

## MEDICINA AL DIA

### USO CLINICO DE LOS MARCADORES SEROLOGICOS PARA TUMORES. ACTUALIZACION BIBLIOGRAFICA

\* Dr. Miguel A. Logroño Batlle  
\*\* Dr. Roberto Logroño Di Vanna  
\*\*\* Lic. Nancy A. Martí de Logroño

#### GENERALIDADES

Marcador de tumor es todo compuesto bioquímico cuya detección en el organismo sugiere la existencia de un tumor determinado.<sup>1</sup> Dicho en otras palabras, es un compuesto cuyo hallazgo en concentraciones anormales, en plasma u otros fluidos corporales, indica la presencia de una neoplasia.

Diferentes tipos de tumores pueden producir y liberar al torrente sanguíneo sustancias de naturaleza diversa, tales como: hormonas, enzimas, inmunoglobulinas, receptores hormonales, metabolitos varios y antígenos oncofetales.<sup>2</sup> Esa variedad de productos tumorales constituyen los diversos tipos de marcadores de tumor (ver tabla No.1).

Las células tumorales pueden elaborar sustancias que e tejido normal diferenciado en que la neoplasia se origina es incapaz de producir; tal es el caso de la producción ectópica de las hormonas adrenocorticotropa (ACTH) y vasopresina, entre otras, por el carcinoma anaplásico o a células pequeñas o "en avena" del pulmón. Algunos neoplasmas son capaces de sintetizar sustancias normalmente producidas durante el período embrionario, conocidas como antígenos oncofetales.<sup>1</sup>

Se desconoce la función de los antígenos oncofetales; éstos, en condiciones normales, se encuentran ausentes o en muy bajas concentraciones en el adulto.<sup>2</sup>

Los antígenos oncofetales pueden ser elaborados por células neoplásicas derivadas de tejidos que durante la vida fetal producían ese antígeno, pero la elaboración de las sustancias oncofetales puede ocurrir en neoplasmas de tejidos u órganos no asociados a la producción del antígeno durante el desarrollo fetal. Un ejemplo de lo anterior es la elaboración de alfafetoproteína (AFP) por el carcinoma hepatocelular primario, siendo la AFP producida por los hepatocitos durante la vida fetal; en contraste, la AFP puede también ser producida por neoplasias de pulmón, testículo e intestinos, órganos no necesariamente productores de ese antígeno en el feto.<sup>1-3</sup>

(\*) Jefe Departamento de Patología Hospital Salvador B. Gautier, Instituto Dominicano de Seguros Sociales (IDSS).

(\*\*) Residente de patología del Saint Barnabas Medical Center, de Livingston, Nueva Jersey, E.U.A.

(\*\*\*) Tecnólogo médico, Departamento de Inmunopatología del Saint Barnabas Medical Center, de Livingston, Nueva Jersey, E.U.A.

Tabla No. 1  
TIPOS DE MARCADORES DE TUMOR

A) DERIVADOS TUMORALES:

1. Hormonas	Gonadotropina coriónica Hormona antidiurética Parathormona Factor insulínico Catecolaminas Metabolitos
2. Antígenos oncofetales	Alfafetoproteína Antígeno carcino- embrionario
3. Isoenzimas	Fosfatasa ácida prostática Enolasa específica de neuronas Isoenzima "Regan" ALP Deshidrogenasa láctica
4. Proteínas específicas	Inmunoglobulinas Proteína de Bence Jones Antígeno específico de la próstata Lactoalbúmina alfa Microglobulina beta 2
5. Mucinas y glucoproteínas	CA-125 CA 19-9 CA 15-3
6. Receptores hormonales	Estrógeno y progesterona
7. Sustancias oncogénicas y derivados	src N-myc H-ras
8. Metabolitos	Acido vanililmandélico Acido homovanílico

B) ASOCIADOS A TUMOR (EN RESPUESTA AL  
TUMOR):

- Ferritina
- Complejos inmunes
- Enzimas
  - Deshidrogenasa láctica
  - Deshidrogenasa glutámica
  - Creatina-kinasa (isoenzima  
BB)
- Proteínas reactivas de la fase aguda de la inflamación:
  - Glucoproteína ácida alfa 1
  - Alfa 1 antitripsina
  - Haptoglobina
  - Fibrinógeno
  - Proteína C reactiva

Estos son parámetros de importancia al establecer y comparar la utilidad clínica de los diversos marcadores de tumor.<sup>1,3</sup>

La SENSIBILIDAD de una prueba consiste en su capacidad para identificar casos positivos, mientras que la ESPECIFICIDAD se refiere a la capacidad de identificar casos negativos.<sup>3-4</sup>

VALOR PREDICTIVO POSITIVO consiste en la probabilidad de que niveles elevados o positivos para una prueba determinada anticipen la presencia de enfermedad. Por otra parte, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO es la probabilidad de que valores normales para una prueba anticipen la ausencia de enfermedad.<sup>3</sup>

Un marcador de tumor "ideal" sería aquel que además de tener una gran sensibilidad y especificidad para detectar neoplasia, cumpla una serie de requisitos tales como: que sea producido y liberado por las células tumorales o por otros tejidos en respuesta al tumor, en niveles proporcionales al grado de diferenciación histológica y al tamaño del tumor. Además, la respuesta de la neoplasia al tratamiento debe reflejarse en una disminución de los valores séricos del marcador cuando ocurre ablación del tumor, y en persistencia o aumento de los niveles séricos si existe tumor residual o recurrente.

Más aun, un marcador ideal es aquel capaz de elevar sus niveles en suero incluso cuando hay escasa masa tumoral presente, de manera que tumor residual o recurrente pueda ser detectado en sus estadíos tempranos, aun antes que mediante el uso de procedimientos diagnósticos convencionales.<sup>1</sup> Los marcadores de tumor actualmente disponibles para uso clínico no reúnen la totalidad de los requisitos enumerados.<sup>1</sup>

USO CLINICO DE LOS MARCADORES DE TUMOR

Los marcadores de tumor se utilizan como coadyuvantes a otros medios diagnósticos en la detección y seguimiento de neoplasias malignas. Sin embargo, ninguna de estas pruebas séricas es suficientemente sensible y específica como para ser usada en el rastreo de la población asintomática para detectar cáncer.<sup>1-2,3,5</sup>

El uso más frecuente de los marcadores de tumor es como prueba confirmatoria del diagnóstico de malignidad, conjuntamente con otros procedimientos.<sup>1</sup> Sin embargo, su utilidad es mayor si además de usárseles como pruebas de confirmación diagnóstica, se utilizan para observar la respuesta del tumor al tratamiento. Luego de ablación del neoplasma, debe seguir una reducción en los niveles séricos del marcador; por el contrario, un aumento o persistencia de los valores séricos del mismo denota un bajo efecto terapéutico o recurrencia de la enfermedad.

De manera infrecuente, los marcadores de tumor se utilizan junto a medios de radioinmuno-detección, para localizar neoplasias y determinar su tamaño. Otras veces, son usados en inmunoterapia como anticuerpos conjugados a medicamentos o a radioisótopos<sup>1-2</sup> destinados a localizar

el tumor y ejercer acción terapéutica sobre el mismo.

El desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica, mediante las que preparados de anticuerpos están llamados a identificar, de existir, tumor en biopsias tisulares, ha sido un gran avance en el diagnóstico histopatológico de tumores. La eficacia diagnóstica puede aumentar significativamente al combinar el uso de técnicas de inmunohistoquímica en cortes histopatológicos del tumor, con la determinación de los niveles del marcador correspondiente en suero u otros líquidos corporales.<sup>1,4</sup>

## MÉTODOS DE DETECCIÓN

Debido a que los marcadores de tumor se encuentran en suero en muy bajas concentraciones y que sus funciones y propiedades químicas no están muy bien definidas, se requieren técnicas muy sensibles para su identificación y cuantificación, tales como el radioinmunoensayo y el inmunoensayo enzimático.

El uso de inmunoensayos puede conllevar algunos problemas: los anticuerpos policlonales hacen reacción cruzada con varios antígenos debido a baja especificidad; también, los reactivos exhiben poca reproducibilidad (variación en resultados de lote a lote), y los anticuerpos pueden variar su nivel de especificidad para tumores, dependiendo de la casa comercial que los produce.<sup>2</sup>

Los mayores esfuerzos están dirigidos a mejorar tanto la sensibilidad como la especificidad de los marcadores de tumor. Un adelanto fundamental en la elaboración de estos marcadores ha sido el desarrollo de anticuerpos monoclonales, cuyo uso minimiza los inconvenientes anteriormente citados.<sup>2</sup>

Los reactivos monoclonales tienen, individualmente, mayor sensibilidad y especificidad para tumores que los policlonales, ya que los primeros reaccionan únicamente con un determinante antigénico, evitando así los inconvenientes de antigenicidad múltiple que ocurren al usar reactivos policlonales.

La tendencia actual es reemplazar los reactivos policlonales por monoclonales. A pesar de sus múltiples beneficios, las pruebas de inmunoensayo monoclonales tampoco deben ser usadas en el rastreo de tumores en la población asintomática (en ausencia de factores de riesgo), debido a que sus determinantes antigénicos no son específicos para ningún tumor en particular.<sup>2</sup>

## MARCADORES DE TUMOR DE UTILIDAD CLÍNICA

En sólo unos pocos neoplasmas se determinan los niveles séricos de los marcadores de tumor como parte del seguimiento clínico de rutina de la neoplasia o como guía para sugerir decisiones terapéuticas.

### 1. ALFAFETOPROTEINA (AFP):

Es una glucoproteína de cadena simple, de peso mole-

cular 70,000, y es la más abundante proteína plasmática en el feto.

La AFP es elaborada en el saco vitelino, sistema gastrointestinal e hígado del feto. Luego del nacimiento, los niveles séricos declinan hasta alcanzar los valores de adulto, de 1 a 25 ng/ml, al primer año de edad.<sup>1</sup>

Elevaciones significativas de la AFP (mayores de 40 ng/ml) ocurren en aproximadamente dos tercios de los pacientes con carcinoma hepatocelular primario y algunos tumores a células germinales (teratoma, carcinoma embrionario) de las gónadas.<sup>1,6</sup> El colangiocarcinoma, o cáncer de las vías biliares, no se asocia a incremento de la AFP sérica; sin embargo ese marcador se eleva en 25% de pacientes con otros tumores malignos, tales como: carcinoma de pulmón, de páncreas y de tracto gastrointestinal.

Enfermedades no neoplásicas del hígado, como la cirrosis y la hepatitis, pueden también cursar con elevación sérica de los niveles de AFP.<sup>1,6</sup>

Después de resección quirúrgica de hepatocarcinoma o de tratamiento de tumores a células germinales, de testículo u ovario, debe ocurrir una rápida caída de los valores séricos de AFP. Contrariamente, niveles séricos persistentemente elevados o en aumento, luego de tratamiento a esos tumores, son indicativos de enfermedad residual o recurrente.<sup>1-3,6</sup>

### 2. ANTIGENO CARCINOEMBRIONICO (ACE):

Es una glucoproteína de peso molecular 200,000, que se halla en tejidos embrionarios: tracto gastrointestinal, páncreas e hígado, durante los primeros dos trimestres de gestación. La presencia de este antígeno oncofetal ha sido demostrada también en la mucosa colónica normal del adulto.<sup>1</sup>

Elevación en suero de este antígeno se asocia a varias neoplasias malignas, incluyendo: cáncer de hígado, pulmón, mama, páncreas y colon. Parece existir una correlación entre los niveles séricos preoperatorios del ACE y el estadio clínico de la neoplasia.<sup>1</sup>

El antígeno carcinoembrionario es elaborado por los carcinomas de colon histológicamente bien diferenciados, mas no por los de pobre diferenciación. En pacientes colectomizados por cáncer de colon productor del antígeno, la persistencia de niveles elevados en el postquirúrgico, por seis semanas, sugiere enfermedad residual.<sup>1-3</sup> Recurrencia de la neoplasia es sugerida por niveles séricos en aumento durante el postquirúrgico.

Este antígeno oncofetal puede también elevarse cuando hay procesos inflamatorios, tales como enfermedad inflamatoria del colon (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn's), inflamación de hígado, riñón o pulmón, enfermedades autoinmunes o "del colágeno", y hasta en fumadores empedernidos. Sin embargo, la elevación del antígeno carcinoembrionario sérico es mínima (menor de 10ng/ml) en enfermedades benignas. Además, pólipos adenomatosos de colon y recto se asocian, en un 25% de los casos, a aumento del

antígeno en suero.

Es importante señalar que existe, también, un buen nivel de correlación entre el estadio clínico del carcinoma de mama y los niveles del ACE en sangre. Luego de resección quirúrgica y quimioterapia del neoplasma, el seguimiento seriado de los valores séricos de este antígeno constituye un valioso indicador del éxito de la terapia o, por el contrario, de recurrencia del tumor.<sup>1,3</sup>

Como también ocurre con otros inmunoensayos, los inconvenientes al usar el antígeno carcinoembrionario son primariamente debidos al uso de anticuerpos policlonales, por su antigenicidad múltiple y baja especificidad. Estos contratiempos se evitan al utilizar reactivos monoclonales para ACE, ya disponibles en el mercado de estos productos.<sup>2</sup>

### 3. GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (GCH):

Es una hormona glucoproteica de peso molecular 45,000, que es producida por las células del sincitiotrofo- blasto de la placenta, durante la gestación normal; la detección de esta hormona es la base de las pruebas de embarazo rutinarias, en orina o en suero. La hormona puede encontrarse en suero tan temprano como a los cinco días de la fecundación, alcanzándose el pico de su producción de las ocho a diez semanas.<sup>1</sup>

La GCH se aproxima mucho a la definición de marcador "ideal", ya que reúne la mayoría de los criterios o requisitos de marcador ideal, anteriormente enunciados.<sup>1</sup>

Debido a la semejanza estructural de la gonadotropina coriónica con otras hormonas elaboradas en la adenohipófisis, tales como las hormonas tirotrópica, folículo-estimulante y la luteinizante, reacciones cruzadas pueden ocurrir al tratar de detectar la GCH. Este inconveniente fue superado al desarrollar anticuerpos dirigidos directamente a las subunidades beta de la gonadotropina coriónica, los que son específicos para esa hormona en suero.

La GCH es elaborada por todos los tumores que contienen sincitiotrofo- blasto, por lo que la detección de sus niveles en suero se recomienda para la confirmación diagnóstica de coriocarcinoma de las gónadas, así como también para estimar el tamaño del neoplasma y su respuesta a la terapia.

La gonadotropina coriónica es también de gran valor en el seguimiento de pacientes con mola hidatiforme, para identificar posible degeneración maligna. Los valores séricos de este marcador caen rápidamente luego de evacuación de un embarazo molar; niveles persistentemente elevados o en aumento luego de tratamiento, son indicativos de enfermedad residual o recurrente.<sup>1,3</sup>

Finalmente, es bueno señalar que la gonadotropina coriónica puede también ser elaborada por otros tumores, tales como el carcinoma de pulmón, tracto gastrointestinal y de ovario, así como también por melanoma y desórdenes linfoproliferativos.<sup>1</sup>

### 4. CALCITONINA:

Es una hormona elaborada por las células parafoliculares "C" del tiroides, cuya función es la de disminuir los niveles séricos de calcio, a través de un mecanismo de inhibición de la resorción ósea por los osteoclastos.<sup>7</sup>

La calcitonina es producida por un 80 a 90%<sup>7</sup> de los casos de carcinoma medular de tiroides, encontrándose elevados los valores séricos de la hormona en esos pacientes.<sup>7-12</sup>

En las formas de presentación clínica familiar del carcinoma medular del tiroides, asociadas a los llamados "MEN" o síndromes de múltiples neoplasias endocrinas, la determinación de los valores séricos de calcitonina es una prueba muy sensible para la detección de esta neoplasia en sus estadios tempranos, cuando aún no es posible su identificación ni por palpación ni mediante radioisótopos.<sup>1,7,9-10,12</sup>

### 5. FOSFATASA ACIDA PROSTATICA (FAP):

La isoenzima prostática de la fosfatasa ácida se encuentra en suero y semen de individuos normales en concentraciones bajas, de hasta 5ng/ml.

Los niveles séricos de esta enzima se elevan significativamente en 24 a 71%<sup>1</sup> de los pacientes con carcinoma infiltrante de la próstata con extensión extracapsular; sin embargo, en los estadios tempranos de esta malignidad los valores de la enzima en suero suelen permanecer dentro del rango de normalidad.

Los niveles serológicos de la fosfatasa ácida exhiben un grado directo de correlación con el cáncer de la próstata que ha hecho ya metástasis. Por otra parte, esta enzima prostática no es un indicador suficientemente sensible para evaluar la respuesta del tumor al tratamiento, ya que en sólo un 50% de los casos, la reducción de la masa tumoral prostática se acompaña de una disminución de los niveles séricos de la enzima. También, en un pequeño porcentaje de los carcinomas de la próstata, los valores séricos de la fosfatasa ácida no se elevan en la medida que la neoplasia aumenta su grado de infiltración o de metástasis.<sup>1</sup>

### 6. ANTIGENO ESPECIFICO DE LA PROSTATA (AEP):

Este marcador serológico de tumor fue recientemente aprobado para su uso en el seguimiento de pacientes con carcinoma de la próstata.<sup>1,5</sup> El antígeno es una glucoproteína de peso molecular 24,000 que se encuentra normalmente en el citoplasma de las células acinares y de los conductos de la glándula prostática, así como también, en mayor concentración, en el licor prostático.

Los niveles séricos normales para este antígeno son inferiores a 4ng/ml. El antígeno específico de la próstata se eleva en sangre de pacientes afectados por cáncer de

la próstata o por hiperplasia benigna de esa glándula. No obstante, el antígeno no ha sido identificado en ningún otro tejido normal o neoplásico que no sea la próstata,<sup>1</sup> lo que le confiere su nombre.

El antígeno específico de la próstata es más sensible para el seguimiento de carcinoma prostático que la fosfatasa ácida prostática, pero a la vez es menos específico que esta última, ya que también el antígeno se eleva en suero de pacientes con hiperplasia benigna de la próstata. Dicho en otras palabras, el antígeno específico de la próstata es específico para tejido prostático, pero no para neoplasia de esa glándula.<sup>1,5</sup>

De todas maneras, la determinación de los valores séricos del antígeno prostático es una prueba importante en la evaluación del pronóstico de pacientes con estadíos clínicos B a D de cáncer infiltrante de la próstata, en que los niveles del antígeno se elevan a más del doble de lo normal. Sin embargo, en estadíos tempranos (A) del tumor o en hiperplasia de la glándula, la elevación sérica del antígeno prostático es muy leve (promedio 4.8 ng/ml).

Es importante señalar que la toma de muestra de sangre para determinar los valores del antígeno prostático debe hacerse previo al examen rectal-digital de la glándula prostática, puesto que el masaje de la próstata puede estimular liberación súbita del antígeno al torrente sanguíneo, exagerando su valor real.

Aunque se considera que el antígeno específico de la próstata es más adecuado que la fosfatasa ácida para evaluar los resultados del tratamiento al cáncer de la próstata, algunos autores<sup>1</sup> sugieren el uso combinado de ambos marcadores al considerar que aumenta así la sensibilidad para la detección de neoplasia residual o recurrente.

#### 7. CA-125:

Es una glucoproteína de elevado peso molecular que normalmente se expresa, durante el desarrollo embrionario, en el epitelio celómico: trompas de falopio, endometrio, ovarios e, incluso, en epitelio respiratorio y en mesotelios.<sup>3-5</sup>

El CA-125 es el marcador de tumor más importante en la evaluación de pacientes con carcinoma de ovario, aunque no es específico para ese tumor y sus valores pueden elevarse en otras enfermedades.<sup>1,3,5</sup> Curiosamente, este antígeno no se encuentra en el tejido ovárico normal del adulto.<sup>1</sup>

El límite superior de normalidad para el CA-125 plasmático es de 35 U/ml.<sup>3,5</sup> Sus valores pueden aumentar durante la menstruación y el embarazo, aunque también en procesos inflamatorios de la pelvis, endometriosis, cirrosis hepática y pericarditis.<sup>1,3</sup> Además del cáncer del ovario, el antígeno se eleva en suero de pacientes con carcinoma de páncreas, pulmón y de glándula mamaria.<sup>3</sup>

Las mayores elevaciones en suero de este marcador son las que ocurren con el carcinoma de ovario, aumentando los niveles séricos del antígeno en un 75 a 80% de los ca-

sos.<sup>1,3,5</sup> Característicamente, el CA-125 se eleva en suero de la mayoría de los pacientes con carcinoma seroso del ovario, pero solamente en muy pocos carcinomas mucinosos de ese órgano.<sup>3-4</sup>

Los niveles séricos de CA-125 no varían con el grado de diferenciación histológica del cáncer de ovario, pero sus valores muestran una relación directa con el tamaño del tumor y sus recurrencias.<sup>1,3,5</sup>

La determinación de CA-125 en suero se recomienda en toda mujer postmenopáusica con masa pélvica palpable, como parte de la evaluación preoperatoria. La prueba es también de gran ayuda para estimar la respuesta del tumor a quimioterapia y es indicada antes de proceder a laparotomía exploradora cuando se sospecha cáncer de ovario. Valores séricos elevados del antígeno en el postquirúrgico son altamente sugestivos de tumor residual, pero niveles bajos del marcador no descartan recurrencia de la neoplasia.<sup>3,5</sup>

Por su alta sensibilidad y especificidad para cáncer de ovario, el CA-125 ha reemplazado en gran medida, el uso del antígeno carcinoembrionario en el seguimiento de esta neoplasia; sin embargo, algunos autores<sup>1</sup> sugieren el uso combinado de ambos marcadores para así incrementar el grado de detección de posible carcinoma ovárico residual o recurrente.

#### 8. CA 19-9:

Este glucolípido es un marcador serológico de tumor que aún no ha sido aprobado para ser usado en pacientes, aunque según algunos<sup>1,3,5</sup> promete ser una opción de primera línea en el seguimiento y confirmación diagnóstica del carcinoma de páncreas. Esta neoplasia es muy difícil de detectar en sus estadíos tempranos y en 50% de los casos ya cursa con metástasis al momento de su diagnóstico clínico.

Diferentes estudios han reportado elevación sérica de CA 19-9 en 74 a 96% de los casos de cáncer pancreático,<sup>3</sup> siendo el rango de normalidad de este antígeno en suero de hasta 37 U/ml.

Este marcador puede elevarse en suero de pacientes con pancreatitis aguda o crónica, en causas benignas de ictericia y enfermedad inflamatoria de colon (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn's). El CA 19-9 también aumenta en otros tumores malignos, tales como carcinoma recto-colónico, gástrico y hepatobiliar.<sup>3</sup>

Característicamente, niveles séricos de CA 19-9 inferiores de 75 U/ml ocurren en procesos inflamatorios y situaciones benignas. En neoplasias malignas y, sobre todo, en cáncer del páncreas, ocurren las elevaciones séricas mayores de ese antígeno, las que pueden sobrepasar los 1,000 U/ml, en casos no resecables del carcinoma pancreático.<sup>3</sup>

Los valores séricos de CA 19-9 en el postquirúrgico parecen tener un valor pronóstico significativo, según la mayoría de los autores,<sup>3</sup> sin embargo, un estudio reciente<sup>13</sup> reportó que la determinación sérica de este antígeno es de muy poca ayuda en el diagnóstico temprano del carcinoma

de páncreas debido al elevado porcentaje de aumentos falso-positivos en suero de pacientes con enfermedades hepatobiliares benignas.

Los reactivos monoclonales de CA 19-9 son dos veces más sensibles y ligeramente más específicos para cáncer de páncreas que el antígeno carcinoembrionario, también usado en el seguimiento de esta neoplasia maligna.<sup>3</sup>

#### 9. CA 15-3:

Es una glucoproteína de elevado peso molecular (300,000 a 450,000 daltons) que se expresa normalmente en el epitelio diferenciado de la glándula mamaria.

Su uso como marcador serológico de tumor tampoco ha sido aprobado, aunque parece ser más sensible que el antígeno carcinoembrionario en el seguimiento de pacientes con carcinoma de mama, para evaluar la respuesta al tratamiento.<sup>3</sup>

Igual que los demás marcadores de tumor, el CA 15-3 no debe usarse para rastrear población asintomática, en busca de cáncer de la mama. El antígeno parece elevarse ligeramente en afecciones benignas de la mama y del hígado.

Las mayores elevaciones séricas de este marcador ocurren en cáncer de la mama, aunque también en carcinoma gástrico, de pulmón, ovarios y de sistema hepatobiliar.<sup>3</sup>

#### CONCLUSION

La lista de sustancias asociadas a tumor es inmensa y crece en la medida en que se desarrollan y perfeccionan nuevas técnicas de detección inmunológica.

Sin embargo, en este trabajo nos hemos limitado a revisar, de manera resumida, los marcadores serológicos de tumor que consideramos de mayor utilidad y aplicación clínica en la confirmación diagnóstica y el seguimiento de algunos neoplasmas.

#### BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. "Tumor markers in cancer diagnosis and prognosis". M.A. Virji, MD; D.W. Mercer, MD; R.B. Herberman, Ca-A-Cancer Journal for Clinicians (American Cancer Society). Vol.38, No.2. Marzo-abril 1988.
2. "Tumor markers in the diagnosis and management of cancer". J.T. Wu, PhD and J.A. Knight, MD. MLP/ Medical Laboratory Products. Agosto 1988.
3. "Serum Tumor Markers". Parte I: "CA-125 in the management of Ovarian Cancer". Parte II: "CA 19-9 a new marker for pancreatic cancer". Parte III: "CA 15-3: Breast cancer marker". By Louis M. Weiner, MD (from Fox Chase Cancer Center and Temple University Medical Center, Filadelfia). Publicado por: Meniscus Educational Institute, Filadelfia, E.U.A. 1988.
4. "Tumor markers for ovarian cancer. A comparative immunohistochemical and immunocytochemical study of two commercial monoclonal antibodies (OV632 y OC125)". I.A. Kollman, MD; Marius NAP, MD, PhD; J. Van Steenis, MD; G.J. Fleuren, MD, PhD. American Journal of Clinical Pathology. Vol.90, No.4. Octubre 1988.
5. "New Serum Tumor Markers for Cancer". George Klee, MD. CAP Today (publicado por el College of American Pathologists). Octubre 1988.
6. "Determinación de Alfa-fetoproteína sérica en pacientes con diversas hepatopatías". Por doctores A. Brea, M.A. Logroño, R. Logroño, F. Escovar y M. Polanco. Revista Científica de la Agrupación Médica del Instituto Dominicano de Seguros Sociales (IDSS). Vol. VI, No.2. Abril-junio 1983.
7. "Diagnóstico clínico e histopatológico del carcinoma medular de tiroides. Revisión de la literatura reciente". Por doctores: M.A. Logroño y R. Logroño. Acta Médica Dominicana. Vol.10, No.2. Marzo-abril, 1988.
8. "Immunoreactive calcitonin in amyloid fibrils of medullary carcinoma of the thyroid". M. Butler, MD; S. Khan, BS, MB. Laboratory Medicine. Vol.110. Julio 1986.
9. "Medullary carcinoma of the thyroid. An immunocytochemical and histochemical study of 25 cases using eight separate markers". K. Sikri, PhD, et al. Cancer 56: 2481-2491. 1985.
10. "Advances in the Diagnosis and Treatment of Medullary thyroid carcinoma". M. Brunt, MD; S. Wells, MD. Surgical Clinics of North America. Vol.67, No.2. Abril, 1987.
11. "Ultrasound diagnosis of C-cell carcinoma of the thyroid". W. Schwark, MD; R. Grun, MD; R. Wahl, MD. Cancer 55: 624-630. 1985.
12. "Disseminated calcitonin-poor medullary thyroid carcinoma in a patient with calcitonin-rich primary tumor". J. Ruppert, BA; J. Eggleston, MD; A. DeBustos, MD; S. Baylin, MD. American Journal of Surgical Pathology 10 (7): 513-518. 1986.
13. "CA 19-9 Antigen as an early marker for pancreatic cancer". Frebourg, MD et al. Journal Report. Clinical Chemistry News, Vol.15, No.2. Febrero, 1989.