

## Marcadores Tumoraes

Ignacio Hermida Lazcano<sup>a</sup>, Elias Sánchez Tejero<sup>b</sup>, Cristina Nerín Sánchez<sup>c</sup>,  
Rubén Cordero Bernabé<sup>d</sup>, Isaac Mora Escudero<sup>e</sup>, Juana Pinar Sánchez<sup>f</sup>.

<sup>a</sup> Médico Adjunto de Medicina Interna. Responsable de la Unidad de Continuidad Asistencial Primaria-Interna (UCAPI). Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete.

<sup>b</sup> Médico Adjunto de Medicina Interna. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete.

<sup>c</sup> Médico Adjunto de Medicina Interna. Unidad de Medicina Paliativa. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete.

<sup>d</sup> Médico Adjunto de Medicina Interna. Hospital de Hellín.

<sup>e</sup> Médico Adjunto de Medicina Interna. Hospital de Villarrobledo.

<sup>f</sup> Médico Residente de Medicina Interna. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete.

Correspondencia:  
Ignacio Hermida Lazcano.  
Servicio de Medicina Interna,  
Complejo Hospitalario y  
Universitario de Albacete.  
Albacete.

Correo electrónico:  
ignacioh@sescam.jccm.es.

Recibido el 30 de diciembre de 2015.

Aceptado para su publicación el 21 de enero de 2016.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



## RESUMEN

Los marcadores tumorales son moléculas (generalmente glucoproteínas), que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio tumor. Estas moléculas, cuya concentración sérica también depende de la variabilidad biológica del paciente, son detectables en diferentes fluidos biológicos. La utilidad de los marcadores tumorales viene determinada por la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos. No existe un marcador tumoral 100% sensible y específico. Un marcador tumoral con una alta sensibilidad sería aquél que se encuentra elevado en la mayoría de los pacientes que presentan una determinada neoplasia, mientras que la especificidad vendría dada por aquellos pacientes con niveles normales del marcador tumoral que no presentan ningún tipo de neoplasia. Así, los marcadores con altos valores de sensibilidad y especificidad permitirían detectar a los pacientes que padecen cáncer y diferenciarlos de individuos sanos o de pacientes que presenten patologías benignas.

Podemos decir que, en general, debido a la falta de una elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, los marcadores tumorales no sirven para la detección temprana de las neoplasias, pero sí ayudan a la confirmación de un diagnóstico ya establecido por métodos más sensibles. La mayoría de ellos tienen además un valor pronóstico en el momento del diagnóstico, ya que su concentración se relaciona con el tamaño tumoral. Su verdadero valor clínico reside, sin embargo, en el seguimiento de los pacientes, tanto para detectar una recidiva temprana, como para evaluar la efectividad del tratamiento instaurado.

Nos proponemos en esta revisión hacer un repaso de los marcadores tumorales más utilizados en nuestra práctica clínica y de algunas recomendaciones que se han consensuado sobre la indicación de determinación de los mismos en diversos tumores.

**PALABRAS CLAVE:** Marcadores Biológicos de Tumor. Cáncer. Diagnóstico. Screening poblacional.

## ABSTRACT

## Tumor markers

Tumor markers are molecules (usually glycoproteins), the levels of which may be elevated in the presence of a cancer, either as a host's reaction to the tumor or as a product of the tumor itself. These molecules, whose serum concentration also depends on the biological variability of the patient, are detectable in different biological fluids. The usefulness of tumor markers is determined by the sensitivity and specificity of each of them. There is no tumor marker which is 100% sensitive and specific. A tumor marker with a high sensitivity would be the one that is elevated in the majority of patients who present certain neoplasm, whereas specificity would be determined by those patients with normal levels of the tumor marker who do not present any type of neoplasm. Thus, markers with high levels of sensitivity and specificity would allow for the detection of patients with cancer, and for their differentiation from healthy individuals or from patients with benign pathologies.

We can say that, in general, due to the lack of high diagnostic sensitivity and specificity, tumor markers are not helpful for an early detection of neoplasms, but they do help to confirm a diagnosis already established by more sensitive methods. Most markers also have a prognostic value at the time of diagnosis, since their concentration is related to tumor size. However, their true clinical value lies in patient monitoring, both for detecting early recurrence and for evaluating the effectiveness of the established treatment.

Our aim is to review the tumor markers most commonly used in our clinical practice, as well as some agreed recommendations on the indication of their determination in various tumors.

**KEY WORDS:** Tumor Markers, Biological. Cancer. Diagnosis. Screening.

## INTRODUCCIÓN

Los marcadores tumorales (MT) son sustancias producidas por las células cancerígenas, o bien por otras células del cuerpo en respuesta a la presencia de un cáncer o en ciertas situaciones y patologías benignas. La mayoría de los MT son producidos tanto por células normales como por células tumorales, aunque se producen en niveles mucho más altos cuando hay un cáncer. Estas sustancias pueden encontrarse en sangre, orina y líquido ascítico o pleural entre otros, en los pacientes con cáncer. La mayor parte de ellos son proteínas. Aunque existen muchos MT de uso clínico, nos referiremos aquí a los más conocidos y más utilizados en nuestro medio.

El uso de los MT tiene algunas limitaciones: por un lado, la mayoría de los marcadores no son específicos de un tipo de tumor; en segundo lugar, no todos los pacientes con un mismo tipo de cáncer muestran un nivel elevado de un determinado marcador asociado a ese tumor. Por último, hay algunas situaciones no cancerosas en las que puede estar elevado alguno de los marcadores tumorales conocidos.

Desde hace ya tiempo se ha debatido mucho en la literatura sobre las indicaciones y las implicaciones que conlleva la determinación sistemática de los MT en diversas situaciones clínicas: pacientes con antecedentes familiares de patología tumoral, cribado poblacional de ciertos cánceres prevalentes a partir de una determinada edad o pacientes con procesos clínicos que conocemos habitualmente como síndrome constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso). Pero, a pesar de todo lo investigado y publicado al respecto, el debate todavía no está cerrado y no han podido elaborarse guías clínicas que recojan las indicaciones de uso de los MT, salvo de algunos en determinados tipos de tumores.

Nos proponemos en esta revisión hacer un repaso de los marcadores utilizados en nuestra práctica clínica y de algunas recomendaciones que se han consensado para determinados tumores. Revisando la literatura de los últimos 25 años, sorprende ver que, a pesar de todo lo que se ha estudiado al respecto, las principales recomendaciones no han variado. Como en tantos otros aspectos de la medicina, no existe una receta mágica y habrá que individualizar en cada caso, sin olvidar que, si bien pueden ayudar en la detección, diagnóstico y manejo de algunos tipos de tumores, nunca pueden

por sí solos diagnosticar un cáncer; se precisará siempre de la realización de pruebas radiológicas endoscópicas y biopsias.

El hecho de considerar las limitaciones que debe tener la solicitud indiscriminada y sistemática de las determinaciones de los marcadores tumorales es crucial, no solo por las implicaciones económicas, sino porque, por un lado, puede hacer que aumenten la ansiedad y preocupación de los pacientes y, por otro, la realización de pruebas complementarias innecesarias puede llevar consigo mayor gasto, algunos efectos secundarios importantes y retrasos en diagnósticos y tratamientos correctos.

## DEFINICIÓN

Un MT es toda aquella sustancia producida por las células tumorales o por el propio organismo en respuesta al tumor, cuya presencia puede ser detectada en el suero o en otros líquidos biológicos y que refleja el crecimiento o actividad tumoral y que permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno<sup>1,2</sup>. Los MT se comportan, por tanto, como indicadores o señales a distancia de la presencia de una neoplasia. Lamentablemente, estos marcadores no son específicos de las neoplasias, y pueden encontrarse concentraciones apreciables en un gran número de situaciones fisiológicas o patológicas no tumorales. Por ello, el principal dato a tener en cuenta va a ser el cambio cuantitativo de los MT. La señal de alarma aparece cuando existen incrementos anormales en la concentración de los mismos<sup>3</sup>.

Existe una amplia variedad de sustancias que pueden ser clasificadas como MT, que incluyen antígenos asociados a tumores, enzimas, proteínas específicas y metabolitos. Probablemente la primera referencia histórica a un MT se remonta al descubrimiento por Bence Jones en 1846 de un precipitado de la orina en pacientes afectados de lo que antes se denominaba *mellitis osseum* (osteomalacia), que más de 100 años después se identificaron como cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulinas, cuyas concentraciones se incrementan en los pacientes con mieloma múltiple y que hoy conocemos como “proteínas de Bence Jones”. Sin embargo, a pesar de esta lejana referencia, la historia de los MT arranca fundamentalmente en la segunda mitad del siglo XX; hay que tener en cuenta que diversas sustancias que posteriormente se utilizaron como MT han sido descubiertas hace relativamente poco tiempo: gonadotropina coriónica humana (HCG) en 1927,

alfa-fetoproteína (AFP) en 1963, antígeno carcinoembrionario (CEA) en 1965.

### UTILIZACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER

De forma ideal, los MT deberían ser útiles para la detección precoz de un cáncer, para establecer el pronóstico pretratamiento (estadiaje), el seguimiento postratamiento (respuesta a la terapia), predecir las recurrencias, presentar una elevada sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y ser órgano-específicos y tumor-específicos.

Sin embargo, en la práctica diaria, los MT son poco específicos, ya que pueden aumentar en diferentes tumores y en procesos benignos, y son poco sensibles en los estadios iniciales de la enfermedad. Su principal aplicación en la clínica radica en el seguimiento de los pacientes, tanto para detectar una recidiva temprana, como para evaluar la efectividad del tratamiento instaurado<sup>4,5</sup>.

Si bien los MT de los que disponemos no son específicos de ningún cáncer, se ha sugerido que la valoración de algunas circunstancias añadidas podría permitir mejorar su especificidad y discriminar si una elevación en su concentración sérica se debe a la presencia de una enfermedad benigna o maligna<sup>1</sup>. Los principales hechos a tener en cuenta son la concentración sérica del MT, la existencia de enfermedades benignas asociadas que puedan provocar falsos positivos y el control evolutivo. A todo ello nos referiremos más adelante.

Los MT, de forma aislada, no han demostrado ser útiles en el diagnóstico precoz de neoplasias en grandes poblaciones asintomáticas<sup>6</sup>. Solo en el caso del PSA esta afirmación es controvertida. Sin embargo, sí pueden contribuir al diagnóstico para grupos seleccionados de pacientes, dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en la población y de la especificidad y sensibilidad del marcador. Además, los MT pueden tener valor para establecer la extensión de la enfermedad, monitorizar la respuesta al tratamiento, monitorizar la propia enfermedad y predecir en muchos casos el pronóstico del proceso tumoral.

La conveniencia de la determinación del PSA como cribado de poblaciones asintomáticas es quizá más dudosa. El cribado del cáncer de próstata mediante el PSA tiene potencial para determinar malignidad al menos cinco años antes de la evidencia

clínica de la enfermedad, pero los estudios realizados al respecto son controvertidos, con lo que unos grupos de expertos se han mostrado a favor, y otros en contra<sup>7</sup>.

En la literatura se han publicado algunos estudios que evidencian que los MT se solicitan frecuentemente de forma inadecuada. Así, una auditoría realizada en Irlanda del Norte<sup>8</sup>, encontró que, aunque el 80 % de las solicitudes de MT se relacionaban con el órgano implicado, un 54 % de los clínicos utilizaban los MT como cribado de patologías malignas, con un bajo índice de sospecha en el 35 % de los casos. Otra auditoría en un hospital inglés<sup>9</sup> encontró que el 26 % de todas las solicitudes del marcador 15.3 del cáncer de mama fueron para varones, pacientes a los que en ningún caso se les había practicado biopsias en el año del estudio ni en los dos años previos. Lo mismo ocurrió en el marcador CA 125 del cáncer de ovario, que fue solicitado en un 17 % a varones. En un estudio griego<sup>10</sup>, solo un 20 % de los 10291 resultados revisados de forma retrospectiva en 1944 pacientes resultaron ser en pacientes con cáncer. El nivel más bajo de determinaciones apropiadas fue para el CA 19.9 (1,9 %) y un 26 % de peticiones de CA 125 fueron solicitadas a varones. El marcador CEA de tumor colorrectal fue más frecuentemente solicitado de forma correcta (27 %)<sup>7</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Los MT pueden agruparse según dos criterios: uno basado en el origen y otro basado en su utilidad clínica, expresada en términos de sensibilidad y especificidad.

Con base en su origen, clásicamente se han clasificado en dos grupos: los producidos por las células tumorales, que se denominan “derivados del tumor”; y los inducidos por la presencia del mismo y producidos por el huésped, que se llaman “asociados al tumor”<sup>3</sup>. Entre los primeros estarían la mayoría de los MT más conocidos: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno prostático específico (PSA), la subunidad beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana (beta-HCG), etc. Entre los segundos se incluyen proteínas de fase aguda (PCR, ferritina) y moduladores del sistema inmune (citocinas o interleucinas). Esta clasificación tiene, sin embargo, escaso interés en la práctica clínica.

El correcto uso de los MT y su aplicación clínica requiere el conocimiento preciso de los conceptos

de sensibilidad y especificidad en términos epidemiológicos<sup>3</sup>. Así, se define sensibilidad como el porcentaje de pacientes portadores de un determinado tumor, con valores patológicos, superiores a la normalidad, de un determinado marcador (su opuesto serían los falsos negativos). Se considera especificidad el porcentaje de pacientes sin un tumor maligno, con valores normales de un determinado marcador (su opuesto serían los falsos positivos). De este modo, basándose en su utilidad clínica, el MT ideal sería aquél que solo pudiera detectarse en pacientes con cáncer (especificidad 100 %) y que además esta detección pudiera llevarse a cabo en los estadios más precoces de la enfermedad (sensibilidad 100 %). Es obvio que este MT ideal no existe por el momento.

De acuerdo con estos criterios de sensibilidad y especificidad, los MT podrían clasificarse en tres grandes grupos:

1. MT de muy elevada especificidad y sensibilidad.
2. MT de especificidad y sensibilidad variable.
3. MT de baja especificidad.

En el primer grupo se incluyen los MT que, si bien pueden ser detectados en diversas situaciones fisiológicas, en ausencia de éstas o, ante incrementos importantes, indican casi siempre la presencia de un tumor maligno. Los máximos exponentes de este grupo son la beta-HCG y la calcitonina.

En el segundo grupo se incluyen los MT con sensibilidad y especificidad bajas en los estadios iniciales, con valores séricos indistinguibles en la mayoría de los casos de los hallados en sujetos sanos o en pacientes con algunas enfermedades benignas. Por el contrario, en los estadios avanzados, las concentraciones séricas de estos marcadores permiten asegurar que se trata de un tumor maligno. En este grupo se incluyen la mayoría de los MT utilizados en la práctica clínica: PSA, AFP, CEA, el antígeno carbohidratado 125 (CA 125), el antígeno carbohidratado 153 (CA 15.3), la enolasa neuronal específica (NSE) y el antígeno carcinoma de células escamosas (SCC), entre otros.

En el tercer grupo, esto es, el de los MT de baja especificidad se incluyen los MT con una sensibilidad dependiente del estadio, pero cuya especificidad es baja, incluso en las fases avanzadas de la enfermedad. Se incluyen aquí enzimas como la lactato

deshidrogenasa (LDH) o antígenos asociados a citoqueratinas, como la citoqueratina 19 (CYFRA 21).

### CÓMO OPTIMIZAR EL USO DE LOS MARCADORES TUMORALES

Ante la detección de un valor elevado de cualquier marcador, es necesario discriminar si dicha elevación es debida o no a la presencia de un tumor, y para ello se utilizan tres criterios<sup>11</sup>:

1. *Concentración sérica del marcador.* Por regla general, las concentraciones séricas de la mayoría de los marcadores que se pueden observar en ausencia de neoplasia suelen ser moderadas, y en cualquier caso muy inferiores a las que se detectan en pacientes con metástasis. Cuanto mayor es la concentración de un MT detectado en un paciente, mayor es la probabilidad de que se trate de un tumor maligno; por ejemplo, valores superiores a 40 ng/ml para la NSE, a 20 ng/ml para el CEA o por encima de 500 U/ml para el CA 125 o el antígeno carbohidratado 199 (CA 19.9).
2. *Descartar patología benigna.* Las hepatopatías crónicas y la insuficiencia renal son las dos principales causas de falsos incrementos (en general moderados), de los MT. Además, hay determinados MT que pueden tener una fuente especial de falsos positivos, como ocurre con el SCC y las enfermedades dermatológicas, el CA 19.9 y la colestasis y el CA 125 y la existencia de derrames.
3. *Control evolutivo.* El hallazgo de concentraciones elevadas de cualquier marcador, de forma aislada, tiene un valor limitado. Es necesario realizar dos o tres determinaciones seriadas con un intervalo superior a la semivida plasmática del marcador (tiempo que tarda una sustancia en descender su concentración a la mitad) y estudiar estos resultados en conjunto<sup>12</sup>. En general debe transcurrir un plazo mínimo de 15 días entre determinaciones y los incrementos o decrementos han de superar el 20 % para ser significativos. Si las cifras del marcador sufren un incremento continuo, se puede afirmar con bastante seguridad que el origen es tumoral. Por el contrario, si los valores no se modifican o incluso tienden a descender, habrá que buscar el origen en otra patología.

La mayoría de los MT no pueden por tanto ser empleados con fines diagnósticos. Sin embargo, tras

el diagnóstico se abre un nuevo periodo en el que es necesario obtener la máxima información posible para establecer el pronóstico, fijar el tipo de tratamiento adecuado, controlar la evolución clínica y evaluar la eficacia del tratamiento. Y es precisamente en estas etapas donde los MT son de indudable utilidad y su correcta interpretación ayuda al clínico a la toma de decisiones terapéuticas.

### PRINCIPALES MARCADORES TUMORALES

Los MT más utilizados en la práctica clínica y que a continuación describimos de una forma más amplia son: PSA, CEA, CA 125, CA 15.3, antígeno carbohidratado 199 (CA 19.9), alfa-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (HCG), NSE y SCC<sup>13-18</sup>.

#### Antígeno prostático específico (PSA)

Es el marcador más ampliamente utilizado en el cáncer de próstata. Se trata de una glucoproteína producida por el epitelio secretor prostático normal y maligno, que se encuentra normalmente en concentraciones de 0,1-4 ng/ml en plasma. Se pueden realizar dos mediciones: el PSA total y el PSA libre. El PSA total tiene una alta especificidad en patología prostática (98 %), y su límite de referencia es de 4 ng/ml. El problema del PSA es que, en el rango de valores intermedios, que oscilan entre 4 y 10 ng/ml, la especificidad para patología maligna es baja, dado que se solapan pacientes con hipertrofia de próstata y pacientes con cánceres localizados.

En estos casos, para evitar la realización de biopsias innecesarias, se recomienda determinar el PSA libre. El porcentaje de PSA libre es significativamente inferior en pacientes con cáncer de próstata. Un PSA libre inferior al 25 % puede considerarse sospechoso de neoplasia. La velocidad de incremento del PSA mayor de 0,75 ng/ml en un año puede considerarse claramente anormal. Es necesario realizar por tanto varias determinaciones seriadas para considerar una elevación significativa. El PSA aumenta con la edad una media anual de 0,04 ng/ml y también su aumento indica extensión tumoral, así que para su interpretación hay que tener presente la edad del paciente<sup>12</sup>.

Un nivel elevado de PSA, por sí mismo, no es indicativo de cáncer; por lo tanto se deben hacer otras pruebas, como la biopsia prostática, para hacer un diagnóstico correcto. Los niveles de PSA han demostrado ser útiles para supervisar la eficacia del

tratamiento y para controlar las recaídas, ya que su incremento tras la normalización con el tratamiento implica recurrencia o propagación.

Otras causas frecuentes de elevación del PSA son la hipertrofia benigna de próstata, la prostatitis, los infartos prostáticos y las manipulaciones de la vía urinaria, como las biopsias, cistoscopias o cirugías prostáticas.

Hasta el momento no hay evidencias para recomendar la determinación del PSA como método de cribado poblacional en varones asintomáticos, pero puede realizarse a pacientes que así lo demanden, debiéndoles informar siempre de forma comprensible sobre los beneficios y riesgos de tal determinación, o en aquellos que tengan algún factor de riesgo, como la existencia de dos o más familiares afectados de cáncer de próstata, raza negra o por determinaciones previas dudosas. Algunos autores recomiendan, sin embargo, realizar PSA y tacto rectal anual en varones a partir de 50 años.

#### Antígeno carcinoembrionario (CEA)

Es una glucoproteína oncofetal asociada a tumores del tracto gastrointestinal, que se encuentra elevada frecuentemente en el cáncer colorrectal (CCR). Puede encontrarse en otras enfermedades malignas y benignas o incluso en pacientes sin enfermedad aparente. Su aclaramiento se realiza por vía hepática, por lo cual suele estar aumentado en casos de metástasis en este órgano. Se consideran valores normales por debajo de 2,5 ng/ml en no fumadores y por debajo de 5 ng/ml en fumadores. El grado de elevación del CEA parece correlacionarse con el estadio del tumor, de tal forma que valores superiores a 20 ng/dl son indicativos de enfermedad avanzada. Se ha establecido una asociación entre la elevación y el estadiaje del tumor.

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con recurrencias del CCR presentan elevaciones en las concentraciones de CEA antes de que comiencen a desarrollar sintomatología.

Diferentes estudios han demostrado una diferencia significativa en términos de supervivencia a favor de los pacientes que realizan un seguimiento intensivo tras el tratamiento, siendo el CEA la prueba más importante para diagnosticar recidivas.

Aunque este hecho sigue siendo controvertido, la ASCO (Asociación Americana de Oncología Clíni-

ca) recomienda que se determine el CEA cada 2 o 3 meses durante al menos los dos primeros años tras el diagnóstico de CCR en estadio II o III. Se recomienda la determinación del CEA antes de la intervención quirúrgica y cada 2 o 3 meses en el seguimiento de una intervención con intención radical.

Otros tumores que elevan este marcador son los melanomas, linfomas, cáncer de mama, pulmón, páncreas, estómago, cérvix, vejiga, riñón, tiroides, hígado y ovario. También pueden presentar niveles aumentados de CEA pacientes con enfermedades no cancerosas como enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis y enfermedades hepáticas. El uso del tabaco también puede contribuir a elevar los niveles de CEA.

### CA 125

Es una glucoproteína de alto peso molecular que se eleva comúnmente en los tumores ováricos epiteliales o del epitelio celómico no mucinosos. Su determinación no está recomendada como método de despistaje en mujeres asintomáticas, ya que puede estar elevado en otras situaciones o patologías. También suele estar elevado en patologías benignas como la endometriosis, durante la menstruación, en el primer trimestre del embarazo, en el postparto, en hepatopatías, pancreatitis, insuficiencia renal, derrame pericárdico o pleural, sarcoidosis, tuberculosis, colagenosis, ascitis en cirróticos y en procesos quirúrgicos que provocan alteración del peritoneo. Sus niveles normales dependen de la medición del laboratorio, pero por lo general niveles superiores a 35 U/ml se consideran anormales. También puede encontrarse elevado en otras neoplasias, como el cáncer de mama, endometrio, vejiga, pulmón, páncreas, hígado, melanoma y linfomas. Las variaciones en los valores de este marcador aportan información en cuanto a la respuesta al tratamiento quirúrgico y quimioterápico y en la aparición de recidivas, actuando como un factor pronóstico.

### CA 15.3

Glucoproteína de alto peso molecular que se usa principalmente para el control del tratamiento del cáncer de mama, sobre todo en sus formas avanzadas (enfermedad metastásica). Se consideran valores normales aquellos por debajo de 35 U/ml. Dado que este marcador no suele elevarse en los estadios iniciales de la enfermedad, no se recomienda su uso en el despistaje, diagnóstico ni es-

tadaje del cáncer de mama. Está alterado en el 20 al 50 % de las pacientes con cáncer de mama y es un importante factor pronóstico, pues altas concentraciones de CA 15.3 preoperatorias se asocian a evolución adversa de la enfermedad.

También puede estar elevado en cáncer de ovario, pulmón y próstata, y en el caso de enfermedades benignas de la mama o del ovario, hepatitis, embarazo y lactancia.

En la actualidad, la aplicación clínica más importante se encuentra en la monitorización de la terapia en pacientes con enfermedad avanzada, junto con las pruebas diagnósticas necesarias y en la detección precoz de recidivas. Hay que tener precaución en la interpretación de la elevación del marcador durante las primeras 4 a 6 semanas del inicio del tratamiento, ya que pueden producirse elevaciones paradójicas, lo que implica una buena respuesta.

### CA 19.9

Es una glucoproteína sintetizada en diversos epitelios, que se eleva típicamente en el suero de pacientes con tumores de páncreas. Cifras inferiores a 40 U/ml se consideran normales para ambos sexos y no existen diferencias entre fumadores y no fumadores. Valores por encima de 300 U/l tienen un valor predictivo positivo superior al 90 %. Otros tumores (bilíares, gástricos, de colon, hígado, ovario, endometrio, pulmón y urotelio), o diversos procesos benignos pueden cursar con CA 19.9 sérico elevado, con valores más moderados (hepatitis, cirrosis, colangitis, colecistitis, pseudoquistes pancreático, pancreatitis, fibrosis pulmonar, asma bronquial, asbestosis, bronquiectasias, tuberculosis, insuficiencia renal, quistes mucinosos, hidronefrosis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatopolimiositis o arteritis de células gigantes).

### Alfa-fetoproteína

Es una glucoproteína oncofetal homóloga a la albúmina, que en condiciones normales se sintetiza en el saco vitelino, hígado fetal y líquido amniótico.

Los niveles normales varían según los laboratorios, pero en general pueden considerarse normales valores de hasta 10 ng/ml. La AFP está elevada en el 80 % de los tumores germinales no seminomatosos y se relaciona con la diferenciación a tejido del seno endodérmico o carcinoma embrionario. La elevación de este marcador excluye el diagnóstico

de tumor germinal seminoma puro, salvo que exista componente mixto.

La AFP muestra valores muy elevados en casi un 60 % de los pacientes con cáncer primitivo de hígado.

También pueden encontrarse valores elevados de forma más moderada en situaciones no tumorales, como el embarazo, enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis, abscesos), así como en otras neoplasias, como las metástasis hepáticas, adenocarcinoma de pulmón, estómago, páncreas, riñón e hígado.

### **Gonadotropina coriónica humana (HCG)**

La HCG es una glicoproteína compuesta por dos subunidades, la alfa y la beta, que se produce en condiciones normales en el sincitotrofoblasto de la placenta durante el embarazo. La especificidad de la beta-HCG como marcador sérico es muy elevada, aunque existen falsos positivos en úlcus gastroduodenal, consumo de marihuana, cirrosis hepática y enfermedad intestinal inflamatoria, embarazos patológicos (extrauterino, molar). Se consideran valores normales aquellos inferiores a 5 mIU/ml. La beta-HCG se encuentra elevada en la enfermedad trofoblástica, en el coriocarcinoma (100 % de los casos) y en el resto de los tumores germinales (seminomas puros en un 10-25 % de los casos y en los no seminomatosos en un 80 %).

### **Enolasa neuronal específica (NSE)**

La NSE es una isoenzima glicolítica neuroespecífica de la enolasa. Se emplea en tumores de origen neuroectodérmico, tales como los carcinomas de pulmón indiferenciados de células pequeñas, los tumores carcinoides intestinales o los neuroblastomas. Los valores normales están por debajo de 14 ng/ml. Las muestras de sangre hemolizadas pueden dar falsos positivos puesto que los hematíes son ricos en enolasa. Aunque la NSE es un factor pronóstico en este tipo de tumores, su principal aplicación está en valorar la respuesta a quimioterapia en pacientes con carcinoma de pulmón indiferenciado de células pequeñas.

### **Antígeno a carcinoma de células escamosas (SCC)**

El antígeno SCC pertenece a la familia de inhibi-

dores de la serinproteasas. En adultos los valores normales se sitúan por debajo de 2,5 ng/ml. Puede estar aumentado en enfermedades ginecológicas benignas (cérvix, vagina y vulva), en enfermedades dermatológicas y en casi el 60 % de pacientes con insuficiencia renal. Se puede emplear como marcador en pacientes con neoplasias de estirpe epidermoide, principalmente de pulmón y cervix, y en menor medida de localización urogenital, cutánea o esofágica.

### **Otros MT de uso más restringido a circunstancias clínicas concretas son:**

- Cromogranina A: es un marcador de tumores neuroendocrinos.
- CYFRA 21: relacionado con el cáncer de pulmón.
- Tiroglobulina: carcinoma medular de tiroides.
- CA 27.29: marcador de cáncer de mama.
- 5-hidroxi-indolacético: marcador de tumores carcinoides.
- Beta-2 microglobulina (B2M): su cuantificación es útil como marcador tumoral para determinados tipos de cáncer de células sanguíneas. Valores menores de 2,5 mg/l, se consideran normales. No es un marcador diagnóstico de ninguna enfermedad específica, pero se asocia a la cantidad de células cancerosas presentes (carga tumoral), y puede ofrecer información adicional sobre el pronóstico. Concentraciones de B2M en sangre u orina elevadas son indicativas de que existe un problema, pero no son diagnósticas o específicas de ninguna enfermedad concreta. Sin embargo, constituyen un reflejo de la actividad de la enfermedad y del crecimiento tumoral. La determinación de B2M en sangre, y en algunas ocasiones en orina, puede solicitarse como ayuda para determinar la severidad y estadio del mieloma múltiple, para evaluar el pronóstico en algunos cánceres como el mieloma múltiple y el linfoma y en algunas ocasiones para evaluar la actividad de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. En personas diagnosticadas de mieloma múltiple o linfoma, el pronóstico de la enfermedad es peor si la concentración de B2M está significativamente elevada.

En la tabla 1 exponemos en forma de resumen las características de los principales marcadores tu-

Marcador tumoral	Valor normal	Tumor/es primario/s	Otras neoplasias	Patología benigna	Baja probabilidad de benignidad	Sensibilidad	Utilidad		Utilidad en el seguimiento tras tratamiento	Utilidad para monitorizar la respuesta al tratamiento
							Cribado	Diagnóstico		
CEA	< 2,5 ng/ml (no fumador) < 5 ng/ml (fumador)	Cáncer de colon	Mama, pulmón, estómago, páncreas, cabeza y cuello, hígado, linfoma, melanoma, medular de tiroides	Tabaco, úlcera péptica, EEI, pancreatitis, hipotiroidismo, cirrosis, obstrucción biliar	> 10 ng/ml	Elevado < 25 % de cáncer de colon en estadios tempranos y en el 75 % en estadios avanzados	No	No	Sí. Cada 3-6 meses en pacientes con estadio II o III durante los 5 años posteriores al diagnóstico de la enfermedad	Sí
CA 19.9	< 37 U/ml	Cáncer de páncreas, cáncer de tracto biliar	Colon, esófago, hígado	Pancreatitis, patología biliar, cirrosis	>1000 U/ml	Elevado 80-90 % cáncer de páncreas, 60-70 % cáncer biliar	No	Masa pancreática	No	Sí
AFP	< 5,4 ng/ml	Carcinoma hepatocelular, tumores de células germinales no seminomatosos	Estómago, biliar, páncreas	Cirrosis, hepatitis vírica, embarazo	>500 ng/ml	Elevado 80 % carcinomas hepatocelulares y 85 % tumores de células germinales no seminomatosos	No	Cirrosis, masa hepática, tumores de origen desconocido	Sí. Cada 1-2 meses durante 1 año, y luego con menos frecuencia	Sí
B-hCG	< 5 mIU/ml	Tumores de células germinales no seminomatosos, enfermedad, trofoblástica gestacional	Estómago (raro)	Hipogonadismo, consumo de marihuana Embarazo	>30mIU/ml	Elevado en 85 % T de células germinales no seminomatosos (solo en el 20 % en estadios iniciales)	No	Tumores de origen desconocido, enfermedad trofoblástica gestacional	Sí. Cada 6-12 meses	Sí
CA 125	< 35 U/ml	Cáncer de ovario	Endometrio, trompas de Falopio, mama, pulmón, esófago, estómago, hígado, páncreas	Menstruación, embarazo, quistes ováricos, inflamación pélvica, ascitis cirrótica, derrame pleural y pericárdico, endometriosis	>200 U/ml	Elevado en 85 % cáncer de ovario (solo 50 % en estadios iniciales)	No	Masa pélvica, ascitis maligna en cáncer de origen desconocido	Sí. Cada tres meses durante dos años, y con menos frecuencia a partir de entonces	Sí
CA 15.3	<35 U/ml	Cáncer de mama	Ovario, pulmón, próstata	Hepatopatías, insuficiencia renal, embarazo	>100 ng/ml	Elevado en 20-50 % de cáncer de mama	No	Tumoración de mama	Sí (junto con el CEA)	Sí
PSA	< 4 ng/ml para screening (indetectable tras prostatectomía radical)	Cáncer de próstata	Ninguna	Prostatitis, hipertrofia benigna de próstata, trauma prostático, tras eyaculación	>10 ng/ml	Elevado en más del 75 % de cáncer de próstata	Sí ¿?	Adenocarcinoma de origen desconocido, masa prostática	Sí. Cada 6 meses durante 5 años, y luego anualmente	Sí
SCC	<2,75 ng/ml	Tumores epidermoides, principalmente de pulmón y cérvix	Ano, laringe, piel, urogenital	Insuficiencia renal, psoriasis, pénfigo, eccemas y tuberculosis	> 5 ng/ml	En cáncer de cérvix, la sensibilidad se relaciona con el estadio, oscilando entre el 16-31 % en el estadio I y/o del 90 % en el estadio IV	No	Masa pulmonar, lesión en cérvix sospechosa de malignidad	Sí	Sí
NSE	< 14 mcg/l	Tumores neuroendocrinos como el microcítico de pulmón	Otros tumores neuroendocrinos como el neuroblastoma y los tumores carcinoides	Traumatismos craneales, sepsis	> 35 mcg/l	Sensibilidad de 65-85 %	No	Masa pulmonar	No bien establecida	Sí. Principal aplicación

Tabla 1. Principales marcadores tumorales. Modificada de Perkins et al.<sup>14</sup>



morales.

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar de que el uso de los MT para cribado o ayuda a procesos diagnósticos es un hecho que se está generalizando en los últimos años en el ámbito de la atención primaria y en los hospitales, no se han publicado guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica en relación con su utilización de una forma global. En los últimos 20 años han ido publicándose, sin embargo, algunas guías sobre la utilización de los MT en determinados tipos de tumores (colorrectal<sup>19</sup>, mama<sup>19</sup>, ovario<sup>20</sup>, hígado<sup>21</sup>).

Si bien el *National Cancer Institute* (NCI)<sup>2</sup> no ha elaborado ninguna guía al respecto, algunos organismos sí han publicado guías sobre el uso de los marcadores tumorales en determinados tipos de cáncer<sup>22,23</sup>. Así, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ha publicado guías de práctica clínica sobre varios temas, incluyendo los MT para el cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar y otros<sup>24</sup>. A su vez, la *National Academy of Clinical Biochemistry* ha publicado guías prácticas para el laboratorio: *Use of tumor markers in clinical practice: quality requirements*<sup>25</sup>.

Como ya hemos comentado anteriormente, el aumento indiscriminado del número de determinaciones de los MT puede ser perjudicial, ya que conlleva la realización de pruebas innecesarias y condiciona decisiones erróneas y preocupaciones añadidas en médicos y pacientes.

Loi et al, en su publicación de 2004<sup>5</sup> sobre la adecuación de utilización de los MT basada en la evidencia científica, establecen las siguientes recomendaciones (excluyendo el PSA), que podrían ser interesantes y que continúan vigentes:

- **Utilidad como cribado:**

- AFP: para el hepatocarcinoma en grupos de alto riesgo, en asociación con la ecografía abdominal.
- CA 125: para el cáncer de ovario en pacientes de alto riesgo, preferiblemente en centros familiarizados con su uso (centros especializados en cáncer familiar), y combinado con una ecografía pélvica.

- **Como ayuda diagnóstica:**

- En pacientes con adenocarcinoma de primario desconocido.
- AFP > 500 ng/mL y una masa hepática son diagnósticos de hepatocarcinoma.

- **Como preoperatorio:** no está recomendado su uso, ya que no debería influir en el manejo quirúrgico.

- **En el postoperatorio:** tras la cirugía “reductora” en pacientes con cáncer de ovario estaría indicada la monitorización del CA 125, ya que puede dar datos sobre la enfermedad residual y será útil en el seguimiento de las terapias adyuvantes.

- **Monitorización del estado de la enfermedad en pacientes con cáncer:**

- Tanto el CEA (en cáncer colorrectal) como el CA 15.3 (en el cáncer de mama) son útiles para la monitorización de la respuesta o sospecha de progresión, especialmente en los casos donde es menos útil la radiología (p. ej. en afectación ósea aislada). En estos casos, variaciones mayores o iguales al 30 % se consideran significativas.
- CA 125: está bien establecida su utilización para la monitorización del cáncer de ovario.
- Alfa-fetoproteína y CA 19.9: se utilizan mucho para la monitorización de los tumores de hígado o páncreas respectivamente, pero esto está menos validado; precisan una confirmación con radiología.

- **Vigilancia después de un diagnóstico de cáncer (y tratamiento curativo previo):**

- En el caso del cáncer de ovario, el marcador CA 125 es ampliamente utilizado; sin embargo no se conoce todavía si tratar una “recaída” de los MT antes de la recidiva clínica, influye en la historia natural de la enfermedad.
- En el caso del CEA, está indicada su utilización en el seguimiento del cáncer colorrectal en estadios II o III, en combinación con el TAC en pacientes susceptibles de resección hepática.
- Los MT de células germinales son útiles, ya que las recaídas precoces son potencialmente curables

Posteriormente a esta publicación, y a lo largo de

los últimos años, algunos grupos y entidades<sup>22,23,26-33</sup> han aportado recomendaciones con respecto a la adecuación de la solicitud de determinaciones de MT en diversas situaciones clínicas, pero, a día de hoy, estos documentos muestran conclusiones algo heterogéneas y su implantación en forma de guías clínicas basadas en la evidencia científica, ha sido muy escasa.

En el ámbito de la Atención Primaria se han propuesto una serie de recomendaciones basadas en la evidencia científica existente<sup>1,12,34,35</sup> y que exponemos a continuación:

- Los MT no se deben solicitar de forma sistemática, sino solo cuando haya sospecha clínica de ciertos tumores, junto con otras pruebas diagnósticas, puesto que la mayoría de ellos no son específicos.
- Los MT deben usarse principalmente para evaluar la reacción del tumor al tratamiento, y controlar las posibles recaídas.
- No se recomienda el cribado sistemático para cáncer de próstata mediante PSA en varones asintomáticos. Se puede solicitar si el paciente lo reclama, explicándole claramente las consecuencias según los resultados, y también en pacientes de riesgo elevado, sobre todo con antecedentes familiares de cáncer de próstata. Está indicada la monitorización del PSA junto con el tacto rectal en la detección de recurrencias.
- No se recomienda el cribado del cáncer de ovario en mujeres asintomáticas mediante palpación abdominal bimanual y ecografía abdominal o pélvica. Se recomienda el uso del CA 125 para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y la aparición de recidivas.
- No se recomienda el cribado del cáncer colorrectal a la población general, pero sí la investigación y control de grupos de riesgo.
- Sí se recomienda la determinación del CEA en casos de carcinoma colorrectal reseccable, para el control evolutivo, ya que su aumento tras el tratamiento es indicativo de recidiva.
- No está recomendado el cribado de cáncer de mama mediante marcadores tumorales, pero sí debe realizarse cribado mamográfico.

## MARCADORES TUMORALES EN EL TUMOR DE PRIMARIO DESCONOCIDO

Existe aún hoy una gran confusión en lo referente al valor de los MT en el paciente con cáncer de primario desconocido. De forma intuitiva, podemos pensar que determinar un panel de marcadores tumorales podría ayudar a establecer el origen del tumor. Pero desafortunadamente los MT son demasiado inespecíficos para este propósito. No obstante, en el caso de un adenocarcinoma en un paciente anciano, una elevación significativa del PSA tiene suficiente sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico de cáncer de próstata<sup>7</sup>.

En los tumores pobremente diferenciados, deberían solicitarse los niveles de AFP y B-HCG, dado que marcadas elevaciones de dichos marcadores significarían la presencia de un tumor de células germinales extragonadal.

En las mujeres con carcinomatosis peritoneales o ascitis maligna, se instaura tratamiento para el cáncer ovárico si existe una elevación del marcador CA 125.

## MARCADORES TUMORALES COMO CRIBADO DE NEOPLASIA EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Se considera que aproximadamente un 10 % de las trombosis venosas profundas en las que no se encuentra un factor predisponente claro (inmovilización, embarazo, alteraciones genéticas de la coagulación, etc.), serán diagnosticadas de cáncer posteriormente<sup>36,37</sup>. La posibilidad de detectar una neoplasia después de un evento trombótico es mayor durante los seis primeros meses, llegando a una incidencia similar a la de la población general a partir de los 12 meses. Por ello, ante el diagnóstico de una enfermedad tromboembólica se ha de plantear la necesidad de cribado de un cáncer subyacente. El método de cribado continúa siendo motivo de controversia, especialmente respecto a la utilidad de los MT<sup>38,39</sup>.

Aunque no hay protocolos claros, existen básicamente dos tendencias: la de realizar un cribado limitado (historia clínica, examen físico exhaustivo, analítica general y radiografía de tórax), o un cribado extenso (lo anterior, más al menos uno de los siguientes: ecografía de abdomen, TC abdominopélvica o MT)<sup>40,41</sup>.

Algunos estudios<sup>42,43</sup> han concluido favorablemente en cuanto a la utilización de los MT como cribado de cáncer oculto tras un evento trombotico; en otros, la conclusión ha sido la contraria<sup>44</sup>, y en algún trabajo se ha concluido que la determinación de los MT, cuando estos son negativos, solo tendría utilidad como valor predictivo negativo<sup>44,45</sup>.

En conclusión, parece que las recomendaciones actuales serían las de solicitar los MT con el mismo criterio que en la población general.

## CONCLUSIONES

- Los MT son en muy pocas ocasiones diagnósticos y no pueden reemplazar a la biopsia para establecer un diagnóstico de cáncer. Un resultado elevado de un MT no indica necesariamente un determinado cáncer, pero proporciona algún dato sobre su posibilidad. Los resultados dentro de límites normales no excluyen malignidad o progresión.
- Como regla general, no se recomienda la medición de MT en pacientes con síntomas vagos, cuando la probabilidad en la población es baja.
- El uso principal de los MT existentes está en la vigilancia postoperatoria y en la monitorización tras la quimioterapia, terapia hormonal o radioterapia.
- Los resultados de los MT resultan a menudo método-dependientes; los pacientes deberían ser controlados siempre usando el mismo método.
- Los resultados de los MT deben interpretarse en el contexto de todas las informaciones disponibles, incluyendo los hallazgos clínicos, las pruebas de imagen y otros tests sanguíneos (función renal y hepática).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Teresa Romero G, Casado Vicente V, Jimeno Carrúez A. Utilización de marcadores tumorales en Atención Primaria. Medifam [revista en la Internet]. 2002 [Consultado 04 Ene 2016]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682002000100003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682002000100003&lng=es).
2. Tumor Markers. National Cancer Institute [Consultado 2016 Ene 16]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet>
3. Fernández Suárez A, Martínez Peinado A, Gaspar MJ, Filella X, Molina R, Ballesta AM. Marcadores tumorales serológicos. *Química clínica*. 2007; 26 (2): 77-85.
4. Martín Suárez A, Alonso Díaz L, Ordiz Álvarez I, Vázquez J, Vizoso Piñeiro F. Utilidad clínica de los marcadores séricos. *Aten Primaria*. 2003; 32 (4): 227-39.
5. Loi S, Haydon AMM, Shapiro J, Schwartz MA, Schneider HG. Towards evidence-based use of serum tumor marker request: an audit of use in a tertiary hospital. *Int Med J*. 2004; 34: 545-50.
6. Bernabé Caro R, Moreno Nogueira JA. Valores de los marcadores séricos tumorales en el diagnóstico precoz de las neoplasias y en los exámenes de salud a personas asintomáticas. *Rev Clin Esp*. 2002; 202 (4): 212-4.
7. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumor markers: how to order and interpret them. *Br Med J*. 2009; 339: 852-8.
8. McDonnell M. An audit of tumour marker requests in Northern Ireland. *Ann Clin Biochem*. 2004; 41 (5): 378-84.
9. McGinley PJ, Kilpatrick ES. Tumour markers: their use and misuse by clinicians. *Ann Clin Biochem*. 2003; 40 (6): 643-7.
10. Ntaios G, Hatzitolios A, Chatziniolau A, Karalazou P, Savopoulos C, Karamouzis M et al. An audit of tumour marker utilization in Greece. *Eur J Intern Med*. 2009; 20 (3): e66-9.
11. Trapé Pujol J, Molina Porto R. Aspectos generales de los marcadores tumorales. *JANO*. 2006; 1620: 45-8.
12. Ocampo Molano LF, Ocampo Molano L, Martínez Oviedo A, García Dinvié A, Gallardo Ganuza MC. Marcadores Tumorales: revisión de la situación actual. *Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel*. Disponible en: <http://www.boloncol.com/boletin-24/marcadores-tumorales-revision-de-la-situacion-actual.html>.
13. Navarro Expósito F, Prieto Ríos B, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Indicación de solicitud y valor de los marcadores tumorales. *Medicine*. 2009; 10 (27): 1854-8.
14. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum Tumor Markers. *Am Fam Physician*. 2003; 68 (6): 1075-82.
15. Ocaña Pérez E, Aceituno Azaustre MI. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Revista Médica de Jaén*. 2014; 4: 2-12.
16. Pamies RJ, Crawford DR. Tumor Markers. An update. *Med Clin North Am*. 1966; 80 (1): 185-99.
17. Contreras Carreto NA, Lugo Álvarez G, Martínez Quevedo JU. Introducción a los marcadores tumorales séricos. *Médica Sur*. 2006; 13 (3): 111-21.
18. Reiter MJ, Costello JE, Schwoppe RB, Lisanti CJ, Osswald MB. Review of commonly used serum tumor markers and their relevance for image interpretation. *J Comput Assist Tomogr*. 2015; 39 (6): 825-34.
19. Bast RC Jr, Ravdin P, Haydes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1865-78.
20. Rustin GJ. The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer. *Ann Clin Biochem*. 1996; 33: 284-9.
21. Johnson PJ. Role of alpha-fetoprotein in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14 (Suppl): S32-6.
22. Duffy MJ, McGing. *The Association of Biochemists in Ireland. Guidelines for the use of tumour markers*. 4th ed.

2010. Disponible en: <http://www.acbi.ie/Downloads/Guideline-tumour-markets-4th.pdf>
23. Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. *Clin Chem*. 2002; 48 (8): 1151-9.
  24. ASCO Clinical Practice Guidelines. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/site/misc/specialarticles.xhtml>
  25. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Clinical Practice: Quality Requirements. *Clin Chem*. 2008; 54 (8): e1-e10.
  26. Amayo AA, Kuria JG. Clinical application of tumour markers: a review. *East Afr Med J*. 2009; Suppl: S76-S83.
  27. Canil CM, Tannock IF. Doctor's dilemma: incorporating tumor markers into clinical decision-making. *Semin Oncol*. 2002; 29 (3): 286-93.
  28. Mérida de la Torre FJ, Moreno Campoy EE, Martos Crespo F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. *Med Clin (Barc)*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.031>
  29. Barneto Aranda IC, Morales Chamorro R, Rubio Pérez MJ. Indicación y valoración de los marcadores tumorales en la prevención y tratamiento de las enfermedades neoplásicas. *Medicine*. 2005; 9 (25): 1655-8.
  30. Moreno Campoy EE, Mérida de la Torre FJ, Martos Crespo F, Plebani M. Diferencias de género en el uso de marcadores tumorales. *Rev Calid Asist*. 2015; 30 (6): 327-34.
  31. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman U, Lilja H, Brünner N, Chan DW et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers. *Clin Chem*. 2008; 54: e11-e79.
  32. Sturgeon C, Duffy MJ, Hoffman, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers. *Clin Chem*. 2010; 56: e1-e48.
  33. Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid tumors: a critical review. *Eur J Int Med*. 2007; 18: 175-84.
  34. Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria. Uso de los marcadores tumorales como ayuda al diagnóstico de los tumores más frecuentes. [Consultado 02 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.svmfyc.org/fichas/f057/ficha057.pdf>
  35. Castro Marín. Marcadores Tumorales: utilidad clínica. *Form Med Contin Aten Prim*. 1999; 6 (4): 223-8.
  36. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. Review. *Lancet Oncology*. 2005; 6: 401-10.
  37. Carrier M, le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: The Trousseau Syndrome Revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 323-3.
  38. Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 Suppl 1: 24-54.
  39. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293 (6): 715-22.
  40. Monreal M, Lensing WA, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 876-81.
  41. Piccioli A, Lensing A, Prins MH, Falanga A, Scannapieco L, Ieran M et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 884-9.
  42. Casco Aguilar C, Bravo Ruiz E, Izaguirre Loroño M, Estallido L, de la Fuente Sánchez N, Barba Vélez Á. Neoplasia oculta en pacientes con trombosis venosa profunda esencial de las extremidades inferiores. *Angiología*. 2011; 63: 108-12.
  43. García Gimeno M, Alonso Álvarez M, González Fueyo MJ, Molo Benajes E, Fernández Morán MC, Ortega Martín JM et al. Trombosis venosa y cáncer oculto. *Angiología*. 2001; 53: 301-9.
  44. García Pelegrí S, Cussó Sorribas M, Romera Villegas A, Riera Mestre A, Vila Coll R. Utilidad de los marcadores tumorales como cribado de neoplasia oculta en enfermedad tromboembólica. *Angiología*. 2013; 65 (2): 56-60.
  45. Enguídenos MJ, Todolí JA, Saro E, Salvador G, Villar J, Gómez Biedma S. Utilidad de los marcadores tumorales en diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática. *An Med Interna*. 2002; 19: 561-6.