
Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico *Circulating tumour markers of prognostic value*

E. Martínez¹, M. Marcos¹, M.A. Domínguez¹, F. Arias¹, E. Villafranca², M.T. Dueñas³

RESUMEN

La detección y cuantificación de los marcadores tumorales circulantes puede aportar información útil, que contribuye a establecer el diagnóstico, el estadio y el pronóstico de determinados tumores. Su papel fundamental sigue siendo la monitorización de la evolución de la enfermedad y la evaluación de la eficacia del tratamiento. En ocasiones muy limitadas, la determinación de un marcador tumoral circulante puede dirigir la conducta terapéutica.

Palabras clave: Marcadores tumorales. Pronóstico. Detección precoz.

ABSTRACT

The detection and quantification of circulating tumour markers can provide useful information that contributes to establishing the diagnosis, the stage and the prognosis of specific tumours. Its fundamental role continues to be that of monitoring the evolution of the disease and evaluating the efficacy of treatment. On very limited occasions, the determination of a tumour marker can direct therapeutic conduct.

Key words: Tumour markers. Prognosis. Early detection.

ANALES Sis San Navarra 2000; 24 (Supl. 1): 53-61.

1. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona
2. Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
3. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Yagüe. Burgos

Correspondencia:
Enrique Martínez López
Servicio de Oncología
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 PAMPLONA

INTRODUCCIÓN

Los marcadores tumorales (MT) son sustancias biológicas producidas por las células tumorales o liberadas por el huésped, detectadas y cuantificadas en el suero del paciente, por diversas técnicas de laboratorio. Ningún MT disponible alcanza el calificativo de “marcador ideal”, entendiéndose como tal, aquél que demuestre alta sensibilidad y especificidad, fuerte relación entre sus valores y la cantidad de tumor presente y cuya determinación resulte fácil y económica.

La labor fundamental que han desarrollado los MT, ha sido su empleo como herramientas de monitorización del curso de la enfermedad neoplásica. En general, hay presente una relación entre los valores del marcador y la extensión de la enfermedad, lo que confiere a algunos de ellos utilidad en el estadiaje y validez pronóstica^{1,2}. La importancia de los MT puede llegar a ser tan determinante que en ocasiones muy concretas, la elevación de sus valores puede dirigir la conducta terapéutica aun en ausencia de otros indicadores clínicos o radiológicos³.

Los MT pueden sugerir y apoyar la existencia de un cáncer, pero ninguno de ellos puede por sí mismo, en ausencia de

una prueba histológica utilizarse como diagnóstico definitivo. La capacidad de los tumores para producir MT es variable, por tanto no puede excluirse la presencia de un cáncer porque los valores de un MT determinado sean normales. Hay circunstancias excepcionales en las que estas sustancias han demostrado utilidad como métodos de screening⁴.

Los MT habitualmente se agrupan para su clasificación, en antígenos oncofetales, glucoproteínas, enzimas, hormonas, proteínas séricas y marcadores genéticos (Tabla 1). No haremos referencia a este último grupo, que se trata ampliamente en otro trabajo de este suplemento. La lista de sustancias que se han utilizado como MT es larga y las enfermedades neoplásicas en las que se les ha buscado aplicación, con mayor o menor éxito, aparece reflejada en la tabla 2.

En este trabajo sólo nos referiremos a aquellos MT de empleo común, que han demostrado utilidad pronóstica.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)

Es una glucoproteína oncofetal descubierta por Gold y Freedman en 1965, en

Tabla 1. Clasificación de los marcadores tumorales circulantes más utilizados.

Antígenos oncofetales	Antígeno carcinoembrionario (CEA) Alfafetoproteína (AFP) Gonadotropina coriónica humana (HCG)
Glucoproteínas	Antígeno específico de la próstata (PSA) CA-125 CA15-3 CA19.9 CA72.4
Enzimas	Lactato deshidrogenasa (LDH) Enolasa neurooespecífica (NSE) Fosfatasa ácida Fosfatasa alcalina
Hormonas	Serotonina Catecolaminas ACTH ADH
Proteínas séricas	Tiroglobulina Ferritina Inmunoglobulinas Beta-2-microglobulina
Otros	Cobre, zinc, hidroxiprolina

Tabla 2. Relación entre neoplasias más comunes y MT utilizados.

NEOPLASIA	MT
Cáncer de próstata	PSA, FAP
Tumores de células germinales	HCG, AFP, LDH
Cáncer de ovario	CA-125, LDH
Cáncer colorrectal	CEA, CA19.9
Cáncer gástrico	CEA, CA19.9
Cáncer de páncreas	CA19.9
Hepatocarcinoma	AFP
Cáncer de mama	CA 15.3, CEA
Cáncer de pulmón no de célula pequeña	CEA, CA-125
Cáncer de pulmón de célula pequeña	NSE, ACTH, ADH
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina
Mieloma	Inmunoglobulinas, β -2-microglobulina
Linfomas	LDH, β -2-microglobulina
Enfermedad de Hodgkin	Ferritina, cobre, zinc

MT: Marcadores tumorales

pacientes con cáncer de colon. Sin embargo, el CEA no es un marcador específico de tumor, sino más bien un marcador plasmático asociado a tumor. Aparece sobreexpresado particularmente en adenocarcinomas de colon y recto, especialmente en tumores bien diferenciados, pero pueden observarse incrementos de la cifra de CEA en otros tumores como el cáncer de mama, pulmón, páncreas, estómago, vejiga y tiroides, entre otros. Incluso pueden observarse niveles discretamente elevados en ausencia de enfermedades malignas, por ejemplo, en fumadores, pacientes con tuberculosis pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal y en hepatopatías, ya que el CEA plasmático se aclara normalmente a través del hígado.

Las mediciones de CEA se efectúan por radioinmunoanálisis y los niveles pueden variar según la técnica empleada. Los valores normales habitualmente se sitúan en torno a 5 mg/ml.

Este marcador tiene su mayor aplicación en el cáncer de colon y recto. A pesar de las expectativas creadas inicialmente, su baja sensibilidad no le confiere valor como técnica de screening. Los estudios realizados en los años 70 evidenciaron que la tasa de detección de cáncer de colon en pacientes asintomáticos era inferior al 4%, con cifras de falsos positivos inaceptables⁵.

Aprovechando que el 85% de los pacientes con cáncer de colon y recto diseminado presentan elevaciones séricas

de CEA, se ha estudiado su valor como monitor de la eficacia del tratamiento sistémico. Es frecuente observar elevaciones de CEA en pacientes con progresión de la enfermedad durante el tratamiento quimioterápico y descensos acompañando a la mejoría. Sin embargo, todavía no existe evidencia que demuestre que la monitorización de CEA afecte a la supervivencia de esos pacientes, su calidad de vida o el coste de su tratamiento.

El área que mayor interés ha despertado en los últimos años ha sido el uso de CEA en la monitorización de pacientes con cáncer de colon y recto tras resección potencialmente curativa de su tumor primario. La elevación del marcador en este contexto, en pacientes asintomáticos permite detectar la recidiva cinco meses antes de que aparezcan los síntomas. Es sabido que la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas (o pulmonares), en pacientes bien seleccionados puede conseguir la curación en aproximadamente un 25% de ellos y que un porcentaje no despreciable pueden ser detectados a través de la monitorización del CEA⁶. Sin embargo, todavía no se ha demostrado claramente que este procedimiento conduzca a un aumento de la supervivencia con respecto a pacientes cuya recaída se detecta en base a la clínica, aunque el debate sobre este tema está completamente abierto y probablemente pueda aclararse en base a los resultados de estudios randomizados en marcha, que a tal fin existen actualmente. Por el momento *The Ameri-*

can Society of Clinical Oncology recomienda realizar determinaciones postoperatorias de CEA cada dos o tres meses, durante al menos dos años, si se considera al paciente candidato de resección de las metástasis hepáticas que pudieran detectarse⁷.

Un nivel elevado de CEA constituye una indicación para investigar la recaída, pero nunca por sí solo para comenzar tratamiento sistémico. La presencia de cifras normales de CEA preoperatoriamente, no excluye la posibilidad de elevación de las mismas tras la recidiva. Por otra parte, un 30% de las recaídas ocurren con niveles normales de CEA, sobre todo en tumores indiferenciados.

La magnitud de la elevación de CEA en otros tumores epiteliales (carcinoma de mama, pulmón, estómago o páncreas), se relaciona con la extensión de la enfermedad y el pronóstico.

GONADOTROPINA CORIÓNICAHUMANA (HCG)

La HCG es una glucoproteína compuesta por dos subunidades, α y β . Al contrario que la subunidad α , la β es inmunológicamente diferente a otras hormonas como LH, FSH o TSH, otorgándole esta especificidad, su utilidad como MT. Sus concentraciones en suero pueden elevarse en pacientes con tumores de células germinales de origen gonadal y extragonadal y en enfermedad trofoblástica gestacional, pero también en otras neoplasias epiteliales malignas como el carcinoma de mama, pulmón, vejiga y tumores gastrointestinales.

El 20-60% de varones con tumores de células germinales, presentan aumento de HGC en suero. Ocurre invariablemente en el coriocarcinoma y en menor proporción en el carcinoma embrionario y en tumores mixtos con sincitiotrofoblasto.

En un 10-15% de pacientes diagnosticados de seminoma, también existe elevación de HCG en el momento del diagnóstico, sin que ello implique un peor pronóstico con respecto a los que padecen un seminoma no secretor de HCG, cuando se compara estadio por estadio. El incremento de HCG se debe igualmente a la presencia ocasional de células de sincitiotro-

foblasto en el tumor e indica "carga tumoral" y no agresividad biológica. No hay duda sin embargo, del valor predictivo que en esta variedad tumoral tienen las elevaciones tanto de HCG como de LDH⁸.

Muchas publicaciones encuentran una relación inversa entre los valores absolutos de HCG y alfafetoproteína (AFP) y el pronóstico. Recientemente *The International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) identificaba como variables independientes en análisis multivariante los valores de HGC, AFP y LDH (entre otras) y los integraba dentro de las tres categorías pronósticas de los carcinomas de células germinales, con supervivencias libres de progresión a los cinco años de 89,75 y 41% respectivamente. En lo que se refiere a LDH, niveles inferiores a 1.000 ng/ml, entre 1.000 y 10.000 ng/ml o superiores a 10.000 ng/ml, quedan incluidos en las categorías de buen, intermedio y mal pronóstico^{8,9}, delimitando opciones terapéuticas diferentes para cada grupo.

En los tumores de células germinales no seminomatosos, la monitorización seriada de los niveles de HCG y AFP, constituye una parte esencial del seguimiento. Valores persistentemente altos o en progresión implican una recidiva del tumor y la necesidad de comenzar tratamiento, aún en ausencia de signos de enfermedad detectable por métodos clínicos o radiográficos. Estos MT pueden aumentar los 7-10 primeros días después de comenzar la quimioterapia, pero luego descienden habitualmente de forma exponencial, con una vida media de 2-3 días para HCG y 5-7 días para AFP. Diversos investigadores han estudiado el posible uso de una prolongación en el descenso de los MT en suero, con respecto a su vida media esperada, para mejorar la precisión global de los modelos predictivos disponibles. En alguno de esos estudios se identificó retrospectivamente una fuerte relación entre el aclaramiento prolongado de los MT y el fracaso del tratamiento y disminución de la supervivencia, provocando la selección de esos pacientes para tratamiento intensificado¹⁰. Sin embargo, no todos los estudios corroboran esos datos y sigue siendo éste un foco abierto de debate, a la espera de resultados de estudios prospectivos¹¹.

ALFAFETOPROTEÍNA (AFP)

AFP es una proteína sintetizada en el hígado, saco vitelino y tracto gastrointestinal fetales, que se aclara rápidamente de la sangre poco después del nacimiento.

Como MT, es útil en pacientes diagnosticados de tumores de células germinales de origen testicular, extragonadal y ovárico, así como en el hepatocarcinoma. Al igual que HCG, su medición por radioinmunoanálisis es altamente sensible y específica.

En pacientes con tumores de células germinales, la elevación de las cifras séricas de AFP constituye una evidencia absoluta de la presencia de elementos celulares no seminomatosos, detectándose típicamente en pacientes con tumores del seno endodérmico y también con carcinoma embrionario. La presencia simultánea de AFP y HCG elevadas en suero, indica la presencia de poblaciones tumorales diferentes produciendo ambos MT. Un incremento de AFP en un paciente diagnosticado de seminoma, exige que sea contemplado en cuanto a pronóstico y tratamiento como si estuviera presente un tipo celular no seminomatoso.

Su importante valor en el seguimiento y sus implicaciones pronósticas en pacientes con tumores de células germinales, se ajusta a lo comentado previamente en relación con HCG. El IGCCCG incluye valores de AFP de menos de 5.000 ng/ml, 5.000-50.000 ng/ml o más de 50.000 ng/ml, en las categorías de buen, moderado y mal pronóstico con las consecuencias de supervivencia y tratamiento previamente comentados.

En el hepatocarcinoma, AFP se eleva en un 70-80% de los casos. Algunos estudios encuentran mejor supervivencia en aquellos pacientes con niveles de AFP dentro de los límites normales. Los valores elevados se asocian con mayor extensión tumoral.

En poblaciones asiáticas y esquimales, crónicamente infectadas con virus de hepatitis B o C con alto riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, el screening con AFP, puede detectar tumores más precoces susceptibles de tratamiento quirúrgico curativo¹². Este MT tiene interés en el

seguimiento de hepatocarcinoma reseca-dos. Sus niveles disminuyen rápidamente tras el tratamiento y se elevan con la recidiva.

ANTÍGENO ESPECÍFICO DE LA PRÓSTATA (PSA)

Es una proteasa de la familia de las kalicreínas, cuya función fisiológica parece que se relaciona con la fertilidad, lisando el coágulo de semen. Inicialmente se pensó que esta glicoproteína se secretaba exclusivamente por la glándula prostática, sin embargo se ha demostrado que también puede producirse en las glándulas mamarias o salivares, aunque en cantidades muy pequeñas. Los niveles detectables de PSA en el suero se considera que sólo se originan en las células del epitelio columnar de la próstata. La extensa utilización de este MT en el cáncer prostático, tiene una gran relación con esa casi total especificidad de órgano.

Se le ha considerado el MT más valioso descubierto^{13,14}. Ese importante valor de PSA se ha traducido en modificaciones sustanciales en cuanto a: la prevalencia de cáncer de próstata, la mediana de edad en la que el cáncer se diagnostica, la estratificación de los estadios clínicos, la selección de los pacientes para el tratamiento y la monitorización del seguimiento.

PSA asociado al tacto rectal, constituye el binomio diagnóstico de primera línea aceptado para efectuar el screening y detección precoz del cáncer de próstata. Varios estudios de screening reuniendo en total o más de 19.800 varones, han demostrado el incuestionable valor del PSA para detectar cáncer de próstata en un estadio precoz, potencialmente curable. *The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project* ha publicado porcentajes de cánceres clínicamente localizados y patológicamente confinados al órgano, del 92 y 64% respectivamente¹⁵. Consecuentemente la detección de un mayor número de tumores en estadio precoz, ha provocado una significativa migración del estadio en el cáncer de próstata. Existe hoy además evidencia, de que este MT no es suficientemente sensible para detectar los cánceres indolentes, sin significación

clínica descubiertos incidentalmente en la autopsia o en la cistoprostatectomía. Al contrario, los cánceres descubiertos por medio de PSA a pesar de no ser palpables, presentan un volumen suficiente como para ser considerados en el 95% de los casos como importantes clínicamente y en los que el tratamiento es necesario¹⁶.

Sin embargo, PSA no es un marcador perfecto y eso lo demuestra que dos de cada tres pacientes con un nivel de PSA superior a 4 ng/ml, cifra considerada como límite superior de la normalidad, tendrán una biopsia negativa para cáncer de próstata. A ello contribuye el hecho de que PSA no sea un marcador específico de cáncer, y se eleve en situaciones no malignas como la prostatitis aguda, isquemia prostática, retención urinaria aguda y especialmente en la hipertrofia prostática benigna. Además, un tercio de los cánceres de próstata no produce PSA, sobre todo aquellos menos diferenciados. Se ha intentado mejorar la especificidad de este MT en el diagnóstico del carcinoma de próstata, por medio de algunos índices que ayuden a diferenciarlo de situaciones no malignas como la hipertrofia prostática benigna, sobre todo en el rango entre los 4 y los 10 ng/ml. Así por ejemplo, se ha desarrollado el concepto de densidad de PSA, PSA referido a la edad, PSA referido al volumen o porcentaje libre de PSA, aunque su discusión se sale de los objetivos de este trabajo.

PSA parece ser el mejor indicador pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. Un gran número de análisis univariante y multivariante, han demostrado que PSA se asocia tanto con el estadio patológico definitivo tras la prostatectomía, como con la recaída.

A pesar del alto grado de predicción de la evolución que tiene este MT en pacientes tratados quirúrgicamente, no alcanza un grado de perfección suficiente como para fijar un nivel sérico por encima del cual un paciente vaya a sufrir una recidiva segura o por debajo del cual pueda considerarse curado con seguridad. Únicamente sugiere una probabilidad de curación o de estadio patológico. La capacidad de predicción del estadio patológico definiti-

vo mejora cuando el PSA se combina con otros indicadores pronósticos como el índice de Gleason y el estadio clínico. Igualmente la predicción de recidiva aumenta cuando el PSA se asocia, formando nomogramas, al índice de Gleason, nivel de invasión capsular, márgenes quirúrgicos positivos, invasión de vesículas seminales y metástasis en ganglios linfáticos¹⁷.

Los valores de PSA también son útiles para analizar la evolución después del tratamiento y la selección óptima de la terapia. Los niveles séricos vuelven a valores normales cuando el tratamiento tiene éxito, generalmente 2-3 días después de la prostatectomía o hasta 6-12 meses después de la radioterapia. Cuando se mantienen elevados indican la presencia de enfermedad activa y la tasa de incremento del nivel de PSA o el tiempo de duplicación de PSA son indicadores pronósticos con respecto a la progresión metastásica.

El nivel de descenso de los valores de PSA y la velocidad con la que se producen, tras iniciar el tratamiento hormonal, tiene relación con el mantenimiento de las respuestas. La elevación de las cifras de PSA puede anunciar la recidiva hasta 4-5 años antes de que se haga detectable clínicamente.

CA-125

Este antígeno se descubrió en 1981 utilizando anticuerpos monoclonales murinos, desarrollados como respuesta inmunológica a una línea celular de carcinoma de ovario. Muestra valores elevados en un 75 a un 90% de las pacientes con cáncer de ovario y en la actualidad tiene un papel claramente reconocido en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y detección de la recidiva.

El nivel preoperatorio del CA-125 se considera un importante factor pronóstico en el estadio I del cáncer de ovario, habiéndose incluso considerado como el más poderoso indicador pronóstico para la supervivencia en análisis multivariante. En el cáncer de ovario avanzado, el valor preoperatorio del CA-125 no parece tener la misma correlación con la supervivencia, pero el descenso de sus cifras durante los primeros ciclos de la

quimioterapia, sí es un importante predictor de la evolución de las enfermas¹⁸.

La vida media del CA-125 es de cuatro a siete días. Como ocurre con AFP y HCG, cuanto más prolongado resulta su aclaramiento del suero peor es el pronóstico. En concreto, varios estudios relacionan la disminución de la supervivencia con la vida media de CA-125 superior a 20 días.

Este MT se encuentra elevado en el 50% de las pacientes con estadio I y en el 90% con estadio II, lo que ha provocado interés en su uso para la detección precoz del carcinoma de ovario. Cuando se estudia de forma aislada, su especificidad es baja, ya que puede elevarse en otras situaciones malignas (cáncer de pulmón, endometrio, mama, hígado, páncreas, etc.) o benignas (endometriosis, quistes ováricos hemorrágicos, pancreatitis, cirrosis, nefropatías o alteraciones peritoneales). Los resultados mejoran cuando su interpretación se incluye en algoritmos que asocian la edad y la variación de CA-125 a lo largo del tiempo. Los niveles de CA-125 en el cáncer de ovario tienden a incrementarse, mientras que en situaciones benignas se mantienen estables o disminuyen. La utilización de varios MT combinados, también ha mejorado la sensibilidad y especificidad en la detección precoz del carcinoma de ovario. La máxima complementariedad se ha encontrado entre CA-125 y el anticuerpo monoclonal OVX1. En una serie el CA-125 apareció elevado en el 65% de pacientes con estadio I, mientras que el CA-125 y OVX1 aparecían (uno o ambos) elevados en el 87%¹⁹. Su medición preoperatoria en mujeres con una masa pélvica predice el diagnóstico de carcinoma de ovario cuando los valores están elevados. Su elevación, puede preceder a la evidencia clínica de la enfermedad, incluso en varios meses.

El CA-125 puede presentar cifras altas en múltiples neoplasias, pero su papel como MT con valor pronóstico independiente, no es tan evidente como en el carcinoma de ovario. En el adenocarcinoma de endometrio se relaciona con el estadio. En el cáncer de pulmón el incremento de CA-125 se asocia con enfermedad avanzada, habitualmente irreseccable.

CA15-3

Es una glucoproteína de alto peso molecular, posible de encontrar en altos niveles en pacientes con cáncer de mama. Generalmente existe una correlación entre elevación del CA15-3 y la extensión de la enfermedad metastásica, pero raramente se alteran sus valores en pacientes con estadio I ó II. Puede también incrementarse en patologías no malignas de mama, pulmón o hígado. Por lo tanto, no tiene valor como test de screening.

A pesar de su extensa utilización, su aplicación práctica se ha reducido a la monitorización de la evolución de enfermas con carcinoma de mama metastásico, en las que se eleva en un 75-80% y en la detección precoz de la recaída. *The American Society of Clinical Oncology* no recomienda el uso del CA15-3 en el seguimiento del carcinoma de mama²⁰.

CA19.9

Es una glucoproteína mucinosa que aparece elevada con mayor frecuencia en el cáncer de páncreas, cuando la enfermedad está ya avanzada y rara vez es posible la resección quirúrgica. Su sensibilidad es muy escasa en tumores de pequeño tamaño en los que la curación todavía es posible²¹. En los pacientes con cáncer de páncreas reseccable que presentan alteración del CA19.9 y cuyos valores no se normalizan tras la intervención, la supervivencia es inferior.

LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)

Este enzima se encuentra presente en prácticamente todos los tejidos del cuerpo, por lo que puede elevarse en cualquier tumor y en una diversidad de patologías benignas (infarto agudo de miocardio, hepatitis, etc.). A pesar de su inherente baja sensibilidad y especificidad, en determinadas situaciones puede ser un MT de utilidad.

LDH se relaciona fundamentalmente con la "carga tumoral". Se ha considerado de valor pronóstico importante en pacientes con tumores de células germinales, aunque al contrario de lo que ocurre con HCG y AFP, por sí mismo no es suficiente

para iniciar un tratamiento, aunque sí para poner en marcha el estudio en busca de una probable recidiva. En el cáncer de ovario, se eleva particularmente en los carcinomas indiferenciados y sus niveles se relacionan con el estadio tumoral. En el cáncer de pulmón de célula pequeña puede ser útil para seguir la respuesta al tratamiento.

ENOLASA NEURONO ESPECÍFICA (NSE)

Es una isoenzima de la enolasa que se encuentra en el cerebro y los tejidos neuronales. Se ha empleado fundamentalmente en el carcinoma de pulmón de célula pequeña, donde se ha visto correlación entre los valores de este enzima y la extensión de la enfermedad, siendo también útil para la monitorización de la evolución de los pacientes. En el neuroblastoma los valores de NSE se asocian con el estadio y tienen valor pronóstico.

CATECOLAMINAS

Estas sustancias o sus metabolitos el ácido vanilmandélico y homovanílico, pueden estar aumentados en enfermos con feocromocitomas, neuroblastomas y tumores carcinoides. Se relacionan con la extensión de la enfermedad y son útiles para determinar el pronóstico y el seguimiento de estos pacientes.

SEROTONINA

Se produce ectópicamente por los tumores carcinoides y su degradación al ácido 5-hidroxiindolacético, permite su medición en orina. Cuando los niveles de esta sustancia se incrementan en orina indican la presencia de metástasis hepáticas y cuando aumentan por encima de 50 mg en 24 horas, implican un mal pronóstico.

Agradecimientos

El autor agradece a Dña. Susana Silanes Vela su importante ayuda en la elaboración de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. BATES SE. The used and potential of serum markers: New and old. *Drugs* 1989; 38: 9-18.

2. BATES SE, LONGO DL. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol* 1987; 14: 102-138.

3. BOSL GJ, GELLER NL, BAJORIN D. Serum tumor markers and allocation to good -risk and poor risk clinical trials in patients with germ cell tumors. *Cancer* 1991; 67: 1299-1304.

4. KAMOI K, BABAIAJAN J. Advances in the application of prostate-specific antigen in the detection of early-stage prostate cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 140-149.

5. MACDONALD JS. Carcinoembryonic Antigen Screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999; 26: 556-560.

6. NELSON RL. Postoperative evaluation of patients with colorectal cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 488-493.

7. DESCH CE, BENSON AB, SMITH TJ, FLYNN TJ, KRUSE C, LOPRINZI CL et al. Colorectal surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312-1321.

8. International Germ Cell Cancer Colaborative Group; International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.

9. BAJORIN DF, BOSL GJ. The use of serum markers in the prognosis and treatment of germ cell tumors. *PPO Update* 1992; 6: 1-11.

10. BOSL GJ. Prognostic factors for metastatic testicular germ cell tumors: The Memorial Sloan-Kettering cancer model. *Eur Urol* 1993; 23:182-187.

11. BOSL G, MOTZER R. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-253.

12. RIVERA E, ABBRUZZESE JL. Pancreatic, hepatic and biliary carcinomas. En: Pazdur R, editor. *Medical Oncology: a comprehensive review* (2ª edición). Huntington New York: PRR, 1995: 247-261.

13. STANEY TA, YANG N, HAY AR. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-916.

14. ERCOLE CJ, LANGE PH, MATHISEN M. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of prostatic cancer. *J Urol* 1987; 138: 1181-1184.

15. METTLIN C. The American cancer society National patterns of prostate cancer detection and treatment. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 265-272.

16. KAMOI K, BABAIAJAN J. Advances in the application of prostate-specific antigen in

- the detection of early-stage prostate cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 140-149.
17. KATTAN MW, WHEELER TM, SCARDINO PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1499-1507.
18. FRIEDLANDER ML. Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 305-315.
19. ROSENTHAL A, JACOBS I. Ovarian cancer screening. *Semin Oncol* 1998; 25: 315-325.
20. SMITH TJ, DAVIDSON NE, SCHAPIRA DV, GRUNFELD E, MUSS HB, VOGEL VG. American Society of Clinical Oncology. 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 1080-1082.
21. MALESANI A, TOMMASINI MA, BONATO C. Determination of CA 19.9 antigen in serum and pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1987; 92: 60-67.