 2000;47:163-4.
53. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-7.
54. Yin BWT, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, muc16. *J Biol Chem* 2001;276:27371-5.
55. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, y cols. Tissue distribution of a coelomic-epithelium related antigen recognised by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:275-85.
56. Jacobs I, Bast RC. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human Reprod* 1989;4:1-12.
57. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21:215-43.
58. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:489-93.
59. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: NIH Consensus Conference, Ovarian Cancer: screening, treatment and follow-up. *JAMA* 1995;273:491-7.
60. S Holdenrieder, Molina R, Gion M, y cols. Alternative antibody for the detection of CA125 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access OV Monitor assay on the UniCel Dxl 800 Immunoassay system. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:589-99.
61. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpas J, y cols. CA125 in ovarian cancer: European group on tumor markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:679-91.
62. Grover S, Koh H, Weideman P, Quinn MA. The effect of menstrual cycle on serum CA125 levels: a population study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1379-81.
63. Bast RC, Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998;13:179-87.
64. Trape J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. *Tumor Biol* 2005;51:219-22.
65. Light RW. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions. *Chest* 2004;126:1721-2.
66. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Perez B, Rodriguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest*. 2004;126:1757-63.
67. Zeillermarker AM, Verbrugg HA, Hoyneck van Papendrecht AA, Leguit P. CA125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol* 1994;47:263-5.
68. Schlageter MH, Larghero J, Cassinat B, Toubert ME, Borschneck C, Rain JD. Serum carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, cancer antigen 15-3, squamous cell carcinoma, and tumor-associated trypsin inhibitor concentrations during healthy pregnancy. *Clin Chem* 1998;44:1995-8.
69. Halila H, Stenman UH, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986;57:1327-9.

70. Molina R, Filella X, Jo J, Agusti C, Ballesta AM. CA125 in biological fluids. *Int J Biol Markers* 1998;13:224-30.
71. Renaud MC, Plante M, Roy M. Ovarian thecoma associated with a large quantity of ascites and elevated serum CA125 and CA 15-3. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:963-5.
72. Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, Bignotti T, Fiorina C, Vizzardi E, y cols. Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:57-61.
73. Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Oyake N, Murakami Y. Transient elevation of serum tumor markers in a patient with hypothyroidism. *Am J Med Sci* 2007;333:387-9.
74. Miret C, Font J, Molina R, y cols. Lack of correlation between tumors markers (CA125 and SCC) and systemic lupus erythematosus activity. *Anticancer Res* 1998;18:1341-4.
75. Szekanecz E, Szucs G, Szekanecz Z, y cols. Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J Autoimmun* 2008;31:372-6
76. Ozsahin SL, Turgut B, Nur N, Dogan OT, Erselcan T, Berk S. Validity of the CA125 level in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:68-9.
77. Molina R, Auge JM, Bosch X y cols. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide in patients with lung cancer: Correlation with histology. *Tumor Biol* 2009;30:121-9.
78. Molina R, Auge JM, Bosch X, y cols. Mucins CA125, CA19.9, CA15.3, and TAG 72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumor Biol* 2008;29:371-80.
79. Nagata H, Takahashi K, Yamane Y, Yoshino K, Shibukawa T, Kitao M. Abnormally high values of CA125 and CA 19-9 in women with benign tumors. *Gynecol obstet Invest* 1989;28:165-8.
80. Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radtke O, y cols. Tumour Markers in Gynaecological Cancers. EGTm recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2807-10.
81. Curtin JP. Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol* 1994;55:42-46
82. Fritsche HA, Bast RC. CA125 in ovarian cancer: advances and controversy. *Clin Chem* 1998;44:1379-80.
83. Schutter EMJ, Kenemans P, Sohn C, y cols. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound and serum CA125 in post-menopausal women with a pelvic mass. *Cancer* 1994;74:1398-406.
84. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19.9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:733-9.
85. Mastropaulo W, Fernandez Z, Miller EL. Pronounced increases in the concentration of an ovarian tumor marker, CA125, in serum of a Healthy subject during menstruation. *Clin Chem* 1986;32:2110-1
86. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, y cols. Fluctuations in CA125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *J Hum Reprod* 1999;14:566-70.
87. Rose PG, Nelson BE, Reale FR. False-positive elevation of CA125 in papillary serous carcinoma of the endometrium treated postoperative whole abdominal radiation. Case report. *Gynecol Oncol* 1992;47:127-9.
88. Molina R, Holdenreider S, Auge JM, Schalhorn A, Hatz R, Stieber P. Diagnostic relevance of circulating biomarkers in patients with lung cancer. *Cancer BioMark* 2010;6:163-78.
89. Borrás G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias J. Tumor antigens CA19.9, CA125 and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;57:205-11.
90. Duk MJ, Aalders JG, Fleuren GJ, Krans M, de Bruijn HWA. Tumor markers CA125, Squamous cell carcinoma Antigen, and carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obst Gynecol* 1989;73:661-7.
91. San Jose ME, Alvarez D, Valdes L, Sarandeses A, Valle JM, Penela P. Utility of tumour markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusions. *Clin Chim Acta* 1997;265:193-205.
92. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Sólo B, Estenoz-Alfaro J. Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid. Comparison with CEA, CA15.3 and CA72.4. *Lung Cancer* 2003;40:289-94.

93. Galgano M, Hampton G, Frierson H. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Modern Pathology* 2006;19:847-853.
94. Drapkin R, Henning von Horsten H, Lin Y, y cols. Human epididymis protein 4(HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:6
95. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complexed alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-73
96. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-700.
97. Montagnana M, Lippi G, Danese E, Franchi M, Guidi GC. Usefulness of serum HE4 in endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;101:548-53.
98. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J y cols. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100:1315-9
99. Molina R, Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J. HE4 a novel tumor marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Gynecol Oncol* (in press).
100. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenante O, y cols. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal* 2009;23:331-5.
101. Moore R, Brown A, Miller M, y cols. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 2008;402-8.
102. Moore R, McMeekin D, Brown A, y cols. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-6.
103. Moore R, Brown A, Miller M, y cols. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecologic Oncology* 2008;196-201.
104. Ritts RE, Nagorney DM, Jacobsen DJ, Talbot RW, Zurawski Jr VR. Comparison of preoperative serum CA 19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas* 1994;9:707-16.
105. Stieber P, Molina R, Gion M, y cols. Alternative antibody for the detection of CA 19-9 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access GI Monitor assay on the UniCel DxI 800 Immunoassay system. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:600-11.
106. Akdo an M, Sa maz N, Kayhan B, Biyiko lu I, Di ibeyaz S, Sahin B. Extraordinarily elevated CA19-9 in benign conditions: a case report and review of the literature. *Tumori* 2001;87:337-9.
107. Albert MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA 19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:1223-5.
108. Furuya N, Kawa S, Hasebe O, y cols. Comparative study of CA242 and CA19-9 in chronic pancreatitis. *Br J Cancer* 1996;73:372-6
109. Barone D, Onetto M, Conio M y cols. CA19.9 assay in patients with extrahepatic cholestatic jaundice. *Int J Biol Markers* 1988;3:95-100.
110. Duraker N, Hot S, Polat Y, HöbekN, Gençler N, Urhan N. CEA, CA19.9 and CA125 in the differential diagnosis of benign and malignant Pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol* 2007;95:142-7.
111. Peterli R, Meyer-Wyss B, Herzog U, Tondelli P. CA19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:77-9.
112. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:182-6.
113. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *EJSO* 2007;33:266-70.
114. Murohisa T, Sugaya H, Tetsuka I, Suzuki T, Harada T. A case of common bile duct

- stone with cholangitis presenting an extraordinarily high serum CA19-9 value. *Intern Med.* 1992;31:516-20.
115. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350-5.
116. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma V1 2008; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf)
117. Ballesta AM, Filella X, Molina R. Antigen CA19.9 and bronchogenic cysts. *Eur J Med* 1992;7:55.
118. Petit JM, Vaillant G, Olsson NO, y cols. Elevated serum CA19.9 levels in poorly controlled diabetic patients. Relationship with Lewis blood group. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:17-20.
119. Yigitbasi R, Karabicak I, Aydogan F, y cols. Benign splenic epithelial cyst accompanied by elevated Ca 19-9 level: a case report. *Mt Sinai J Med* 2006;73:871-3.
120. Yuksel BC, Ozel H, Akin T, Avsar FM, Hengirmen S. Primary hydatid cyst of the breast with elevated CA19-9 level. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:368-70.
121. Moulinier L, Beljio K, y cols. Increase of CA 19-9 in dysimmune inflammatory rheumatism. A propos of 6cases. *Rev Rhum Ed Fr* 1994;61:599-606.
122. Kodama T, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases. *J Clin Lab Anal* 2007;21:103-6.
123. Cantagrel W, Howaizi M, Abboura M, y cols. A new cause for CA19.9 elevation: heavy teaconsumption. *Gut* 2003;52:913-4.
124. Duffy J, van Dalen A, Haglund C, y cols. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718-27.
125. Joypaul B, Browning M, Newman E, y cols. Comparison of serum CA 72-4 and CA19.9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995;169:595-99
126. Tobias R, Rothwell C, Wagner J, Green A, Liu YS. Development and evaluation of a radioimmunoassay for the detection of a monoclonal antibody defined breast tumor associated-antigen 115D8/DF-3. *Clin Chem* 1974;31:986.
127. Bray KR, Koda JE, Gaur PK. Serum levels and biochemical characteristics of cancer-associated antigen CA-549, a circulating breast cancer marker. *Cancer Res* 1987;47:5853-61.
128. R. Molina, M. Gion. A Gressner, y cols. Alternative antibody for the detection of CA15.3 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access BR Monitor assay on the UniCel DxI 800 Immunoassay system. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:612-22.
129. Xiaofang Y, Yue Z, Xialian X, Zhibin Y. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:661-7.
130. Wong RC, Klingberg S, Wilson R. CA15-3 and cancer associated serum antigen assays are alternatives to the KL-6 assay for measuring serum MUC-1 levels in patients with interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002;29:2021-2.
131. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, y cols. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1279-82.
132. Okada M, Suzuki K, Nakanishi T, Nakashima M. Serum levels of KL-6 are positively correlated with those of CA15-3 in patients with interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *Respirology* 2006;11:509-10.
133. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Apostolopoulos D, y cols. Increased serum CA-15.3 levels in patients with megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency. *Oncology* 2004;67:359-67.
134. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, y cols. Tumor Markers in Breast Cancer. European Group on Tumor Markers Recommendations. *Tumor Biol* 2005;26:281-93.
135. Collazos J, Genollá J, Ruibal A. Neuron-specific enolase concentrations in serum in benign liver diseases. *Clin Chem* 1991;37:579-81.
136. Muley T, Ebert W, Stieber P, Raith H, Holdenrieder S, Nagel D, Ly cols. Technical performance and diagnostic utility of the new Elecsys neuron-specific enolase enzyme immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:95-103.
137. Massabki PS, Silva NP, Lourenço DM, Andrade LE. Neuron specific enolase

- concentration is increased in serum and decreased in platelets of patients with active systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:2606-12.
138. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, y cols. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004;62:1303-10.
139. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke* 2006;37:2508-13.
140. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischaemia. *Stroke* 1998;29:2363-6.
141. Grubb NE, Simpson C, Sherwood RA. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and S-100. *Hearth* 2007;93:1268-73.
142. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.
143. Pfeifer R, Borner A, Krack A, y cols. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005;65:49-55.
144. Baudin E, Gibliotti A, Ducreux M, y cols. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *Br J Cancer* 1998;78:1102-7.
145. Jorgensen LG, Hansen HH, Cooper EH. Neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase as indicators of disease activity in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:123-8.
146. Grouzmann E, Gicquel C, Plouin PF, Schlumberger M, Comoy E, Bohuon C. Neuropeptide Y and neuron-specific enolase levels in benign and malignant pheochromocytomas. *Cancer* 1996;66:1833-5.
147. Molina R, R, Alicarte J, Auge JM, Filella X, Viñolas N, Ballesta AM. Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) in patients with benign and malignant diseases. *Tumor Biol* 2004;25:56-61.
148. Molina R, X. Filella, JM. Auge. ProGRP: A New Biomarker for Small Cell Lung Cancer. *Clinical Biochem* 2004;37:505-11.
149. Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A, y cols. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP). A useful marker in small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 1999;19:2673-8.
150. Fujita J, Ohtsuki Y, Bandoh S, y cols. Elevation of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) in serum of patients with radiation pneumonitis: possible marker of epithelial cell damage. *Respir Med* 2004;98:294-300.
151. Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, y cols. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:698-705.
152. Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, y cols. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. *Lung cancer* 2000;27:159-67.
153. Inaji H, Komoike Y, Motomura K, et al. Demonstration and diagnostic significance of pro-gastrin-releasing peptide in medullary thyroid carcinoma. *Oncology* 2000;59:122-5.
154. Muraro R, Kuroki M, Wunderlich D, y cols. Generation and characterization of B72.3 2nd generation monoclonal-antibodies reactive with the tumor-associated glycoprotein 72 antigen. *Cancer Res* 1988; 48:4588-96.
155. Filella X, Molina R, Jo J, Bedini JL, Joseph J, Ballesta AM. Tumor associated glycoprotein (TAG-72) levels in patients with non-malignant and malignant disease. *Bull Cancer* 1992;79:271-7.
156. Filella X, Friese S, Roth HJ, Nussbaum S, Wehnl B. Technical performance of the Elecsys CA 72-4 test—development and field study. *Anticancer Res* 2000;20:5229-32.
157. Gonzalez AM; Encabo G, Bermejo B, Armengol M. Prognostic value of the glycoprotein TAG-72 in patients with gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2001;16:12125.
158. Halm U, Rohde N, Klapdor R, y cols. Improved sensitivity of fuzzy logic based

- tumor marker profiles for diagnosis of pancreatic carcinoma versus benign pancreatic disease. *Anticancer Res* 2000;20:4957-60.
159. Balaban YH, Simsek H, Yilmaz R, Sarer-Yurekli BP, Shorbagi A, Tatar G. Tumor markers in familial Mediterranean fever and their correlation with the frequency of attacks. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:114-6.
160. Clot E, Auge JM, Escudero JM, Filella X, Molina R. CA 72.5 serum levels in patients with benign diseases: relationship among false positive results and corticoid, AINES or omeprazol treatments. *T Biology* 2011, In press
161. Liija A. A kalikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899-3.
162. Filella X, Molina R, Alcover J, Carretero P, Ballesta AM. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women. *Int J Cancer* 1996;68:424-7.
163. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995;41:54-8.
164. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem* 1995;41:204-10.
165. Yu H, Giai M, Diamandis EP. Prostate specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:2104-10.
166. Filella X, Molina R, Alcover J, y cols. Prostate-specific antigen detection ultrasensitive assay in samples from women. *Prostate* 1996;29:311-6.
167. Levesque M, Yu H, D'Costa M, y cols. Prostate-specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995;9:123-8.
168. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52:59-64.
169. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
170. Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis I: Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate* 1992;20:105-11.
171. Tchetchen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum Prostate-Specific Antigen concentration. *Urologic Clinics North Am* 1997;24:283-91.
172. Filella X, Alcover J, Molina R y cols. Free and total PSA in the diagnosis of prostate cancer. *Tumor Biol* 1997;18:332-40.
173. Filella X, Molina R, Ballesta AM, Gil MJ, Allepuz C, LA Rioja and the Cooperative Group for the Diagnosis of Prostate Cancer. Value of PSA (Prostate-specific antigen) in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms. Results of a multicentre study. *Eur J Cancer* 1996;32:1125-8.
174. Alcover J, Filella X, Barranco MA, Molina R, Ballesta AM, Carretero P. False positive values of PAP and PSA in complicated and non-complicated benign prostatic hypertrophy. *Arch It Urol* 1993;65:491-4.
175. Guess HA, Heyse JF, GormLey GJ, Stoner E, Osterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am* 1993;20:627-36.
176. Pannek J, Marks LS, Pearson JD y cols. Influence of finasteride on free and total serum prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;159:449-53.
177. Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, Padley RJ. Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study with terazosin. HYCAT Investigator Group. Hytrin Community Assessment Trial. *Urology* 1997;50:556-61.
178. Filella X, Alcover J, Molina R, Rodriguez A, Carretero P, Ballesta AM. Clinical evaluation of fPSA/PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1226-9.
179. X Filella, J Alcover, JM Corral, R Molina, P Beardo, AM Ballesta. Free and complexed PSA ratio in differentiating benign prostate hyperplasia from prostate cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3717-20.
180. Malavaud B, Miédougé M, Payen JL, y cols. Prostate-specific antigen in acute hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Prostate* 1999;41:258-62.

181. Kilic S, Güntekin E, Dani man A, Kukul E, Süleymanlar I, Sevik M. Serum free and total prostatespecific antigen levels in patients with liver disease. *Urology* 1998;52:825-7.
182. Douville P, Tiberi M. Effect of terminal renal failure on the ratio of free to total prostate-specific antigen. *Tumor Biol* 1998;19:113-7.
183. Horinaga, y cols. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen in hemodialysis patients. *Urol Int* 2007;78:334-7.
184. Tzanakis, Kazoulis S, Girousis N, y cols. Prostate-specific antigen in hemodialysis patients and the influence of dialysis in its levels. *Nephron* 2002;90:230-3.
185. Djavan B, Shariat S, Ghawidel K, y cols. Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio: is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis? *Urology* 1999;53:1169-74.
186. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997;50:239-43.
187. Collins GN, Martin PJ, Wynn Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH. The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol* 1997;157:1744-7.
188. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigens levels. *Urol Clin North America* 1997;24:293-7.
189. Djavan B, Keffer JH, Molberg K, y cols. False-positive serum prostate-specific antigen values in a patient with non-Hodgkin lymphoma of the kidney. *Urology* 1995;45:875-8.
190. Kato H, Nagaya T, Torigoe T. Heterogeneity of a tumor antigen TA-4 of squamous cell carcinoma in relation to its appearance in the circulation. *Gann* 1984;75:433-5.
191. Cataltepe S, Gornstein ER, Schick C, y cols. Co-expression of the Squamous cell carcinoma antigens 1 and 1 in normal adult human tissues and Squamous cell carcinomas. *J Histochem Cytochem* 2000; 48:113-22.
192. Stenman J, Lintula S, Hotakainen K, Vartiainen J, Lehvaslaiho H, Stenman H. Detection of squamous-cell carcinoma antigen-expressing tumour cells in blood by reverse transcriptase polymerase chain reaction in cancer of the uterine cervix. *Int J Cancer* 1997;74:75-80.
193. Hoshina M, Kimura A, Sibata K, Maruo T, Mochizuki M. Immunocytological distribution of the tumor antigen TA-4: expression during carcinogenesis and maturation of squamous epithelium of human uterine cervix. *Asia Oceania J Obste Gynaecol* 1986;12:119-26.
194. Schneider SS, Schick C, Fish KE, y cols. A serine proteinase inhibitor locus at 18q21.3 contains a tandem duplication of the human squamous cell carcinoma antigen gene. *Proc Natl Acad Sci Usa*, 1995;92:3147-51.
195. Røijjer E, Kosinska U, Andersson I, Nilsson K, Nilsson O. Rearrangement of Squamous cell Carcinoma antigen genes. Detection of SCCA fusion transcripts. *Tumor Biol* 2003;24:46-52.
196. Schick C, Bromme D, Batuski AJ, Uemura Y, Schechter NM, Silverman GA. The reactive site loop of the serpin SCCA1 is essential for cysteine proteinase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13465-70.
197. Schick C, Kamachi Y, Bartuski AH, y cols. Squamous cell carcinoma antigen 2 is a novel serpin that inhibits the chymotrypsin-like proteinases cathepsin G and mast cell chymatase. *J Biol Chem* 1997; 272:1849-55.
198. Luke C, Schick C, Tsu C y cols. Simple modifications of the serpin reactive site loop convert SCCA2 into a cysteine proteinase inhibitor: A critical role for the P3' proline in facilitating RSL cleavage. *Biochemistry* 2000;39:7081-91.
199. Kato H, Morioka H, Hashimoto K, y cols. SCC antigen and its clinical applications. In: SCC antigen in the management of squamous cell carcinoma, Kato H, de Bruijn HWA, Ebert W, Heberman RB, Johnson JT (eds). *Excerpta Medica, Princeton, USA* 1987;1-17.
200. Aramaki S, Kato H, Morioka H, y cols. In vitro release of a tumor-associated antigen (TA-4) by human cervical squamous cell carcinoma. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1981;7:245-9.
201. Molina R, Auge JM, Filella X, y cols. Total squamous cell Carcinoma Antigen and its isoforms SCCA-1 and SCCA-2 in patients with benign or malignant disease of different origin. *Tumor Biol* 2011, In press.

202. Kashiwabara K, Nakamura H, Yagyu H, Kishi K, Matsuoka T, Esaki T. Changes in squamous cell carcinoma-related antigen levels before and after hemodialysis in relation to the model of dialyzer employed. *Intern Med* 2000;39:291-5.
203. Yamane Y, Moriyama K, Yasuda C, Miyata S, Aihara M, Ikezawa Z, Miyazaki K. New horny layer marker proteins for evaluating skin condition in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:89-101.
204. El-Rachkidy RG, Young HS, Griffiths CE, Camp RD. Humoral autoimmune responses to the squamous cell carcinoma antigen protein family in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008;128:2219-24.
205. Tsukahara T, Otoyama K, Horiuchi Y. Significance of elevated serum squamous cell carcinoma (SCC)-related antigen and lactate dehydrogenase (LDH) levels in senile erythroderma following eczema. *J Dermatol* 1993;20:346-50.
206. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, y cols. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer* 1999;86:488-95.
207. Turato C, Ruvoletto MG, Biasiolo A, y cols. Squamous cell carcinoma antigen-1 (SERPINB3) polymorphism in chronic liver disease. *Dig Liver Dis* 2009;41:212-6.
208. Collazos J, Rodriguez J. Squamous cell carcinoma antigen in patients with cirrhosis. *Clin Chem* 1993;39:548-52.
209. Biasiolo A, Chemello L, Quarta S, y cols. Monitoring SCCA-IgM complexed in serum predicts liver disease progression in patients with chronic hepatitis. *J Viral Hepat* 2008;15:246-9.
210. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA. Serum Levels of Squamous Cell Carcinoma Antigen and Ovarian Carcinoma Antigen (CA125) in Patients with Benign and Malignant Diseases of the Uterine Cervix. *Oncology* 1994;51:430-4.
211. Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kolodziejewski L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1 and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48:1931-7.
212. Maiman M. The clinical application of serum Squamous cell carcinoma antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;84:4-6.
213. Schweizer J, Bowden PE, Coulombe PA y cols. New consensus nomenclature for mammalian keratins. *The Journal of Cell Biology*, 2006;174:169-74
214. Hatzfel M, Franke WW. Pair formation and promiscuity of cytokeratins: Formation in vitro of heterotypic complexed and intermediate-sized filaments by homologous and heterologous recombinations of purified polypeptides. *J Cell Biol* 1985;101:1826-1.
215. Sawant SS, Surekha MZ and Vaidya MM. Cytokeratin fragments in the serum: Their utility for the management of oral cancer. *Oral Oncology* 2008;44:722-32
216. Björklund B, Björklund V. Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cyto-immunological technique: presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1957;10:153-84.
217. Sundstrom BE, Stigbrand TI. Cytoqueratins and tissue polipeptide antigen. *Int J Biol Markers* 1994; 9:102-8.
218. Bonfrer JMG, Groeneveld EM, Korse CM, y cols. Monoclonal antibody M3 used in tissue polypeptide-Specific antigen assay for the quantification of tissue polypeptide antigen recognizes keratin 18. *Tumor Biol* 1994;15:210-2.
219. Kawaguchi H, Ohno S, Miyazaki M, y cols. CYFRA 21-1 determination in patients with esophageal squamous cell carcinoma: clinical utility for detection of recurrences. *Cancer* 2000;89:1413-7.
220. Berglund A, Molin D, Larsson A, Einarsson R, Glimelius B. Tumour markers as early predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1430-7.
221. Schlichte HH, Schulze G, Lenk SV, Loening SA.. Four tumour markers for urinary bladder cancer--tissue polypeptide antigen (TPA), HER-2/neu (ERB B2), urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) and TP53 mutation. *Anticancer Res*. 2005;25:635-41
222. D'Alessandro R, Roselli M, Ferroni P y cols. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS): a complementary tumor marker to CA 15-3 in the management of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001;68:9-19.
223. Given M, Scott M, Mc Grath JP and Given HF. The predictive value of tumour markers CA 15-3, TPS and CEA in breast cancer recurrence. *Breast* 2000;9:277-80.

224. van Dalen A, Favier J, Hallensleben E, y cols. Significance of serum CA125 and TPS antigen levels for determination of overall survival after three chemotherapy courses in ovarian cancer patients during long-term follow-up. *Eur J Gynaec Oncol* 2009;6:609-15.
225. Treska V, Topolcan O, Stanislav K. Preoperative tumor markers as prognostic factors of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2009;56:317-20.
226. Barak V, Goike H, Katja W y cols. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clinical Biochemistry* 2004;37:529-40
227. Nakayama M, Satoh H, Ishikawa H, y cols. Cytokeratin 19 fragment in patients with nonmalignant respiratory diseases. *Chest* 2003;123:2001-6.
228. Nakahama H, Tanaka Y, Fujita Y, Fujii M, Sugita M. CYFRA 21-1 and ProGRP, tumor markers of lung cancer, are elevated in chronic renal failure patients. *Respirology* 1998;3:207-10.
229. Kashiwabara K, Kishi K, Nakamura H, y cols. Mechanism of increased serum cytokeratin 19 fragment levels in patients with diabetic nephropathy as a model of chronic renal failure. *Intern Med* 1998;37:917-21
230. Molina R, Agusti C, Filella X, y cols. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in malignant and nonmalignant diseases. *Tumour Biol* 1994;15:318-25.
231. Sarandakou E, Protonotariou DR. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2007;44:151-78.
232. Gonzalez-Quintela A, Mallo N, Mella C y cols. Serum levels of cytokeratin-18 (tissue polypeptide-specific antigen) in liver diseases. *Liver International* 2006;26:1217-24
233. Sliwowska I, Kopczyński Z, Grodecka-Gazdecka S. Diagnostic value of measuring serum CA 15-3, TPA, and TPS in women with breast cancer. *Postepy Hig Med Dosw* 2006;60:295-9.
234. Buccheri G, Torchio P and Ferrigno D. Cytokeratin 19 Fragments Study of Tissue Polypeptide Antigen and Markers in Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Equivalence of Two Cytokeratin. *Chest* 2003;124:622-32
235. Tramonti G, Ferdeghini M, Donadio C, y cols. Renal function and serum concentration of five tumor markers (TATI, SCC, C1FRA 21-1, TPA, and TPS) in patients without evidence of neoplasia. *Cancer Detect. Prev.* 2000;24:86-90.
236. Nagler RM, Barak M, Peled M, Ben-Aryeh H, Filatov M, Laufer D. Early diagnosis and treatment monitoring roles of tumor markers Cyfra 21-1 and TPS in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 1999;85:1018-25
237. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A y Song W. The S100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995;37:417-29.
238. Otto M, Wiltfang J, Schütz E, y cols. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *BMJ*. 1998;316:577-82.
239. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma* 2004;21:1553-61.
240. Yang XY, Lin J, Lu XY, Zhao XY. Expression of S100B protein levels in serum and cerebrospinal fluid with different forms of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008;27:353-7.
241. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, y cols. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem* 2003;49:1733-9.
242. Hauschild A, Engel G, Brenner W, y cols. S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* 1999;56:338-44.
243. Abraha HD, Noble PL, Nicolaidis KH, Sherwood RA. Maternal serum S-100 protein in normal and Down Syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:334-6.
244. Undén J, Christensson B, Bellner J, Alling C, Romner B. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. *Scand J Infect Dis* 2004;36:10-3.
245. Salama I, Malone PS, Mihaimed F, Jones JL. A review of the S100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:357-64.
246. Koehler MR. Assignment of the human melanoma inhibitory activity gene (MIA) to 19q 13.4 by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Genomics* 1996;271:490-5.
247. Bosserhoff AK, Kuster H, Hein R. Elevated MIA levels in the serum of pregnant women and of children. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:628-9).

248. Bosserhoff AK, Lederer M, Kaufmann M, y cols. MIA, a novel serum marker for progession of malignant melanoma. *Anticancer Res* 1999;19:2691-3.
249. Stahlecker J, Gauger A, Bosserhoff A, Buttner R, Ring J, Hein R. MIA as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma. *Anticancer Res* 2000;20:5041-4
250. Bosserhoff AK, Dreau D, Hein R, Landthaler M, Holder WD, Buettner R. Melanoma inhibitory activity (MIA), a serological marker of malignant melanoma. *Recent results Cancer Res* 2001;158:158-68.
251. Auge JM, Molina R, Filella X, y cols. S-100beta and MIA in advanced melanoma in relation to prognostic factors. *Anticancer Res* 2005;25:1779-82.
252. Hofmann MA, Gussmann F, Fritsche A, y cols. Diagnostic value of melanoma inhibitory activity serum marker in the follow-up of patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2009; 19:17-23.
253. Vucetic B, Rogan SA, Hrabac P, y cols. Biological value of melanoma inhibitory activity serum concentration in patients with primary skin melanoma. *Melanoma Res* 2008;18:201-7.
254. Taupenot L, Harper KL, OConnor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003; 348:1143-49.
255. Montero-Hadjadje M, Vaingankar S, Elias S, Tostivint H, Mahata SK, Anouar Y. Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects. *Acta Physiol* 2008;192:309-24.
256. Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function, as an endocrina and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991;12:181-7.
257. Stridsberg M, Fabiani R, Lukinius A, Ronquist G. Prostatomes and neuroendocrine-like vesicles in human semen. *Prostate* 1996;29:287-95.
258. Yoo SH. Identification of the calcium-dependent calmodulinbinding region of chromogranin A. *Biochemistry* 1992, 31:6134-40.
259. Hagn C, Schmid KW, Fisher Colbrie R, Winkler H. Cromogranin A,B and C in human adrenal medulla and endocrine tissues. *Lab Invest* 1986;55:405-11.
260. Fisher-Colbrie R, Laslop A, Kirchmair R. Secretogranin II. Molecular properties, regulation of biosynthesis and processing to the neuropeptide secretoneurin. *Prog Neurobiol* 1995, 46:49-70.
261. Villabona C. Cromogranina A. un panorama general y perspectivas futuras. *Endocrinol Nutr* 2008;55: 9-20.
262. Wouffe J, Deng D, Muñoz D. Chromogranina A in the central nervous system of the rat: pan-neuronal expression of its mRNA and selective expression of the protein. *Neuropeptides* 1999;33:285-300.
263. Villabona C, Casanovas O, Salazar R. Biología molecular, epidemiología y clasificación de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP). *Endocrinol Nutr* 2007;54:2-8
264. Molina R, Alvarez E, Aniel Quiroga A, y cols. Evaluation of chromogranin A determined by three different procedures in patients with benign diseases, neuroendocrine tumors and other malignancies. *Tumor Biol* 2011;32:13-22;
265. Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D, y cols. Serum gastrin and chromogranin A during meals. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:145-53.
266. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, Qvigstad G, Syversen U, Waldum HL. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scan J Gastroenterol* 2008;43:20-4
267. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, y cols. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol* 2005;152:443-8.
268. Waldum HI, Arnestad JS, Brenna E, Ede I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;39:649-53
269. Hirschowitz BI, Worthinton J, Mohnen J, Haber M. Chromogranin A in patients with acid hypersecretion and/or hypergastrinaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:869-78
270. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol* 2004;150:299-303.

271. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, y cols. Chromogranin A in heart failure, a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J* 2002;23:967-74
272. Jansson AM, Røsjø H, OmLand T, Karlsson T, Hartford M, Flyvbjerg A, y cols. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:25-32.
273. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart* 2009;95:1508-13.
274. Larsen AI, Helle KB, Christensen M, Kvaløy JT, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on chromogranin A and relationship to N-ANP and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008;23:127:117-20.
275. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL, Bijlsma JW, Van Doornen LJ. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:63-70.
276. Capellino S, Lowin T, Angele P, Falk W, Grifka J, Straub RH. Increased chromogranin A levels indicate sympathetic hyperactivity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:91-9.
277. Sciola V, Massironi S, Conte D, y cols. Plasma chromogranin A in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:867-71.
278. Al-Shoumer KA, Vasanthy BA. Serum chromogranin A concentration in hyperthyroidism before and after medical treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2321-4.
279. Kimura N, Hoshi S, Takahashi M, Takeha S, Shizawa S, Nagura H. Plasma chromogranin a in prostatic carcinoma and neuroendocrine tumors. *J Urol* 1997;157:565-8.
280. Ranno S, Motta M, Rampello E, Risino C, Bennati E, Malaguarnera M. The chromogranin-A (CgA) in prostate cancer. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43:117-26.
281. Sørhaug S, Langhammer A, Waldum HL, Hveem K, Steinsamn S. Increased serum levels of chromogranin A in male smokers with airway obstruction. *Eur Respir J* 2006;28:542-8.
282. Massironi S, Fraquelli M, Paggi S, y cols. Chromogranin A levels in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2009;41:31-5.
283. Tsao KC, Hong JH, Wu TL, Chang PY, Sun CF, Wu JT. Elevation of CA 19-9 and chromogranin A, in addition to CA125, are detectable in benign tumors in leiomyomas and endometriosis. *J Clin Lab Anal* 2007;21:193-6.
284. Takiyyudin MA, Parmer RJ, Kallasam MTR, y cols. Chromogranin A in hymna hypertension. *Hypertension* 1995;26:213-30
285. Gussi IL, Young J, Baudin E, Bidart JM, Chanson P. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2003;59:644-8.
286. Tropea F, Baldari S, Restifo G, Fiorillo MT, Surace P, Herberg A. Evaluation of chromogranin A expression in patients with non-neuroendocrine tumors. *Clin Drug Investig* 2006;26:715-23.
287. WU JT, Erickson AJ, Tsao KC, Wu TL, Sun CF. Elevated serum chromogranin A is detectable in patients with carcinomas at advanced disease stages. *Ann Clin Lab Sci*. 2000;30:715-22
288. Syversen U, Halvorsen T, Marvik R, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in colorectal carcinomas. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:667-74.
289. Giovannella L, Marelli M, Ceriani L, Giardina G, Garancini S, Colombo L. Evaluation of chromogranin A expression in serum and tissues of breast cancer patients. *Int J Biol Markers* 2001;110:845-53.
290. Gregorc V, Spreafico A, Floriani I, y cols. Prognostic value of circulating chromogranin A and soluble tumor necrosis factor receptors in advanced non small cell lung cancer. *Cancer* 2007;110:845-53
291. Spadaro A, Ajello A, Morace C, Zirilli A, D'arrigo G, Luigiano C y cols. Serum chromogranin-A in hepatocellular carcinoma: diagnostic utility and limits. *World J Gastroenterol* 2005;11:1987-90
292. Angelsen A, Syversen U, Stridsberg M, Haugen OA, Mjonerod OKR, Waldum HL. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate. *Prostate* 1997; 31:110-7.
293. Berruti A, Mosca A, Tucci M, y cols. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocr*

294. Bonkoff H. Neuroendocrine cells in benign and malignant prostatic tissue: morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Prostate* 1998;8:18-22
295. Sciarra A, Voria G, Monti S, y cols. Clinical understanding in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum chromogranin A. *Prostate* 2004;58:421-8.
296. Deftos LJ, Nakeda S, Burton DW, Di Sant'Agnes PA, Cockett AT, Abrahamsson PA. Immunoassay and immunohistology studies of chromogranin A as a neuroendocrine marker in patients with carcinoma of the prostate. *Urol* 1996;48:58-62.
297. Grimaldi F, Valotto C, Barbina G, y cols. The possible role of Chromogranin A as a prognostic factor in organ-confined prostate cancer. *Int J Biol Markers* 2006;21:229-34
298. Sciarra A, gentile V, Monti S, y cols. Comparison of chromogranin A insuline-like growth factor 1 and prostate-specific antigen serum marekrs in prostate adenocarcinoma and benign prostatic hiperplasia. *Urol Int* 2008;80:68-73
299. Stridsberg M, Hellman U, Wilander E, Lundqvist G, Helsing K, Öberg K. Fragments of chromogranin A are present in the urine of patients with carcinoid tumors: development of a specific radioimmunoassay for chromogranin A and its fragments. *J Endocrinol* 1993;139:329-37.
300. O'Connor DT, Pandlan MR, Carlton E, Cervenka JH, Hslao RJ. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin a: I vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of effects of organ failure. *Clin Chem* 1989;35:1631-7
301. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, y cols. Chromogranin A as serum Marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with Neuron-Specific Enolase and the alfa-subunit of Glycoprotein hormones. *J Clin Metab* 1997;82:2622-8.
302. Campana D, Nori F, Piscitelli L, y cols. Chromogranin A: Is it useful marker for neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007;25:1967-73
303. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, y cols. Diagnostic value of plasma chormogranin A in neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:55-8
304. Casado M, Corte Z, Auge JM, y cols. Marcadores tumorales en tumores neuroendocrinos: Utilidad de la cromogranina A. *Jano* 2009.
305. Ferrari L, Seregni E, Lucignani G, y cols. Accuracy and clinical correlates of two different methods for Chromogranin A assay in neuroendocrine tumors. *Int J Biol Markers* 2004;19:295-304
306. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, y cols. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2004;60:644-52
307. Zabrecky JR, Lam T, McKenzie SJ, Carney W. The extracellular domain of p185 neu is released from the surface of human breast carcinoma cell, SK BR-3. *Biol Chem* 1991;266:1716-20.
308. Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S, Price Cr P. Monitoring the circulating levels of the HER-2/neu oncoprotein in Breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2004;5:105-16.
309. Luftner D, Schnabel S, Possinger K. c-erbB-2 in serum of patients receiving fractionated paclitaxel chemotherapy. *Int J Biol Markers* 1999;14:55-9.
310. Narita T, Funahaschi H, Satoh T y cols. C-erbB-2 protein in the sera of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1992;24:97-102.
311. Isola JJ, Holli K, Oksa H, Teramoto Y, Kallioniemi OP. Elevated erb-2 oncoprotein levels in preoperative and follow-up serum samples define an aggressive disease course in patients with breast cancer. *Cancer* 1994;73-652-8.
312. Molina R, Jo J, Filella X, y cols. C-erbB-2 oncoprotein, CEA and CA15.3 in patients with breast cancer: prognostic value. *Br Cancer Res Treat* 1998;51:109-19.
313. Motoo Y, Sawabu N, Yamaguchi Y y cols. Serum levels of c-erbB-2 protein in digestive diseases. *J Gastroenterol* 1994;29:616-20.
314. R. Molina, JM Auge, X. Filella, JM Escudero, N. Circulating Levels of HER-2/neu Oncoprotein in Breast Cancer.
315. Molina R, Jo J, Filella X, y cols. Serum levels of C-erbB-2 (HER-2/neu) in patients with malignant and non-malignant diseases. *Tumor Biol* 1997;18:188-96.
316. Molina R, Jo J, Zanon G, y cols. Utility of c-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA15.3. *Br J Cancer* 1996;74:1126-31.

317. Domingo-Domenech J, Fernandez PL, Filella X, y cols. Serum HER2 extracellular domain predicts an aggressive clinical outcome and biological PSA response in hormone-independent prostate cancer patients treated with docetaxel. *Annals Oncology* 2008;28:269-75.
318. Osman I, Mikhail M, Shuch B, y cols. Serum levels of Shed HER2/neu protein in men with prostate cancer correlate with disease progression *J Urology* 2005;174:2174-7
319. Slamon D, Pegram M: Rationale for Trastuzumab (Herceptin) in adjuvant breast cancer trials. *Semin Oncol* 2001;28:13-19.
320. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A: HER2: a predictive factor ready to use in the daily management of breast cancer patients?. *Eur J Cancer* 2000;36:1755-61.
321. Harris L, Fritsche H, Mennel R, y cols. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.
322. Engelbach M, Gorges R, Forst T, y cols. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1890-4.
323. Ferreira-Valbuena H, Fernandez DA, Campos G, Ryder E, Avellaneda A. Serum concentration of calcium and calcitonin in hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Invest Clin* 1991;32:109-14.
324. Schuetz M, Beheshti M, Oezer S, y cols. Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimoto's thyroiditis. *Anticancer Res* 2006;26:723-7.
325. NACB: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry (NACB); 2002.125.
326. Pacini F, Lari R, La Ricca P, y cols. Serum thyroglobulin in newborns'cord blood, in childhood and adolescence : a physiological indicator of thyroidal status. *J Endocrinol Invest* 1984;7:467-71.
327. Shimaoka K, van Herle AJ, Dindogru A. Thyrotoxicosis secondary to involvement of the thyroid with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:64-8.
328. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *N Engl J Med* 1979;301:307-14.
329. Bertelsen JB, Hegedus L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994;4:327-31
330. Schneider AB, Parvos R. Radioimmunoassay of human thyroglobulin effect of antithyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:126-32.
331. Mariotti S, Cupini C, Giani C, Pinchera A. Evaluation of a solid phase immunoradiometric assay for serum thyroglobulin: effect of anti-thyroglobulin autoantibody. *Clin Chim Acta* 1982;123:347-52.
332. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: Royal College of Physicians, 2007. <<http://www.british-thyroid-association.org/guidelines>>.
333. Filella X, Alcover J, Zarco MA, Beardo P, Molina R, Ballesta AM. Analysis of Tpe T1 and T2 cytokines in patients with prostate cancer. *The prostate* 2000;44:271-4.
334. Filella X, Molina R, Alcover J, Coca F, Zarco MA, Ballesta AM. Influence of AFP, CEA and PSA on the in vitro production of cytokines. *Tumor Biology* 2001;2:67-71.
335. Balkwill F, and Mantovani A: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.
336. Balkwill FB, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005;7:211-217
337. Culig Z. New insights into the role of Interleukin-6 in human prostate cancer. *J Urol* 2009;182:1255-6.
338. Goldberg JE, Schwertfeger KL. Proinflammatory cytokines in breast cancer: mechanisms of action and potential targets for therapeutics. *Curr Drug Targets*. 2010;11:1133-46
339. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Consideraciones sobre la implicación de las citoquinas en el proceso neoplásico. *Lab* 2000 1992;40:17-29.
340. Riesen WF, Keller H: Definition of the performance of tumor marker tests: Principal considerations. *J Tumor Marker Oncol* 1993;8:15-20.
341. Sturgeon C, Dati F, Duffy MJ, y cols. Quality requirements and control: EGTM

- recommendations. *Anticancer Res* 1999;2791-4.
342. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technology Assessment* 1997;1:1-96.
343. Piironen T, Petteersson K, Suonpaa M, y cols. In vitro stability of free prostate-specific antigen (PSA) complexed to alpha 2 antichymotrypsin in blood samples. *Urology* 1996;48:81-7.
344. Quayle JB. Tumour lysis as a factor affecting blood levels of CEA. *Br J Cancer* 1982;46:213-9.
345. Yasasever V, Dincer M, CamLica H, Karaloglu D, Dalay N. Utility of CA 15-3 and CEA in monitoring breast cancer patients with bone metastases: special emphasis on "spiking" phenomena. *Clin Biochem* 1997;30:53-6.
346. Van Dalen A: Quality control and standardization of tumour marker tests. *Tumor Biol* 1993;14:131-5.
347. Price T, Beatty BG, Beatty JO, McNally AJ. Human anti-murine antibody interference in measurement of carcinoembryonic antigen assessed with a double antibody enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1991; 37:51-7.
348. Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-8.
349. Soletormos G y cols. Interpretation of results for tumor markers on the basis of analytical imprecision and biological variation. *Clin Chem* 1993;39:2077-83.
350. Bonfrer JMG. Working Group on Tumor Marker Criteria (WGTCM). *Tumor Biol* 1990;11:287-8.
351. Soletormos G, Semjonov A, Sibley PE y cols. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:1342-51.
352. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002;48:1151-8.
353. Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P. Comparison of seven immunoassays for the quantification of CA125 antigen in serum. *Clin Chem* 1998;44:1417-32.
354. Bagshawe KD. Trophoblastic disease. En: Caplan RM, Sweeney WJ, (eds). *Advances in Obstetrics and Gynecology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1978:225-53.
355. Johns J, Greenwold N, Buckley S, Jauniaux E. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:493-7
356. Zarate A, MacGregor C. Beta-subunit HCG and the control of trophoblastic disease. *Seminars in Oncology* 1982;9:187-90.
357. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376:717-29
358. Colombo N, Pieretti M, Parma G, y cols. ESMO guidelines working group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:23-30
359. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43
360. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) clinical practice guidelines in oncology. Ovarian cancer. Version 1.2008. [http://www.nccn.org/professional/physician\\_gls/PDF/ovarian/pdf](http://www.nccn.org/professional/physician_gls/PDF/ovarian/pdf).
361. Molina R, Ojeda B, Filella X, y cols. A prospective study of tumor markers CA125 and CA19.9 in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Tumor Biol* 1992;13:278-86.
362. Brioschi PA, Irion O, Bischof P, Bader M, Forni M, Krauer F. Serum CA125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. *Obst Gynecol* 1987;94:196-201.
363. Robertson DM, Cahir N, Burger HG, y cols. Combined inhibin and CA125 assays in the detection of ovarian cancer. *Clin Chem* 1999;45:651-8.
364. Stenman U-H, Alfthan H, Vartiainen J, Lehtovirta P. Markers supplementing CA125 in ovarian cancer. *Ann Med* 1995;27:115-20.
365. Ward BG, McGuckin MA, Ramm LE, y cols. The management of ovarian carcinoma is improved by the use of cancer-associated serum antigen and CA125 assays. *Cancer* 1993 ;71:430-8.

366. Shabana A, Onsrud M. Tissue polypeptide-specific antigen and CA125 as serum tumor markers in ovarian carcinoma. *Tumor Biol* 1994;15:361-7.
367. Berek JS, Bast RC. Ovarian cancer screening, the use of serial complimentary markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 1995;76:2092-6.
368. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, y cols. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1748-51.
369. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, y cols. Toward and optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer* 1995;76:2004-10.
370. Jacobs IJ, Davies AP, Bridges J, y cols. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993;306:1030-4.
371. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, y cols. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-10.
372. Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, y cols. Prospective evaluation of serum CA125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:14-8.
373. Menon U, Skates SJ, Lewis S, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7919-6.
374. American College of Physicians. Screening for ovarian cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 1994;121:141-2.
375. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, y cols. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *JNCI* 2010;102:26-38.
376. Rustin GJS. The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer. *Ann Clin Biochem* 1996;33:284-9.
377. Einhorn N, Bast RC, Knapp RC, Tjebberg B, Zurawski VR. Preoperative evaluation of serum CA125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:414-6.
378. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, y cols. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117:440-5.
379. ACOG Committee Opinion. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:1413-6.
380. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, y cols. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-6.
381. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, y cols. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:228-6.
382. Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Svelda P. Preoperative CA125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:259-64.
383. Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1535-8.
384. Buller RE, Vaseliv S, DiSaia PJ. CA125 kinetics: A cost-effective clinical tool to evaluate clinical trial outcomes in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1241-54.
385. Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P, y cols. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA125. *J Clin Oncol* 1996;14:1545-51.
386. Gadducci A, Zola P, Landoni F, y cols. Serum half-life of CA125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 58:42-7.
387. Willemse PHB, Aalders JG, De Bruijn HWA, Mulder NH, Sleijfer DT, de Vries EG. CA-125 in Ovarian Cancer: Relation between Half-life, Doubling time, and Survival. *Eur J Cancer* 1991;27:993-5.
388. Van der Burg ME, Lammes FB, van Putten WL, Stoter G. Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;30:307-12.
389. Riedinger JM, Wafflart, Ricolleau G, y cols. CA125 half-life and CA125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol* 2006;17:1234-8.

390. Fayers PM, Rustin G, Wood R, y cols. The prognostic value of serum CA125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the Medical Research Council Working Party on Gynaecological Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:285-92.
391. Crawford SM, Peace J. Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Ann Oncol* 2005;16:47-50.
392. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS y cols. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:176-80.
393. Prat A, Parera M, Peralta S y cols. Nadir CA-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2008;19:327-31
394. Markman M, Liu PY, Rothenberg M Ly cols. Pretreatment CA-125 and risk of relapse in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1454-8.
395. Jong D, Eijkemans M.J, Lie Fong S, y cols. *Oncology* 2007;72:293-301
396. De Bruijn HWA, Ten Hoor KA, Boonstra H, Marrink J, Krans M, Aalders JG. Cancer-associated antigen CA-195 in mucinous ovarian tumors; a comparative analysis with CEA, TATI and CA125. *Tumor Biol* 1993;14:105-15.
397. National Cancer Institute. CA125 definitions agreed by GCIG. November 2005. <http://ctep.cancer.gov/resources/gcig/respdef.html>
398. Rustin GJS, Marples M, Nelstrop AE, y cols. Use of CA125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;10:4054-7.
399. Rustin GJ, vander Burg ME, on behalf of MRC and EOETC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapsed based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC trials). *J Clin Oncol* 2009;28:18s.
400. Niloff JM, Bast RC, Schaetzl EM, Knapp RC. Predictive value of CA125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;981-5.
401. Gallion HH, Hunter JE, Van Nagel JR, y cols. The prognostic implications of low serum CA125 levels prior to the second-look operation for stage II and IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;46:29-33.
402. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T y cols. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Nat Cancer Inst* 2004;96:487-8
403. Gronlund B, Hogdall C, Hilden J, Engelholm SA, Hogdall EV, Hansen HH. Should CA125 response criteria be preferred to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) for prognostication during second-line chemotherapy of ovarian carcinoma?. *J Clin Oncol* 2004;22:4051-8.
404. Tuxen M. CA125 in ovarian cancer. *J Tumor Marker Oncol* 2001;16:49-68.
405. Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M, ESMO guidelines working group. Cervical Cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:37-40
406. R. Molina, X. Filella, JA. Lejarcegui, y cols. Prospective evaluation of squamous cell carcinoma and carcinoembryonic antigen as prognostic factors in patients with cervical cancer. *Tumor Biol* 2003;24:109-64.
407. Ferdeghini M, Gadducci A, Annicchiarico C, y cols. Serum Cyfra 21-1 assay in squamous cell carcinoma of the cervix. *Anticancer Res* 1993;13:1841-4.
408. Gaarenstroom KN, Bonfrer JMG, Kenter GC, y cols. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995;76:807-13.
409. Maruo T, Shibata K, Kimura A, Hoshina M. Mochizuki M. Tumor-associated antigen TA-4 in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1985; 56:302-8.
410. Duk MJ, De Bruijn HWA, Groenier KH, y cols. Cancer of the uterine cervix; sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990;39:186-94.
411. Duk MJ, Groenier KH, de Bruijn HWA, y cols. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:111-8.
412. Scambia G, Benedetti-Panici P, Foti E, y cols. Multiple tumour marker assays in

- advanced cervical cancer: relationship to chemotherapy response and clinical outcome. *Eur J Cancer* 1996;32:259-63.
413. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, y cols. The prognostic significance of pre and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:823-30.
414. Gaareström KN, Kenter GG, Bonfrer JM y cols. , SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis?. *Gynecol Oncol* 2000;77:164-70.
415. Suzuki Y, Nakano T, Ohno T, Abe A, Morita S, TsujiiH. Serum CYFRA21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:332-6.
416. Yuan CC, Wang PH, Ng TH, Tsai LC, Juang CM, Chiu LM. Both TPA and SCC-Ag levels are prognostic even in high-risk stage IA-IIa cervical carcinoma as determined by a stratification analysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 223:17-20002;
417. Ohara K, Tanaka Y, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Itai Y. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2002;100:781-7.
418. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, Yano K, Yamauchi K, Hasumi K. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynaecol Oncol* 1998;68:263-6.
419. Duk MJ, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HWA. CA125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obst Gynec* 1986;155:1097-102.
420. Kato H, Morioka H, Aramaki S, Tamai K, Torigoe T. Prognostic significance of the tumor antigen TA-4 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:350-4.
421. De Bruijn HW, Duk JM, van der Zee AG y cols. The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix. *T Biol* 1998;19:505-16.
422. Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer* 2002;38:1987-91.
423. Avåll-Lundqvist EH, Sjövall K, Nilsson BR, Eneroth PH. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1992;28:695-702.
424. Scambia G, Benedetti, Panici P, y cols. Squamous cell carcinoma antigen: Prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:309-16.
425. Chou CY, Wang ST, Kuo HC, Tzeng CC, Yao BL. Serum level of squamous cell carcinoma antigen and tumor size are useful to identify preoperatively patients at high risk of cervical cancer. *Cancer* 1994; 74:2497-501.
426. Duk MJ, de Bruijn HWA, Gronier KH, Fleuren GJ, Aalders JG. Prognostic significance of pretreatment serum CA125, Squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer* 1990;65:1830-7.
427. Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya T, Torigoe T. Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984;54:1544-16.
428. Kato H. Studies on the special tumor marker of cervical cancer of the uterus. *Sem Surg Oncol* 1987; 3:55-63.
429. Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW y cols. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3960-6.
430. Pras E, Willems PH, Canrinus AA y cols. Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA 21-1 in cervical cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:23-32.
431. Micke O, Prott FJ, Schaffer U, Tangerding S, Potter R, Willich N. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5113-5.
432. Ngan HYS, Chan SYW, Wong LC, Choy DTK, Ma HK. Serum squamous cell carcinoma antigen assays in the monitoring of radiotherapy response in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990; 37:260-3.
433. Rose PG, Baker S, Fournier L, Nelson GE, Hunter RE. Serum squamous cell

- carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: Prediction of response and recurrence. *A J Obstet Gynecol* 1993;168:942-6.
434. Scambia G, Panici BP, Biaoocchi G, y cols. The value of squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:631-6.
435. Röjjer E, de Bruijn HWA, Dahlen u. Squamous cell carcinoma antigen isoforms in serum form cervical cancer patients. *T Biol* 2006;27:142-52.
436. Plataniotis G, Castiglione M.ESMO guidelines working group. Endometrial Cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:41-5
437. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *BioPha* 2004;58:24-38.
438. Beck EP, Wagner M, Anselmino L, Xu F, Bast JrRC, Jaeger W. Is OVX1 a suitable marker for endometrial cancer?. *Gynecol Oncol* 1997;65:291-6.
439. Hakala A, Kacinski BM, Stanley ER y cols. Macrophage colony-stimulating factor 1, a clinically useful tumor marker in endometrial adenocarcinoma: comparison with CA125 and the aminoterminal propetide of type III procollagen. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:112-9.
440. Cherchi PL, Dessole S, RuiiGA, y cols. The value of serum CA125and the association CA125/CA 19-9 in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:315-7.
441. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997;90:441-7.
442. Hsieh CH, Chang Chien CC, Lin H, y cols. Can a preoperative CA125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer?. *Gynecol Oncol* 2002;86:28-33.
443. Kurihara T, Miunuma H, Obara M, Andoh K, Ibuki Y, Nishimura T. Determination of a normal level of serum CA125 in postmenopausal women as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:192-6.
444. Alcazar JL, Jurado M, Lopez-Garcia G. Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA125 in the preoperative evaluation of myometrial invsion in endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:210-4.
445. Lundstrom MS, Hogdall CK, Nielsen AL, Nyholm HC. Serum tetranectin and CA125 in endometrial adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2000;20:3903-6.
446. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997;90:441-7.
447. Patsner B, Orr JW, Mann WJ. Use of serum CA125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:427-9.
448. Fanning J, Piver S. Serial CA125 levels during chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial cancer *Obstet Gynecol* 1991;11:278-80.
449. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84:12-6.
450. Lo SS, Cheng DK, Hg TY,Wong LC, NganHY. Prognostic significance of tumour markers in encoemtrial cancer. *T Biol* 1997;18:241-9.
451. Patsner B, Mann WJ. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in patients with invasive squamous cell carcinomous vulvar and vaginal cancer: preliminary report. *Gynecol Oncol* 1989;33:323-5.
452. Van der Sijde R, De Bruijn HWA, Krans M, Bouma J, Aalders JG. Significance of serum SCC antigen as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1989;35:227-32.
453. Rose PG, Nelson BE, Fournier L, Hunter RE. Serum squamous cell carcinoma antigen in invasive squamous vulvar cancer. *J Surg Oncol* 1992;50:183-6.
454. Von Eyben FE, de Graaff WE, Marrink J, y cols. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 activity in patients with testicular germ cell tumors correlates with the total number of copies of the short arm of chromosome 12 in the tumor. *Mol Gen Genet* 1992;235:140-6.

455. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, y cols. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002;42:553-63
456. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, y cols. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28:3388-404.
457. Weisbach L, Bussar-Maatz R, Mann K. The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 1997;32:16-22.
458. Von Eyben FE, Blaabjerg O, Hyltoft-Petersen P, y cols. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and prediction of death in patients with metastatic testicular germ cell tumors. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:38-44.
459. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG): International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
460. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, y cols. The second Medical Research Council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1992;10:85-94.
461. Coogan CL, Foster RS, Rowland RG, y cols. Post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997;50:957-62.
462. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl CJ. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2534-41.
463. Toner GC, Geller NL, Tan C, Nisselbaum J, Bosl GJ. Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res* 1990;50:5904-10.
464. Price P, Hogan SJ, Bliss JM, Horwich A. The growth rate of metastatic nonseminomatous germ cell testicular tumours measured by marker production doubling time. II Prognostic significance in patients treated by chemotherapy. *Eur J Cancer* 1990;26:453-7.
465. Vogelzang NJ, Lange PH, Goldman A, Vessela RH, Fraley EE, Kennedy BJ. Acute changes of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res* 1982;42:4855-61.
466. Catalona WJ, Vaitukaitis JL, Fair WR. False positive specific human chorionic gonadotropin assays in patients with testicular tumors: conversion to negative with testosterone administration. *J Urol* 1979;122:126-8.
467. Czaja JT, Ulbright TM. Evidence for the transformation of seminoma to yolk sac tumor, with histogenetic considerations. *Am J Clin Pathol* 1992;97:468-77.
468. Jemal A, Siegel R, Ward E, y cols. *Cancer Statistics 2009*. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
469. Sakr WA, Grignon DJ. Prostate cancer: indicators of aggressiveness. *Eur Urol* 1997;32:15-23.
470. Semjonov A, Albrecht W, Bialk P y cols. Tumour Markers in Prostatic cancer. EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2785-820.
471. Sturgeon CM, Ellis AR. Improving the comparability of immunoassays for prostate-specific antigen (PSA): progress and problems. *Clin Chem Acta* 2007;381:85-92.
472. Rafferty B, Rigsby P, Rose M, Stamey T, Gaines Dr. Reference reagents for prostate-specific antigen (PSA): establishment of the first international standards for free PSA and PSA (90:10. *Lin Chem* 2000; 46:1310-7.
473. Chan DW, Sokoll LJ. WHO first international standards for prostate-specific antigen: the beginning of the end for assay discrepancies?. *Clin Chem* 2000;46:1291-2
474. Kort SA, Martens F, Vanpoucke H, van Duijnhoven HL, Blankenstein MA. Comparison of 6 automated assays for total and free prostate-specific antigen with special reference to their reactivity toward the WHO 96/670 reference preparation. *Clin Chem* 2006;52:1568-74.
475. Zoorob R, Anderson R, Cefalu C, Sidani M. Cancer Screening guidelines. *Am Fam Physician* 2001;63:1101-12
476. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.

477. American Urological Association (AUA). Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology* (Willston Park) 2000;14:267-8.
478. Thompson IM, Pauler DK, Godman PJ, y cols. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen < or 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-8.
479. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003;349:335-42.
480. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ y cols. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8
481. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL y cols. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
482. Makinen T, Tammela TI, Hakama M, y cols. Tumor characteristics in population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2003;9:2435-9.
483. Draisma G, Boer R, Otto SJ, y cols. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized study of Screening for Prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-78.
484. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71:933-8.
485. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D: Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 1: No. 2, 1997.
486. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the early detection of Cancer 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:31-44.
487. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR y cols. Prostate Specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA* 1995;274:1277-81.
488. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996;276:1309-15.
489. National Health Service (NHS). NHS cancer screening programmes: prostate cancer risk management. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/index.html>
490. Australian Health Technology Advisory Committee: Prostate cancer screening. Canberra, Australian Health Technology Advisory Committee, 1996.
491. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment: <http://www.nice.org.uk/guidance/index>
492. Graham J, Baker M, Macbeth F, Tishtall V. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:610-12
493. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, y cols. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20.
494. Schmid HP: Prostate specific antigen doubling time in diagnosis and follow-up of patients with prostate cancer. *Tumour Marker Update* 1996;8:71-7.
495. Bruun L, Becker C, Hugosson J, Lilja H, Christensson A. Assessment of intra-individual variation in prostate-specific antigen levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden. *Prostate* 2005;65:216-21.
496. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, y cols. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6.
497. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147:817-21.
498. Filella X, Alcover J, Molina R, Carrere W, Carretero P, Ballesta AM. Usefulness of Prostate-specific antigen density as a diagnostic test of prostate cancer. *Tumor Biology* 1996;17:20-6.
499. Paul R, Breul J, Hartung R. Prostate-specific antigen density and age-specific prostate-specific antigen values: the solution of prostate cancer screening?. *Eur Urol* 1995;27:286-91.
500. NCCN (National comprehensive cancer network) clinical practice guidelines in oncology. Prostate Cancer. Version 2. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_](http://www.nccn.org/professionals/physician_)

gls/f\_guidelines.asp

501. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC y cols. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms of the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/mL: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-98.
502. Filella X, Alcover J, Molina R, Ballesta AM. Antígeno Prostático específico y sus formas moleculares. En: Resel L, J. Moreno (eds). *Tratado de Oncología Urológica, Sanidad y Ediciones SL, Madrid, 2003:729-35.*
503. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, y cols. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372-8.
504. Yemoto CT, Stamey T. Observations on complexed PSA (cPSA) in separating biopsy-negative from biopsy-positive men in University setting. *J Urol* 1999;161:208.
505. Wu JT, Liu GH. Advantages of replacing the total PSA assay with the assay for PSA-Alpha I-antichymotrypsin complexed for the screening and management of prostate cancer. *J Clin Lab Anal* 1998; 12:32-40.
506. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate-specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1999;145:313-8.
507. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993;71:3582-93.
508. Haese A, Becker Ch, Diamandis EP, Lilja H. Adenocarcinoma of the Prostate. En: Diamandis EP, Fritsche HA, Litja H, Chan DW, Schwartz MK (eds). *Tumor Markers, Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications. AACCPress, Washington 2002:193-237.*
509. D' Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalonia WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-35.
510. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCorce A, Kantoff PW. 6 month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821-7.
511. Carter HB, Ferrucci L, Ketterman A, y cols. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Nat Cancer Inst* 2006;98:1521-7.
512. Jattan WW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-507.
513. Shariat SF, Karam JA, Walz J, y cols. Improved prediction of disease relapse after radical prostatectomy through a panel of preoperative blood-based biomarkers. *Clin Cancer Res* 2008;14:3785-91.
514. Alcover J, Filella X, Luqué P, y cols. Prognostic value of IL-6 in localized prostatic cancer. *Anticancer Res* 2010;30:4369-72.
515. Semjonow A, Hamm M, Rathert P. Half live of prostate specific antigen after radical prostatectomy: the decisive predictor of curative treatment?. *Eur Urol* 1992;21:200-5.
516. Partin AW, Pearson JD; Landis PK, y cols. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-59.
517. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, y cols. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281:1598-604.
518. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-41.
519. Coquard R, Bachaud J. Report of the 38th meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). *Cancer Radiother* 1997;88-93.
520. Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, Emerson SS, Bottaccini MR. The clinical usefulness of serum prostate-specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 1992;147:956-61.
521. Fradet Y, Saad F, Aprikian A y cols. uPM3 a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64:311-5.
522. Hessels D, Klein Gunnewiedk JM, van OI Karthaus HF, y cols. DD3(PCA3) based

- molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15.
523. Ficarra V, Novara G, Zattoni F, The Role of the Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Test for the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Opportunistic Prostate-Specific Antigen Screening. *Eur Urol* 2010;58:482-5
524. J.Ruiz-Aragon, S.Marquez-Pelaez, Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico de cancer de próstata: revisión sistemática y metanálisis. *Actas Urol* 2010;34:346-55
525. Ploussard G, Haese A, Van Poppel H, y cols.The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int.* 2010;106:1143-7
526. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, y cols.Prostate Cancer Antigen 3 Score Accurately Predicts Tumour Volume and Might Help in Selecting Prostate Cancer Patients for Active Surveillance. *Eur Urol* 2010
527. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, y cols. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res* 2000;60:756-9.
528. Khan MA, Sokoll LJ, Chan DW, y cols. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15%. *Urology* 2004;64:1160-4.
529. Filella X, Alcover J, Molina R, y cols. Usefulness of proprostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Anticancer Res* 2007; 27:607-10.
530. Stephan C, Kahrs AM, Cammann H, y cols. A[-2]proPSA-BasedArtificialNeuralNetwork Significantly ImprovesDifferentiation Between ProstateCancer and Benign ProstaticDiseases. *Prostate* 2009;69:198-207.
531. Menendez V, Filella X, Alcover JA, y cols, Usefulness of urinary nuclear matrix protein 22 (NMP22) as a marker for transitional cell carcinoma of the bladder, *Anticancer Res.* 2000;20:1169-72
532. Bas W.G. van Rhijna, Henk G. van der Poelb, Theo H. van der Kwast, Urine Markers for Bladder Cancer Surveillance: A Systematic Review, *European Urology* 2005;47:736-48
533. Menéndez López V, Galán JA,y cols. Usefulness of tissue polypeptide antigen in the follow-up of bladder cancer. *Urology.* 2003;62:243-8,
534. Filella X, Menéndez V, Molina R, Alcover J, Carretero P, Ballesta AM. TPA prognostic value in superficial bladder cancer.*Anticancer Res* 1996;16:2173-6.
535. Ross J, Cohen MB. Detecting recurrent bladder cancer: new methods and biomarkers. *Expert Rev Mol Diags* 2001;1:39-52
536. Menendez V, Filella X, Alcover J, y cols.Usefulness of Urinary Nuclear Matrix Protein 22 (NMP 22) as a marker for transitional cell carcinoma of the bladder. *Anticancer Res* 2000;20:1169-72
537. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, y cols. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection of bladder cancer. *Health Technology Assessment* 2010;14:1-97
538. Agarwal PK, Black PC, Kamat, AM. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol* 2008;26:39-44
539. Budman, LI, Kassouf W, Steinberg JR, Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2008;2:212-21.
540. Ellis WJ, Blumenstein BA, Isaac LM y cols.Clinical evaluation of the BTA Trak assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. *Urology* 1997; 50:882-7
541. Leyh H, Marberger M, Conort P, y cols. Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol* 1999;35:52-6.
542. Raitanen MP. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies. *World J Urol* 2008;26:45-50
543. Molina R: Tumor markers in breast cancer; in Diamandis EP, Fritsche HA, Lijja H, Chan DW, Schwartz M (eds): *Tumor Markers, Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications.* Washington, AACC Pres, 2002, pp 165-179.
544. Devine PL, Duroux MA, Quin RJ, y cols. CA15-3, CASA, MSA, and TPS as diagnostic serum markers in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995;34:245-51.
545. Gion M, Mione R, Leon AE, Lüftner, Molina R, Possinger K, Robertson JF.

- CA27.29: a valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases. *Eur J Cancer* 2001;37:355-63.
546. Bieglmayer C, Szepesi T, Kopp B, y cols. CA15.3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin-like glycoproteins. *Tumor Biol* 1991;12:138-48.
547. Van Dalen A. Significance of cytokeratin markers TPA, TPA (cyk), TPS and CYFRA21.1 in metastatic disease. *Anticancer Res* 1996;16:2345-50.
548. Molina R, Jo J, Filella X, y cols. C-erbB-2 oncoprotein in the sera and tissue of patients with breast cancer: Utility in prognosis. *Anticancer Res* 1996, 16:2295-300.
549. Molina R, Auge JM, Escudero J, y cols. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA and CA15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. *Tumor Biol* 2010;131:171-81
550. Shering,S.G., Sherry,F., McDermott,E.W., O'Higgins,N.J. and Duffy,M.J. Preoperative CA 15-3 concentrations predict outcome of patients with breast carcinoma, *Cancer* 1998;83:2521-7.
551. Canizares F, Sola J, Perez M, y cols. Preoperative values of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis. *Tumour Biol* 2001;22:273-81.
552. Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Basso S, Basso U, Boccagni P. Predictive value of different prognostic factors in breast cancer recurrences: multivariate analysis using a logistic regression model. *Anticancer Res* 2001;21:4105-8
553. Duffy MJ, Duggan C, Keane R, Hill AD, McDermott E, Crown J, O'Higgins N. High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. *Clin Chem* 2004;50:559-63
554. Heinze T, Schurenkamper P, Minguillon C, Lichtenegger W. Mammary serum antigen (MSA), Ca 549, CA 15-3 and CEA in breast cancer preoperative sensitivity and correlation to prognostic factors. *Anticancer Res* 1997;17:2953-4.
555. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem* 2006;52:345-51.
556. Lumachi F, Basso SM, Brandes AA, Pagano D, Ermani M. Relationship between tumor markers CEA and CA 15-3, TNM staging, estrogen receptor rate and MIB-1 index in patients with pT1-2 breast cancer, *Anticancer Res* 2004;24:3221-4.
557. Eskelinen M, Kataja V, Hamalainen E, Kosma VM, Penttila I, Alhava E. Serum tumour markers CEA, AFP, CA 15-3, TPS and Neu in diagnosis of breast cancer. *Anticancer Res* 1997;17:1231-4.
558. Gion M, Boracchi P, Dittadi R, y cols. Prognostic role of serum CA15.3 in 362 node-negative breast cancers. An old player for a new game. *Eur J Cancer* 2002;38:1181-8.
559. Barrenetxea G, Schneider J, Llorente MF. Use of serum tumor markers for the diagnosis and follow-up of breast cancer. *Oncology* 1998;55:447-9.
560. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, y cols. A Re-Evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res* 2001;7:2357-62.
561. De La LB, Hacene K, Floiras JL, Alatrakchi N, Pichon MF. Prognostic value of CA15.3 kinetics for metastatic breast cancer, *Int.J Biol.Markers* 2002;17:231-8.
562. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, y cols. Seidel D. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1217-22.
563. Molina R, Auge Jm, Farrus B, y cols. Prospective evaluation of CEA and CA15.3 in patients with primary locoregional breast cancer. *Clin Chem* 2010;56:1148-57
564. Fehm T, Maimonis P, Weitz S, Teramoto Y, Katalinic A, Jager W. Influence of circulating c-erbB-2 serum protein on response to adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer patients. *Br Cancer Res Treat.* 1997;43:87-95.
565. Hayes DF. Serum (circulating) tumor markers for breast cancer. *Recent Results in Cancer Res* 1996; 140:101-13.
566. Kong SY, Kang JH, Kwon Y, y cols. Serum HER-2/neu concentrations in patients with primary breast cancer. *J Clin Pathol* 2006;59:373-6.
567. Mazouni Ch, Hall A, Broglio K, y cols. Kinetics of serum HER-2/neu changes in patients with HER-2/neu positive primary breast cancer after initiation of primary chemotherapy. *Cancer* 2007;109:496-501

568. Dittadi R, Zancan M, Perasole A, Gion M. Evaluation of HER-2/neu in serum and tissue of primary and metastatic breast cancer patients using an automated enzyme immunoassay. *Int J Biol Markers*;2001;16:255-61.
569. Ludovini V, Gori S, Colozza M, y cols. Evaluation of serum HER-2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation with clinicopathological parameters and survival. *Ann Oncol* 2008;19:883-90.
570. Schwarz MK, Smith C, Schwartz DC, Dniestran A, Neiman I. Monitoring therapy by serum HER-2/neu. *Int j Biol Markers* 2000;15:324-9.
571. Molina R, Filella X, Zanon G, y cols. Prospective evaluation of tumor markers (C-erbB-2 oncoprotein, CEA and CA15.3) in patients with locoregional breast cancer. *Anticancer Res* 2003;23:1043-50.
572. Molina R, X. Filella X, Alicarte J y cols. Prospective evaluation of CEA and CA15.3 in patients with locoregional breast cancer. *Anticancer Res* 2003;23:1035-42
573. Gion M, Mione R, Leon AE, Dittadi R. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. *Clin Chem* 1999;45:630-7.
574. Molina R, Filella X, Mengual P, y cols. MCA in patients with breast cancer: correlation with CEA and CA15.3 *Int. J Biol Markers* 1990;5:14-21.
575. O' Hanlon DM, Kerin MJ, koent P, Maher D, Grimes H, Given HF. An evaluation of preoperative CA15.3 measurement in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1995;71:1288-91.
576. Chearskul S, Bhothisuwan K, Ornrhebroi S, Sungkabunchoo S; Sinarlat P, Churintrapun M, Kinsala N. Serum c-erbB-2 protein in breast cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2000;83:886-93.
577. Fontana X, Ferrari P, Namer M, y cols. C-erbB2 gene amplification and serum level of c-erbB-2 oncoprotein at primary breast cancer diagnosis. *Anticancer Res* 1994;14:2099-104.
578. Martinez-Trufero J, de Lobera AR, Lao J, y cols. Serum markers and prognosis in locally advanced breast cancer. *Tumori* 2005;91:522-30.
579. Duffy MJ, Shering S, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N. CA15.3: a prognostic marker in breast cancer. *Int J Biol. Markers* 2000;15:330-3.
580. McLaughlin R, McGrath J, Grimes H, Given HF. The prognostic value of the tumor marker CA15.3 at initial diagnosis of patients with breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:340-2.
581. Ebeling FC, Schmitt UM, Untch M, y cols. Tumor markers CEA and CA15.3 as prognostic factors in breast cancer. Univariate and multivariate analysis. *Anticancer Res* 1999;19:2545-50.
582. Kumpulainen EJ, Keskikuru RJ, Johansson RT. Serum tumor marker CA15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:95-102.
583. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kims KS, Kim JH, Lee KS. Preoperative CA15.3 and CEA serum levels for breast cancer outcome. *Ann Oncol* 2008;19:675-81.
584. Uehara M, Kinoshita T, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Iwamoto E, Fukutomi T. Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13:447-51.
585. Mansour OA, Zekri AR, Harvey J, Teramoto Y, El-Ahamady O. Tissue and serum c-erbB-2 and tissue EGFR in breast carcinoma: three years follow-up. *Anticancer Res* 1997;17:3101-6.
586. Schippinger W, Dandachi N, Regitnig P, y cols. T. The predictive value of EGFR and HER-2/neu in tumor tissue and serum for response to antracycline-based neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2007;128:630-7.
587. Kokko, R., Holli, K. and Hakama, M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study, *Eur. J Cancer* 2002;38:1189-93.
588. Lumachi F, Brandes AA, Boccagni P, Polistina F, Favia G, D'Amico DF. Long-term follow-up study in breast cancer patients using serum tumor markers CEA and CA 15-3. *Anticancer Res* 1999;19:4485-9.
589. Molina R, Zanon G, Filella X, y cols. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Br Cancer Res Treat* 1995;36:41-8.
590. Jager W, Merkle E, Lang N. Increasing serum tumor markers as decision criteria for hormone therapy of metastatic breast cancer. *Tumor Biol* 1994;12:60-6.

591. Safi F, Kohler I, Rottinger E, Beger HG. The value of the tumor marker CA15.3 in diagnosing and monitoring breast cancer. *Cancer* 1991;68:574-82.
592. Chang DW, Beveridge RA, Muss H, y cols. Use of Truquant BR Radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with Stage II and Stage III disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2322-8.
593. Loomer L, Brockshmidt JK, Muss HB, Saylor G. Post-operative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and a review of the literature. *Cancer* 1991;67:55-60.
594. Nicolini A, Colombini C, Luciani L, Carpi A, Giuliani L. Evaluation of serum CA15.3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients *Br J Cancer* 1991;64:154-8.
595. Nicolini A, Carpi A, Ferrari P, Anselmi L, Spinelli C, Conte M, Miccoli P: The role of tumor markers in improving the accuracy of conventional chest X-ray and liver echography in the post-operative detection of thoracic and liver metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2000;83:1412-7.
596. Tomlinson IP, Whyman A, Barrett JA, Kremer JK. Tumour marker CA15-3: possible uses in the routine management of breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31:899-902.
597. Nicolini A, Carpi A: Postoperative follow-up of breast cancer patients: Overview and progress in the use of tumor markers. *Tumor Biol* 2000;21:235-48.
598. Briasoulis E, Andreopoulou E, Tolis CF, y cols. G-CSF induces elevation of circulating CA 15-3 in breast carcinoma patients treated in an adjuvant setting. *Cancer* 2001;91:909-17.
599. Pestolazzi BC, Lupoeai-Gely E, Jost LM, Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Nn Oncol* 2005;16:157-9.
600. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;28:1133-44.
601. Vizcarra E, Lluh A; Cibrian R; Jarque F; Garcia-Conde J. CA15.3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. *Oncology* 1994;51:491-6
602. Pectasides D, Pavlidis N, Gogou L, y cols. Clinical value of CA 15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen, tumor polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen in monitoring early breast cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1996;19:459-64.
603. Sugano K, Ushiyama M, Fukutomi T, Tsuda H, Kitoh T, Ohkura H. Combined measurement of the c-erbB-2 protein in breast carcinoma tissues and sera is useful as a sensitive tumor marker for monitoring tumor relapse. *Int J Cancer* 2000;89:329-36.
604. Yasasever V, Dincer M, CamLlca H, Duranyildiz D, Dalay N. Serum c-erbB-2 oncoprotein levels are elevated in recurrent and metastatic breast cancer. *Clinical Biochemistry* 2000;33:315-7.
605. Fehm T, Gebauer G, Jager W. Clinical utility of serial serum c-erbB-2 determinations in the follow-up of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75:97-106.
606. Nicolini A Anselmi L, Michelassi C, Carpi A. Prolonged survival by early salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. *Br J Cancer* 1997;76:1106-111.
607. Nicolini A, Carpi A, Michelassi Cl, y cols. Tumour marker guided salvage treatment prolongs survival of breast cancer patients: final report of a 7-year study. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2003;57:452-9.
608. Jaeger W, Merkle E, Lang N. Breast cancer and clinical utility of CA15.3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:87-92.
609. Depres-Brummer P, Itzhaki M, Bakker PJ, Hoek FJ, Veenhof KH, de Wit H . The usefulness of CA15.3, mucin-like carcinoma-associated antigen and carcinoembryonic antigen in determining the clinical course in patients with metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121:419-22.
610. Tampellini M, Berruti A, Gorzegno G, y cols. Independent factors predict supranormal CA 15-3 serum levels in advanced breast cancer patients at first disease relapse. *Tumour Biol* 2001;22:367-73.
611. Fehm T, Jager W, Kramer S, y cols. Prognostic significance of serum HER2 and CA 15-3 at the time of diagnosis of metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2004;24:1987-92.
612. Lauro S, Trasatti L, Bordin F, y cols. Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients,

Anticancer Res 1999;19:3511-5.

613. Lumachi F, Brandes AA, Ermani M, Bruno G, Boccagni P. Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in breast cancer recurrences and correlation with different prognostic factors. *Anticancer Res* 2000;20:4751-5.
614. Giovannella L, Ceriani L, Giardina G, Bardelli D, Tanzi F, Garancini S. Serum cytokeratin fragment 21.1 (CYFRA21.1) as tumour marker for breast cancer: comparison with carbohydrate antigen 15.3 (CA15.3) and carcinoembryonic antigen (CEA). *Clin Chem Lab Med* 2002;40:298-303.
615. De La LB, Hacene K, Floiras JL, Alatrakchi N, Pichon MF. Prognostic value of CA15.3 kinetics for metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers* 2002;17:231-8.
616. Murray A, Clinton O, Earl H, Price M, Moore A. Assessment of five serum marker assays in patients with advanced breast cancer treated with medroxyprogesterone acetate. *Eur J Cancer* 1995 ;31:1605-10.
617. Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Tumor markers cancer antigen 15.3, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen for monitoring metastatic breast cancer during first-line chemotherapy and follow-up. *Clin Chem* 1996;42:564-75.
618. Schuurman JJ, Bong SB, Einarsson R. Determination of serum tumor markers TPS and CA 15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 1996;16:2169-72.
619. Willsher PC, Beaver J, Blamey RW, Robertson JF. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA15.3 and CEA. *Anticancer Res* 1995;15:1609-11.
620. Robertson JF, Jaeger W, Szymendera JJ, y cols. 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.
621. Ali SA, Leitzel K, Chinchilli VM, y cols. Relationship of serum HER-2/neu and serum CA15.3 in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem* 2002; 48:1314-20.
622. Fehm T, Maimonis P, Katalanic A, y cols. The prognostic significance of c-erbB-2 serum protein in metastatic breast cancer. *Oncology*, 1998; 55:33-8.
623. Kostler WJ, Schwab B, Singer C, y cols. Monitoring of serum HER-2/neu predicts response and progression-free survival to trastuzumab-based treatment in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:1618-24.
624. Bewick M, Chadderton T, Conlon M, y cols. Expression of c-erbB-2/HER-2 in patients with metastatic breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell support. *Bone Marrow Transpl* 1999;24:377-84.
625. Carney WP. The emerging role of monitoring serum HER-2/neu oncoprotein levels in women with metastatic breast cancer. *Laboratory Medicine* 2003;34:58-64.
626. Esteva FJ, Valero V, Booser D, y cols. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-8.
627. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, y cols. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185 HER-2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-71.
628. Revillion F, Hebra M, Bonnetterre J, y cols. Plasma c-erbB2 concentrations in relation to chemotherapy in breast cancer patients. *Europ J of Cancer* 1996;32:231-4.
629. Luftner D, Like C, Possinger K. Serum HER-2/neu in the management of breast cancer patients. *Clinical Biochemistry* 2003;36:233-40.
630. Dniestran AM, Schwartz MK, Schwartz DC y cols. Significance of serum HER-2/neu oncoprotein, CA15.3 and CEA in the clinical evaluation of metastatic breast cancer. *J Clin Ligand Assay* 2003;25:215-20.
631. Kong SH, Nam BN, Lee KS, y cols. Predicting Tissue HER-2 status using serum HER-2 levels in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem* 2006; 52:1510-5.
632. Cheung KL, Pinder SE, Paish C, y cols. The role of blood tumor marker measurement (using a biochemical index score and c-erbB2) in directing chemotherapy in metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:203-9.
633. Hayes DF, Yamauchi H, Broadwater G, y cols. Cancer and Leukemia Group. Cancer and Leukemia Group B. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia

- Group B Study 8662. *Clinical Cancer Res* 2001;7:2703-11.
634. Esteva FJ, Cheli CD, Fritsche H, y cols. Clinical utility of serum HER/neu in monitoring and prediction of progression-free survival in metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies. *Br Cancer Res* 2005;7:436-43.
635. Lipton A, Leitzel K, Ali SM, y cols. Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of disease progression in patients with breast carcinoma on hormone therapy. *Cancer* 2005;104:257-63.
636. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, y cols. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1129-35.
637. Colomer R, Lombart-Crussac A, Lloveras B, y cols. High circulating HER2 extracellular domain levels correlate with reduced efficacy of Aromatase Inhibitor in Hormone receptor-positive Metastatic breast cancer: A confirmatory prospective study. *Cancer* 2007;110:2178-85
638. Tondini C, Hayes DF, Gelman R, Henderson IC, Kufe DW. Comparison of CA15.3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1998;48:4107-12.
639. Williams MR, Turkes A, Pearson D, Twining P, Griffiths K, Blamey RW. The use of serum carcinoembryonic antigen to assess therapeutic response in locally advanced and metastatic breast cancer. A prospective study with external review. *Eur J Surg Oncol* 199 ;14:417-22.
640. Soletormos G, Hyltoft Petersen P, Dombrowsky P. Progresión criteria for cancer antigen 15.3 and carcinoembryonic antigen in metastatic breast cancer compared by computer simulation of marker data. *Clin Chem* 2000;46:939-49.
641. Nunes RA, Harris LN, The HER2 extracellular domain as a prognostic and predictive factor in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3:125-35.
642. Nakata B, Takashima T, Ogawa Y, Ishikawa T, Hirakawa K. Serum CYFRA 21-1 (cytokeratin-19 fragments) is a useful tumour marker for detecting disease relapse and assessing treatment efficacy in breast cancer. *Br J Cancer* 2004;1:873-78.
643. Schondorf T, Hoopmann M, Warm M, y cols. Serological concentrations of HER-2/neu in breast cancer patients with visceral metastases, receiving trastuzumab therapy predict the clinical course. *Clin Chem* 2002;48:1360-2.
644. Hoopmann M, Neumann R, Tanasale T, Schondorf T. HER-2/neu determination in blood plasma of patients with HER-2/neu overexpressing metastasized breast cancer: A longitudinal study. *Anticancer Res* 2003;23:1031-4.
645. Robertson JFR, Whyne DK, Dixon A, Blamey RW. Potential for cost economics in guiding therapy in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1995;72:174-7.
646. Iwase H, Kobayashi S, Itoh Y, y cols. Evaluation of serum tumor markers in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br C Res Treat* 1995;33:83-8.
647. Breast Specialty Group of the British Association of Surgical Oncology. The guidelines for the management of metastatic bone disease in breast cancer in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:3-23.
648. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, y cols. Cancer and leukemia group B investigators. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1496-506.
649. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, y cols. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
650. Kroep JR, Linn SC, Boven E, y cols. Lapatinib: clinical benefit in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. *The Netherlands J Medicin* 2010;68:371-6
651. Cameron D, Casey M, Press M, y cols. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Br Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.
652. Smith I, Procter M, Gelber RD, y cols. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer: A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
653. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, y cols. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
654. Mary M, Cognetti F, Maraninchi D, y cols. Randomized phase II trial of the efficacy

- and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal Growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
655. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2334-56.
656. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007;12:756-65.
657. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER-2/neu overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:977-84.
658. Carney WP, Neumann R, Lipton A, y cols. Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. *Clin Chem* 2003;49:1579-98.
659. Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, Basher W, Cozacov C, Hadary AI. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005;95:552-6.
660. Lower EE, Glass E, Blau R, Harman S. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 2009;113:301-6.
661. Simon R, Nocito A, Hübscher T, y cols. Patterns of HER-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1141-6.
662. Fergerbaum JH, Garcia-Closas M, Hewitt SM y cols. Loss of antigenicity in stored sections of breast cancer tissue microarrays. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:667-2.
663. Quaranta M, Daniele A, Coviello M, y cols. C-erbB-2 protein level in tissue and sera of breast cancer patients: A possibly useful clinical correlation. *Tumori* 2006;92:311-7.
664. Lennon S, Barton C, Banken L, y cols. Utility of serum extracellular domain assessment in clinical decision making: Pooled analysis of four trials of trastuzumab in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1685-93.
665. Kostler WJ, Steger GG, Soleiman A, y cols. Monitoring of serum HER-2/neu predicts histopathological response to neoadjuvant trastuzumab-based therapy for breast cancer. *Anticancer Res* 2004;24:1127-30.
666. Kandl H, Seymour L, Bezwoda WR. Soluble c-erbB-2 fragment in serum correlates with disease stage and predicts for shortened survival in patients with early-stage and advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1994;70:739-42.
667. Tse C, Brault D, Gligorov J, y cols. Evaluation of the quantitative analytical methods real time PCR for HER-2 gene quantification and ELISA of serum HER-2 protein and comparison with fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for determining HER-2 status in breast cancer patients. *Clin Chem* 2005;51:1093-101.
668. Fournier MN, Seidman AD, Schwartz MK, y cols. Serum HER-2/neu extracellular domain in metastatic breast cancer patients treated with weekly trastuzumab and paclitaxel: association with HER-2/neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and with response rate. *Annals of Oncology* 2005;16:234-9.
669. Colomer R, Montero S, Lluch A, y cols. Circulating HER-2/neu extracellular domain and resistance to chemotherapy in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2356-62.
670. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, y cols. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor Letrozole versus Tamoxifen. *J Clin Oncol* 2003;21:1967-72.
671. Luftner DJ, Henschke P, Flath B, y cols. Serum HER-2/neu as predictor and monitoring parameter in a phase II study with weekly paclitaxel in metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2004;24:895-906.
672. Classen S, Kopp R, Possinger K, y cols. Clinical relevance of soluble c-erbB-2 for patients with metastatic breast cancer predicting the response to second-line hormone or chemotherapy. *Tumor Biol* 2002;23:70-5.
673. Leary AF, Hanna WM, van de Vijver MJ, y cols. Value and limitations of measuring HER-2 extracellular domain in the serum of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009;27:1694-705.
674. Harris L, Luftner D, Jager W, Robertson JF. C-erbB-2 in serum of patients with breast cancer. *Int J. Biol Markers* 1999;14:8-15.

675. Willsher PC, Beaver J, Pinder S, y cols. Prognostic significance of serum c-erbB-2 protein in breast cancer patients. *Breast Cancer Res treat* 1996;40:251-5.
676. Collan J, Sjostrom J, von Boguslawski K, y cols. Predictive value of c-erbB-2 expression for response to docetaxel or methotrexate-fluoruracil in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:64.
677. Colomer R, Llombart-Cusac A, Lluch A, y cols. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER-2/neu extracellular domain. *Annals Oncology*, 2004;15:201-6.
678. Muller V, Witzel I, Luck HJ, y cols. Prognostic and predictive impact of the HER-2/neu extracellular domain (ECD) in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2004;86:9-18.
679. Sandri MT, Johansson H, Colleoni M, y cols. Serum levels of HER2 ECD can determine the response rate to low dose oral cyclophosphamide and methotrexate in patients with advanced stage breast carcinoma. *Anticancer Res*. 2004;24:1261-6.
680. Im SA, Kim SB, Lee HJ, y cols. Docetaxel plus epirubicin as first-line chemotherapy in MBC (KCSG 01-10-05): phase II trial and the predictive values of circulating HER2 extracellular domain and vascular endothelial growth factor. *Oncology reports* 2005;14:481-7.
681. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, y cols. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer: Multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003;21:2889-95.
682. Payne RC, Allard JW, Anderson-Mausser L, Humphreys JD, Tenney DY, Morris DL. Automated assay for HER-2/neu in serum. *Clin Chem* 2000;46:175-82.
683. Bethune-Volters A, Labroquere M, Guepratte S, y cols. Longitudinal changes in serum HER-2/neu oncoprotein levels in trastuzumab-treated metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 2004;24:1083-9.
684. Gasparini G, Sarmiento R, AMici S, y cols. Gefitinib (ZD1839) combined with weekly epirubicin in patients with metastatic breast cancer. A phase I study with biological correlate. *Ann Oncol* 2005;16:1867-73.
685. Ali SM, Carney WP, Esteve FJ, y cols. and the serum HER-2/neu study Group. *Cancer* 2008;113:1294-301.
686. Ardavanis A, Kountourakis P, Kyriakou F, y cols. Trastuzumab plus paclitaxel or Docetaxel in HER-2negative/HER-2 ECD-Positive anthracycline and taxane-refractory advanced breast cancer. *The Oncologist* 2008;13:361-9.
687. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
688. Thorensen SO, Myking O, Glatte E, Gootwelt K, Andersen A, Foss OP. Serum thyroglobulin as a preclinical tumor marker in subgroups of thyroid cancer. *Br J Cancer* 1988;57:105-8.
689. Schlossberg AH, Jacobson JC, Ibbertson HK. Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 1979;10:17-27.
690. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Bascieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980;23:283-92.
691. Seesko HG, Wells SA. Thyroid tumors. En: Herberman RB, Mercer DW (eds). *Immunodiagnosis of cancer*, ed., Marcel Dekker Inc, New York. 1990:431-52
692. DeLellis RA, Dayal Y, Tischler AS, y cols. Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes: cellular origins and interrelationships. *Int Rev Exp Pathol* 1986;28:163-215.
693. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, y cols. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363:458-60.
694. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, y cols.. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367:375-6
695. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589-93
696. Moley JF, DeBenedetti MK, Dille WG, Tisell LE, Wells SA. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 1998;243:521-6

697. Graze K, Spiler IJ, Tashjir AH y cols. Natural history of familial medullary thyroid carcinoma. Effect of a program for early diagnosis. *N Engl J Med* 1978;42:1419-21.
698. Wells SA Jr, Baylin SB, Linehan WM, y cols. The early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland in patients with multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Surgery* 1975;182:362
699. Norton JA, Doppman JL, Brennan MF. Localization and resection of clinically inapparent medullary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1980;87:616-22.
700. Guignat L, Bidart JM, Nocera M, Comoy E, Schlumberger M, Baudin E. Chromogranin A and the alfa-subunit of glycoprotein hormones in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Br J Cancer* 2001;84:808-12.
701. Ponder BAJ. Multiple endocrine neoplasia. En: Eeles RA, Ponder BAJ, Easton DF, Horwich A, eds. *Genetic Predisposition to Cancer*. Chapman& Hall Medical, London, 1996:98-104
702. Pachnis V, Mankoo N, Constantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *Development* 1993;119:1005-7.
703. Thakker RV. The molecular genetics of the multiple endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol* 1993;38:1-14.
704. Vezzadini P, Cecchetin M, Albertini A, Bonora G, Ferri GL, Labo G. Marker of endocrine tumours of the gastrointestinal tract. En: Colnaghi MT, Buraggi GL, Ghione M. eds. *Markers for diagnosis and monitoring of human cancer*. Academic Press, London, 1982:249-58.
705. Patel YC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptor (hsstr 1-5). *Endocrinology* 1994;135:2814-7.
706. Eriksson N, Öberg K. Summing up of 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol* 1990;10:23-29.
707. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963 ;1:238-239.
708. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors: a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999;10:S3-S-8.
709. Long RG, Bryant MG, Mitchell SJ. Clinicopathological study of the pancreatic and ganglioneuroblastoma tumors secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas). *B. Med J* 1981; 282:1767-71.
710. Stabile BE, Howard TJ, Passaro E Jr, O'Connor DT. Source of plasma chromogranin A elevation in gastrinoma patients. *Arch Surg* 1990;125:451-3.
711. Syversen U, Ramstad H, Gamme K, Qvistad G, Falkmer S, Waldum HL. Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:969-73.
712. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872-9.
713. Gröndal S, Eriksson B, Hamberger B, Theodorsson E. Plasma chromogranin A +B, neuropeptide Y and chatecolamines in pheochromocytoma patients. *J Int Med* 1991;229:453-6.
714. Grossrubatscher E, Danalino P, Vignati F, y cols. The role of chromogranin A of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1991;70:33-45.
715. Hsiao RJ; Neumann PHP, Parmer RJ, Barbosa JA, O'Connor DT. Chromogranin A in familial pheochromocytoma: diagnostic screening value, prediction of tumor mass and post-resection kinetics, indicating two-compartment distribution. *Am J Med* 1990;88:607-13.
716. Giovanella L, Ceriani L. Serum Chromogranin A immunoradiometric assay in the diagnosis of pheochromocytoma. *Int J Biol Markers* 2002;17:130-4.
717. Giovanella L. Serum chromogranin A assay in diferential diagnosis of incidental discovered adrenal masses. *Anticancer Res* 2005;25:1547-50.
718. Giovanella L, Ceriani L, Balerna M, Keller F, Taborelli M, Marone C y cols. Diagnostic value of serum chromogranin A combined with MIBG scintigraphy in patients with adrenal incidentalomas. *Q J Nucle Med Mol Imaging* 2008;52:84-8.
719. Stridberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B ae sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *European J Endocrinol* 1997;136:67-73.
720. Van der Harst E, De Herder WW, De Krijger RR, y cols. The value of plasma

- markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:85-94.
721. Grahame PE, Smythe GA, Edwards GA y cols. Laboratory diagnosis of pheochromocytoma: which analytes should we measure?. *Ann Clin Biochem* 1993;30:129-34.
722. Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma: serum concentration parallels disease stage and predicts survival. *J Clin Invest* 1990;85:1555-9.
723. Winawer SJ. A quarter century of colorectal cancer screening: progress and prospects. *J Clin Oncol* 2001;19:63-125.
724. American Societ of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-406.
725. Klapdor R, Aronsoon AC, Duffy MJ, y cols. Tumour Markers in Gastrointestinal Cancers. EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2811-5.
726. Gupta MK, Archiaga R, Bukowski R, Gaur P. CA 195: a new sensitive monoclonal antibody defined marker for pancreatic cancer. *J Tumor Marker Oncol* 1987;2:201-6.
727. Filella X, Molina R, Bedini JL, Jo J, Joseph J, Ballesta AM. Clinical usefulness of CEA as tumor marker in patients with colorectal cancer. *J Nucl Allied Sci* 1990;34:107-10.
728. Hammastrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Sem Cancer Biol* 1999;9:67-81.
729. Locker GY, Hamilton S, Harris J, y cols. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-27.
730. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM y cols. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978;299:448-51.
731. Grem J. The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Current Opinion Oncol* 1997;9:380-7.
732. Watine J, Miedouge M, Friedber B. Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal live metastases: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1791-9.
733. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005;23:338-51.
734. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, y cols. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.
735. Filella X, Molina R, Grau JJ, y cols. Prognostic value of CA19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992;216:55-9.
736. Nakayama T, Watanabe M, Teramot T, Kitajima M. CA19.9 as a predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1997;66:238-43.
737. Lindmark G, Bergstrom R, Pahlman L, Glimelius B. The association of preoperative serum tumour markers with Dukes stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995;71:1090-4.
738. Filella X, Molina R, Piqué JM, y cols. Use of CA19.9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer: Comparison with CEA. *Tumor Biology* 1994;15:1-6.
739. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in the management of local recurrence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33.
740. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald J, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270:943-7.
741. Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthonie G. Follow-up of colorectal cancer, a meta-analysis. *Disease Colon Rectum* 1998;41:1116-26.
742. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema DF, van de Velde CH. Follow-up of patients with colorectal cancer, a meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174-82.
743. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-20.
744. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a

meta-analysis. *Disc Colon Rectum* 2007;50:1783-99.

745. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
746. Schwartz MK. Tumor markers for colorectal cancer. En: Diamandis EP, Fritsche HB, Lijja H, Chan DW, Schwartz MK (eds). *Tumor Markers, Physiology, Pathobiology, technology and clinical applications*. AACCC Pres, Whasington 2002:253-8.
747. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-99.
748. Duffy MJ, van dalen A, Haglund C, y cols. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43:1348-60.
749. Szymendara JJ, Nowacki MP, Kozłowicz-Gudzinska I, y cols. Value of serum levels of carcinoembryonic antigen G1CACA19.9 for preoperative staging and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1985 ;28:895-9.
750. Sugarbaker PH, Bloomer WD, Corbett ED, Chaffey JT. Carcinoembryonic antigen (CEA): its role as a monitor or radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer* 1978;42:1434-6.
751. Al-Sarraf M, Baker L, Tailey RW, y cols. The value of serial carcinoembryonic antigen (CEA) in predicting response rate and survival of patients with gastrointestinal cancer treated with chemotherapy. *Cancer* 1979, 44:1222-5.
752. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UJ, Alfthan H, Jarvinen H, Haglund C. CEA, CA 242, CA 19-9, CA 72-4 and HCGbeta in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumor Biol* 2004;25:228-34.
753. Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ, y cols. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002,8:156-64.
754. Holten-Andersen M, Christensen IJ, Nilbert M, y cols. Association between preoperative plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and rectal cancer patient survival. A validation study. *Eur J Cancer* 2004,40:64-72.
755. Khan F, Shukla A. Pathogenesis and treatment of gastric carcinoma: an up-date with brief review. *J Cancer Res Ther* 2006;2:196-9.
756. Ferlay J, Autier P, Bonioli M, y cols. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:581-92
757. Leung W, Wu M, Kakugawa Y, y cols. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008;9:279-87
758. Dicken B, Bigam D, Cass C, y cols. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241:27-39
759. Werner M, Becker K, Keller G, y cols.. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:207-16
760. Filella X, Molina R, Grau JJ, y cols. TAG-72, CA19.9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. *Acta Oncol* 1994;33:747-51.
761. Tas F, Faruk Aykan, Aydimer A, YasaseverV, Topuz E. Measurement of serum CA19.9 may be more valuable than CEA in prediction of recurrence in patients with gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:148-9.
762. Marrelli D, Pino E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical utility of CEA, CA19.9 and CA72.4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001;181:16-9.
763. Harrison JD, Stanley J, Morris DL. CEA and CA19.9 in gastric juice and serum: an aid in the diagnosis of gastric carcinoma?. *Eur J Surg Oncol* 1989 ;15:253-7.
764. Nap M, Mollgard K, Burtin P, Fleuren GJ. Immunohistochemistry of carcinoembryonic antigen in the embryo, fetus and adult. *Tumor Biol* 1988;9:145-53.
765. Roberts PJ, Haglund C, Onali M, Kuusela P. Tumor markers in gastric cancer. *Ann Chirur Gynecol* 1989; 78:38-40.
766. Loizate A, Lamiquiz A, Dominguez MJ. Marcadores tumorales en cancer gastrico. *Lab* 2000 1990:25:31-40.
767. Guadagni F, Roselli M, Amato T, y cols. CA72-4 measurement of tumor-associated glycoprotein 72 (TAG-72) as a serum marker in the management of gastric carcinoma. *Cancer Res* 1992;52:1222-7.
768. Byrne DJ, Browning MCK, Cuschieri A. CA72-4: A new tumour marker for gastric

- cancer. Br J Cancer 1990;77:1010-3.
769. Gartner U, Scheulen ME, Conradt C, y cols. Value of tumor-associated antigens CA72.4 vs CEA and CA19.9 in the follow-up after stomach cancer. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:69-73.
770. Tocchi A, Costa G, Lepre L, y cols. The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA 19.9 and CA72.4 in patients with gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1998;124:450-5.
771. Kamei S, Kono K, Amemiya H, Ty cols. Evaluation of VEGF and VEGF-C expression in gastric cancer cells producing alpha-fetoprotein. J Gastroenterol 2003;38:540-7.
772. Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, y cols. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. Dig Surg 2002;19:359-65.
773. Hathurusinghe H, Goonetilleke K, Siriwardena A. Current status of tumor M2 pyruvate kinase (tumor M2-PK) as a biomarker of gastrointestinal malignancy. Ann Surg Oncol 2007;14:2714-20.
774. Hardt PD, Ngoumou BK, Rupp J, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU. Tumour M2-pyruvate kinase: A promising tumor marker in the diagnosis of gastro-intestinal cancer. Anticancer Res 2000;20:4965-8.
775. Schulze G. The tumor Marker Tumor M2-PK: An application in the diagnosis of gastrointestinal cancer. Anticancer Res 2000;20:4961-4.
776. Zhang B, Chen J, Chen D, y cols. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls. World J Gastroenterol 2004;10:1643-6.
777. Schneider J, Schulze G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. Anticancer Res 2003;23:5089-94.
778. Wang CS, Wu TL, Tsao KC, Sun CF. Serum TIMP-1 in gastric cancer patients: a potential prognostic biomarker. Ann Clin Lab Sci 2006;36:23-30.
779. Zhang S, Li L, Lin JY, Lin H. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma. World J Gastroenterol 2003;9:899-904.
780. Wu CY, Wu MS, Chiang EP, y cols. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution. Clin Cancer Res 2007;13:2054-60.
781. Hsu PI, Chen CH, Hsieh CS, y cols. Alpha1-antitrypsin precursor in gastric juice is a novel biomarker for gastric cancer and ulcer. Clin Cancer Res 2007;13:876-83.
782. Wu CY, Wu MS, Chiang EP, y cols. Elevated plasma osteopontin associated with gastric cancer development, invasion and survival. Gut 2007;56:782-9.
783. Higashivama M, Ito T, Tanaka E, Shimada Y. Prognostic significance of osteopontin expression in human gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14:3419-27.
784. Corte Z, Casado MM, Augé JM, Filella X, Escudero JM, Molina V, Molina R. Marcadores tumorales en neoplasias gástricas. Jano 2010.
785. Marrelli D, Roviello D, De Stefano A, y cols. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. Oncology 1999;57:55-62.
786. Webb A, Scout-Mackie P, Cunningham D, y cols. The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advance gastric cancer. Eur J Can 1996;32:63-8.
787. Hamazoe R, Maeta M, Matsui T, y cols. CA 72-4 compared with carcinoembryonic antigen as a tumour marker for gastric cancer. Europ J Cancer 1992;28:1351-4.
788. Horie Y, Miura K, Matsui K, y cols. Marker elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. Cancer 1996;77:1991-7.
789. Mori M, Sakaguchi H, Akazawa PHD, y cols. Correlation between metastatic site, histological type, and serum tumor markers of gastric carcinoma. Hum Pathol 1995;26:504-8.
790. Ucar E, Semerci E, Ustun H, y cols. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4 and AFP levels in gastric cancer. Adv Ther 2008;10:1075-84.
791. Kodama I, Koufuji K, Kawabata S, y cols. Clinical efficacy of CA 72-4 as a serum marker for gastric cancer in comparación with CA19.9 y CEA. Int Surg 1995;80:45-8.
792. Gonzales A, Vizoso F, Allende MT, y cols. Preoperative CEA and TAG-72 serum levels as pronostic indicators in resectable gastric carcinoma. Int J Biol Markers 1996;11:165-71.

793. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, y cols. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:41-4
794. Ikeguchi M, Katano K, Saitou H, y cols. Pre-operative serum levels of CA 72-4 in patients with gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1997;44:866-71.
795. Fernández L, Martins L, Nagashima C, y cols. CA72-4 antigen levels in serum and peritoneal washing in gastric cancer. Correlation with morphological aspects of neoplasia. *Arq gastroenterol* 2007;44:235-9
796. Reiter W, Stieber P, Reuter C, y cols. Prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA19.9 and TAG 72-4 in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:2903-6.
797. Yehou M, Duffour J, Kramar A, y cols. Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19.9 in patients with gastric cancer. *Dis Mark* 2000;16:105-10
798. Duraker N, Celic AN. The prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 in patients with resectable gastric carcinoma: comparison with CEA. *J Surg Oncology* 2001;76:266-71.
799. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA 72-4, CEA, TPA, CA 19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1157-60.
800. Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, Diez-Alonso M. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19.9 and CA72.4 in gastric carcinoma. *Tumor Biol* 2001;22:318-22.
801. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G y cols. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003;90:1113-9.
802. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, y cols. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003;6:142-5
803. Staab HB, Brümendorf T, Glok S, y cols. CA19.9 and CEA in the diagnosis and follow-up of gastrointestinal carcinomas. En: Greten H, Klapdor R, eds. *New Tumor associated antigens*. Stuttgart: George Thieme Verlag, 1985:19-24.
804. Choi S, Jang J, Lee J, y cols. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci* 2006;51:2081-6
805. Nobutsugu A, Takashi W, Hiroshi T, y cols. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2001;181:356-61
806. Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y y cols.. Prognostic Significance of Tumor Markers in Peritoneal Lavage in Advanced Gastric Cancer. *Oncology* 2004;67:19-26
807. Crepalid-Filho R.T. Palma, Giusti MF, y cols. Levels of carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in the será and peritoneal washing of patients undergoing surgical treatment for gastric carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2008;45:219-24
808. Naketa B, Chung KH, Muguruma K, y cols. Changes in tumor marker levels as a predictor of chemotherapeutic effect in patients with gastric cancer. *Cancer* 1998;83:19-24.
809. Schulze-Bergkamen H, Zuna I, Teufel, A y cols. Treatment of advanced gastric cancer with etoposide, folinic acid, and fluorouracil in the clinical setting: Efficacy of therapy and value of serum tumor markers *Medical Oncology* 2002;19:43-53.
810. Yamao Y, Kai S, Kazami A, y cols. Monitoring of Response to Systemic Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Japan J of Cl Oncology*;29:550-5.
811. Duffy MH, Sturgeon C, Lamer R. Tumor markers in pancreatic cancer: A European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Annals of Oncology* 2010;21:441-7.
812. Benson AB, Adjuvant therapy for pancreatic cancer, one small step forward. *JAMA* 2007;297:311-3.
813. Duffy MJ. CA19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann Clin Biochem* 1998;35:364-70.
814. Wu JS, Paul P, McGannon EA, Church JM. AC genotype, polyp number and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Annals Surgery*. 1998;227:57-62.
815. Ni XG, Bai XF, Mao YL, y cols. The clinical value of serum CEA, CA 19-9 and CA 242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *EJSO* 2005;31:164-9.
816. Goonnetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen

- (CA19.9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surgery Oncol* 2007;33:266-70.
817. Haglund C, Lindgren J, Roberts PJ, Nordling S. Gastrointestinal cancer-associated CA19.9 in histological specimens of pancreatic tumours and pancreatitis. *Br J Cancer* 1986;53:189-95.
818. Sakahara H, Endo K, Nakajima K, y cols. Serum CA19.9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1986;57:1324-6.
819. Steinberg WM, Gelfaud R, Anderson KK, y cols. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19.9 and carcinoembryonic assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterol* 1986;90:343-9.
820. Haglund C, Kuusela P, Jalanko H, Roberts PJ. Serum CA50 as a tumor marker in pancreatic cancer: a comparison with CA19.9. *Int J Cancer* 1987;39:477-81.
821. Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1994;69:515-9.
822. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S y cols. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as a tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 2006;70:255-64.
823. Fujioka S, Misawa T, Okamoto T y cols. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:539-4.
824. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer MA y cols. Perioperative CA19.9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24:2897-902.
825. Berger AC, Garcia M, Hoffmann JP y cols. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by ROTG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918-22.
826. Halm U, Schumann T, Schiefke I, y cols. Decrease of CA19.9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1013-6.
827. Saad ED, Machado MC, Wajsbrot D y cols. Pretreatment CA19.9 levels as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32:35-41.
828. Ziske C, Schillie C, Gorschluter M y cols. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinomas of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer* 2003;89:1413-7.
829. Ko AH, Hwang J, Venook AP y cols. Serum CA 19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;93:195-9.
830. Haas M, Laubender RP, Stieber P, y cols. Prognostic relevance of CA 19-9, CEA, CRP, and LDH kinetics in patients treated with palliative second-line therapy for advanced pancreatic cancer. *Tumor Biol* 2010;31:351-7.
831. Hess V, Gimelius B, Grawe P y cols. CA19.9 tumor marker response in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:132-8.
832. Moossa AR, Gemagami RA. Diagnosis and staging of pancreatic neoplasms. *Surg Clin N Am* 1995; 75:871-90.
833. Yiannakou JY, Newland P, Calder F, Kingsnorth AN, Rhodes JM. Prospective study of CAM17.1/WGA mucin assay for serological diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet* 1997;349:389-92.
834. Eskelinen M, Haglund U. Developments in serologic detection of human pancreatic adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:833-44.
835. Klug TL, Sattler MA, Colcher D, Schlom J. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 72) on a novel pancreatic carcinoma antigen (TAG-72). *Int J Cancer* 1986;38:661-9.
836. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers v2.2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
837. Asmaa IG, Khan SA, Leen EL y cols. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009 March 21;15:1301-1314

838. Bruix J and Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma *Hepatology*, Vol. 42, No. 5, 2005
839. Ferenci P, Fried M, Labrecque D y cols. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective *J Gastrointestin Liver Dis* September 2010;19:311-7
840. Kudo M. Hepatocellular Carcinoma 2009 and Beyond: from the Surveillance to Molecular Targeted Therapy. *Oncology* 2008;75:1-12
841. Ince N, Wands JR. The increasing incidence of hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 1999; 340:798-9.
842. Mc Mahon BJ, Bulkow L, Harpster A, y cols. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B. A 16 year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-6.
843. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001; 34:570-5
844. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alphafetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:46-50
845. Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost- effectiveness. *Ann Oncol* 2003;14:1463-7
846. Chen JG, Parkin DM, Chen QG y cols. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China *J Med Screen* 2003;10:204-9
847. Zhang BH, Yang BH and Tang ZH. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22
848. Yang B, Zhan B, Xu Y y cols. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:357-360.
849. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *Journal of Hepatology* 2001;34:603-5
850. Namiento T, Kawata A, Sato N y cols. Age-related, different clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma patients. *Ann Surg* 1995;221:308-14.
851. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P y cols. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis [www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk)
852. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS y cols. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:108-12.
853. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996;77:2217-22.
854. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol* 1999;31:751-5.
855. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H y cols. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006;44:1518-7
856. Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I y cols. Serum Markers of Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010;55:2744-55
857. Grizzi F, Franceschini B, Hamrick C y cols. Usefulness of cancer-testis antigens as biomarkers for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *J Transl Med* 2007;5: 3
858. Toso C, Mentha G, Kneteman NM y cols. The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2010;52: 930-6.
859. Sakata J, Shirai Y, Wakai T y cols. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:900-5.
860. Urabe TS, Hayashi S, Terasaki M y cols. An assessment of therapeutic effect of hepatocellular carcinoma by the serial change of serum AFP value. *Jpn J Gastroenterol* 1990;87:100-8.
861. Leung TWT, Patt YZ, Lau WY, y cols. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:1676-81.
862. Lau WY, Leung WT, Ho S, y cols. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic-arterial yttrium90 microspheres- a phase I& II study. *Br J Cancer* 1994;70:994-9.

863. Lau WY, Ho S, Leung TWT, y cols. Selective internal radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma with intra-arterial infusion of yttrium90 microspheres. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 1998;40:583-92.
864. Shimizu A, Shiraki K, Ito T y cols. Sequential fluctuation pattern of serum des-gamma-carboxy prothrombin levels detected by high-sensitive electrochemiluminescence system as an early predictive marker for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Int J Mol Med*. 2002;9:245-50.
865. Marrero JA, Su GL, Wei W y cols. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 2003;37:1114-21
866. Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y y cols. Des-gamma-carboxy prothrombin and alfa-fetoprotein status a new prognostic indicator after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78:2094-100.
867. Okuda H, Nakahishi T, Takatsu K, y cols. Serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin measured using the revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity in relation to clinico-pathologic features of solitary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;88:544-9.
868. Mita Y, Aoyagui Y, Yanagi M, Suda T, Suzuki Y, Asakura H. The usefulness of determining des-gamma-carboxy- prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998;82:1643-8.
869. Miyaaki H, Nakashima O, Kurogi M y cols. Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence II are potential indicators of a poor prognosis: a histopathological study of surgically resected hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2007;42:962-8
870. Hagiwara S, Kudo M, Kawasaki T y cols. Prognostic factors for portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1214-1219
871. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2001;313:15-19.
872. Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:1175-81
873. Khien VV, Mao HV, Chinh TT y cols. Clinical evaluation of lentil lectin-reactive alpha-fetoprotein-L3 in histology-proven hepatocellular carcinoma. *Int J BiolMarkers* 2001;16:105-11.
874. Volk ML, Hernandez JC, Su GL y cols. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3. *Cancer Biomark* 2007;3:79-87
875. Capurro M, Wanless IR, Sherman M y cols. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125: 89-97
876. Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A y cols. Identification of soluble NH2-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2004;64:2418-23.
877. Yao DF, Jiang DR, Huang ZW y cols. Abnormal expression of hepatoma specific -glutamyl transferase and alteration of -glutamyl transferase gene methylation status in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;88:761-9.
878. Finck SJ, Giulano AE, Morton DL. LDH and melanoma. *Cancer* 1983 51:840-3.
879. Deichmann M, Benner A; Bock M, y cols. S-100beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from non-progressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1891-6.
880. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, y cols. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-206
881. Schultz ES, Diepgen TL, Von den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100 protein in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998;138:426-30.
882. Wollina U, Karte K, Hipler UC, Knöll B, Kirsch K, Herold C. Serum protein S100B in patients with malignant melanoma detected by an immunoluminometric assay. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:107-10.
883. Jury CS, McAllister EJ, MacKie RM. Rising levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2000;143:269-74.
884. Cao MG, Auge JM, Molina R, y cols. Melanoma inhibiting activity protein (MIA), beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase (LDH) in metastatic melanoma.

Anticancer Res 2007;27:595-9

885. Hauschild A, Engel G, Brenner W, y cols. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999;140:1065-71
886. Kruijff S, Bastiaannet E, Muller Kobold AC, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Erratum to: S-100B Concentrations Predict Disease-Free Survival in Stage III Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol* 2010
887. Vucetic B, Rogan SA, Hrabac P, y cols. Biological value of melanoma inhibitory activity serum concentration in patients with primary skin melanoma. *Melanoma Res* 2008;18:201-7
888. Domingo-Domenech J, Castel T, Auge JM, y cols. Prognostic implications of protein S-100beta serum levels in the clinical outcome of high-risk melanoma patients. *Tumour Biol* 2007; 28:264-72.
889. Spira A; Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-92.
890. Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT, y cols. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004;45:105-17.
891. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, y cols. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
892. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J y cols. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-Naive patients with advanced-stage Non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
893. Pollan M, Varela G, Torres A, y cols. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastases and death in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2003;107:781-90
894. Eberth W, Leichtweis B, Schapöler B, Muley TH. The new tumor marker CYFRA is superior to SCC antigen and CEA in the primary diagnosis of lung cancer. *Tumor Diag Therapie* 1993;14:91-9.
895. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, y cols. Comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS in lung cancer, urinary bladder cancer and in benign diseases. *Int J Biol Markers* 1994;9:82-8.
896. Plebani M, Basso D, Navaglia F, De Paoli M, Tommasini A, Cipriani A. Clinical evaluation of seven tumour markers in lung cancer diagnosis: can any combination improve the results? *Br J Cancer* 1995; 72:170-3.
897. Ando S, Suzuki M, Yamamoto N, y cols. The prognostic value of both neuron-specific enolase (NSE) and CYFRA 21-1 in small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2004;24:1914-6.
898. Takei Y, Minato K, Tsuchiya S, y cols. CYFRA 21-1: an indicator of survival and therapeutic effect in lung cancer. *Oncology* 1997;54:43-7
899. Paone G, De Angelis G, Munno R, y cols. Discriminant analysis on small cell lung cancer and non-small cell lung cancer by means of NSE and CYFRA 21-1. *Eur Respir J* 1995;8:1136-40.
900. Pujol JL, Quantin X, Jacot M, y cols. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39:131-8.
901. Pujol JL, Grenier J, Parrat E, y cols. Cytokeratins as serum markers in lung cancer: a comparison of CYFRA 21-1 and TPS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:725-33.
902. Barlesi F, Gimenez C, Torre JP, y cols. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med* 2004;98:357-62
903. Seregini E, Foa P, Bogni A, y cols. Evaluation of the soluble fragments of cytokeratin 19 (CK19) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Comparison with TPA, CEA, SCC and NSE. *Oncol Reports* 1996; 3:95-101.
904. Nisman B, Lafair J, Heching N, y cols. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1, and CEA in non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;82:1850-9.
905. Niklinski J, Furman M, Chyczewska E, Chyczewski L, Rogowski F, Laudanski J. Diagnostic and prognostic value of the new tumour marker CYFRA 21-1 in patients with squamous cell lung cancer. *Eur Resp J* 1995;8:291-4.
906. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as

tumor markers. *Clin Biochem* 2004;37:529-40

907. Foa P, Fornier M, Miceli R, y cols. Tumor markers CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA21.1 in resectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999;19:3613-8.
908. Sawabata N, Maeda H, Yokota S, y cols. Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with pathologic stage IA nonsmall cell lung carcinoma: subnormal levels as an indicator of favourable prognosis. *Cancer* 2004;101:803-9.
909. Nisman B, Heching N, Barak V. Serum tumor markers in resectable and non-resectable non-small cell lung cancer. *J Tumor Marker oncology*, 2000;15:195-207.
910. Takeuchi S, Nonaka M, Kadokura M, Takaba T. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in surgically treated lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:98-104.
911. Hatzakis KD, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration* 2002;69:25-9.
912. Seeman MD, Beinert T, Furst H, Fink U. An evaluation of the tumour markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA 21-1) and neuron-specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions. *Lung cancer* 1999;26:149-55.
913. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, y cols. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). *Lung cancer* 2001;61-9.
914. Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, Pujol JL. Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;29:197-203.
915. Takada M, Kusunoki Y, Masuda N, y cols. Pro-gastrin-releasing peptide(31-98) as a tumor marker of small-cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Br J Cancer* 1996;73:1227-32.
916. Diez M, Torres A, Ortega L, y cols. Value of serum neuron-specific enolase in nonsmall cell lung cancer. *Oncology*, 1993;50:127-31.
917. Eberth W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, y cols. Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, Squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. Results of an international multicentre study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:189-99.
918. Goto K, Kodama T, Hojo F, y cols. Clinicopathologic characteristics of patients with non-small cell lung carcinoma with elevated serum pro-gastrin-releasing peptide level. *Cancer* 1998;82:1056-61.
919. Molina R. ProGRP: a new biomarker for Small cell lung cancer. *EJCMO* 2009;1:29-32.
920. Lombardi C, Tassi GF, Pizziccolo G, Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis. *Chest* 1990;97:639-44.
921. Keller T, Bitterlich N, Hilfenhaus S, Bigl H, Leohardt P. Tumor markers in the diagnosis of bronchial carcinoma: new options using fuzzy logic-based tumour marker profile. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124:565-74.
922. Schneider J, Bitterlich N, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Eigenbrodt E. Fuzzy logic-based tumor-marker profiles improved sensitivity in the diagnosis of lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2002;7:145-51.
923. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Zimmermann A, Hofmann K, Fateh-Moghadam A. Tumour associated antigens in the differential diagnosis of lung tumours of unknown origin. *Anticancer Res* 1995; 15: 2389-93.
924. Rubins JB, Dunitz J, Rubins HB, y cols. Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:412-6.
925. Kibbellar RE, Moolenaar KEC, Michalides RJAM, y cols. Neural cell adhesion molecule expression, neuroendocrine differentiation and prognosis in lung carcinoma. *Eur J Cancer* 1991;27:431-5.
926. Viñolas N, Molina R, Galan MC, y cols. Tumor markers in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer: Preliminary report. *Anticancer Res* 1998;18:631-4.
927. Langey CJ. Induction or neoadjuvant therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1999;26:34-9.

928. Nisman B, Amir G, Lafair J, y cols. Prognostic value of CYFRA21.1, TPS, and CEA in different histologic types of non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999;19:3549-52.
929. Stieber P, Aronsson AC, Bialk P, y cols. Tumour markers in lung cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2817-9.
930. Molina R, Filella X, Auge JM, y cols. Tumour markers (CEA, CA125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with Non-Small Cell lung Cancer as aid in histological diagnosis and prognosis: comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumor Biol* 2003;24:209-18.
931. Diez M, Torres A, Pollan M, y cols. Prognostic significance of serum CA125 antigen assay in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994;73:1368-76.
932. Vassilakopoulos, T, Troupis T, Sotoripoulou C, y cols. Diagnostic and prognostic significance of squamous cell carcinoma antigen in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32:137-44.
933. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, y cols. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097-105
934. Brechot JM, Chvret S, Nataf J, y cols. Diagnostic and prognostic value of CYFRA21.1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients. *Eur J Cancer* 1997;33:385-91.
935. Cristofori R, Aimo G, Mengozzi G, Oliaro A, Revello F, Rapellino M. Tumour markers kinetic in malignant lung neoplasms. *J Cardiovasc Surg* 1999;40:299-305.
936. Yoshimasu T, Miyoshi S, Maebeys S, y cols. Analysis of the early postoperative serum carcinoembryonic antigen time-course as a prognostic tool for bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1997; 79:1533-40.
937. Quoix E, Purohit A, Faller-Beau M, Moreau L, Oster JP, Pauli G. Comparative prognostic value of lactate dehydrogenase and neuron-specific enolase in small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2000;30:127-34.
938. Johnson PWM, Joel SP; Love S, y cols. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1993;67:760-6.
939. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of 2580 patients Southwest Oncology Group Data Base. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-74.
940. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernovsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: post treatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years. An analysis of 1714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995;13:1215-20.
941. Jorgensen LG, Osterlind K, Genolla J, y cols. Serum neuron-specific enolase (S-NSE) and the prognosis in small-cell lung cancer (SCLC): a combined multivariable analysis on data from nine centres. *Br J Cancer* 1996;74:463-7.
942. Kao CH, Hsieh JF, Ho YJ, Ding HJ. Cytoqueratin fragmen 19 (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen for early prediction of recurrence of lung adenocarcinoma. *Lung* 1999;177:333-7.
943. Dienemann H, Stieber P, Zimmermann A, Hoffmann H, Muller C, Banauch D. Tumour-marker CYFRA21.1 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): role for detection of recurrence. *Lung Cancer* 1994;11:46.
944. Schalhorn A, Fuerst H, Stieber P. Tumour markers in lung cancer. *J Lab Med* 2001; 25:353-61.
945. Ekman S, Eriksson P, Bergström S y cols. Clinical value of using serological cytokeratins as therapeutic markers in thoracic malignancies. *Anticancer Res*. 2007;27:3545-53.
946. Chen F, Luo X, Zhang J y cols. Elevated serum levels of TPS and CYFRA 21-1 predict poor prognosis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Med Oncol*. 2010;27:950-7.
947. Van der Gaast A, Schoenmakers CH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornillie F, Splinter TA. Evaluation of a new tumour marker in patients with non-small-cell lung cancer: CYFRA 21-1. *Br J Cancer* 1994;69:525-8.
948. Schneider J, Philipp M, Salewski L, Velcovsky HG. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in therapy control of patients with small-cell lung cancer. *Clin Lab* 2003;49:35-42.

949. Okusaka T, Eguchi K, Kasai T. Serum levels of Pro-Gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clinical Cancer Res* 1997;3:123-7.
950. Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K. Serum pro-gastrin-releasing peptide is a useful marker for treatment monitoring and survival in small-cell lung cancer. *Oncology* 1999;6:143-8.
951. Bonner JA, Sloan JA, Rowland KM, y cols. Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small cell lung cancer. *Clinical Cancer Res* 2000;6:597-601
952. Lippman SM, Sudbo J, Hong WK. Oral cancer prevention and the evolution of molecular-targeted drug development. *J Clin Oncol.* 2005;23:346-56.
953. Pivrot X and Villanueva C. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2007;18: 65-6.
954. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L y cols. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 2010;21:184-6.
955. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Head and neck cancers. V2.2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
956. Eibling DE, Johnson JT, Wagner RL, Su S. SCC-RIA in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1989;99:104.
957. Ogawa T, Tsurusako Y, Kimura N, y cols. Comparison of tumor markers in patients with squamous cell carcinoma of the head an neck. *Acta Otolaryngol* 1999;540:72-6.
958. Krimmel M, Hoffman J, Krimmel C, Cornelius CP, Schwenzer N. Relevance of SCC-Ag, CEA, CA19.9 and CA125 for diagnosis and follow-up in oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 1998;26:243-8.
959. Banal A, Hacene K, Berthelot-Ruff E, Mahe E, Fontana X, Pichon MF. Comparison of Cyfra 21-1 and SCC assays in head and neck tumours. *Tumor Biol* 2001;22:27-35.
960. Lee JK, Hsieh JF, Tsai SC y cols. Comparison of CYFRA 21-1 and squamous cell carcinoma antigen in detecting nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110:775-8
961. Yen TC, Lin WY, Kao CH y cols. A study of a new tumour marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the head and neck, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23:82-6.
962. Zhong LP, Zhu HG, Zhang CP y cols. Detection of serum Cyfra 21-1 in patients with primary oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2007; 36:230-4
963. Wollenberg B, Jan V, Schmidt UM, Hofmann K, Stieber P, Fateh-Moghadam A. CYFRA 21-1 is not superior to SCC antigen and CEA in head and neck squamous cell cancer. *Anticancer Res* 1996; 16:3117-24
964. Silverman NA, Alexander JC, Chretien PB. CEA levels in head and neck cancer. *Cancer* 1976; 37:2204-11.
965. Genden EM, Ferlito A, Silver CE y cols. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:1001-17.
966. Zhong LP, Zhang CP, Zheng JW y cols. Increased Cyfra 21-1 concentration in saliva from primary oral squamous cell carcinoma patients. *Archives of oral biology* 2007;52:1079-87.
967. Laarman DA, van Kamp GJ, Balm AJ y cols. Carcinoembryonic antigen and head and neck cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16:182-6.
968. Tai CJ, Liu FY, Liang JA y cols. Comparison of CYFRA 21-1 and tissue polypeptide specific antigen (TPS) for detecting nasopharyngeal carcinoma. *Anticancer Res* 2002;22:3793-6.
969. Molina R, Torres MD, Moragas M, y cols. Prognostic value of TPS in patients with Head and Neck malignancies: comparison with SCC. *Anticancer Res* 1995;15:479-84.
970. Kimura Y, Fujieda S, Takabayashi T, Tanaka T, Sugimoto C, Saito H. Conventional tumor markers are prognostic indicators in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer lett* 2000;155:163-8.
971. Feng XY, Li JH, Li JZ y cols. Serum SCCA, Cyfra 21-1, EGFR and Cyclin D1 levels in patients with oral squamous cell carcinoma. *Int J Biol Marker.* 2010;25:93-8.
972. Céruse P, Rabilloud M, Charrié A y cols. Study of cyfra 21-1, a tumor marker, in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:768-76.
973. Kandiloros D, Eleftheriadou A, Chalastras T y cols. Prospective study of a panel of

- tumor markers as prognostic factors in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Med Oncol.* 2006;23:463-70.
974. Alkotyfan K, Wiegand S, Müller HH y cols. Cyfra 21-1 as a tumor marker for follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Anticancer Res* 2010;30:2291-6.
975. Rosati G, Riccardi F, Tucci A. Use of tumor markers in the management of head and neck cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:179-83.
976. Al-Shagahin H, Alkotyfan K, Müller HH y cols. Cyfra 21-1 as a serum tumor marker for follow-up of patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2009;29:3421-5.
977. Kuropkat C, Lippert BM and Werner JA. Follow-up with serum Cyfra 21-1 in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Oncology.* 2002;63:280-5.
978. Ayude D, Gacio G, Páez de la Cadena M y cols. Combined use of established and novel tumour markers in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2003;10:1345-50.
979. Álvarez Marcos C, Al Kassam Martínez D, de los Toyos JR y cols. The usefulness of new serum tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2009;140: 375-80.
980. Pass HI. Malignant pleural and Pericardial effusions. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5 Ed, Ed De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997:2586-98.
981. Maringola FM, Schwartzentruber DJ. Malignant Ascites In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5 Ed, Ed De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997:2598-2606.
982. Miédougé M, Rouzard P, Salama G, y cols. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Cancer* 1999;81:1059-61.
983. Gulyás M, Kaposi AD, Elek G, Szollár, Hjerpe A. Value of carcinoembryonic (CEA) and cholesterol assays of ascitic fluid in of inconclusive cytology. *J Clin Pathol* 2001;54:831-5.
984. Saoth H, Sumi M, Yagyu H, y cols. Clinical evaluation of CYFRA 21-1 in malignant pleural fluids. *Oncology* 1995;52:211-4.
985. Romero S, Fernández C, Arriero JM, y cols. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17-23.
986. Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer. *Chest.* 2005;128:2298-303.
987. Ferroni P, Szpak C, Greiner JW, y cols. CA 72-4 radioimmunoassay in the diagnosis of malignant effusions. Comparison of various tumor markers. *Int J Cancer* 1990;46:445-51.
988. Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies 1986 to 1990. *Chest* 1995;107:1589-603.
989. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Dosada D, Miralles-Llopis A. Elevated levels of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusions. *Chest* 1997;111:643-7.
990. Kuralay F, Tokgöz Z, Cömlekci A. Diagnostic usefulness of tumour marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin. *Clin Chim Acta* 2000;300:43-55.
991. Hernandez L, Espasa A, Fernandez C, Candela A, Martin C, Romero S. CEA and CA 549 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion. *Lung Cancer* 2002;36:83-9.
992. Trape J, Molina R, Sant F, y cols. Clinical utility of tumor markers in the ethiological diagnosis of serous effusions. *Tumor Biol* 2011 In press
993. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant Mesothelioma. *Lancet* 2005;366:397-408.
994. Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB y cols. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA15.3 and CA125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature. *Oncologist.* 2005;10:501-7.
995. Fuhrman C, Duche JC, Chouaid C y cols. Use of tumor markers for differential diagnosis of mesothelioma and econdary pleural malignancies. *Clin Biochem* 2000;33:405-10.
996. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, y cols. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor

- marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001;119:1138-42.
997. Robinson BW, Creaney J, Lake R y cols. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003;362:1612-6.
998. Chang K, Pai LH, Batra JK, Pastan I Willingham MC. Characterization of the antigen (CAK1) recognized by monoclonal antibody k1 present on ovarian cancers and normal mesothelium. *Cancer Res* 1992;52:181-6.
999. Ordoñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1031-51.
1000. Ordoñez NG. Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1418-28.
1001. Grigoriu BD, Gregoire M, Chachine B, Scherpereel A. New diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma. *Bull Cancer* 2008;95:177-84.
1002. Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, y cols. MESOMARKTM: A potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clinical Chem* 2007;53:666-72.
1003. Cristaudo A, Fddis R, Viviladi A, y cols. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5076-81.
1004. Creaney J, van Brugen I, Hof M, y cols. Combined CA125 and Mesothelin Levels for the Diagnosis of Malignant Mesothelioma. *Chest* 2007;132:1239-46.
1005. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, y cols. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Cinc Cancer Res* 2007;13:2928-35.
1006. Schneider J, Hoffmann H, Dienemann H, Herth FJ, Meister M, Muley T. Diagnostic and prognostic value of soluble mesothelin-related proteins in patients with malignant pleural mesothelioma in comparison with benign asbestosis and lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1317-24.
1007. Pass HI, Wali A, Tang N, y cols. Soluble Mesothelin-Related Peptide Level Elevation in Mesothelioma Serum and Pleural Effusions. *Ann Thoracic Surg* 2008;85:265-72.
1008. Scholler N, Fu N, Yang Y y cols. Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999;96:11531-6.
1009. Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, y cols. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007;62:569-76.
1010. Scherpereel A, Grigoriu BD, Conti M, y cols. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:1155-60.
1011. Creaney J, Olsen NJ, Brims F, y cols. Serum mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2238-46.
1012. Creaney J, Musk AW, Robinson BW. Sensitivity of urinary mesothelin in patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1461-6.
1013. Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K. The value of postmortem examination in cases of metastases of unknown origin -20 years retrospective data from a tertiary care center. *Ann Diagnostic Pathol* 2005;9:77-80.
1014. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
1015. Culine S, Kramar A, Saghatchion M, Bugat R, Lesimple T, Latholary A, Merrouche Y, Laplanche A, Fisasi K. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002;20:4679-83.
1016. Van de Wouw AJ, Jansen RLH, Griffionen AW, Hillen HFP. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumor. A search for prognostic factors in UPT. *Anticancer Res.* 2004;24:297-302
1017. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol* 1992;148:477.
1018. Destombe CI, Botton E, Le Gal G, Roudaut A, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Saraux A. Investigations for bone metastases from an unknown primary. *Joint Bone Spine* 2007;74:85-9.
1019. Euler-Ziegler L, Pons AnicetL, Krebs BP, y cols. Apport de l'étude systématique des différents marqueurs tumoraux dans les métastases osseuses prévalentes. *Rev*

Rhum 1989;56:523-6.

1020. Yonemori K, Ando M, Shibata T, y cols. Tumor-Marker analysis and verification of prognostic models in patients with cancer of unknown primary, receiving platinum-based combination chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncology* 2006;132:635-42.

1021. Currow DC, Findlay M, Cox K, Harnette PR. Elevated germ cell markers in carcinoma of uncertain primary site do not predict response to platinum based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996, 32A:2357-9.

1022. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit* 2002;8:25-30.

1023. Varadhachary GR, Abbruzzesse JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer, *Cancer* 2004;100:1776-85.





## **Elecsys**

*Immunoanálisis heterogéneos para las  
plataformas analíticas **cobas**<sup>®</sup>.*



**cobas**<sup>®</sup>  
*Life needs answers*

# Reactivos Elecsys

## Tecnología ECLIA

(electroquimioluminiscencia)  
de calidad contrastada.

## Amplio menú de reactivos y en continuo desarrollo.

## Adaptables a cualquier plataforma

---

Elecsys 2010

---

módulo E170 para MODULAR ANALYTICS

---

**cobas e 411** para **cobas**<sup>®</sup> 4000

---

**cobas e 601** para **cobas**<sup>®</sup> 6000

---

**cobas e 602** para **cobas**<sup>®</sup> 8000

---

## Óptimas prestaciones analíticas

Extrema sensibilidad y amplios  
intervalos de medición con tiempos  
mínimos de reacción (18 min).

Manejo de reactivos sencillo.





### **Modularidad**

Amplia gama de configuraciones combinando diferentes módulos analíticos: **cobas c** 701, **cobas c** 502 y **cobas e** 602.

### **Simplificación**

Dos únicos soportes de reactivos para todas las plataformas:

- **cobas c** para química clínica.
- **cobas e** para inmunoanálisis heterogéneo.

Un único software para todos los equipos.

Rack de 5 posiciones común como soporte unificado de muestras.

### **Comodidad**

Reducción de la frecuencia de calibración gracias a la larga estabilidad de los reactivos.

Servicio de aplicaciones y soporte basados en la conectividad: e-services.

Total transferibilidad de resultados entre equipos.



**cobas e 602**

**Unidad de inmunoanálisis heterogéneo con tecnología electroquimioluminiscente (ECLIA/ Elecsys) para la plataforma cobas® 8000.**

**Rendimiento hasta 170 tests/hora por módulo.**

**25 canales de reactivos refrigerados a temperatura controlada.**

**Puntas de pipeta y cubetas desechables.**



### **Modularidad**

Amplia gama de configuraciones combinando diferentes módulos analíticos: **cobas c** 501 y **cobas e** 601.

### **Simplificación**

Dos únicos soportes de reactivos para todas las plataformas:

- **cobas c** para química clínica.
- **cobas e** para inmunoanálisis heterogéneo.

Un único software para todos los equipos.

Rack de 5 posiciones común como soporte unificado de muestras.

### **Comodidad**

Reducción de la frecuencia de calibración gracias a la larga estabilidad de los reactivos.

Servicio de aplicaciones y soporte basados en la conectividad: e-services.

Total transferibilidad de resultados entre equipos.



# **cobas e 601**

**Unidad de inmunoanálisis heterogéneo con tecnología electroquimioluminiscente (ECLIA/Elecsys) para la plataforma cobas® 6000.**

**Rendimiento hasta 170 tests/hora por módulo.**

**25 canales de reactivos refrigerados a temperatura controlada.**

**Puntas de pipeta y cubetas desechables.**

**Aplicaciones de 9 minutos para urgencias o 18 minutos para rutina.**



**Analizador de sobremesa, multicanal selectivo para inmunoanálisis heterogéneo basado en tecnología ECLIA.**

**Rendimiento 85 tests/hora.**

**18 canales de reactivos refrigerados a temperatura controlada.**

**Puntas y cubetas desechables.**

**Versión rotor /versión rack.**

**Aplicaciones de 9 o 18 minutos.**





COBAS, COBAS INTEGRA,  
ELECSYS y MODULAR  
son marcas registradas de Roche.

©2011 Roche

Roche Diagnostics S.L..  
Av. Generalitat, 171-173  
08174 Sant Cugat del Vallès  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

04416007001