

Utilidad de los marcadores tumorales en Atención Primaria

Cruz F¹, Grande E¹, Bolós M¹, Rebolledo M¹, Guzmán C¹, Ruiz D², Martín A¹

¹Departamento Médico Oncología. Pfizer España

²Centro de Salud Daroca II. Madrid

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células que adquiere la característica de malignidad por la capacidad para invadir órganos y tejidos y diseminarse a distancia.

En términos absolutos, el cáncer es la primera causa de muerte en España, con 91.623 en 2000 (57.382 en hombres y 34.241 en mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones. Los tumores que producen un mayor número de muertes en nuestro medio son el cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama en las mujeres. Al margen de los escasos tipos de tumores en parte prevenibles, entre los que se encuentran los relacionados con el consumo de tabaco o los directamente relacionados con determinadas infecciones (papiloma virus, virus de la hepatitis C), la gran mayoría de las neoplasias son escasamente prevenibles.

El Código Europeo contra el cáncer recomienda la adopción de hábitos de vida saludables, tanto en lo referido a evitar o modificar factores de riesgo relacionados con la aparición de tumores (tabaco, alimentación, obesidad, actividad física, alcohol y sol), como en la participación en programas de salud pública. Dentro de estos programas unos están destinados a prevenir la aparición de enfermedades (programas de vacunación de la hepatitis B) y otros a aumentar la tasa de curación del cáncer en sus estadios más iniciales (diagnóstico precoz de cáncer de mama, cuello uterino y colon).

El conocimiento de las pruebas de detección precoz y la participación en los programas de salud destinados

a la realización de las mismas son esenciales a la hora de cambiar las expectativas de la enfermedad. El diagnóstico precoz permite la realización de tratamientos menos agresivos, con un menor número de complicaciones y efectos secundarios. Todo ello supone una mejor calidad de vida de los pacientes y una mayor supervivencia.

La proliferación celular del cáncer requiere la interacción de numerosas proteínas, vías de señalización y tipos celulares, tanto del propio tumor como del microambiente que lo rodea, nutre y protege. Cada vez disponemos de un mayor conocimiento de las bases de biología molecular causantes del inicio de la mayoría de tumores sólidos y hematológicos. Este hecho, junto a un perfeccionamiento de las técnicas de detección de las distintas proteínas circulantes en el torrente circulatorio, ha permitido la detección de los productos derivados del crecimiento tumoral en sangre periférica. Estas proteínas, producidas por las células normales que forman parte de los distintos tejidos, verán aumentada su presencia habitual en sangre periférica en casos de neoplasia, al existir un mayor número de células productoras o bien una hiperproducción de las mismas. Esta elevación de derivados tumorales en la sangre periférica del paciente puede tener una gran repercusión en el diagnóstico, ya que pueden ser medidas en sangre antes de que exista sintomatología, estadificación y tratamiento de los pacientes con cáncer.

Los biomarcadores o marcadores tumorales se definen como alteraciones celulares, bioquímicas, moleculares o genéticas mediante las cuales se puede reconocer

o monitorizar un proceso normal, anormal o simplemente un proceso biológico¹. En el ámbito de la investigación y detección del cáncer, un marcador tumoral se refiere a una sustancia o proceso que es indicativo de la presencia de cáncer en el organismo. Puede ser una molécula secretada por el tumor en sí, o una respuesta específica del organismo a la presencia del cáncer. Los biomarcadores pueden medirse en medios biológicos como los tejidos, células o fluidos.

Los marcadores tumorales pueden utilizarse en la identificación de procesos neoplásicos, antes de que los individuos presenten síntomas, o para identificar individuos susceptibles de padecer cáncer¹. Para tener utilidad clínica, los biomarcadores deben tener un alto valor predictivo positivo y poder ser medidos fácilmente. Lo ideal son biomarcadores de bajo coste y alta precisión, basados en determinaciones hematológicas que precedan a cualquier prueba diagnóstica o de imagen. Con la aparición de nuevos y sensibles análisis proteómicos parece cercana la posibilidad de detectar trazas de un biomarcador en el suero de un paciente si éstos están presentes de forma específica y en estadios precoces de un determinado tumor. Los usos potenciales de los marcadores tumorales incluyen:

- Monitorización de pacientes con un cáncer establecido para detectar recurrencia.
- Detección temprana de tumores en pacientes asintomáticos
- Ayuda en el diagnóstico de pacientes sintomáticos.
- Vigilancia de individuos con alto riesgo de sufrir cáncer.
- Estrategias de prevención primaria como la quimioprevención.

En la actualidad la investigación en marcadores tumorales está generando una gran cantidad de información. Los avances en tecnologías, como la genómica, oncoproteómica, bioinformática y nanotecnología, están facilitando el descubrimiento de numerosos marcadores tumorales y están ayudando a generar hipótesis que deberán ser probadas de manera prospectiva en la clínica².

A continuación se describen algunos de los

marcadores tumorales que con mayor frecuencia se utilizan en el ámbito oncológico.

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

El cáncer de próstata (CP) es el segundo más frecuente en el mundo en varones, con una tasa de incidencia de 25,3 por 100.000 habitantes³. En la Unión Europea es el más frecuente en hombres (24,1% de todos los casos incidentes). En España la incidencia estimada es de 77,2 casos por 100.000 varones y nos sitúa en una posición intermedia baja en el contexto de la Unión Europea⁴.

Muestra diferentes comportamientos clínicos, desde un tumor de crecimiento lento sin significación clínica, a enfermedad metastásica, agresiva y letal. La introducción del Antígeno Prostático Específico (PSA, por sus siglas en inglés) revolucionó el cribado del CP, permite una detección más temprana y como consecuencia un aumento en la incidencia; sin embargo, su utilización como herramienta de cribado es controvertida debido a cuestiones relacionadas con el beneficio en la supervivencia, el coste-efectividad y factores clínicos como la edad óptima y el nivel sérico de PSA para el que está recomendada la realización de biopsia⁵.

El inconveniente más importante en relación con el uso del PSA es su baja especificidad. Según Moul et al, la sensibilidad y la especificidad del punto estándar 4,0 mg/ml de PSA para detectar el cáncer de próstata fueron del 76,7% y 68,9%, respectivamente, en hombres de 70 años o más de edad⁶. Un incremento en el nivel de PSA puede reflejar la presencia de células cancerosas, pero también puede estar relacionado con otros trastornos no malignos, como la hiperplasia benigna prostática (HBP), infección o inflamación crónica. Las células neoplásicas producen niveles más bajos de PSA en comparación con las células de HBP; sin embargo, liberan una mayor cantidad de PSA al torrente sanguíneo, probablemente debido a los cambios en la arquitectura tisular presentes en el CP⁷.

A pesar del debate producido en torno al cribado del CP, la realidad es que la prueba de PSA y el examen

digital rectal son parte de la revisión médica rutinaria en hombres mayores de 50 años sintomáticos. Tras la implementación de la prueba de PSA para la detección del CP, se observó un aumento en el diagnóstico del cáncer de próstata en estadio temprano, así como una disminución en la incidencia de enfermedad metastásica y una reducción en la mortalidad relacionada; sin embargo, las tasas de falsos positivos son elevadas y debemos tener en cuenta que la probabilidad de ser diagnosticado de CP es del 18% mientras que la probabilidad de muerte por CP es del 3% aproximadamente⁸. La sobre-detección puede dar lugar al sobre-tratamiento, con sus implicaciones en coste, efectos secundarios y complicaciones, de las que deben ser informados adecuadamente los pacientes^{9,10}.

El límite del rango normal establecido para PSA (4,0 ng/ml) fue propuesto en 1986 en un estudio con 472 varones sin historial de CP, y fue confirmado en otro estudio posterior y más amplio con 6.630 hombres con edades comprendidas entre los 50 y los 74 años¹¹. Recientemente numerosos estudios han demostrado que hay una cifra elevada de tumores sin diagnosticar con este valor de corte^{12,13}. Los datos del Ensayo de Prevención del Cáncer de Próstata -Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)- demostraron que hasta un 15% de los hombres entre 62 y 91 años de edad y con un valor de PSA sérico menor de 4,0 ng/ml tienen cáncer. Además, aproximadamente el 25% de estos hombres pueden tener un tumor potencialmente agresivo, con una puntuación de Gleason de 7 o superior¹³. Por tanto, no hay un único valor de corte de PSA que separe los hombres con un alto riesgo de CP o enfermedad de alto grado de los hombres con riesgo bajo de sufrir la enfermedad. Basándose en estos y otros datos, la National Comprehensive Cancer Network recomendó un valor de corte de 2,5 ng/ml en los Estados Unidos. No obstante, disminuir el valor de corte puede dar como resultado una gran tasa de biopsias innecesarias y mayores tasas de falsos positivos. Por tanto, la solución es integrar el PSA como una variable continua en un modelo predictivo con otras características como la historia natural de la enfermedad y los

síntomas relacionados con la calidad de vida para identificar qué pacientes pueden beneficiarse de pruebas adicionales como la biopsia prostática¹⁴.

En la actualidad, se pretende aumentar la especificidad de la prueba para evitar biopsias innecesarias a los pacientes. Con este propósito se están investigando derivaciones de PSA, como la prueba PSA ajustada por edad (PSA se correlaciona de manera lineal con el tamaño prostático y el crecimiento prostático con la edad), la densidad de PSA (tiene en cuenta el volumen de la glándula prostática), la velocidad de PSA (evaluaciones seriadas de la concentración del PSA sérico a lo largo del tiempo) y por último las isoformas moleculares de PSA (libres o sin unión a proteínas, y complejas o unidas a inhibidores de proteasas). Además, se investigan otros marcadores sanguíneos prometedores, como la calicreína humana glandular 2, el antígeno de cáncer de próstata temprano, el sistema de activación urokinasa plasminógeno, el factor de crecimiento transformante beta1 y la interleukina 6, la cromogranina A, la proteína secretora de próstata, el antígeno próstata-específico de membrana, los autoanticuerpos específicos de cáncer de próstata y la racimasa alfa-metilacetil-CoA, y la familia de factores de crecimiento similares a insulina⁷. A pesar de estos descubrimientos, hasta el momento no se ha encontrado ningún marcador que por sí solo tenga el grado óptimo de precisión, con lo que el futuro de la detección del CP recae en la utilización de una combinación de marcadores junto con las técnicas diagnósticas tradicionales y la historia clínica del paciente.

En la enfermedad avanzada, tanto en la forma hormonosensible como en la hormonorresistente, el valor sérico del PSA se emplea para la valoración de la efectividad del tratamiento. No obstante, los nuevos agentes que se han introducido recientemente en el campo de la Oncología pueden dar lugar a reacciones paradójicas de elevación de PSA sérico a pesar de una mejora en la sintomatología y una prolongación del tiempo hasta la progresión tumoral.

Desde el punto de vista práctico, el PSA, a día de hoy, sigue siendo el marcador tumoral más aceptado

para el diagnóstico precoz del CP combinado con la realización del tacto rectal en pacientes sintomáticos. Asimismo es válido para el seguimiento y evaluación del tratamiento en el CP. Actualmente no hay demostración científica suficiente que justifique el cribado exhaustivo del CP en los varones asintomáticos en el ámbito de la Atención Primaria⁹.

CA 125

Se ha investigado un gran número de marcadores serológicos para el cáncer de ovario, pero el más comúnmente utilizado es el CA 125. Es un determinante antigénico de una glicoproteína de elevado peso molecular reconocido por un anticuerpo monoclonal que fue descubierto utilizando una línea celular de cáncer de ovario como agente inmunogénico¹⁵.

Se observó que los niveles de CA 125 estaban incrementados en el 50% de los tumores ováricos en estadio I y en el 90% de los tumores ováricos en estadio II¹⁶. Desafortunadamente, el CA 125 no es producido en exclusiva por los procesos neoplásicos y sus niveles pueden estar aumentados en numerosas enfermedades benignas (ginecológicas o no ginecológicas), como endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, peritonitis, pancreatitis, hepatitis o pleuritis, en otros tumores como el de cuello y cuerpo del útero, páncreas, hígado, colon, mama, pulmón, tracto digestivo, cabeza y cuello y en condiciones fisiológicas como la menstruación y el embarazo^{15,17-19}. Al evaluar los niveles de CA 125 en pacientes sanas, pacientes con masas pélvicas benignas y pacientes con masas malignas, la sensibilidad de CA 125 para el diagnóstico de cáncer de ovario con un punto de corte de 35 U/ml fue del 93,3% y la especificidad fue del 79,7%²⁰. Por tanto, la tasa de falsos positivos de este marcador es elevada.

Su monitorización ha sido propuesta como complemento a otros métodos diagnósticos no invasivos. Una de sus características importantes es su habilidad para reflejar cambios en la masa tumoral durante la quimioterapia o en el periodo de seguimiento tras la

finalización del tratamiento. Por ello su mayor utilidad es la monitorización de pacientes con cáncer ovárico para la respuesta al tratamiento y para recurrencia de la enfermedad. Si los pacientes tienen niveles elevados de CA 125 en el diagnóstico, las determinaciones seriadas de los niveles de CA 125 sérico durante el tratamiento inicial reflejan con precisión el curso de la enfermedad en más del 74% de los acontecimientos combinados (marcador frente a respuesta clínica, estabilización o progresión)¹⁷. El comité de consenso en el cáncer ovárico epitelial afirmó que el marcador tumoral CA 125 tiene un papel potencialmente importante en el manejo individual de los pacientes²¹. Puede tener valor como indicador temprano de fracaso del tratamiento durante la quimioterapia, así como en la confirmación de la recaída tras la cirugía²².

Otros marcadores tumorales potenciales que han demostrado tener sensibilidad (aunque insuficiente) o especificidad para el cáncer ovárico son el antígeno carcinoembrionario y el ácido siálico asociado a lípidos o la calicreína 2.

Hasta ahora han sido varias las estrategias propuestas para el cribado de cáncer de ovario, que incluyen la exploración pélvica bimanual, la determinación del marcador tumoral CA-125 y la ecografía transvaginal, pero ninguna ha demostrado reducir la mortalidad^{9,23,24}. Por ello, de acuerdo con la demostración científica actual, en la práctica habitual de la consulta de Atención Primaria no está recomendado el cribado sistemático de cáncer de ovario⁹.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

El antígeno carcinoembrionario (CEA, por sus siglas en inglés) es una glicoproteína de elevado peso molecular perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Su principal aplicación en la clínica asienta en los tumores gastrointestinales, especialmente en el cáncer colorrectal^{25,26}.

Debido a su elevada prevalencia, su prolongada fase asintomática y a la presencia de lesiones premalignas,

el cáncer colorrectal es un candidato idóneo para el cribado. Los procedimientos más utilizados en el cribado de esta patología son la prueba de detección de sangre oculta en heces, la sigmoidoscopia flexible y la recto-colonoscopia²⁷. En un principio se intentó utilizar este antígeno en el cribado del cáncer colorrectal; sin embargo, debido a la elevada tasa de falsos positivos, el CEA no se recomienda como prueba diagnóstica en este tumor²⁸. Además, el CEA puede estar aumentado en ausencia de tumor (pacientes con enfermedad hepática benigna e individuos fumadores, por ejemplo^{26,29}). El CEA puede también estar aumentado en otros tumores, como melanoma, linfoma y cáncer de mama (en este tumor la detección de CEA está indicada para monitorizar pacientes con enfermedad metastásica durante el tratamiento junto con pruebas confirmatorias)³⁰, pulmón, páncreas, estómago, cuello del útero, vejiga, riñón, tiroides, hígado y ovario. Por tanto, en el cribado el CEA es útil únicamente cuando los síntomas sugieren un adenocarcinoma colorrectal, y acompañado de otras pruebas confirmatorias³¹.

La detección del CEA está indicada en pacientes con carcinoma colorrectal para ayudar a confirmar el estadio y planificar la cirugía. En este caso, un CEA prequirúrgico aumentado (por encima de 5 mg/ml) puede correlacionarse con mal pronóstico, aunque por el momento los datos son insuficientes para determinar si un paciente debe recibir tratamiento adyuvante.

Además, la detección de este marcador está indicada de manera postquirúrgica para vigilar la aparición de metástasis cada 6 meses en pacientes con estadio II o III durante los 5 años posteriores al diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, por sí solo, un CEA elevado no justifica el tratamiento sistémico para enfermedad metastásica²⁸.

El CEA se utiliza para monitorizar la respuesta al tratamiento durante la terapia sistémica. Se debe medir al inicio del tratamiento y cada 1-3 meses. Valores aumentados de CEA de manera persistente sugieren progresión de la enfermedad, incluso en ausencia de radiografías que lo corroboren. Sin embargo, hay que

tener en cuenta que en el inicio de un nuevo tratamiento, los niveles de CEA suelen aumentar²⁸.

A pesar de ser el marcador de mayor antigüedad, es el mejor para cáncer colorrectal. Debido a sus limitaciones en la sensibilidad y especificidad (valores del 79,9% y del 88,2%, respectivamente)³², están en estudio otros marcadores potenciales para el cribado de cáncer colorrectal, tales como el CA 19-9, CA 242, CA 72-4, CA 50, TPA, TPS y TIMP-1³¹.

En la práctica habitual, los niveles séricos de CEA tienen valor orientativo en el cribado de un tumor de colon si se encuentran elevados, siempre que se acompañen de otra prueba diagnóstica sugerente de neoplasia, para decidir si administrar o no un tratamiento quimioterápico adyuvante en pacientes intervenidos quirúrgicamente de un estadio II o B de Dukes, y por último para valorar la eficacia del tratamiento quimioterápico administrado en la enfermedad metastásica. En el ámbito de la Atención Primaria este marcador sólo debe ser solicitado en las situaciones anteriormente descritas y en pacientes en seguimiento por Atención Especializada; no está indicado como prueba aislada de cribado¹⁰.

ALFAFETOPROTEÍNA

La alfafetoproteína (AFP, por sus siglas en inglés) es una glicoproteína formada en el feto en desarrollo que ha sido utilizada desde 1963 como marcador tumoral para el carcinoma hepatocelular (HCC); se ha establecido su detección en estos pacientes como prueba rutinaria en la clínica³³.

Tras el nacimiento, los niveles séricos de este marcador disminuyen a valores inferiores a 10 ng/ml³³. Se pueden encontrar niveles elevados en otros tipos de cáncer, como el tumor de las células germinales del ovario o testículo³⁴ o el carcinoma gástrico productor de AFP³⁵. Además, pueden encontrarse niveles aumentados en otras patologías benignas del hígado, como la hepatitis aguda y crónica³³. Se ha estudiado su valor como herramienta para el cribado del HCC, teniendo como objeto de estudio pacientes con diferentes

tipos de infección viral, gravedad de la enfermedad hepática... En estos estudios, la AFP ha demostrado tener una sensibilidad del 39%-65%, una especificidad del 76%-94% y un valor predictivo positivo del 9%-50%. La especificidad y la sensibilidad dependen de la prevalencia de HCC en la población así como del valor de corte elegido para el diagnóstico, aunque no dependen del tipo de infección vírica³⁶.

Valores de alfafetoproteína mayores de 400 ng/ml se consideran generalmente diagnósticos de HCC, aunque es difícil encontrar estos valores en el cribado de estos pacientes. Por tanto, un incremento progresivo en los valores, aun por debajo de 400 ng/ml, puede hacer sospechar la presencia de HCC y requiere confirmación con otras técnicas diagnósticas³⁶.

Actualmente el HCC se diagnostica a partir de los resultados de la determinación en suero de los niveles de AFP, ecografía hepática, tomografía computerizada en espiral e imagen por resonancia magnética³⁷. Debido a que aún no se dispone de ningún esquema de diagnóstico que reduzca la mortalidad, se están estudiando marcadores tumorales para HCC, a pesar de que a día de hoy no se ha encontrado ninguno con relevancia clínica³³.

Aunque desde el punto de vista práctico la AFP tiene valor tanto en el cribado como en el seguimiento y valoración de la eficacia terapéutica en el HCC y en los pacientes con tumores germinales, en la realidad se utiliza mayoritariamente en la Atención Especializada. La falta de accesibilidad en muchos casos a otras técnicas diagnósticas complementarias hace que este marcador apenas se utilice como prueba de cribado en Atención Primaria.

GONADOTROPINA CORIÓNICAS HUMANAS

La gonadotropina coriónica humana (HCG, por sus siglas en inglés) es una glicoproteína producida por los trofoblastos placentarios a una elevada concentración. Durante el embarazo, las concentraciones séricas se incrementan rápidamente con un pico a las 7-10 semanas. Fuera del ámbito gestacional no debe

detectarse elevación de HCG. Por tanto, si se descarta el embarazo, una elevación en los niveles de esta hormona es indicativa de cáncer³⁸.

En los tumores de células germinales, concentraciones elevadas de HCG, AFP o LDH en suero están asociadas con un mal pronóstico. Una concentración sérica de HCG mayor de 1.000-10.000 UI/l es un factor pronóstico importante, y el riesgo se incrementa con el aumento en las concentraciones de este marcador³⁸. En la monitorización del tratamiento de estos pacientes la HCG se utiliza para valorar la respuesta a la terapia. Para ello se determina HCG y se realiza tomografía computerizada (TC) a intervalos de 2 a 4 semanas durante el primer año e intervalos más espaciados posteriormente hasta 5 años³⁸. Además, este marcador posee una elevada especificidad (98%) y sensibilidad (87%) en la detección de recaídas tras la cirugía y durante el tratamiento adyuvante de estos pacientes³⁹.

Niveles elevados de HCG también pueden verse pero con menor fiabilidad en otros tumores, como los uroteliales⁴⁰⁻⁴², digestivos^{38,43}, neuroendocrinos^{44,45}, ginecológicos³⁸, hematológicos³⁸ y en los de mama^{38,46}.

En la actualidad, la HCG se emplea en Oncología principalmente para el diagnóstico, seguimiento y evaluación de la eficacia de la quimioterapia en pacientes con metástasis de tumores de estirpe germinal, lo que está fuera del ámbito de la Atención Primaria.

CA 19-9

Es un marcador descubierto a partir de un medio de cultivo de una línea celular de cáncer colorrectal⁴⁷. Fue propuesto de manera inicial como marcador serológico para el cáncer colorrectal; sin embargo, actualmente su utilización no se recomienda en este tipo de cáncer, mientras que sí se evalúa en pacientes con cáncer pancreático o biliar, por su mayor especificidad en estas patologías^{47,48}.

Numerosos estudios han descrito el papel de CA 19-9 en el diagnóstico del cáncer de páncreas⁴⁹. En estos estudios la mediana de sensibilidad para el diagnóstico

del cáncer pancreático fue de 79% (70-90%) y la mediana de especificidad fue de 82% (68-91%). La mediana del valor predictivo positivo fue de 72% (41-95) y la del valor predictivo negativo fue de 81% (65-98)⁴⁹. No obstante, no existen pruebas que justifiquen su uso para el cribado en Atención Primaria⁹. Además de su valor diagnóstico, se ha sugerido un valor pronóstico para CA 19-9.

La determinación de la concentración de CA 19-9 puede ser aplicada en tres grandes áreas de manejo del cáncer de páncreas. En primer lugar, puede tener un papel en la selección de pacientes para la resección quirúrgica; se ha observado una correlación inversa entre concentraciones elevadas de CA 19-9 prequirúrgico y supervivencia postquirúrgica⁵⁰. En segundo lugar, en pacientes con cáncer avanzado se ha observado una correlación independiente entre concentraciones basales de CA 19-9 y supervivencia⁵¹. Por último, la concentración de CA 19-9 puede utilizarse como marcador de respuesta al tratamiento⁵².

Desafortunadamente se han observado niveles de CA 19-9 en otros tumores como el cáncer gástrico y ovárico, y en otras condiciones benignas como la fibrosis quística, hidronefrosis y la tiroiditis de Hashimoto. Además, una concentración sérica elevada de CA 19-9 puede asociarse con varias patologías que producen una reducción en el drenaje biliar, especialmente la colangitis. Sin embargo, se cree que las patologías benignas causan una elevación moderada de la concentración de este marcador, mientras que los tumores causan grandes elevaciones⁴⁸.

CA 15-3

Se ha estudiado un gran número de marcadores tumorales para el cribado, valoración del pronóstico, predicción de la recurrencia y monitorización de la respuesta al tratamiento del cáncer de mama. Uno de los más utilizados es el CA 15-3, empleado en la detección y monitorización del cáncer de mama metastásico⁵³.

En la actualidad aún no se ha encontrado un marcador tumoral para el cribado del cáncer de mama,

y éste sólo es posible mediante la realización de una mamografía⁵³. La utilización de CA 15-3 en el cribado del cáncer de mama, por tanto, no está recomendada⁴⁷. En el diagnóstico del cáncer de mama el CA 15-3 tiene falsos positivos ya que pueden existir niveles elevados de este marcador en enfermedades benignas, sobre todo en patologías hepáticas; por ello no es efectivo en el diagnóstico del cáncer de mama⁵³.

Ha demostrado ser más efectivo que otros marcadores en la valoración de la respuesta al tratamiento. Cuando se utiliza un punto de corte que permite una especificidad del 97,5%, la sensibilidad disminuye al 50%-70% en la enfermedad avanzada y al 5-25% en la enfermedad local⁵⁴. En un meta-análisis se demostró que 66% de los pacientes en tratamiento para cáncer de mama avanzado tenía niveles de CA 15-3 que disminuían con la respuesta al tratamiento; en 73% de los pacientes con enfermedad estable no se demostró ningún cambio en sus niveles séricos de CA 15-3, mientras que 80% de los pacientes cuyos niveles de CA 15-3 estaban aumentados experimentó progresión⁵⁵. Los cambios en las mediciones seriadas pueden ser útiles en la valoración del curso de la enfermedad, y se ha demostrado que aproximadamente 75-80% de los pacientes con progresión de cáncer de mama tienen elevaciones en éste u otros marcadores⁵⁶. Sin embargo, en 30% de los casos el CA 15-3 fracasa en la valoración de la respuesta al tratamiento⁴⁷. Por tanto, desde el punto de vista práctico, CA 15-3 tiene utilidad limitada en el seguimiento y en la valoración de la eficacia terapéutica del cáncer de mama avanzado.

CALCITONINA

El carcinoma tiroideo medular (CTM) se produce a partir de las células C tiroideas que producen calcitonina. La calcitonina es un marcador sensible y específico de la enfermedad⁵⁷. La sensibilidad de la evaluación de calcitonina basal para predecir CTM antes de la cirugía es de 100%, mientras que la especificidad es de

95%⁵⁸. Además, a menudo se diagnostican recurrencias clínicas en una etapa temprana gracias a los niveles aumentados de calcitonina; sin embargo, la supervivencia tras la recurrencia puede ser de décadas⁵⁹. Como en otros tumores, el pronóstico en esta enfermedad está relacionado con la carga tumoral y la tasa de progresión⁶⁰, con lo que la valoración de estas dos características puede permitir la selección de nuevos tratamientos y la interpretación de la enfermedad estable durante el tratamiento en pacientes con un CTM agresivo⁶¹.

Desde un punto de vista práctico, se recomienda realizar determinaciones repetidas de la concentración de calcitonina en el caso de concentraciones persistentemente anormales tras tiroidectomía total y disección nodal bilateral. Tras decidir la intervención terapéutica más apropiada, en pacientes de bajo riesgo se debe continuar la monitorización de los niveles de calcitonina cada 6 meses. En los pacientes de alto riesgo se deben barajar opciones terapéuticas agresivas (cirugía, radioterapia, radioinmunoterapia)⁶².

ENOLASA NEURONO-ESPECÍFICA

La enolasa neurono-específica (NSE, por sus siglas en inglés) es una enzima presente en las neuronas, tejido neuroendocrino periférico y tumores de la serie celular del sistema APUD (amine precursor uptake and degradation system), dentro de los cuales se incluyen el cáncer de pulmón de células pequeñas y el neuroblastoma. La NSE se expresa en otros tumores, como el melanoma, seminoma, carcinoides y tumores de células de Merkle⁶³.

En el cribado del cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) la determinación de los niveles de NSE tiene una sensibilidad de 42-87% con un valor de corte de 10-15 ng/ml. Según Pinson et al, la sensibilidad y especificidad de NSE en el diagnóstico de este tumor, con un valor de referencia de 12,5 ng/ml, fueron 74 y 83%, respectivamente⁶⁴. Como factor pronóstico, Johnson et al⁶⁵ demostraron, en un análisis multivarianza de

154 pacientes que habían recibido quimioterapia para SCLC, que tanto la NSE como el estado general y la albúmina sérica eran los mejores predictores independientes de supervivencia.

En el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), Zandwijk et al⁶⁶ consideraron que la NSE y LDH eran predictores de respuesta a quimioterapia en un pequeño estudio prospectivo de 42 pacientes con NSCLC avanzado. Las respuestas a quimioterapia fueron más frecuentes en pacientes con una NSE elevada.

En el neuroblastoma, la NSE es un buen marcador y se correlaciona con el estadio del tumor; es particularmente útil en la distinción del estadio IV del estadio (menos agresivo) IVS en niños menores de un año de edad. La NSE no es específica de neuroblastoma y pueden encontrarse niveles aumentados en el tumor de Wilms y en el carcinoma renal. Sin embargo, en estos tumores los niveles suelen ser inferiores a 100 ng/ml, mientras que muchos casos de neuroblastoma cursan con niveles de NSE superiores a 100 ng/ml. La tinción inmunohistoquímica de la médula ósea para NSE puede ser de ayuda en la detección de metástasis en médula ósea y mejorar la eficacia de la clasificación en un estadio u otro⁶³.

La NSE se encuentra aumentada en otros tipos de tumores, como el melanoma, el seminoma, el carcinoma de células renales, tumor de células de Merkel, tumores carcinoides, disgerminomas y teratomas inmaduros, algunos casos de feocromocitoma maligno y tumores pancreáticos indiferenciados de células pequeñas⁶³.

En resumen, la NSE ha demostrado ser un buen marcador en varios tipos de tumores, principalmente el cáncer de pulmón de células pequeñas y el neuroblastoma. Su mayor utilidad reside, quizás, en el seguimiento clínico de los pacientes.

BETA-2 MICROGLOBULINA

La beta-2 microglobulina (B2M) es un polipéptido de bajo peso molecular que forma parte del complejo

mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I y puede encontrarse en la membrana de casi todas las células nucleadas⁶⁷. Debido a ello y a la similitud de su secuencia de aminoácidos con la región constante de las inmunoglobulinas, se cree que esta proteína desempeña un papel importante en la función inmune⁶⁸.

La B2M se filtra prácticamente en exclusiva en el glomérulo renal y se reabsorbe casi en su totalidad en las células de los túbulos proximales en condiciones fisiológicas⁶⁹.

La fuente principal de B2M en el suero y otros fluidos corporales es la renovación de la membrana celular⁶⁷. Por tanto, los niveles séricos de B2M reflejan la función renal y la renovación celular, lo que se asocia a masa tumoral y tasa de crecimiento⁶⁹.

Se ha demostrado que los niveles elevados de B2M son indicativos de una escasa supervivencia en varias patologías malignas hematológicas, como el mieloma múltiple, los linfomas de grado bajo, linfomas de células grandes, linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo, leucemia linfocítica crónica y síndromes mielodisplásicos⁶⁹.

Los valores séricos de B2M reflejan el grado de activación del sistema inmune. Esta proteína puede ser utilizada como marcador en diferentes enfermedades, como infecciones virales, procesos inflamatorios o los ya citados procesos tumorales.

Sin embargo, y debido a que la B2M se reabsorbe y cataboliza en el riñón, su cuantificación en la orina es un fiel índice de daño tubular proximal; ésta es su primera y más conocida aplicación clínica.

RECEPTORES HORMONALES

El cáncer de mama representa una enfermedad heterogénea en la que se utilizan marcadores específicos para predecir la respuesta al tratamiento y clasificar a los pacientes en diferentes grupos según su pronóstico cuando se combinan estos marcadores con la información relacionada con el tamaño tumoral, grado, afectación ganglionar... Los marcadores utilizados con

estos fines en las muestras de biopsia son el receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2/neu, por sus siglas en inglés).

El receptor de estrógenos es el factor predictor individual más potente en el cáncer de mama. La exposición a los estrógenos es un factor de riesgo fundamental en el cáncer de mama, por lo que este receptor es importante en el proceso de carcinogénesis y en su inhibición mediante la terapia endocrina (directamente utilizando los Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos, o indirectamente bloqueando la conversión de andrógenos a estrógeno utilizando los inhibidores de la aromatasas)⁷⁰.

El receptor de progesterona es un gen regulado por los estrógenos por lo que su expresión puede indicar que el receptor de estrógenos está presente y su cascada de señales está activada. Por tanto, el RP debe, en teoría, ayudar a predecir la respuesta al tratamiento hormonal de una manera más precisa. Los tumores RE+ y/o RP+ tienen un riesgo de mortalidad menor en comparación con los RE- y/o RP-⁷⁰.

El receptor HER-2/neu tiene un papel importante en la diferenciación, adhesión y motilidad celular. Los tumores HER-2+ se asocian con un alto grado, afectación ganglionar y mayor tasa de recurrencia y mortalidad; por tanto, este receptor es indicativo de mal pronóstico. Además, HER-2 es un factor predictor de respuesta a diferentes terapias sistémicas (trastuzumab, quimioterapia con antraciclinas y taxanos)⁷⁰.

Desde el punto de vista práctico, la evaluación de estos receptores ha supuesto una ayuda fundamental en el manejo del cáncer de mama. En la actualidad se han identificado seis subtipos en el cáncer de mama según perfiles de expresión génica de estos receptores. Estos perfiles suponen diferencias significativas en cuanto a supervivencia y respuesta al tratamiento⁷¹. Por tanto, el análisis de la expresión de los receptores hormonales en el cáncer de mama es importante para clasificar a las pacientes en los diferentes subtipos, con vistas a administrar el tratamiento más adecuado.

COMENTARIO

Como hemos visto en esta revisión, el valor con el que cuentan los distintos marcadores tumorales es relativo y orientativo. Salvo raras excepciones, como en el caso de los tumores de estirpe germinal con la AFP y la HCG, los niveles elevados de los marcadores tumorales deben hacernos sospechar una evolución desfavorable de la enfermedad neoplásica que deberá ser confirmada con otras pruebas diagnósticas así como con la sintomatología del paciente, basada en una completa y detallada anamnesis y exploración física de nuestros pacientes, que no deben ser suplidas por pruebas de cribado que no hayan demostrado utilidad para el diagnóstico precoz de la enfermedad neoplásica. Actualmente, en los documentos de consenso disponibles en Atención Primaria no se recomienda el uso de ningún marcador tumoral como prueba aislada de cribado de ninguna neoplasia⁹.

El objetivo de la prevención secundaria es detectar el cáncer antes de que éste se manifieste clínicamente. Tales medidas están encaminadas a intentar mejorar el pronóstico del paciente porque implican un tratamiento precoz de la enfermedad neoplásica. Estos métodos diagnósticos son útiles para detectar precozmente la enfermedad, cuantificar su grado de control y seguimiento y anticipar las recidivas, y son de gran importancia en Salud Pública por el elevado número de pacientes implicados que ven afectada gravemente su calidad de vida con gran repercusión familiar, sanitaria, social y económica. Sin embargo, a la vista de lo demostrado hasta ahora, no está indicado su uso rutinario en el cribado poblacional, aunque sí para el seguimiento y control del tratamiento de alguna de las enfermedades neoplásicas. Por ello, los marcadores tumorales pueden ser una herramienta de gran eficacia si se demuestra su aplicabilidad en Atención Primaria.

En la actualidad se ha demostrado la utilidad del cribado del cáncer de mama, cervix y colorrectal⁹. Dentro del ámbito de la Atención Primaria, accesibles para todos sus profesionales, disponemos de nuevos datos en otras enfermedades tumorales tales

como el cáncer de ovario y pulmón, todavía en estudio. Actualmente, el médico de Atención Primaria tiene acceso a pruebas de cribado suficientemente contrastadas para su realización de manera habitual, tales como la mamografía en el cáncer de mama, la citología de Papanicolaou en el cáncer de cervix, la sangre oculta en heces y/o colonoscopia/sigmoidoscopia en el cáncer colorrectal según su riesgo estratificado, y el tacto rectal junto con el PSA en pacientes sintomáticos para prevenir la aparición del cáncer de próstata.

En cualquier caso, es importante no olvidar la importancia de la prevención primaria para evitar el desarrollo de la enfermedad neoplásica. En este sentido, es fundamental la investigación para determinar las causas del cáncer, también llamados determinantes de riesgo.

Un mayor conocimiento de la biología molecular que origina los distintos tumores permitirá el descubrimiento y aplicación clínica de nuevos marcadores con utilidad en todos los pasos de generación del tumor, desde el cribado al diagnóstico, valoración de la eficacia del tratamiento quirúrgico y/o sistémico y el seguimiento de los pacientes.

El futuro de los marcadores tumorales parece ir ligado al avance de la proteómica y la genómica en las células circulantes periféricas y a su vez también asociado al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas en oncología.

Tabla 1. VALORES SÉRICOS DE REFERENCIA DE LOS MARCADORES ESTUDIADOS

Marcador	Valor sérico de referencia
Antígeno Prostático Específico (PSA)	< 4,0 ng/ml
CA 125	< 35 U/ml
Antígeno Carcinoembrionario (CEA)	2,5-5 ng/ml
Alfafetoproteína (AFP)	< 10 ng/ml
Gonadotropina Coriónica Humana (HCG)	5-10 UI/l
CA 19-9	< 37 U/ml
CA 15-3	< 30 U/ml
Calcitonina	< 10 pg/ml
Enolasa Neuro-Específica	< 10-15 ng/ml
Beta-2 Microglobulina	< 2,5 mg/l

Tabla 2. UTILIDAD CLÍNICA DE LOS MARCADORES ESTUDIADOS

Marcador	Principal tumor asociado	Utilidad clínica
Antígeno Prostático Específico (PSA)	Cáncer de próstata	Cribado Seguimiento Valoración de la efectividad del tratamiento en la enfermedad avanzada
CA 125	Cáncer de ovario	Valoración de respuesta al tratamiento Detección de recurrencia
Antígeno Carcinoembrionario (CEA)	Cáncer colorrectal	Valor orientativo en el cribado Planificación del tratamiento postquirúrgico Monitorización del tratamiento en enfermedad metastásica
Alfafetoproteína (AFP)	Carcinoma hepatocelular Tumores germinales	Cribado Seguimiento Valoración de la eficacia terapéutica
Gonadotropina Coriónica Humana (HCG)	Tumores germinales	Diagnóstico Seguimiento Evaluación de la eficacia del tratamiento en enfermedad metastásica
CA 19-9	Cáncer de páncreas	Diagnóstico Selección de pacientes para resección quirúrgica Pronóstico Evaluación de la respuesta al tratamiento
CA 15-3	Cáncer de mama	Seguimiento Valoración de la eficacia terapéutica en enfermedad avanzada
Calcitonina	Carcinoma tiroideo medular	Detección de recurrencia
Enolasa Neuro-Específica	SCLC	Cribado Valor pronóstico Seguimiento
	NSCLC	Predictor de respuesta a quimioterapia
	Neuroblastoma	Clasificación en un estadio Seguimiento
Beta-2 Microglobulina	Síndromes linfoproliferativos	Pronóstico
Receptores Hormonales	Cáncer de mama	Pronóstico Predicción de la respuesta al tratamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Srinivas PR, Kramer BS, Srivastava S. Trends in biomarker research for cancer detection. *Lancet Oncol* 2001;2:698-704.
2. Srivastava S, Gopal-Srivastava R. Biomarkers in cancer screening: a public health perspective. *J Nutr* 2002;132:2471S-2475S.
3. Nelen V. Epidemiology of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007;175:1-8.
4. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.

BIBLIOGRAFÍA

5. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *Jama* 2000;284:1399-405.
6. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, Fitzsimons NJ, Polascik TJ, Robertson CN, Dahm P, Anscher MS, Mouraviev V, Pappas PA, Albala DM. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. *J Urol* 2007;177:499-503; discussion 503-494.
7. Bensalah K, Lotan Y, Karam JA, Shariat SF. New circulating biomarkers for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:112-20.
8. Shariat SF, Karakiewicz PI. Screening for prostate cancer in 2007: the PSA era and its challenges are not over. *Eur Urol* 2008;53:57-460.
9. Marzo Castillejo M BBB, Ruin Villanueva M, Cierco Peguera P, Moreno Baquerano M. Estrategias de prevención del cáncer. *Aten Primaria* 2007;39:47-66.
10. Teresa Romero G CVV, Jimeno Cargues A. Utilización de marcadores tumorales en Atención Primaria. *Medifam* 2002; 12:13-37.
11. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
12. 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.
13. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, et al Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
14. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Gallina A, Kattan MW, Montorsi F, Huland H, Graefen M. Prostate cancer nomograms: an update. *Eur Urol* 2006;50:914-26; discussion 926.
15. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12.
16. Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988;42:677-80.
17. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21:215-45.
18. Tarro G, Perna A, Esposito C. Early diagnosis of lung cancer by detection of tumor liberated protein. *J Cell Physiol* 2005; 203:1-5.
19. Linkov F, Lisovich A, Yurkovetsky Z, Marrangoni A, Velikokhatnaya L, Nolen B, Winans M, Bigbee W, Siegfried J, Lokshin A, Ferris RL. Early detection of head and neck cancer: development of a novel screening tool using multiplexed immunobead-based biomarker profiling. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:102-7.
20. Chen DX, Schwartz PE, Li XG, Yang Z. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;72:23-7.
21. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, Brady MF, Carmichael J, Eisenhauer EA, Gore M, Grenman S, Hamilton TC, Hansen SW, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:87-92.
22. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Serum tumour marker CA 125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy. *Br J Cancer* 2001;84:1301-7.
23. Carlson K. Screening for ovarian cancer. Uptodate 2007, Disponible en <http://www.uptodate.com>.
24. Chu CS, Rubin SC. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:307-20.
25. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9:67-81.
26. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;47:624-30.
27. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119:837-53.
28. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC, Jr. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-27.
29. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986, 104:66-73.
30. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC, Jr. 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.
31. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718-27.
32. Vallejo J, Torres-Avisbal M, Contreras P, Rodriguez-Linan M, Rebollo A, Gonzalez F, Benitez A, Infante J, Mateo A. CEA, CA 19.9 and CA 195 in patients with colorectal carcinoma. ROC analysis]. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18:281-6.
33. Albrecht T. [HCC screening.]. *Radiologe* 2008;48:33-38.
34. Motawy MS, Szymendera JJ, al-Jazzaf H, Behbehani AE, Foudeh MO, Ebraheem AK, Nasralla MY, Ali MA. Serum AFP, hCG and CEA in the management of patients with testicular, ovarian and extragonadal germ cell tumors. *Int J Biol Markers* 1992;7:80-6.

BIBLIOGRAFÍA

35. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 2003;65:95-101.
36. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S108-112.
37. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-23.
38. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem* 2004;37:549-61.
39. de Bruijn HW, Sleijfer DT, Schraffordt Koops H, Suurmeijer AJ, Marrink J, Ockhuizen T. Significance of human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein, and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in the detection of tumor relapse and partial remission in 126 patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1985;55:829-35.
40. Burry AF, Munn SR, Arnold EP, McRae CU. Trophoblastic metaplasia in urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1986;58:143-6.
41. Wurzel RS, Yamase HT, Nieh PT. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by poorly differentiated transitional cell tumors of the urinary tract. *J Urol* 1987;137:502-4.
42. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Oliver RT, Baithun SI. Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;414:273-7.
43. Louhimo J, Carpelan-Holmstrom M, Alfthan H, Stenman UH, Jarvinen HJ, Haglund C. Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;101:545-8.
44. Kahn CR, Rosen SW, Weintraub BD, Fajans SS, Gorden P. Ectopic production of chorionic gonadotropin and its subunits by islet-cell tumors. A specific marker for malignancy. *N Engl J Med* 1977;297:565-9.
45. Oberg K, Wide L. HCG and HCG subunits as tumour markers in patients with endocrine pancreatic tumours and carcinoids. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;98:256-60.
46. Abney TO, Teran AZ, Mahesh VB, Mullins WB, Greenblatt RB. Fibrocystic breast disease: the significance of beta-human chorionic gonadotropin and other polypeptides in breast cyst fluid. *Fertil Steril* 1988;49:638-43.
47. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, Kemeny N, Locker GY, Menell RG, Somerfield MR. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.
48. Madonia S, Aragona E, Maisano S, Montalbano L, Olivo M, Rossi F, Restivo G, Cottone M. CA 19-9 to rule out pancreatic or biliary cancer among patients with cholestasis: an unsuitable test? *Dig Dis Sci* 2007;52:1125-7.
49. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:266-70.
50. 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.
51. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb J, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.
52. Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 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.
53. Lumachi F, Basso SM. Serum tumor markers in patients with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:921-31.
54. Stenman UH, Heikkinen R. Serum markers for breast cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1991;206:52-9.
55. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
56. Stearns V, Yamauchi H, Hayes DF. Circulating tumor markers in breast cancer: accepted utilities and novel prospects. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:239-59.
57. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, Schlumberger M. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 2003;88:1537-42.
58. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, Fadda G, Baldini A, Carani C, Pontecorvi A, Roti E. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2006;29:427-37.
59. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299-310.
60. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, Dromain C, Lumbroso J, Baudin E, Schlumberger M. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008;158:239-46.
61. Santoro M, Carlomagno F. Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer. *Nat*

BIBLIOGRAFÍA

Clin Pract Endocrinol Metab 2006;2:42-52.

62. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6077-84.

63. Cooper EH. Neuron-specific enolase. Int J Biol Markers 1994;9:205-10.

64. Pinson P, Joos G, Watrion P, Brusselle G, Pauwels R. Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer. Respiration 1997;64:102-7.

65. Johnson PW, Joel SP, Love S, Butcher M, Pandian MR, Squires L, Wrigley PF, Slevin ML. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. Br J Cancer 1993;67:760-6.

66. Van Zandwijk N, Jassem E, Bonfrer JM, Mooi WJ, Van Tinteren H. Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1992;19:37-43.

67. Vassilakopoulos TP, Nadali G, Angelopoulou MK, Siakantaris

MP, Dimopoulou MN, Kontopidou FN, Karkantaris C, Kokoris SI, Kyrtonis MC, Tsafaridis P, et al. The prognostic significance of beta(2)-microglobulin in patients with Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2002;87:701-8; discussion 708.

68. Peterson PA, Cunningham BA, Berggard I, Edelman GM. 2 - Microglobulin--a free immunoglobulin domain. Proc Natl Acad Sci USA 1972;69:1697-1701.

69. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, O'Brien S, Cortes J, Wierda WG, Koller C, Pierce S, Brandt M, Freireich EJ, et al. The prognostic significance of serum beta2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients. Clin Cancer Res 2008;14:721-30.

70. Payne SJ, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer - the present. Histopathology 2008;52:82-90.

71. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:8418-23.