

TESIS DOCTORAL

CEA Y TPA EN CANCER DE MAMA Y OTROS TIPOS  
DE LOCALIZACIONES TUMORALES. HALLAZGOS Y  
CRITERIOS DE UTILIZACION

MIGUEL TORRES AVISBAL

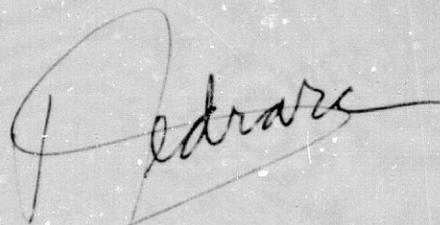
VICENTE PEDRAZA MURIEL, CATEDRÁTICO Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que D. Miguel Torres Avisbal, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha obtenido y estudiado personalmente, bajo mi dirección el material necesario - para la realización de su Tesis Doctoral titulada "CEA Y TPA EN CÁNCER DE MAMA Y OTROS TIPOS DE LOCALIZACIONES TUMORALES. HALLAZGOS Y CRITERIOS DE UTILIZACIÓN. Tesis que ha finalizado con todo aprovechamiento.

Revisada la misma la encuentro conforme para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

En Granada a treinta de Julio de mil novecientos ochenta y cinco.



Fdo.: Prof. V. Pedraza Muriel

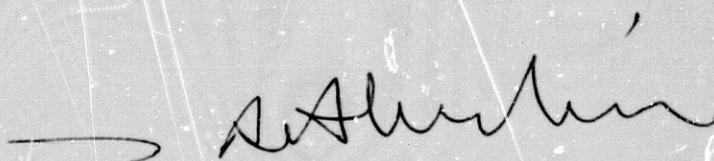
JOSE MARIANO RUIZ DE ALMODOVAR RIVERA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que D. Miguel Torres Avisbal, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha obtenido y estudiado personalmente, bajo mi dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada "CEA Y TPA EN CANCER DE MAMA Y OTROS TIPOS DE LOCALIZACIONES TUMORALES. HALLAZGOS Y CRITERIOS DE UTILIZACION". Tesis que ha finalizado con todo aprovechamiento.

Revisada la misma la encuentro conforme para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

En Granada a treinta de Julio de mil novecientos ochenta y cinco.



Fdo.: Prof. M. Ruiz de Almodóvar

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA

CEA Y TPA EN CANCER DE MAMA Y OTROS TIPOS DE  
LOCALIZACIONES TUMORALES. HALLAZGOS Y CRITE-  
RIOS DE UTILIZACION

Memoria que presenta para aspi-  
rar al grado de Doctor en Medi-  
cina y Cirugía, el Licenciado -  
D. Miguel Torres Avisbal.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento:

A D. Vicente Pedraza Muriel, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física y a D. Mariano Ruiz - de Almodóvar Rivera, Profesor Titular del mismo Departamento por su dedicación y constante apoyo en la realización de este trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Medicina Nuclear por su inestimable cooperación.

A Juan Villalba Mereno y Concepción Martín Sánchez - por la continua colaboración recibida en el desarrollo de - la parte experimental y su constante estímulo.

Al personal del Servicio de Radioterapia y Oncología.

A Rosa María Lachica por su asistencia técnica.

DEDICATORIA

A mis padres  
a M<sup>a</sup> Dolores  
a Belén

Hay que tener valor para cambiar lo  
que puede ser cambiado, resignación  
para aceptar lo inmutable y sabiduría  
para hallar la diferencia.

CONFUCIO

INDICE .

## INDICE

	Pag.
1. <u>INTRODUCCION</u> .....	17
1.1. CONCEPTO DE MARCADOR TUMORAL .....	17
1.2. CLASIFICACION DE LOS MARCADORES TUMORALES.....	19
1.2.1. Sustancias secretadas por el parén-- quima o estroma tumoral .....	19
1.2.2. Sustancias liberadas a causa de modi- ficaciones o cambios orgánicos indu- cidos directa o indirectamente por - la presencia del tumor .....	20
1.3. UTILIDAD CLINICA DE LOS MARCADORES TUMORALES...	21
1.4. EL ANTIGENO POLIPEPTIDICO TISULAR (TPA).....	22
1.4.1. Propiedades físico-químicas del TPA ....	24
1.4.2. Naturaleza de los determinantes antigéni- cos de la molécula .....	26
1.4.3. Síntesis y liberación de TPA .....	27
1.4.4. Organo blanco .....	29
1.4.5. Metodología del ensayo .....	31
1.4.6. Significación clínica .....	31
1.5. EL ANTIGENO CARCINGEMBRIONARIO .....	33
1.5.1. Propiedades físico-químicas del CEA ....	34
1.5.2. Composición de la molécula .....	36
1.5.3. Localización celular del CEA .....	37
1.5.4. Los determinantes antigénicos del CEA ..	37
1.5.5. Metodología del ensayo .....	39
1.5.6. Organo blanco .....	40
1.5.7. Utilidad en clínica .....	41
1.6. <u>OBJETIVOS</u> .....	47
2. <u>MATERIAL Y METODOS</u> .....	50
2.1. <u>INSTRUMENTACION</u> .....	50
2.1.1. Contador de centelleo sólido .....	50

	Pag.
2.1.2. Centrífuga refrigerada .....	52
2.1.3. Centrífuga .....	52
2.1.4. Cámara frigorífica .....	52
2.1.5. Congeladores .....	53
2.1.6. pH meter .....	53
2.1.7. Otro material .....	53
2.2. RADIOINMUNOENSAYO DEL ANTIGENO POLIPEPTI- DICO TISULAR .....	54
2.2.1. Procedimiento técnico .....	55
2.3. RADIOINMUNOENSAYO DEL ANTIGENO CARCINOEM- BRIONARIO .....	57
2.3.1. Procedimiento técnico .....	57
2.4. RELACION DE CASOS ESTUDIADOS .....	64
2.4.1. Grupo normal .....	64
2.4.2. Marcadores tumorales y cáncer de - mama .....	64
2.4.2.1. Clasificación por Estadíos .	65
2.4.2.2. Distribución de los enfermos en función de los Estadíos..	67
2.4.2.3. Utilización de los marcado- res en el diagnóstico del - cáncer .....	69
2.4.2.4. Marcadores tumorales y evolu- ción de la enfermedad neoplá- sica. ....	71
2.4.2.5. Cáncer de mama y cinética de crecimiento tumoral .....	72
2.4.3. Marcadores tumorales y otros cánceres	76
3. <u>RESULTADOS OBTENIDOS</u> .....	80
3.1. RANGO DE LA NORMALIDAD DEL CEA Y EL TPA ....	80
3.2. MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE MAMA .....	80
3.2.1. Supervivencia libre de enfermedad y - cáncer de mama .....	80
3.2.2. Niveles de CEA y TPA y situación de - la enfermedad .....	89

	Pag.
3.2.3. Umbral de decisión y exactitud - diagnóstica del test .....	95
3.2.4. Marcadores tumorales y evolución de la enfermedad neoplásica .....	100
3.3. MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE CABEZA Y CUELLO .....	101
3.3.1. Supervivencia libre de enfermedad....	101
3.3.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad .....	106
3.3.3. Utilidad diagnóstica de los ensayos.	109
3.4. MARCADORES TUMORALES Y CANCER GASTROINTESTI NAL .....	110
3.4.1. Supervivencia libre de enfermedad ..	110
3.4.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad .....	115
3.4.3. Utilidad diagnóstica del ensayo ....	118
3.5. MARCADORES TUMORALES EN CANCER GINECOLOGICO Y DE OVARIO .....	119
3.5.1. Supervivencia libre de enfermedad....	119
3.5.2. Niveles de CEA y TPA y situación clí nica de la enfermedad .....	123
3.5.3. Utilidad diagnóstica del ensayo ....	125
3.6. MARCADORES TUMORALES EN LINFOMAS MALIGNOS..	126
3.6.1. Supervivencia libre de enfermedad....	126
3.6.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad .....	129
3.6.3. Utilidad diagnóstica del ensayo ....	131
3.7. MARCADORES TUMORALES EN NEOPLASIAS DEL SIS- TEMA NERVIOSO CENTRAL .....	132
3.7.1. Conjunto de datos analizados .....	132
3.7.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad .....	132
3.7.3. Utilidad diagnóstica del ensayo ....	134
3.8. MARCADORES TUMORALES Y CANCER GENITOURINA-- RIO .....	135

	Pag.
3.8.1. Conjunto de enfermos estudiados .....	135
3.8.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad .....	135
3.8.3. Utilidad diagnóstica del test .....	137
3.9. MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE PULMON .....	138
3.9.1. Conjunto de enfermos estudiados .....	138
3.9.2. Niveles de CEA y TPA y situación de - la enfermedad .....	138
3.9.3. Utilidad diagnóstica del test .....	140
3.10. MARCADORES TUMORALES Y GRUPO MISCELANEO DE - PROCESOS NEOPLASICOS .....	141
3.10.1. Conjunto de casos estudiados.....	141
3.11. MARCADORES TUMORALES COMO INDICADOR DEL EFEC <u>T</u> TO TERAPEUTICO: QUIMIOTERAPIA .....	142
3.11.1. Cáncer de mama.....	142
4. <u>DISCUSION</u> .....	148
4.1. SUPERVIVENCIA Y RECIDIVA EN CANCER DE MAMA..	148
4.1.1. Tamaño del primario .....	149
4.1.2. Invasión linfática axilar .....	151
4.1.3. Otros factores .....	157
4.2. CANCER DE MAMA, MASA TUMORAL RESIDUAL Y "LO <u>C</u> CUS" METASTASICOS .....	158
4.2.1. Presunción de existencia de focos mi- croscópicos distales ocultos de carci <u>n</u> oma .....	159
4.2.2. Estimación de la masa tumoral resi- dual .....	162
4.3. ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA). EXTEN- SION Y/O GRADO DE DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD	177
4.4. NIVELES DE TPA Y CANCER DE MAMA.....	187
4.5. PPECISION DIAGNOSTICA DE LAS DETERMINACIONES SERICAS DE CEA .....	198
4.6. PRECISION DIAGNOSTICA DE LAS DETERMINACIONES SERICAS DE TPA .....	199

	Pag.
4.7. PRECISION DIAGNOSTICA DE LAS DETERMINACIONES DE CEA Y TPA COMBINADOS ENTRE SI .....	200
4.8. CEA/TPA Y EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD NEOPLASICA MAMARIA .....	205
4.9. CEA/TPA Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA EN CANCER DE MAMA .....	207
4.10. CEA/TPA Y CANCER DE CABEZA Y CUELLO .....	212
4.11. CEA/TPA Y CANCER GASTRO-INTESTINAL .....	221
4.12. CEA/TPA EN OTROS TIPOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS .....	230
5. <u>CONCLUSIONES</u> .....	251
6. <u>BIBLIOGRAFIA</u> .....	256

I. INTRODUCCION

## I. INTRODUCCION

### 1.1. CONCEPTO DE MARCADOR TUMORAL

Bajo la denominación de Marcador Tumoral se engloba un conjunto de sustancias cuya presencia en el plasma, por encima de determinados niveles, correlaciona estrechamente con la naturaleza, volumen y/o extensión de cierto tipo de tumores. Ejemplos arquetípicos de esta asociación lo constituyen los sinónimos CEA/cáncer digestivo y AFP/cáncer de hígado. Característica esencial de tales marcadores es su alta sensibilidad en la detección del tumor con el que se encuentran específicamente relacionados en un momento de su evolución en que por sus dimensiones, tamaño, situación etc, el tumor puede pasar completamente desapercibido a los medios convencionales de diagnóstico.

Es sabido, que gran parte de los éxitos conseguidos en el tratamiento del cáncer dependen en gran medida del diagnóstico precoz de la enfermedad. La necesidad de disponer de métodos sensibles, fiables y prácticos para identificar precozmente los procesos neoplásicos ha conducido a la génesis del término "Marcador Tumoral" como denominador común de aquellas sustancias que tratan de satisfacer esa necesidad. Si bien en los últimos años la investigación básica concerniente a los marcadores tumorales ha progresado de una manera notoria, su aplicación en clínica oncológica continua en un plano de desarrollo intermedio.

Las bases teóricas del empleo de los marcadores tumorales pueden ser explicadas a través de las diferencias existentes en el comportamiento biológico entre células

normales y neoplásicas. Ejemplo de tales diferencias puede ser el crecimiento invasivo o la capacidad de metastatizar de los procesos neoplásicos malignos. La cuestión es si es tas diferencias pueden ser medidas por un test "in vitro" y los requisitos que, total o parcialmente, debe reunir un "marcador tumoral" útil, pueden ser esquematizadas en la forma siguiente (128):

a) Los niveles plasmáticos de la sustancia considerada como marcador deben mostrar diferencias significativas entre los sujetos afectados de cáncer, los enfermos no cancero sos y los individuos normales.

b) El test diagnóstico debe ser altamente sensible - - (fracción de diagnósticos positivos verdaderos, elevada) y específico (fracción de diagnósticos negativos ciertos cer cana a la unidad).

c) El valor absoluto de la tasa de marcador cuantificada en el plasma debe estar directamente relacionada con la masa tumoral existente en el momento del diagnóstico.

d) El marcador debe ser finalmente: 1) específico de ór gano, 2) detectable en cantidades mínimas y 3) suficientemente estable como para permitir la realización del ensayo conducente a su determinación.

## 1.2. CLASIFICACION DE LOS MARCADORES TUMORALES

Es posible clasificar los marcadores tumorales en -- dos grandes grupos (128):

### 1.2.1. Sustancias secretadas por el parénquima o estroma - tumoral.

#### A) Marcadores inmunológicos: Antígenos

CEA: Antígeno carcinoembrionario

AFP: alfa-feto-proteína

FSA: Antígeno sulfo-protéico

TPA: Antígeno polipeptídico tisular

#### B) Proteínas y polipéptidos de acción hormonal

Tiroglobulina : Tg

B<sub>2</sub>-Microglobulina

Ferritina

K-caseína

Eritropoyetina

Gonadotropina coriónica : HGC

Hormona antidiurética : ADH

Hormona adrenocorticotropa : ACTH

Insulina

Calcitonina

Parathormona : PTH

Prolactina

Lactógeno placentario.

C) Hormonas no peptídicas, aminoácidos y productos -  
derivados de su metabolismo.

Adrenalina

Nor-adrenalina

Alamina

Hidroxi prolina

Acido Homovalínico : HVA

Acido vanilmandélico : VMA

Acido 5-hidroxi-indol-acético : 5HIAA

Poliaminas

1.2.2. Sustancias liberadas a causa de modificaciones o --  
cambios orgánicos inducidos directa o indirectamen-  
te por la presencia del tumor.

A) Enzimas e isoenzimas:

Fosfatasa alcalina

Isoenzima Regan

Fosfatasa ácida (fracción prostática)

$\gamma$ -glutamil transpeptidasa

Láctico deshidrogenasa

5-Nucleotidasa

Ceruloplasmina

Muramidasa

B) Anticuerpos:

Ac. anti-virus Epstein-Barr

Ac. anti-antígenos de Sarcoma

Ac. anti-antígenos de Melanoma

C) Reactantes de fase aguda.

Velocidad de sedimentación  
Proteína C reactiva  
Seromucoide

### 1.3. UTILIDAD CLINICA DE LOS MARCADORES TUMORALES

La introducción en clínica humana de los marcadores tumorales debe estar orientada hacia la consecución de los siguientes objetivos:

- a) Desarrollo de test de "screening" o diagnóstico precoz del cáncer.
- b) Establecimiento de indicadores de pronóstico de la enfermedad neoplásica.
- c) Adscripción de pacientes a esquemas terapéuticos protocolizados.
- d) Evaluación de la respuesta al tratamiento oncológico general cualquiera que sea la modalidad terapéutica empleada.
- e) Diseño de esquemas para el seguimiento evolutivo de la progresión local, regional o distal de la enfermedad primitiva.

Desgraciadamente, muy pocos (ninguno) de los marcadores tumorales hoy día conocidos sirven para la totalidad -

de estos propósitos. Así, la especificidad de órgano no es general y queda por demostrar la verdadera utilidad de los mismos en situaciones de screening o diagnóstico precoz de muchos tipos de cáncer. Sin embargo, numerosos estudios han puesto de manifiesto que los marcadores juegan un papel de indudable importancia en la detección precoz y monitoreización de la enfermedad metastásica de tumores previamente diagnosticados y tratados, así como en el seguimiento evolutivo del enfermo y en el control de la efectividad de la terapéutica instaurada.

#### 1.4. EL ANTIGENO POLIPEPTIDICO TISULAR (TPA)

Antígenos asociados a procesos tumorales pueden ser producidos y liberados a la circulación sistémica por gran número de las neoplasias humanas ( 78 ). El valor clínico de la determinación de la presencia de productos antigénicos derivados del crecimiento tumoral, en la sangre de los pacientes, se enlaza directamente con la precoz información que se obtiene acerca de la recurrencia del proceso neoplásico, la efectividad del tratamiento y/o la actividad proliferativa del proceso tumoral y puesto que la proliferación es un indispensable elemento de la progresión maligna, de aquí que métodos analíticos encaminados a la demostración de sustancias bioquímicas capaces de indicar la actividad mitótica de las células clonogénicas tumorales, tengan un lugar básico en la investigación clínica oncológica.

Por otra parte, es esencial conocer que el cáncer es una enfermedad que progresa de manera discontinua y que esta progresión es un proceso dinámico cuyas consecuencias finales son fáciles de entender, aunque sea difícil determinar el estado en el que el tumor se encuentra en un momento dado (47,74,134,151). En el tratamiento antitumoral

es crítico conocer si la masa celular, que puede ser estimada por procedimientos diagnósticos convencionales, posee o no actividad proliferativa y determinar, de alguna forma, un índice cuantitativo que nos permita el conocimiento de si la actividad proliferativa disminuye o, por el contrario, aumenta en el curso del tratamiento. Quizás una etapa de la investigación encaminada a descubrir la actividad proliferativa de las neoplasias, la constituye el estudio de las señales "químicas" que las células clonogénicas tumorales liberan al espacio extracelular, primero, y que ingresan en el torrente circulatorio, después. Desde el punto de vista biológico, la proliferación celular está sometida a variaciones que ocurren en el curso de la historia natural del tumor o determinadas por los efectos del tratamiento, por ello, debe ser aceptado desde ahora, que un determinado "marcador" aunque correlacione bien con la existencia y la actividad del tumor, pueda, en ciertos periodos evolutivos del mismo, proporcionar una información falsa.

Los métodos inmunológicos se han utilizado desde hace mucho tiempo para investigar la presencia de estructuras químicas diferenciales entre células normales y neoplásicas. Procedimientos bioquímicos (69) han puesto de manifiesto que las células pertenecientes a distintos tumores, cuando progresan, tienden a parecerse unas a las otras. La introducción de las técnicas de cultivo celular "in vitro" y el desarrollo de los métodos de citoimmunología (15) permitió el conocimiento de que las células neoplásicas, a diferencia de las células normales, absorben y neutralizan un determinado grupo de inmunoglobulinas (anticuerpos) específicos. Las propiedades antigénicas de las células neoplásicas fueron inicialmente asociadas a partes "insolubles" de sus constituyentes; sin embargo, la aplicación de un procedimiento de extracción (14,23,101) permitió la

identificación de una sustancia protéica: Antígeno polipeptídico tisular (T.P.A.) que fue originalmente descubierto utilizando antisuero de caballo frente a la porción insoluble de las células tumorales (16). Estudios ulteriores de la antigenicidad tumoral utilizando técnicas inmunológicas han demostrado la existencia de TPA en la práctica totalidad de los cánceres humanos (18, 19 ). El TPA puede ser identificado también en tejidos normales altamente proliferativos (P. ej. tejidos fetales o placentarios). Por otra parte, su producción en los tejidos normales del adulto es baja o ausente hecho que correlaciona bien con el escaso grado de proliferación celular de estos tejidos. De alguna forma, parece que en los tejidos neoplásicos ocurre el desbloqueo del código genético que se expresa mediante la síntesis de la proteína TPA.

#### 1.4.1. Propiedades físico-químicas del TPA

En disolución acuosa y para valores de pH comprendidos entre 2 y 12, el TPA tiene tendencia a formar agregados de alto peso molecular, los cuales pueden ser disociados en presencia de dodecil sulfato sódico en subunidades constituidas por simples cadenas peptídicas cuyos pesos moleculares relativos son  $B_1 \approx 43.000$  dalton,  $B_2 \approx 30.000$  dalton, y

$C \approx 17.000$  dalton, ( 18) que pueden ser separados por gel -  
filtración.

En medio básico (NaOH 0,01 M,  $p^H \sim 12$ ) es posible --  
identificar una forma molecular de aproximadamente  $8,5 \cdot 10^4$   
dalton que debe estar tomada por la dimensión de dos subu-  
nidades  $B_1$  ( 18). El radio de stokes de esta proteína en -  
disolución básica ( $\sim 80A$ ) permite el cálculo del coeficien-  
te de asimetría que resulta inusualmente elevado ( $f/f_0 \approx 2,7$ )  
demostrándose así ( 18) que no se trata de una proteína --  
globular sino que, por el contrario, su forma molecular de  
be ser extraordinariamente elongada y de conformación  $\alpha$ -he-  
licoloidal.

A esta estructura molecular no parecen contribuir --  
los enlaces por puentes disulfuro puesto que la reducción  
y la carboxiaminometilación no induce ningún cambio en el  
comportamiento químico o en la actividad antigénica del -  
TPA. El punto isoeléctrico de la proteína  $B_1$  resulta ser -  
4,4-4,6 y el contenido en azúcares y lípidos es menor del  
1% ( 18).

Estudios físico-químicos de ruptura y separación de  
fragmentos de la subunidad  $B_1$  (133) han permitido determi-  
nar parcialmente la secuencia de aminoácidos que componen  
la proteína y demostrar que esa misma secuencia se repite  
en TPA procedente tanto de tumores humanos como de tejido  
placentario. Es de destacar la ausencia de cisteína lo que  
explica la inexistencia de puentes disulfuro ( 18 ) en la -  
subunidad  $B_1$ .

1.4.2. Naturaleza de los determinantes antigénicos de la molécula.

La subfracción  $B_1$  del TPA ha sido utilizada para producir anticuerpos en el conejo. Estos anticuerpos, utilizando la técnica de gel-difusión, muestran una única banda de precipitación cuando se enfrentan con las subfracciones  $B_1$ ,  $B_2$  y C del TPA y también cuando la reacción inmunológica se realiza utilizando como antígeno el TPA presente en el suero de una persona normal. De igual forma, las subfracciones  $B_1$ ,  $B_2$  y C son indistinguibles cuando se realiza el test de hemaglutinación.

Estos hechos confirman la pureza inmunológica de la preparación TPA- $B_1$  y justifican la elección de esta subfracción (167) como preparación antigénica para la obtención de anticuerpos específicos. Por otra parte, el antisuero anti-TPA- $B_1$  obtenido en el conejo, posee la capacidad de detectar, por técnicas de inmunohistoquímica, estructuras con actividad-TPA en células cancerosas de varios orígenes (26). El hallazgo de que la proteína posee una larga estructura de hélice  $\alpha$  permite suponer que debe ser fácil de desnaturalizar puesto que todos los grupos son igualmente accesibles a los reactivos químicos. Esto se observa mediante el bloqueo de los restos Arginina con ciclohexanodiona y su desbloqueo con hidroxilamina donde se encuentra una relación lineal entre la actividad TPA y el porcentaje de residuos arginina libres. Una inactivación completa de la actividad antigénica, con posterior recuperación de la misma, es demostrativa de que todos los sitios de enlace al anticuerpo son funcionalmente dependientes de manera directa o indirectamente de la cadena lateral del aminoácido arginina (167). Otras modificaciones

de la cadena polipeptídica como acilación de los residuos de lisina, sulfonación de las tiroxinas o alquilación del grupo indol del triptófano, no originan un descenso importante del potencial antigénico del TPA-B<sub>1</sub> y por tanto no deben formar parte, o hacerlo de manera secundaria, del centro de unión del antígeno con el anticuerpo.

Por otra parte, para una proteína globular que posea un peso molecular aparente de aproximadamente 43.000 Dalton es posible esperar la existencia de, al menos, 5 sitios inmunoreactivos; sin embargo, debido a la estructura de la proteína, claramente diferente de la forma globular, la investigación cuidadosa de su molécula ha permitido demostrar la existencia de 3 únicos centros dotados de actividad inmunológica (133).

Por último, no ha podido ser comprobado la existencia de reacción cruzada entre el TPA y anticuerpos frente a B<sub>2</sub>-microglobulina,  $\alpha$ -fetoproteína y antígeno carcinoembrionario (168) ni frente a reactantes de fase aguda.

#### 1.4.3 Síntesis y liberación del TPA

La presencia y localización de los marcadores tumorales en las células puede ser estudiada por fijación inmunohistológica del tejido. La etapa crítica de estos procedimientos es el método de fijación tisular debido a que hay que preservar los lugares antigénicos del marcador tumoral. Así, la utilización de formalina a p<sup>H</sup> 7-8, destruye la capacidad antigénica del TPA, mientras que la utilización de un fijador ácido preserva las propiedades inmunoló

gicas del mismo ( 27). La preparación se incuba, entonces, con el antisuero específico; el exceso de antisuero (no enlazado) se elimina por lavado y finalmente la muestra se trata con un segundo anticuerpo que puede estar marcado con grupos fluorescentes o acoplado a un enzima (generalmente peroxidasa). Por último, tras la eliminación del exceso del segundo anticuerpo la preparación es sometida a análisis.

Utilizando estas técnicas sobre la línea celular HeLa mantenida en cultivo y sincronizada respecto a su ciclo mitótico, ha podido demostrarse que la síntesis de TPA se inicia al comienzo de la fase S, localizándose el lugar de síntesis en las proximidades del núcleo. La molécula, una vez sintetizada, inicia su tránsito a través del citoplasma y al final de la fase S la mayor concentración de esta proteína se encuentra en membrana plasmática o en su inmediata proximidad. Durante la fase M las células hijas liberan al medio de cultivo gran parte del TPA que contienen, liberación que prosigue hasta que la célula queda prácticamente desprovista de esta sustancia al iniciarse un nuevo ciclo mitótico ( 25). Uno puede ahora preguntarse si la secuencia de acontecimientos que conduce a la formación y posterior excreción de TPA al medio de cultivo celular puede ser causado por factores artificiales. Los conocimientos actuales (25,28) nos dicen que las células cancerosas "in vivo" no proliferan sincronizadamente, pero al examinar secciones tisulares de tejido tumoral mamario o de tejido placentario es posible encontrar células con TPA perinuclear, con moléculas de TPA homogéneamente distribuidas en el citoplasma y con TPA acumulado en la periferia celular. En algunas áreas de la preparación es posible identificar antígeno polipeptídico tisular en el espacio extracelular. Recordemos ahora que el valor en clínica oncológica de un antígeno tumoral depende en gran medida de

su capacidad de pasar desde el tejido tumoral al suero o a otros fluidos biológicos en los que pueda fácilmente ser identificado. Muy pocos investigadores han tratado de relacionar los valores de TPA con el grado de diferenciación tumoral. Isacson ( 88) ha demostrado, en este sentido, que existen altas concentraciones séricas de TPA en tumores colo-rectales mal diferenciados.

#### 1.4.4. Organo blanco

Los marcadores tumorales son sustancias que se producen y liberan en cantidades supranormales por las células envueltas en los procesos proliferativos patológicos que conducen a la formación de tumores. Bajo condiciones normales, en los tejidos del adulto, estas sustancias no se producen o su síntesis, está limitada a cantidades mínimas. Algunas de estas sustancias pueden ser liberadas por células de tejidos fetales (65), la placenta (24) o el endodermo del saco vitelino (124).

El antígeno polipeptídico tisular fue considerado inicialmente como un producto indicador del crecimiento de los carcinomas de origen epitelial (25).

Ciertos antígenos asociados a tumores pueden ser observados exclusivamente en un tipo particular de tumor, p. ej: la fosfatasa ácida prostática en el Ca. de próstata, la  $\gamma$ -glutamyltranspeptidasa en el Ca. de hígado, la tiroglobulina en el Ca. diferenciado de tiroides, ciertas gammaglobulinas en los plasmocitomas, etc. En contraposición a estos hechos, el TPA es un producto normal en muchos tejidos corporales pero que, a causa de la lesión tumoral se

libera en cantidades anormalmente altas, resultando ser, - por ello, un "marcador" de la actividad tumoral en general. Actualmente se cita al TPA como particularmente útil en - los tumores de mama (120), cáncer colorectal (4), cáncer - del tracto gastrointestinal (115), cáncer de pulmón (109) y cáncer del tracto génito-uretral (94). La placenta contiene grandes cantidades de TPA (23) y en tejidos fetales, analizados a las 10, 17 y 24 semanas de la gestación, las mayores concentraciones de esta proteína se encuentran en hígado, pulmón, estómago, intestino y riñones. Determinando la concentración tisular de TPA a lo largo del trayecto del tubo digestivo en fetos de 24 semanas, los niveles de TPA por gramo de tejido alcanzan un valor máximo en la zona proximal del intestino delgado y en el meconio (21). Finalmente, la proteína TPA no es específica del hombre, pudiéndose encontrar sustancias que reaccionan frente al anticuerpo anti-TPA en la práctica totalidad de los animales e incluso en especies tan lejanas en el proceso evolutivo como son los peces (20). En este sentido, hay que destacar que los niveles más bajos de TPA se encuentran en el caballo que es, precisamente, el animal más utilizado para la producción de anticuerpos frente al TPA del hombre (23).

Ocasionalmente es posible encontrar elevaciones séricas de TPA en individuos sanos y, sobre todo, en pacientes afectados de enfermedades infecciosas agudas (gripe, infecciones urinarias o del aparato respiratorio, (100)) o en la hepatitis (156). En general, en estas enfermedades agudas existe una fuerte tendencia hacia la vuelta a la normalidad de los niveles séricos de TPA cuando el sujeto se recupera del proceso infeccioso.

1.4.5. Metodología del ensayo.

El TPA puede ser determinado en suero, orina u otros fluidos biológicos utilizando técnicas de inhibición de la hemaglutinación (17) o más recientemente por radioinmunoensayo (22). Las técnicas radioinmunológicas para la medida de TPA permiten cuantificar cantidades del orden de  $1 \cdot 10^{-13}$  g/muestra, no encontrándose reacciones cruzadas con CEA,  $\alpha$ FP u otras moléculas normalmente presentes en el suero humano. Los resultados obtenidos por RIA correlacionan bien con los encontrados utilizando el test de inhibición de la hemaglutinación (23).

1.4.6. Significación clínica. *de las elevaciones de TPA*

El primer estudio significativo acerca de la utilidad del TPA en clínica oncológica fue realizado en 1.973 por Björklund y col (19) utilizando la técnica de inhibición de la hemaglutinación, procedimiento éste que ya permitió establecer diferencias significativas entre enfermos con cáncer metastásico y sujetos libres de enfermedad (individuos sanos y pacientes radicalmente tratados de su proceso neoplásico sin evidencia de enfermedad en el momento de la dosificación del TPA). Resultados que coincidían en buena medida con los anteriores fueron publicados en 1.978 por Menendez-Botet y col (115) que encontraron que un 74% de los enfermos con cáncer, de variadas localizaciones, presentaban niveles séricos de TPA superiores al límite de la normalidad.

Utilizando técnicas de radioinmunoensayo, Lüthgens --

(103) realiza en 1.979 el primer ensayo clínico de la utilización del Antígeno polipeptídico tisular sobre una población constituida por 191 sujetos sanos (donantes de sangre) y 101 pacientes afectos de diversos procesos neoplásicos, confirmando los resultados del trabajo de Menendez-Bonet. El 72% de los pacientes con cáncer presentan títulos periféricos de TPA elevados y las diferencias entre el nivel de concentración medio de TPA en los sujetos sanos respecto a los enfermos (89 v.s. 398 U/l) son altamente significativas ( $p < 0,0001$ ).

El nivel de TPA en fluidos ascíticos humanos ha sido estudiado por Badger (8) en pacientes con cáncer, cirrosis, fallo cardíaco y tuberculosos. El umbral entre enfermedad benigna/enfermedad maligna fue situado en 2.500U/l. Los resultados demuestran que la concentración de esta proteína es mucho mayor en líquido ascítico que en sangre u orina y que el 59% del total de pacientes cancerosos con ascitis, tienen niveles de TPA  $> 2.500$  U/l mientras que ninguno de los afectos de otros procesos distintos, alcanzan este nivel. Llama la atención, por último, que el TPA resultó indetectable en una proporción cercana al 10% de los fluidos ascíticos ensayados, no existiendo diferencias al estudiar este dato en los grupos, cáncer/enfermedades benignas, considerados.

Determinaciones de la tasa de TPA en orina en sujetos afectos de cáncer, comparadas con los niveles de este antígeno que es posible encontrar en sujetos sanos han demostrado también diferencias significativas (115) y la principal aplicación de este método parece radicar en el estudio diagnóstico de carcinoma de vejiga urinaria (36,89).

En un intento de correlacionar los valores de TPA con el pronóstico del cáncer Elkund y col (96) han seguido

la evolución de un numeroso grupo de pacientes con cáncer, utilizando la concentración sérica del antígeno para estratificar el grupo de enfermos en cuatro subclases, la primera de ellas constituida por aquellos enfermos que presentaban niveles séricos de TPA comprendidos dentro de la normalidad (clase A,  $TPA \leq 80$  U/l) y las otras tres definidas por los siguientes umbrales: clase B:  $80 < TPA \leq 300$  U/l, clase C:  $300 < TPA \leq 1.000$  U/l y clase D:  $TPA > 1.000$  U/l. Cada subgrupo contiene pacientes con diferentes tipos, estadios y localizaciones del primario. Los resultados demuestran considerablemente una menor mortalidad en la clase A (subgrupo con TPA sérico normal) que en cada una de las otras clases. La clase D, por ejemplo, arroja una tasa de mortalidad del 70% a los 5 meses. Estos resultados demuestran que altas cifras de TPA en pacientes con cáncer suponen mal pronóstico en cuanto a la supervivencia se refiere, mientras que valores de TPA normales se asocian con supervivencias mucho más prolongadas y por tanto son indicativas de pronóstico favorable.

#### 1.5. EL ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

La descripción inicial del antígeno carcinoembrionario fue presentada en 1.965 por Gold y Freedman (65). En su trabajo, anticuerpos frente a cáncer de colon fueron inducidos inyectando extractos salinos del tumor en conejos. El antisuero así obtenido se trata con homogenizado de tejido intestinal para separar las inmunoglobulinas específicas derivadas de determinantes antigénicos existentes en el tejido normal del colon. Los anticuerpos específicos frente a antígenos tumorales quedan en el antisuero. De esta forma, fue posible demostrar la presencia de un antígeno

no común a todos los adenocarcinomas primarios del tracto gastrointestinal. El antígeno ha sido encontrado también en tejido intestinal de embriones y en fetos hasta el segundo trimestre de gestación. Su descubrimiento en tejido fetal y carcinomatoso permitió establecer el concepto de antígenos oncofetales y la denominación particular de Antígeno carcinoembrionario (CEA) para esta sustancia. El término no necesariamente implica que la sustancia sea antigénica para el paciente en el que el tumor se origina.

#### 1.5.1. Propiedades físico-químicas del CEA.

El antígeno carcinoembrionario es una mezcla de sustancias inmunológicamente relacionadas constituida por varias glicoproteínas solubles en ácido perclórico (96,97). El extracto ácido puede ser purificado por cromatografía en Sepharosa 4B y Sephadex G.200 y por electroforesis preparativa en Sephadex. El material resultante que parece puro de acuerdo con cierto número de criterios físicos e inmunológicos, ha sido identificada como una glicoproteína con movilidad electroforética semejante a la de las  $\beta$ -globulinas con peso molecular situado en torno a 200.000 daltons y cuyo coeficiente de sedimentación está comprendido entre 7 y 8 unidades S.

El contenido en carbohidratos de la macromolécula es variable y difiere según el tejido a partir del cual se obtiene; es menos variable cuando se comparan entre sí CEAs obtenidos de tumores originados en la misma porción del tracto gastrointestinal y parece de alguna forma, que la relación: Hidratos de carbono/proteína, puede ser específica para cada tejido. Si bien los constituyentes carbohidra

tados son los que muestran las diferencias más acusadas, la antigenicidad del CEA parece residir en los componentes N-acetil-glucosamina-asparagina (10,33,76 ). Por último, el contenido en ácido siálico, de las moléculas de CEA varía considerablemente y a esta razón quizás se deba la marcada dispersión del extracto soluble en ácido perclórico, cuando se estudia mediante electroforesis en gel de acrilamina (10).

Procedimientos de electroenfoque demuestran claramente la heterogeneidad del CEA (38) y actualmente se sabe que este antígeno existe al menos en dos formas moleculares distintas que difieren en el peso molecular, en la antigenicidad o en ambas propiedades (40).

Estudios estructurales del CEA permiten describir esta molécula como constituida por un núcleo protéico sobre el que se enlazan varias subunidades de Hidratos de carbono, considerablemente ramificadas. Su estructura es compatible con los conceptos de biosíntesis celular de las glicoproteínas. Síntesis del núcleo peptídico en los ribosomas, enlace de los azúcares en los túbulos del retículo endoplasmático y almacenamiento en el aparato de Golgi antes de la secreción o bien secreción directa a través de la membrana celular. Quizás la función de la subunidad carbohidratada sea facilitar el transporte de la proteína a través de la membrana celular (50). La similitud estructural de esta macromolécula con los antígenos de los grupos sanguíneos ha hecho pensar que esta sustancia pueda ser un derivado o una forma incompleta de las macromoléculas antigénicas de la sangre (145). Esto parece improbable, pero ciertos tumores pueden sintetizar productos heterogéneos que incluyan, además de CEA, ciertas sustancias con actividad antigénica relacionada con los grupos sanguíneos (146).

### 1.5.2. Composición de la molécula

La porción protéica del CEA está constituida por una cadena polipeptídica única compuesta aproximadamente por 860 amino-ácidos. La determinación de su secuencia ha sido realizada en distintos laboratorios obteniéndose resultados parecidos. Los 20-30 amino-ácidos iniciales, comenzando por el residuo N-terminal, son idénticos para las distintas preparaciones de antígeno carcinoembrionario ensayadas (158). Los azúcares fucosa, galactosa y manosa se encuentran en cantidades prácticamente idénticas (aproximadamente 6 moles/ $10^5$  g de CEA), la N-acetilglucosa amina se encuentra en concentración doble, y, en general, el azúcar que entra en la composición macromolecular en proporción más variable es el ácido siálico (cifras comprendidas entre 0 y 22 Moles/ $10^5$  g de CEA). No se ha podido demostrar la presencia de N-acetil galactosa amina (129).

Por otra parte, a pesar de la identidad inmunológica de antígenos CEA de variados orígenes, es posible, por métodos físico-químicos, objetivar diferencias en el contenido de ácido aspártico, isoleucina, leucina, histidina, y tirosina (10), además de las anteriormente referidas, en relación al contenido de ácido siálico pudiendo estas últimas explicar las diferencias en la movilidad electroforética de distintas preparaciones. Estos hechos obligan necesariamente, a una estandarización de los métodos utilizados en clínica humana de forma que las características inmunológicas y físico-químicas de la sustancia empleada como patrón, sean homogéneas.

### 1.5.3. Localización celular del CEA

Existe controversia acerca de la localización celular del antígeno carcinoembrionario. Algunos autores han localizado el CEA en el glicocálix de células neoplásicas mantenidas en cultivo utilizando el procedimiento de la inmunoferritina (67) mientras que otros autores lo encuentran exclusivamente en la membrana apical de las células. Inmunológicamente el CEA carece de las propiedades de los antígenos tumorales asociados a la membrana celular (34).

La utilización de anticuerpos anti-CEA marcados con  $^{125}\text{I}$  (119) utilizando técnicas inmunocitoquímicas y autorradiográficas ha permitido comprobar la localización citoplasmática de esta macromolécula, así como su acúmulo en la membrana celular y, especialmente, en los espacios extracelulares cuando la densidad celular en el territorio tisular es baja y en las áreas tumorales necróticas. Por otra parte, Rosenthal y col (136) han demostrado que los inmunocomplejos CEA-Anti-CEA formados son separados de la superficie de células en cultivo procedentes de cáncer de colon por mecanismos de endocitosis. Una vez dentro de la célula, el complejo antígeno-anticuerpo probablemente sufra un proceso de degradación.

### 1.5.4. Los determinantes antigénicos del CEA

Conocida ya la heterogeneidad de las sustancias antigénicas que genéricamente son denominadas CEA, es fácil comprender que la antigenicidad de esta macromolécula sea compleja existiendo determinantes mayores y menores

(10) que conducen a la observación de ligeras modificaciones de las propiedades inmunológicas de antígenos CEA obtenidos de diferentes fuentes.

En este sentido, el área mejor conocida concierne a las similitudes antigénicas existentes entre el CEA y los antígenos del grupo sanguíneo A. Así, anticuerpos frente al grupo A enlazan algunas preparaciones de CEA a pesar de que la N-acetil-galactosa amina (el azúcar inmunodominante del antígeno del grupo A) es, prácticamente, inexistente en el CEA (146).

El CEA puede estar relacionado también con el sistema II de los grupos sanguíneos (145). Quizás en parte, las reacciones cruzadas puedan ser atribuidas a contaminación de las preparaciones del CEA por antígenos glicoprotéicos de los grupos sanguíneos (37). Sin embargo, el problema parece más complejo que una simple contaminación y determinantes antigénicos relacionados con los grupos A, B y Lewis parecen estar presentes en las moléculas de CEA (68,109). Los antígenos de los grupos sanguíneos A, B y H, están presentes en la membrana celular de las células epiteliales humanas de igual forma que en los eritrocitos. A causa de los cambios neoplásicos, esos antígenos pueden resultar modificados y aparecer en las membranas de las células tumorales (123), y su combinación química o la incorporación de algún determinante específico de los grupos sanguíneos a la molécula de CEA, no debe resultar, pues, una cosa sorprendente.

Existen analogías inmunológicas entre el CEA y otras glicoproteínas como, por ejemplo, el CEX (107) y el antígeno sulfo-glico-protéico (7). Es indudable que estos hechos pueden suponer fuentes de error en las determinacio-

nes analíticas del antígeno carcino-embriionario.

Por último, Gold (66) ha descrito la presencia de anticuerpos circulantes frente al CEA en 30 de 43 pacientes con cáncer de colon no metastásico, circunstancia que no se repite en los pacientes con metástasis ni en los sujetos normales. Autoanticuerpos frente a CEA se encuentran también en mujeres embarazadas y en ciertos pacientes afectados de enfermedades gastrointestinales no neoplásicas. La desaparición de los anticuerpos frente al CEA en sujetos afectados de cáncer diseminado puede explicarse en base a la neutralización de estas inmunoglobulinas por moléculas de CEA liberadas en gran proporción por el tumor. La objetiva ción de un síndrome nefrótico en un paciente con carcinoma de colon ha sido la evidencia que justifica este supuesto (66). Estudios histológicos utilizando técnicas de inmunofluorescencia han demostrado el depósito granular de CEA, anticuerpos anti-CEA y complemento en la membrana basal, patrón que es típico de las enfermedades renales causadas por inmunocomplejos.

#### 1.5.5. Metodología del ensayo

Las primeras experiencias de dosificación de antígeno carcinoembriionario fueron realizadas utilizando las técnicas de hemoaglutinación y de inmunodifusión en gel (65, 64). El desarrollo posterior de una técnica radioinmunoanalítica para la detección y cuantificación del CEA en la circulación sistémica (159) fue lógicamente seguido de la demostración de este antígeno en el suero de los enfermos afectados de cáncer digestivo. El procedimiento original empleaba CEA marcado con  $^{125}\text{I}$ , anticuerpos antiCEA obtenidos

en cabra y hacía uso de la técnica de Farr para separar la porción libre del antígeno de la ligada al anticuerpo. Modificaciones de esta metodología han sido posteriormente descritas (95). Quizás el procedimiento más utilizado hasta los últimos años haya sido el que hace uso de Zirconilgel como agente precipitante del inmunocomplejo formado (75) y, en la actualidad, el ensayo con doble anticuerpo (46). Las técnicas Farr (precipitación salina con 50%  $\text{SO}_4$   $(\text{NH}_4)_2$  y Z-gel utilizan volúmenes relativamente grandes de muestra (5 y 1 ml de suero respectivamente) para la preparación de los extractos en ácido perclórico que deben ser posteriormente dializados y liofilizados hasta su cuantificación posterior. En la técnica de doble anticuerpo, la cantidad de suero a utilizar es de 0,2 ml y no resulta necesaria la extracción con ácido perclórico. Los métodos resultan igualmente útiles (7) y la sensibilidad de los procedimientos se sitúa en torno a 2,5 ng/ml.

#### 1.5.6. Organo blanco

Muchos investigadores han confirmado la asociación entre cáncer colo-rectal y títulos elevados de CEA (42,76 85). Esta misma asociación se encuentra en pacientes afectados de tumores malignos de pulmón (164), mama (165) y ovario (91), por ejemplo. Está claro, por tanto, que el CEA no es un marcador específico de un determinado tumor. Existen además hechos diversos que impiden que la determinación aislada de CEA pueda, aún no siendo específica de órgano, ser útil para el screening de la enfermedad tumoral en general. Tales hechos pueden ser resumidos en la forma siguiente:

- a) Títulos elevados de CEA se asocian frecuentemente

con diversas enfermedades no neoplásicas (76) (obstrucción intestinal o biliar, pancreatitis, cirrosis, poliposis colorrectal, colitis ulcerosa, enteritis regional, úlcera péptica, EPOC, etc).

b) La relación entre tabaquismo-CEA elevado, ( 1) en ausencia de enfermedad tumoral, limita el interés de la dosificación de este antígeno en numerosos casos.

La desaparición plasmática del CEA ocurre principalmente por vía de su degradación hepática, hecho que parece confirmarse indirectamente, por la observación de que niveles séricos superiores al rango de la normalidad existen en enfermos afectos de insuficiencia hepato-celular severa (81).

#### 1.5.7. Utilidad en Clínica

En ciertos procesos neoplásicos, la determinación preoperatoria del CEA juega un papel de indudable utilidad en el establecimiento a largo plazo de la enfermedad. Así, en pacientes portadores de cáncer de colon, niveles preoperatorios bajos de CEA sugieren mejor pronóstico que tasas elevadas del mismo (82). De igual forma, incrementos significativos del CEA se asocian a la situación de enfermedad diseminada.

La definición del papel del CEA como indicador pronóstico en el cáncer de colon deriva de la observación de Holyoke (85) acerca de la relación existente entre la frecuencia de presentación posterior de recidiva o metástasis y los niveles preoperatorios de CEA; así, para un valor de

CEA menor que 2,5 ng/ml sólo 1 de 20 enfermos de cáncer de colon hizo recidiva tras cirugía con un intervalo libre de síntomas de 18 meses, mientras que para valores de concentración plasmática comprendidos entre 2,5 y 7 ng/ml, la progresión de la enfermedad se objetivó en 6 de 11 pacientes y el intervalo medio libre de síntomas se redujo a 11 meses. Por último, cuando los niveles séricos de CEA pasaron de 7 ng/ml aconteció recidiva en 7 de 9 pacientes siendo el intervalo libre de enfermedad de sólo 8,4 meses. Observaciones similares han sido publicadas en cáncer de estómago por Staab y col (152).

En localizaciones tumorales distintas al tracto digestivo, el comportamiento del CEA parece ser semejante. En efecto, en cáncer ginecológico los niveles preoperatorios de CEA resultan ser indicadores del grado de extensión de la enfermedad, especialmente en el carcinoma de cuello uterino (93) y en patología pancreática las determinaciones séricas de CEA asociadas con la presencia y cuantía en mayor o menor medida, del antígeno en jugo pancreático pueden ayudar a discernir sobre la naturaleza benigna o maligna de la enfermedad primaria (86,126,144). La supervivencia de los pacientes afectados de cáncer de pulmón correlaciona estrechamente con los títulos séricos preoperatorios del CEA, de tal modo que cuando estos se encuentran dentro del rango de la normalidad, las cifras de supervivencia a 2 años para estadios clínicos y variantes histológicas cualesquiera, oscilan en torno al 60% y caen al 20% cuando las cifras de CEA sobrepasan el límite superior de la normalidad (164).

Por último, la dosificación de CEA en cáncer de mama parece correlacionar, de alguna forma, con el volumen tumor y sobre todo con la extensión de la enfermedad. Así, -

mientras que la invasión tumoral de los linfáticos regionales, histológicamente comprobada, cursa sin elevación significativa de los niveles plasmáticos de CEA, la demostración inequívoca de metástasis distales se asocia sistemáticamente con títulos periféricos elevados del antígeno (110). Por otra parte, que el CEA es un indicador del pronóstico de esta enfermedad, se pone de manifiesto por el hecho de que, en ausencia de metástasis distales clínica y radiológicamente demostrables la elevación de las tasas séricas de CEA por encima de los valores normales (en situación preoperatoria) posee un cierto valor predictivo en cuanto al desarrollo de recidiva loco-regional o metástasis distal posterior (110).

Probablemente la más importante aplicación clínica de la dosificación sérica del CEA sea la evaluación y seguimiento post-operatorio de los pacientes afectados de cáncer colo-rectal. Sorokin y col (150) han sometido a estudio prospectivo una serie de 102 pacientes tratados con cirugía potencialmente curativa. De ellos, 18 mostraron niveles séricos de CEA superiores a 2,5 ng/ml y en 6 de estos (33%), el estudio del curso evolutivo de la enfermedad demostró la aparición de recidiva local, precediendo la elevación de los títulos séricos de CEA entre 0 y 29 meses a la objetivación clínica de la progresión de la enfermedad. En otros 6 casos el patrón evolutivo del CEA fue de una mínima pero persistente elevación temporal de los niveles periféricos, sin que fuese posible poner de manifiesto, clínica o radiológicamente la presencia de tumor (seguimiento mínimo 6 meses). En tres de estos pacientes pudo comprobarse, sin embargo, la existencia de hepatopatía crónica. Por último, en otros 6 casos se objetivaron elevaciones transitorias de CEA con regresión posterior a la normalidad sin que asociada a esta elevación, hubiese evidencia de tumor

local o distal. Por el contrario, cuando los niveles séricos de CEA, determinados secuencialmente a lo largo del proceso evolutivo de la enfermedad, permanecieron dentro de límites normales se pudo establecer casi con absoluta certeza, la inexistencia de enfermedad tumoral oculta. En efecto, en la serie de Sorokin (150) sólo 2 pacientes con títulos séricos de CEA persistentemente bajos presentaron con posterioridad recidiva local (2,3% de los casos).

Los anteriores resultados, confirmados por otros autores (83) indican que, en cáncer de colon y recto, los niveles plasmáticos de CEA, predicen con cierta seguridad la evolución favorable o desfavorable de la enfermedad, una vez realizado el acto quirúrgico inicial.

En cáncer de mama la situación es similar, la presencia de títulos séricos de CEA superiores al rango normal, así como la demostración histoquímica del antígeno en la membrana de las células tumorales se asocia, efectivamente a una mayor agresividad tumoral (45,110) confirmada por índices de recidiva tumoral más acusada en ambos casos. Igual ocurre en cáncer de ovario (91) y pulmón (164), situaciones en las cuales la determinación secuencial de CEA sirve como índice de la efectividad terapéutica o como elemento predictivo de recidiva posterior.

La estimación de los coeficientes de sensibilidad y especificidad diagnóstica del test de dosificación sérica de CEA, en cáncer colorrectal, ha sido realizada entre otros por Tate (157). Los índices obtenidos: S = 65%, E = 90% son claramente demostrativos de la utilidad del ensayo en la detección precoz de la recidiva tumoral.

En cáncer de ovario, los resultados obtenidos en el estudio evolutivo de las enfermas han sido descritos por Khoo (91) en términos de precisión diagnóstica. Combinando el carácter binario Normal/Anormal de la información suministrada por el test de dosificación sérica de CEA, con los índices de pronóstico convencionalmente utilizados en esta enfermedad (no existencia de tumor residual tras cirugía, presencia de enfermedad tumoral mínima o demostración de tumor macroscópico irreseccable), Khoo ha conseguido formular criterios de pronóstico, favorable o desfavorable, que se asocian con coeficientes de precisión del 97%, 89% y 62% para cada una de las situaciones clínicas anteriormente mencionadas.

Por último, se ha descrito la presencia de CEA o sustancias CEA-Like en secreciones o fluidos biológicos distintos de la sangre (saliva, secreciones gastrointestinales, heces, orina, líquido de lavado bronquial, líquido pleural, jugo pancreático, etc) y se ha sugerido que el estudio de la actividad CEA-like en líquidos secretados por vísceras huecas como el aparato gastrointestinal, el pulmón y la vejiga urinaria puede mejorar el diagnóstico precoz del cáncer (99).

La determinación de estos antígenos en jugo pancreático ha sido realizada, entre otros, por DiMagno (43) y Sharma (144) encontrando que los niveles de CEA en jugo pancreático son significativamente más elevados en los procesos neoplásicos que afectan a este órgano, que en otros procesos no tumorales (pancreatitis crónica p. ej.). Por otra parte, niveles de CEA en sangre y en fluidos biológicos diversos (fluido pleural p. ej) pueden ser independientemente utilizados como indicadores de la enfermedad de progresión tumoral (31).

OBJETIVOS

### 1.6. OBJETIVOS

Los objetivos previstos en el desarrollo del presente trabajo de investigación han sido, fundamentalmente, los siguientes:

1. Puesta apunto de los procedimientos de medida, en -- sangre periférica, de los niveles o concentraciones plasmáticas de los Antígenos Carcinoembrionario (CEA) y Tisular Polipeptídico (TPA).
2. Dosificación sérica de tales niveles y establecimiento de los valores medios y rangos de normalidad respectivos.
3. Análisis de los cambios o variaciones en los títulos periféricos de uno u otro antígeno, en pacientes -- afectados de cáncer de mama y otros tipos de localizaciones tumorales, con propósitos de:
  - 3.1.) Estudiar su comportamiento en situación pre y postoperatoria e inducir, si es posible, datos fidedignos acerca de la presencia o -- no de tumor primario y la aparición o no de recidiva o metástasis distales con posterioridad.
  - 3.2.) Definir criterios para el establecimiento -- del pronóstico distintos de los convencionalmente utilizados hasta ahora.
  - 3.3.) Formular algún tipo de predicción sobre la existencia o no de Enfermedad Tumoral oculta

en pacientes tratados sin evidencia de enfermedad clínica, locorregional o distal.

3.4.) Controlar, en términos cuantitativos y no exclusivamente clínicos, la respuesta al tratamiento químico en pacientes con enfermedad metastásica abierta (QT paliativa) o enfermedad subclínica (QT adjuvante).

3.5.) Definir, en suma, las conciciones de utilización general en clínica oncológica de uno y otro antígeno, sus virtualidades o beneficios potenciales y las áreas de relativa o nula aplicación.

II. MATERIAL Y METODOS

## 2. MATERIAL Y METODOS

### 2.1. INSTRUMENTACION

#### 2.1.1. Contador de centelleo sólido

Se ha utilizado un espectrómetro de centelleo sólido modelo MAG-315 y fabricado por Berthold (Alemania). El -- equipo puede ser utilizado para el análisis cuantitativo -- de la radactividad de muestras marcadas con emisores  $\gamma$ . -- Sus aplicaciones fundamentales están encuadradas, por un -- lado, en el campo de la investigación en ciencias biomédi-- cas, biología y química en general y, por otro, en el área de las determinaciones analíticas de rutina en el laborato-- rio de química clínica.

El equipo tiene capacidad para 500 muestras que pue-- den ser sucesivamente evaluadas de manera automática. El -- sistema detector está compuesto por un cristal de cente-- lleo sólido de INa (Tl) de 3 x 3 pulgadas con un agujero -- central (cristal tipo pozo) de 22 mms de diámetro. Las -- muestras son identificadas mediante una banda adherida al rack que es leída por una célula fotoeléctrica en código -- 8-bit.

El blindaje del detector, para reducir la radiación de fondo está constituido por unas pantallas de cobre y -- plomo de 3 cms de espesor que rodean el cristal y el con-- junto fotocátodo-fotomultiplicador.

El cargador de muestras está controlado por un micro

procesador y todos los parámetros de medida tales como nivel de fondo, preselección de cuentas o tiempo, canal de medida y selección de la banda de energía apropiada a la emisión gamma del trazador, pueden ser automáticamente seleccionadas utilizando un código numérico. Este microprocesador controla también la unidad de tratamiento de los datos que, en el sistema MAG-315, está integrada por un ordenador personal, Apple IIe con 3 unidades de disco flexible, un monitor de televisión y una impresora rápida.

Los programas para cálculo de concentraciones de proteínas u hormonas por radioinmunoensayo, están basados en el ajuste de los puntos experimentales de las correspondientes curvas standard a una función del tipo logit  $y = f(\log C)$ , en la que  $\text{logit } y = \ln \frac{B/B_0}{1 - B/B_0}$  siendo B la actividad de la muestra de concentración conocida,  $B_0$  la actividad cuantificada en la muestra de concentración cero, y C la concentración de la sustancia. La linealización de la curva permite la interpolación fácil de los resultados correspondientes a las muestras problemas y el cálculo automático de la concentración buscada. Los resultados pueden ser almacenados en la memoria del ordenador, visualizados en la pantalla de televisión o reproducidos por la impresora. Un programa de control de calidad adicional comprueba, en base a parámetros estadísticos de tendencia central, media y desviación standard, los resultados obtenidos tanto en las muestras de concentración conocida (curva patrón) como en los controles que simultáneamente a la realización de los problemas, se ensayan. Este programa permite aceptar o rechazar, en ocasiones, los resultados obtenidos, informando al investigador de las posibles causas de error y de la fiabilidad del test.

### 2.1.2. Centrífuga refrigerada

Hemos utilizado una centrífuga convencional Beckman TJ-6, dotada de una unidad adicional de refrigeración que permite centrifugar muestras a bajas temperaturas. La centrífuga utiliza un rotor con capacidad para 120 tubos de 1,2 cm de diámetro y puede alcanzar una fuerza de 2.000g a 3.000 r.p.m.

### 2.1.3. Centrífuga

Para separar por centrifugación componentes de muestra sobre los que la temperatura no tiene influencia, hemos empleado una centrífuga marca Kokusan con capacidad para 108 tubos de 1,2 cm, capaz de alcanzar una fuerza de 3.000 g a 3.500 r.p.m.

### 2.1.4. Cámara frigorífica

Para el almacenamiento de reactivos y componentes de los kit de radioinmunoanálisis y para la realización de técnicas especiales que necesitan incubación a bajas temperaturas hemos utilizado una cámara frigorífica termostatazada a  $4 \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

#### 2.1.5. Congeladores

Para el almacenamiento de muestras se ha utilizado - un congelador convencional tipo Arcón, modelo Kelvinator - ACK - 40 capaz de alcanzar temperaturas de  $-30^{\circ}\text{C}$ . Para al macenar muestras a más baja temperatura se dispuso de un - aparato Selecta modelo - 455 que permite la congelación de materiales biológicos a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### 2.1.6. pH meter

Para la regulación del pH de los medios tampón empleados - en este trabajo, hemos utilizado un pHmeter Orion Research modelo 501, cuya precisión es de 0,01 unidades pH.

#### 2.1.7. Otro material

Hemos utilizado micropipetas Schwarz/Man de 0,1, 0,2 y 0,1-1ml, pipetas de llenado automático Nichiryo modelo - 2100 D.G. con capacidad variable entre 1 y 10 ml, pipetas contrastadas de vidrio JENA, probetas, erlenmeyer y otros materiales fungibles propios de un laboratorio de investigación. Así mismo, a lo largo de este trabajo, ha sido necesario utilizar agitadores tipo Mixo-Tub, agitadores magnéticos, balanzas de precisión etc.

## 2.2 RADIOINMUNOENSAYO DEL ANTIGENO POLIPEPTIDICO TISULAR

El test radioinmunológico para la determinación de antígeno polipeptídico tisular se basa en la utilización secuencial de dos anticuerpos: El antisuero obtenido en caballo frente a antígeno TPA derivado de la línea celular tumoral Hela, se incuba con la muestra, enlazando al TPA presente. Tras esta primera reacción se adiciona al medio una cierta cantidad de TPA-<sup>125</sup>I, que compete con el TPA de los standard o las muestras por enlazarse a los sitios de unión del anticuerpo. Como resultado de esta competencia, cierta fracción de TPA-<sup>125</sup>I quedará unida al anticuerpo -- en una proporción que depende de la concentración de antígeno TPA presente en el ensayo. La separación de las fracciones libre y ligada se efectúa utilizando un segundo anticuerpo, obtenido en conejo, frente a las inmunoglobulinas del caballo. Los complejos inmunes: (TPA-Ac<sub>1</sub>TPA)-Ac<sub>2</sub> se separan por precipitación y posterior centrifugación, midiéndose la radiactividad del precipitado en un contador gamma.

Las muestras, tras la extracción de aproximadamente 5 ml de sangre, se dejan reposar para que se produzca la coagulación y se centrifugan para separar el suero, almacenándose en congelador a -20 °C hasta el momento de proceder al ensayo. Se ha demostrado que no existe pérdida de actividad inmunológica, si la muestra se guarda en estas condiciones durante un periodo de tiempo de 2 meses. No resultan válidas para el ensayo muestras en las que la hemólisis sea evidente.

### 2.2.1. Procedimiento técnico

El Kit para la dosificación sérica de TPA suministrado por SANTEG MEDICAL, Boromma, Suecia, contiene los siguientes reactivos:

a) Antisuero Anti-TPA: 1 vial cuyo contenido está liofilizado y que debe ser reconstruido con disolución tampón 1 hora antes de su utilización.

b) TPA-<sup>125</sup>I: Vial con antígeno polipeptídico tisular liofilizado cuyo contenido debe ser reconstruido con solución tampón 3 horas antes de su uso.

c) Anticuerpo precipitante: segundo anticuerpo (inmunoglobulinas de conejo frente a inmunoglobulinas de caballo) que, como en casos anteriores, se suministra liofilizado y debe ser reconstruido para su uso.

d) TPA standard: liofilizado en cantidad suficiente para preparar 2 ml de TPA cuya concentración resulta ser 3.000 UI/litro. A partir de esta disolución y por sucesivas diluciones se obtiene los siguientes puntos de la curva standard: 2.000, 1.000, 500, 250, 125, 62, 31 y 0 U/l.

El kit permite la realización de 120 test que se distribuyen de la forma siguiente: Actividad total, enlaces no específicos, concentración cero (Bo), muestras de concentración conocida (Bi, i = 1,2,...7), muestras para control de calidad y muestras problema. Todos los ensayos se realizan por duplicado.

Esquemáticamente el ensayo se realiza de acuerdo con

las siguientes etapas:

1. Se pipetea 100  $\mu$ l de standard, controles y problemas en sus tubos correspondientes.

2. Se adicionan 100  $\mu$ l de Anti-TPA en todos los tubos excepto los correspondientes a los enlaces no específicos y a la actividad total.

3. Se incuba a 4  $^{\circ}$ C durante 18 horas.

4. Se añade 100  $\mu$ l de  $^{125}$ I-TPA en todos los tubos.

5. Nuevamente se incuba a 4  $^{\circ}$ C durante 18-24 horas.

6. Se pipetea 100  $\mu$ l de anticuerpo precipitante en todos los tubos salvo los correspondientes a actividad total (AT).

7. Incubar a 4  $^{\circ}$ C durante 2 horas.

8. Se agrega 1 ml de Disolución Tampón fría en todos los tubos salvo AT.

9. Se centrifuga a 2.000 g durante 30 minutos utilizando centrífuga refrigerada (4  $^{\circ}$ C).

10. Se aspira el sobrenadante.

11. Por último se lava con Disolución Tampón, se centrifuga en las condiciones de 9, y se someten las muestras a contaje de su actividad.

12. Los resultados se procesan sustrayendo las cuentas correspondientes a los enlaces no específicos de la actividad medida en el resto de los tubos.

Los enlaces no específicos no deben ser superiores al 5% de la actividad total. La relación  $B_0$  (actividad correspondiente al tubo de concentración cero) dividida por la actividad total debe estar comprendida dentro del rango del 50-70%. Los valores  $B/B_0$  se obtienen dividiendo la me-

dia de las cuentas medidas para cada concentración por la actividad media de los tubos de concentración cero. Igual procedimiento se sigue para el cálculo de la relación  $B/B_0$  correspondiente a controles o problemas. La curva standard puede ser representada directamente en papel milimetrado ( $B/B_0$  en ordenadas, concentración de TPA en abscisas) o transformada de acuerdo con el procedimiento logit  $y = f(\log(C))$  (véase figuras 21. y 22.). Una vez obtenida la representación gráfica de la curva standard o su transformación logit, la interpolación de los valores  $B/B_0$  para controles y problemas y la deducción de la concentración correspondiente puede hacerse gráficamente o con la ayuda del computador.

### 2.3. RADIOINMUNOENSAYO DE ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO

La dosificación de CEA por RIA se basa en la competencia entre el CEA marcado con  $^{125}\text{I}$  y el CEA presente en los standard o las muestras, por enlazarse a un número fijo y limitado de lugares de unión en el anticuerpo Anti-CEA. Al final del periodo de incubación la cantidad de CEA marcado, enlazada al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de CEA no marcado presente en el ensayo.

#### 2.3.1. Procedimiento técnico

El Kit para la dosificación de CEA suministrado por Internacional-CIS, St-Quentin-Yvelines Cedex-France, contiene los siguientes reactivos:

- a) CEA- $^{125}\text{I}$ : Reactivo liofilizado. El antígeno utiliza-

## EJEMPLO DE CURVA STANDARD DE ANTIGENO POLIPEPTIDICO TISULAR

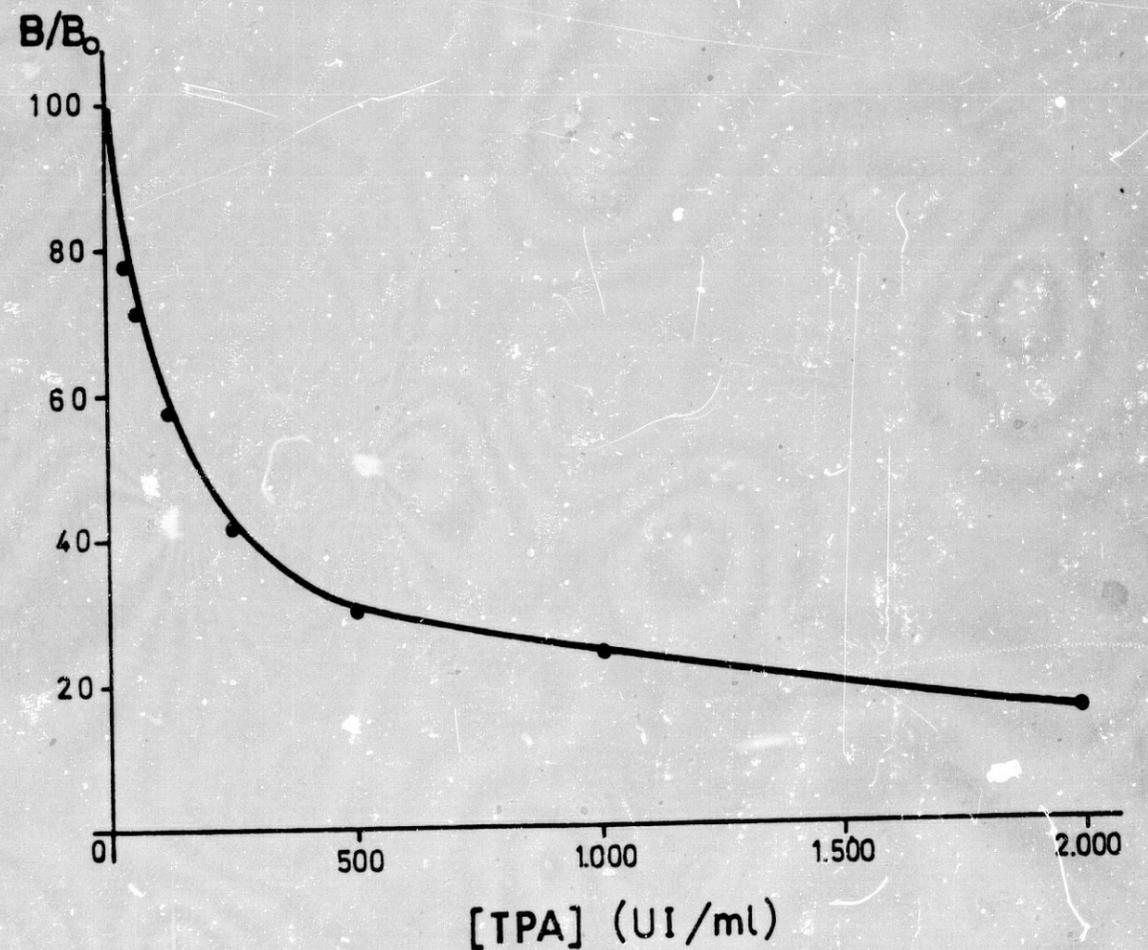


FIG.- 2.1

EJEMPLO DE TRANSFORMACION LOGIT/log DE  
CURVA STANDARD DE TPA

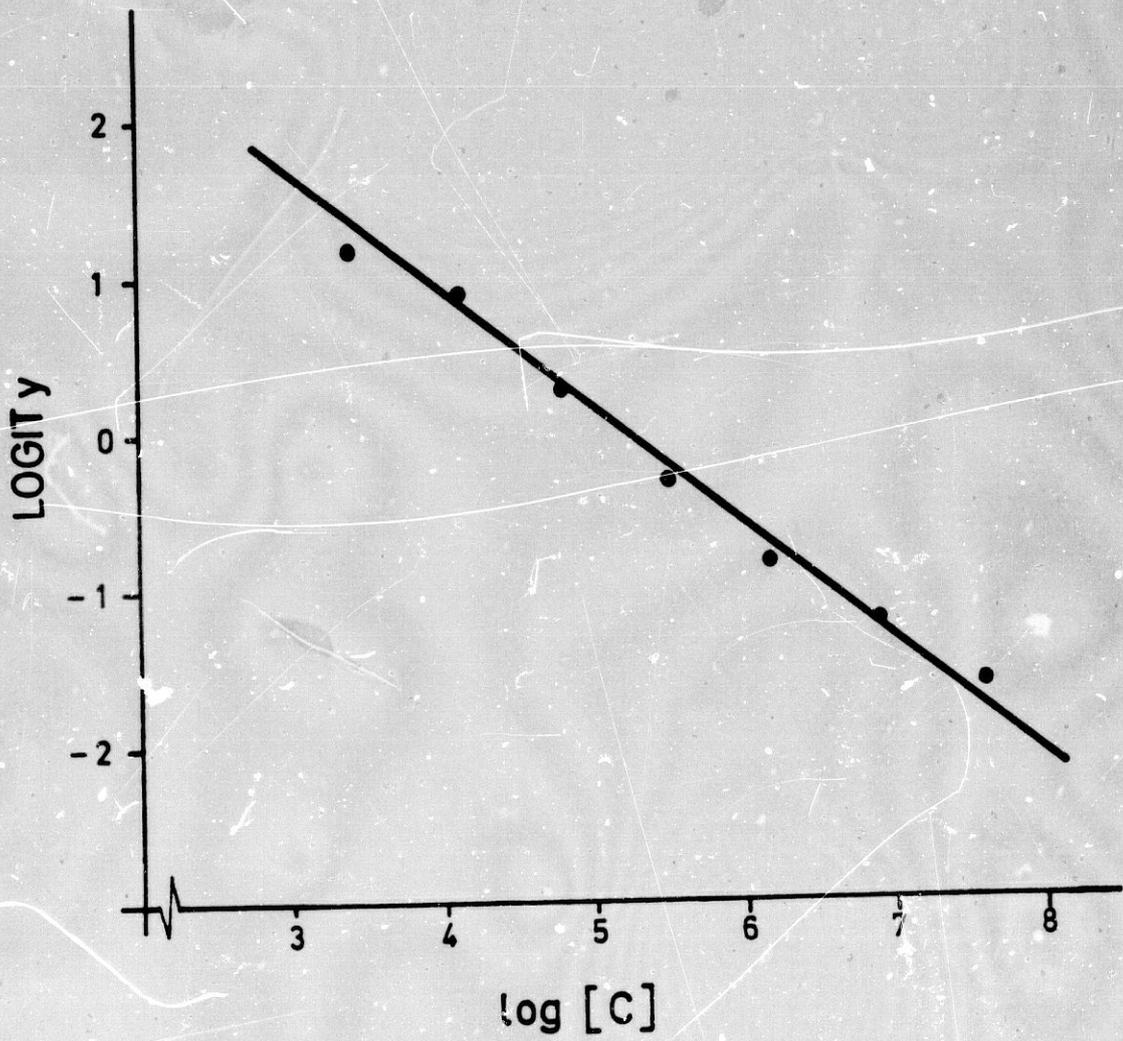


FIG.- 2.2

do para el marcaje es un CEA humano extraído y purificado a partir de una metástasis hepática de un carcinoma de colon. El reactivo contiene tampón y albúmina bovina y debe ser reconstruido con diez mililitros de agua destilada 1 hora antes de su utilización.

b) CEA-standard: Reactivos listos para su utilización. Contienen plasma humano normal, azida sódica y CEA en las siguientes concentraciones: 2-3-5-10-26 y 62 ng/ml. El plasma contenido en los standard corresponde a un pool numeroso de plasmas humanos normales. Su introducción en los tubos de concentraciones conocidas tiene el fin de normalizar el medio de reacción de los patrones respecto a las muestras problema. Este pool contiene una cierta cantidad de CEA y corresponde al punto de mínima concentración (2 ng/ml). Sobre éste, se adiciona CEA purificado del mismo origen que el que se utiliza para obtener el  $^{125}\text{I}$ -CEA para conseguir el resto de las concentraciones de la curva standard.

c) Antisuero anti-CEA: Para producir el antisuero anti-CEA se emplea como sustancia inmunogénica CEA del mismo origen que el utilizado en la preparación del antígeno marcado y de los standards de concentración conocida. El antisuero obtenido en conejo se neutraliza con antígenos normales del colon (NCA) para evitar las interferencias de estas macromoléculas, con lo que se consigue disminuir las reacciones cruzadas a una proporción inferior al 0,4%. En las condiciones en las que la reacción inmunológica se realiza, el antisuero enlaza en los tubos de (CEA) = 2 ng/ml, del 20-35% de la dosis de  $^{125}\text{I}$ -CEA utilizada.

El reactivo contiene tampón, albúmina sérica bovina, azida sódica y suero de conejo normal. El reactivo se suministra liofilizado y debe ser reconstruido con 30 ml de agua destilada antes de su utilización.

d) Reactivo precipitante: Contiene tampón, polietilenglicol un complejo insoluble constituido por gammaglobulinas de cordero antigammaglobulinas de conejo. El reactivo, listo para su utilización, debe ser mantenido en suspensión mediante agitación mientras que se dispensa 1 ml por tubo.

Esquemáticamente el ensayo se realiza siguiendo las siguientes etapas:

1. Se pipetea 100  $\mu$ l de standard y muestras problemas en sus correspondientes tubos, salvo los de actividad total.
2. Se adicionan 100  $\mu$ l de CEA-<sup>125</sup>I en todos los tubos.
3. Se añaden 300  $\mu$ l de antisuero en todos los tubos -- salvo AT.
4. Tras mezclar bien los tubos se incuban a temperatura ambiente durante 18-24 horas.
4. Se adiciona 1 ml de reactivo precipitante y se deja incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente.
6. Centrifugar a 2.000 g durante 15 minutos.
7. Por último se aspira el sobrenadante, se lava con 1 ml de tampón y se centrifuga de nuevo, antes de eliminar el sobrenadante y someter la muestra a contaje.

El kit permite la realización simultánea de 50 ensayos por duplicado (100 tubos). El tratamiento de los datos puede ser efectuado en base al cálculo de la relación B/T, donde B es la actividad enlazada correspondiente a cada muestra y T la actividad total. La representación de esta fracción en función de la concentración de antígeno, o la transformación de acuerdo con la función logit (Fig 2.3 y 2.4), permite la interpolación de los valores B/T correspondientes a los problemas y la deducción de las concentraciones de antígeno carcinoembrionario.

EJEMPLO DE CURVA STANDARD DEL ANTIGENO  
CARCINOEMBRIONARIO

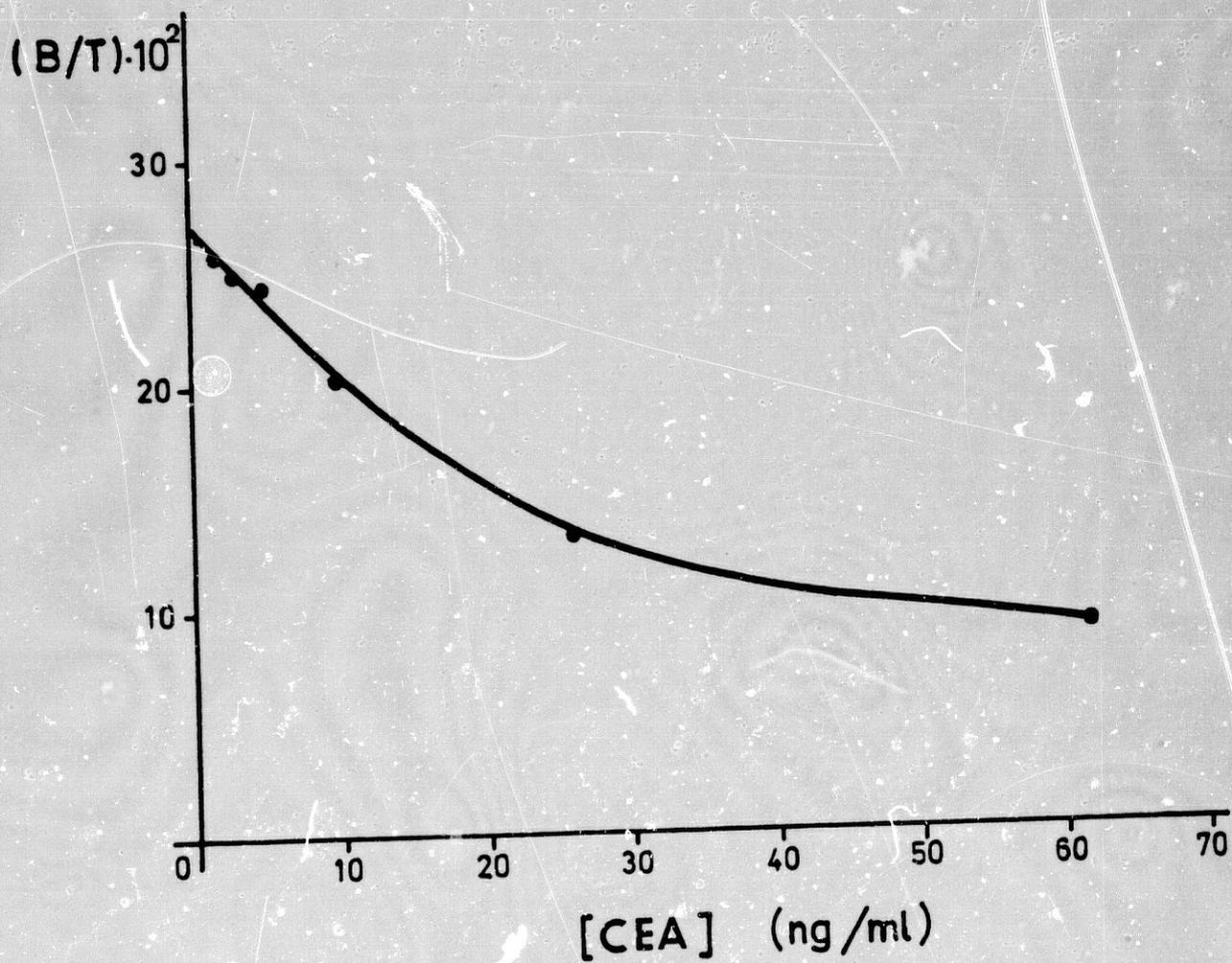


FIG.- 2.3

EJEMPLO DE TRANSFORMACION LOGIT/log DE  
LA CURVA STANDARD DEL CEA

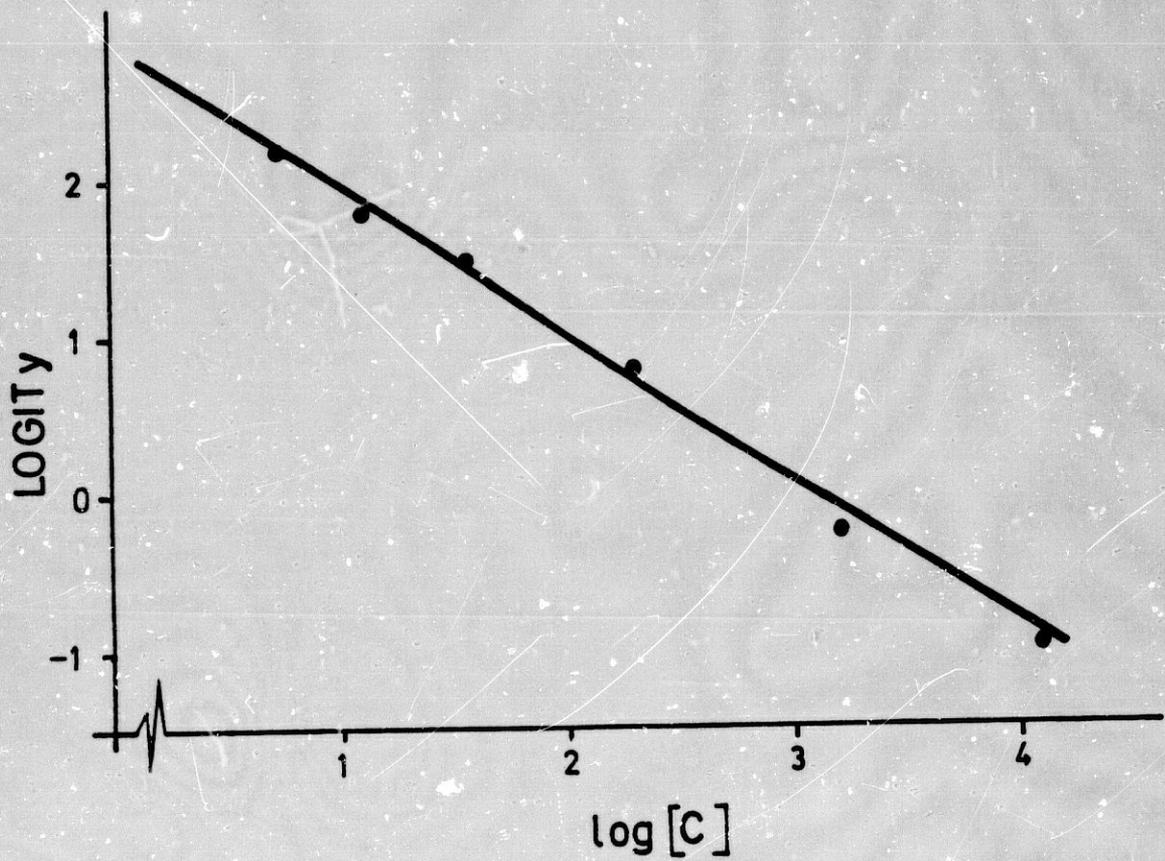


FIG.- 2.4

## 2.4. RELACION DE CASOS ESTUDIADOS

### 2.4.1. Grupo Normal

Para la determinación del rango de la normalidad de los antígenos CEA y TPA en sangre se ha efectuado el ensayo sobre un grupo control sin evidencia de enfermedad alguna, constituido por 40 voluntarios sanos (15 varones y 25 mujeres) de edades comprendidas entre 20 y 55a. La extracción de la muestra se realizó en todos los casos entre las 8,30 y las 9,30 de la mañana, en condiciones de ayuno de 12 horas y la muestra, fraccionada en dos tubos y convenientemente etiquetada tras la obtención del suero, se almacena a -20 °C hasta la realización del ensayo. No se utilizó ninguna muestra que hubiese sufrido más de un proceso de congelación/descongelación.

### 2.4.2. Marcadores tumorales y Cáncer de mama

Para definir la utilidad de los marcadores tumorales en el cáncer de mama, hemos incluido en este trabajo, un numeroso grupo de enfermas afectas de este proceso neoplásico en Estadios clínicos y situación de la enfermedad diferentes. El conjunto total de casos (265 mujeres) fue subdividido de acuerdo con la clasificación por Estadios clínicos del tumor en el momento del diagnóstico, por la existencia o no de infiltración tumoral de los linfáticos axilares y por la situación clínica en la que se encontraba la enferma en el momento de realizar la dosificación de CEA y TPA, situación que ha sido definida de acuerdo con las siguientes iniciales:

N.E.D.: Sin evidencia de enfermedad  
E.P.: Enfermedad tumoral presente  
R.L.: Recidiva local.  
M.: Metástasis distal.

Todos los ensayos se realizaron en el periodo postoperatorio de las enfermas incluidas en el estudio sin relación temporal ninguna con el acto quirúrgico inicial.

#### 2.4.2.1. Clasificación por Estadíos

La asociación entre los hallazgos físicos en el cáncer de mama y el pronóstico de la enfermedad es una noción universalmente aceptada. Sin embargo, la respuesta a la terapia, tanto en lo referente a intervalo libre de la enfermedad, como a la supervivencia tras el tratamiento inicial es heterogénea. El estadío clínico, primero, y el estadío patológico, después, condicional la inclusión de las enfermas en subgrupos terapéuticos diferentes. El estadío clínico -cTNM-, se establece utilizando todos los datos clínicos, incluida la biopsia de la masa mamaria como confirmación histológica del cáncer, disponibles antes del tratamiento. El estadío post-quirúrgico -pTNM- se determina utilizando los hallazgos histológicos encontrados tras el examen de la pieza de mastectomía y de los nódulos linfáticos regionales. Se sabe que el error en la estimación del cTNM respecto al pTNM, puede alcanzar una proporción cercana al 40% de los casos. Este hecho es debido a la mayor exactitud del diagnóstico histológico respecto al clínico en el estudio del grado de invasión linfática de la enfermedad.

El estadiaje del cáncer de mama es esencial para permitir la evaluación del proceso neoplásico y determinar la extensión del tratamiento. Existen varios esquemas útiles para la clasificación por estadíos del cáncer de mama, pe-

ro la actual del American Joint Committee on Cancer (AJCC) conjuntamente con el TNM committee of the International Union Against Cancer (UICC) es la más ampliamente aceptada (90). La clasificación por estadios recomendada por el AJCC es la siguiente:

ESTADIO 0: Cáncer lobular "in situ"  
Cáncer intraductal puro  
Enfermedad de Paget del pezón sin tumor palpable.

ESTADIO I: Tumor menor de 2 cms en su mayor dimensión sin evidencia de progresión regional o distal.

T<sub>1a</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>  
T<sub>1b</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>

ESTADIO II: Tumor de más de 2 cms pero menos de 5 en su mayor dimensión, con o sin progresión linfática pero sin metástasis distal.

T<sub>0</sub>, N<sub>1a</sub>, N<sub>1b</sub>, M<sub>0</sub>  
T<sub>1a</sub>, T<sub>1b</sub>, N<sub>1a</sub>, N<sub>1b</sub>, M<sub>0</sub>  
T<sub>2a</sub>, T<sub>2b</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>  
T<sub>2a</sub>, T<sub>2b</sub>, N<sub>1a</sub>, N<sub>1b</sub>, M<sub>0</sub>

ESTADIO III: IIIa: Tumor de 5 o más cms de diámetro con o sin diseminación linfática regional homolateral que puede o no estar fija pero sin metástasis a distancia.

T<sub>0</sub>, N<sub>2</sub>, M<sub>0</sub>  
T<sub>1a</sub>, T<sub>1b</sub>, N<sub>2</sub>, M<sub>0</sub>  
T<sub>2a</sub>, T<sub>1b</sub>, N<sub>2</sub>, M<sub>0</sub>  
T<sub>2a</sub>, T<sub>2b</sub>, N<sub>2</sub>, M<sub>0</sub>  
T<sub>3a</sub>, T<sub>3b</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>

$T_{3a}, T_{3b}, N_1, M_0$   
 $T_{3a}, T_{3b}, N_2, M_0$

IIIb: Tumor de 5 o más cms de diámetro con diseminación linfática supraclavicular e infraclavicular homolateral.

Cualquier T,  $N_3, M_0$   
Cualquier  $T_4$ , cualquier N,  $M_0$

ESTADIO IV: Tumor de cualquier tamaño con o sin diseminación regional pero con evidencia de metástasis distal.

cualquier T, cualquier N,  $M_1$

2.4.2.2. Distribución de las enfermas en función de los --  
estadios.

Del conjunto total de casos estudiados, ha sido posible obtener datos suficientes para clasificar a las enfermas de acuerdo con las recomendaciones del AJCC, en 191 mujeres (Tabla II.1). La información referente a este subgrupo (nº de enfermas en cada estadio, tiempo medio e intervalo de seguimiento, edad media y rango de edad, así como datos acerca de la invasión tumoral de los linfáticos axilares) se expone más detalladamente y discute en capítulos posteriores de esta memoria.

TABLA II.1

Marcadores Tumoraes / Cáncer de mama  
Distribución de los casos estudiados

ESTADIO I	:	16	casos
ESTADIO II	:	91	"
ESTADIO III	:	52	"
ESTADIO IV	:	33	"
N.E.D.	:	153	"
E.P.	:	112	"
R.L.	:	24	"
M.	:	88	"

TOTAL DE CASOS ESTUDIADOS : 265

TOTAL DE CASOS CLASIFICADOS POR ESTADIOS : 192

2.4.2.3. Utilización de los marcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer.

Cuando mediante la utilización de un test diagnóstico determinado se intenta definir una situación patológica cualquiera (127), son posibles cuatro situaciones definidas por otras tantas fracciones a saber:

1. fNV (fracción negativa verdadera): Porcentaje de sujetos normales que ofrecen tras la aplicación de un test diagnóstico un resultado normal.

2. fPF (fracción positiva falsa): Porcentaje de sujetos normales que tras la aplicación del test diagnóstico arrojan un resultado patológico.

3. fNF (fracción negativa falsa): Porcentaje de sujetos que estando afectados por la enfermedad estudiada ofrecen, tras la aplicación del test, un resultado comprendido dentro de los límites normales.

4. fPV (fracción positiva verdadera): Porcentaje de sujetos con enfermedad en los que la aplicación del test arroja un resultado anormal.

La propia definición de los anteriores conceptos conduce a las relaciones siguientes:

$$fNV + fPF = 1$$

$$fNF + fPV = 1$$

La elección definitiva de un umbral de decisión Normal/Anormal para cualquier test diagnóstico surge siempre de la búsqueda intencionada de una solución de compromiso entre un porcentaje no muy elevado de falsos negativos y una baja tasa de falsos positivos de tal forma que sea posible conseguir el mejor grado de acierto diagnóstico.

Para la valoración del mismo existen ciertas relaciones (Sensibilidad, Especificidad y Precisión) obtenidas a partir de las fracciones fNV, fPV, fNF y fPF anteriormente definidas. Así, entendemos por Sensibilidad la relación existente entre el número de casos patológicos diagnosticados como tales y el número total de casos que realmente son patológicos.

$$\text{Sensibilidad} = fPV = \frac{PV}{PV + NF}$$

Definimos la Especificidad como la relación existente entre el número de casos negativos en los que el test arroja un resultado normal respecto al total de casos realmente normales

$$\text{Especificidad} = fNV = \frac{NV}{NV + PF}$$

Por último, la precisión puede ser definida mediante la relación:

$$P = SF_1 + EF_2$$

donde

S = Sensibilidad

E = Especificidad

$$F_1 = \frac{\text{número de casos positivos}}{\text{Nº total de casos estudiados}}$$

$$\text{y } F_2 = \frac{\text{número de casos negativos}}{\text{Nº total de casos estudiados}}$$

y es un índice del acierto diagnóstico global de un test. Es evidente que cualquier modificación de los valores fPV=1 y fPF = 0, ocasionará que S, E y P sean inferiores a su valor máximo.

En este trabajo y con el objeto de encontrar el lími

te paramétrico para el CEA y el TPA que se asocie con un -  
mejor índice de Precisión diagnóstica, hemos utilizado dos  
criterios de decisión definidos por los siguientes límites

- CRITERIO AMPLIO:

Límite superior de la normalidad

CEA = 6 ng/ml

TPA = 190 U/L

- CRITERIO RESTRINGIDO:

Límite superior de la normalidad

CEA = 10 ng/ml

TPA = 250 U/L

2.4.2.4. Marcadores tumorales y evolución de la enfermedad  
neoplásica

Las determinaciones de marcadores tumorales a inter-  
valos regulares, tras terapia con intención curativa o pa-  
liativa, ha demostrado ser un parámetro que suministra in-  
formación útil y que en muchos casos revela la recurrencia  
de la enfermedad antes que aparezcan síntomas clínicos o -  
datos semiológicos que pongan de manifiesto este hecho. La  
evaluación de control en todas las pacientes de cáncer de  
mama, tras el tratamiento inicial debe incluir: Estudios -  
gammagráficos óseos y hepáticos, Radiografía de tórax y de  
terminaciones séricas de CEA (87), TPA (120) y Fosfatasa al-  
calina (87). Cuando todas las exploraciones de control ini-  
cial (incluida naturalmente la clínica y bioquímica elemen-  
tal) son normales, el seguimiento periódico de las enfer-  
mas debe incluir (87) cada tres meses, el scan óseo y las

determinaciones séricas de marcadores tumorales y de enzimas. En este sentido, hemos incluido en este trabajo, un grupo de 38 pacientes en las que la evolución de la enfermedad se ha monitorizado mediante la utilización de los marcadores tumorales CEA y TPA durante un periodo de tiempo no inferior, en ningún caso, a 6 meses.

#### 2.4.2.5. Cáncer de mama y cinética de crecimiento tumoral

Hace 25 años se pensaba que el crecimiento de los tumores humanos era impredecible y rápido y, en consecuencia, se podía creer que la duración de la enfermedad neoplásica oculta era de escasa magnitud y que correspondía con un periodo de latencia indeterminado al que sucedía un rápido desarrollo tumoral capaz de producir la muerte del paciente. Para comprender, hoy día, la biología de un crecimiento tumoral es esencial analizar ciertos factores que tienen influencia sobre la velocidad de crecimiento del proceso neoplásico.

En primer lugar, resulta evidente que la velocidad de crecimiento va a ser función no sólo de la proliferación de células neoplásicas sino también de la capacidad del tumor para generar estroma que lo soporte y vasos que posibiliten la llegada de nutrientes a las células clonogénicas. Células nutricionalmente limitadas o hipóxicas pueden surgir como resultado de la deprivación de oxígeno u otros sustratos (la limitación de metabolitos esenciales "in vitro" es una causa conocida del descenso de la proliferación celular). Esta condición es generalmente reversible pero el crecimiento tumoral continuado conlleva un suministro de nutrientes insuficiente al centro del tumor que tiene como consecuencia la muerte celular y que se refleja co

mo un área de necrosis central. La existencia de células hipóxicas en tumores sólidos ha sido demostrada experimentalmente y se sabe que el límite de la viabilidad celular se sitúa a una distancia de  $150\mu$  del capilar distancia esta que correlaciona bien con la capacidad de difusión del oxígeno en los tejidos. Las células abandonan el tumor por muerte celular y lisis posterior, de un lado (muerte y lisis que puede ser ocasionada por déficit en nutrientes o por respuesta inmune del individuo frente al tumor) o por exfoliación, de otro (las células dejan el tumor y pueden o no producir crecimientos en otro lugar, dando origen a tumores secundarios metastásicos) (162).

La pérdida celular es extremadamente difícil de medir y es un dato del cual sólo se puede tener un conocimiento aproximado. De cualquier forma que el crecimiento tumoral puede ser descrito en términos matemáticos sencillos es un concepto que fue establecido en 1.932 por Mayneord (113) - quien enunció que el crecimiento de algunos tumores transplantados podía ser descrito por una relación lineal entre la raíz cúbica del volumen tumor y el tiempo y supuso la iniciación de una continua investigación de ecuaciones matemáticas que describieran más adecuadamente el crecimiento de los tumores con el objetivo de caracterizar adecuadamente los mecanismos biológicos que gobiernan el crecimiento tumoral.

Collins y col (39) fueron probablemente los primeros que investigaron cuantitativamente el crecimiento de las metástasis pulmonares no tratadas y encontraron que durante el periodo de observación el ritmo de crecimiento o el tiempo de duplicación permanecía constante. En otras palabras, el crecimiento se "ajustaba" a un modelo exponencial. A partir de aquí se enunció que el intervalo silente entre el origen del tumor y su detección clínica podría ser

deducido por extrapolación hacia atrás y que ese intervalo correspondería al tiempo necesario para que una, o un pequeño número de células neoplásicas, en su proliferación - den origen a una anomalía clínicamente detectable.

Sin embargo, la regularidad no es una característica universal del crecimiento de los tumores humanos malignos. Por ejemplo, largo tiempo de latencia seguido de crecimiento rápido es un fenómeno de frecuente observación en algunas metástasis. En ciertos casos, ha sido posible relacionar esta aceleración en el crecimiento con cambios en el estado hormonal como ocurre en la menopausia o en la pubertad, en otros, el acortamiento brusco del tiempo de duplicación se asocia con la progresión de las características histológicas hacia un grado de malignidad más acusado - - (cáncer diferenciado de tiroides a cáncer anaplásico, por ejemplo).

El modelo de crecimiento tumoral regular predice la existencia de una correlación entre el tiempo de duplicación del tumor y el intervalo de tiempo necesario para la detección de las metástasis y una interesante aplicación de los modelos matemáticos de crecimiento tumoral es que pueden ser utilizados para comparar la cronología del proceso de metastatización en diferentes grupos de tumores. - El intervalo de tiempo: detección del primario-detección de la (s) metástasis es función de la velocidad de crecimiento de estas últimas y del instante en que ocurre el proceso metastásico y su relación con el diagnóstico del primario, posee un impacto directo sobre la estrategia terapéutica del cáncer: En aquellos tumores en los que el proceso de diseminación ocurre en periodos tardíos de su historia natural, es posible esperar la reducción del número (o mejor del porcentaje) de enfermos con metástasis a través de programas de diagnóstico precoz de la enfermedad

Por el contrario, en aquellos tumores en los que la diseminación es precoz la efectividad de un test diagnóstico para el screening tumoral parece, en principio, escasa y el progreso en el control de la enfermedad debe venir de la mano de una mejor y más racional aplicación de las armas terapéuticas.

Utilizando los supuestos teóricos del modelo exponencial, hemos realizado algunos cálculos sobre cinética de crecimiento tumoral a partir de las gráficas correspondientes a las recidivas de enfermas afectas de cáncer de mama.

Para la realización de esta aproximación matemática hemos partido de los siguientes principios:

1. El nivel máximo de enfermas que recidivan resulta dependiente del Estadío clínico y puede ser deducido a partir del Plateau de las curvas de supervivencia libre de enfermedad para cada Estadío.

2. Los valores diferencia entre supervivencia libre de enfermedad correspondiente a cada tiempo y supervivencia libre de enfermedad final, pueden ser ajustados utilizando el procedimiento de mínimos cuadrados a una función monoexponencial decreciente, a partir de la cual es posible deducir parámetros indicadores de la cinética del crecimiento tumoral.

3. Utilizando para el tiempo de duplicación el valor medio teórico de 120 días y considerando que un tumor emerge al plano clínico cuando alcanza un volumen comprendido entre 1 y 2 centímetros cúbicos (volumen que se corresponde con un peso de 1 a 2 gramos si se considera como valor de densidad la densidad del agua) y sabiendo, por último, que el número de células que ese tumor contiene es del or-

den de 1 a  $2.10^9$  elementos (72), es posible deducir, desde un plano exclusivamente teórico, el número de células tumorales medio para cada Estadío, residuales al tratamiento - que dan origen a la recidiva tumoral.

#### 2.4.3. Marcadores tumorales y otros cánceres

La información bibliográfica relacionada con la utilización de los marcadores tumorales en clínica oncológica demuestra sobradamente que ni el antígeno carcinoembrionario ni el antígeno polipeptídico tisular son macromoléculas específicas de órgano y, por tanto, no son indicadores de la existencia de un particular tipo de proceso neoplásico. Relacionadas con la proliferación tumoral o con la masa del tumor, estas moléculas aparecen en concentraciones séricas supranormales en gran variedad de enfermedades neoplásicas del hombre.

Para estudiar la utilidad de estos dos antígenos en el seguimiento y control evolutivo del cáncer en general, hemos incluido en esta memoria un numeroso grupo de enfermos cuya clasificación de acuerdo con la localización del primario y subdivididos en función variados criterios aparece recogida en la tabla II.2

TABLA II-2

Clasificación de los casos estudiados de acuerdo con la localización del primario.

Tipo de tumor	Nº Total enfermos	N.E.D.	E.P.
<u>Ca. de cabeza y cuello</u>	59	31	28
Subgrupo T <sub>2</sub>	16	12	4
"    T <sub>3</sub>	28	14	14
"    T <sub>4</sub>	11	4	7
<u>Ca. Gastrointestinal</u>	52	26	26
Subgrupo B-Dukes	17	12	5
"    C-Dukes	15	6	9
"    Ca. gástrico	20	8	12
<u>Ca. Ginecológico y de ovario</u>	45	32	13
Subgrupo Ca. ginecológico	27	20	7
"    Ca. de ovario	18	12	6
<u>Linfomas malignos</u>	44	31	13
Subgrupo HD	29	21	8
"    NHL	15	10	5

CONTINUA

	Nº Total enfermos	N.E.D.	E.P.
Tumores del S.N.C.	37	16	21
Ca. Genitourinario	26	18	8
Ca. de Pulmón	20	6	14
Grupo Misceláneo	55	35	20

TOTAL DE ENFERMOS ESTUDIADOS .....	593
Cáncer de mama .....	265
Otros cánceres .....	328

### III. RESULTADOS

### 3. RESULTADOS OBTENIDOS

#### 3.1. RANGO DE LA NORMALIDAD DEL CEA Y EL TPA

Para establecer el rango de la normalidad de ambos - marcadores tumorales (CEA y TPA) hemos realizado la determinación de los niveles séricos de estas proteínas en un - grupo de 40 sujetos sin evidencia alguna de enfermedad. -- Los resultados aparecen representados gráficamente en forma de histograma ( figuras 1 a y b) y los parámetros de tendencia central ( $\bar{M} = 3,35$  y D.S. = 1,30 para el CEA y  $\bar{M} = 100$  con D.S. = 45 para el TPA) nos han permitido definir el intervalo de normalidad utilizando el valor medio - más/menos dos desviaciones standard.

#### 3.2. MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE MAMA

##### 3.2.1. Supervivencia Libre de Enfermedad en Cáncer de Mama

Las figuras 2 a 6 reflejan, en forma de curva porcentual, - los datos de supervivencia libre de enfermedad (NED) para el conjunto total de enfermas afectas de cáncer de mama in cluidas en este trabajo. En todas las representaciones gráficas, salvo en la correspondiente al subgrupo de enfermas incluidas en el Estadío I, (por razón del escaso número de ellas) hemos tomado en consideración los datos de N.E.D. - como una función dependiente del grado de invasión tumoral de los linfáticos axilares (N+ o N-).

FRECUENCIA DE DISTRIBUCION DE LOS VALORES  
DE TPA EN SANGRE DE SUJETOS SANOS.  
(GRUPO CONTROL)

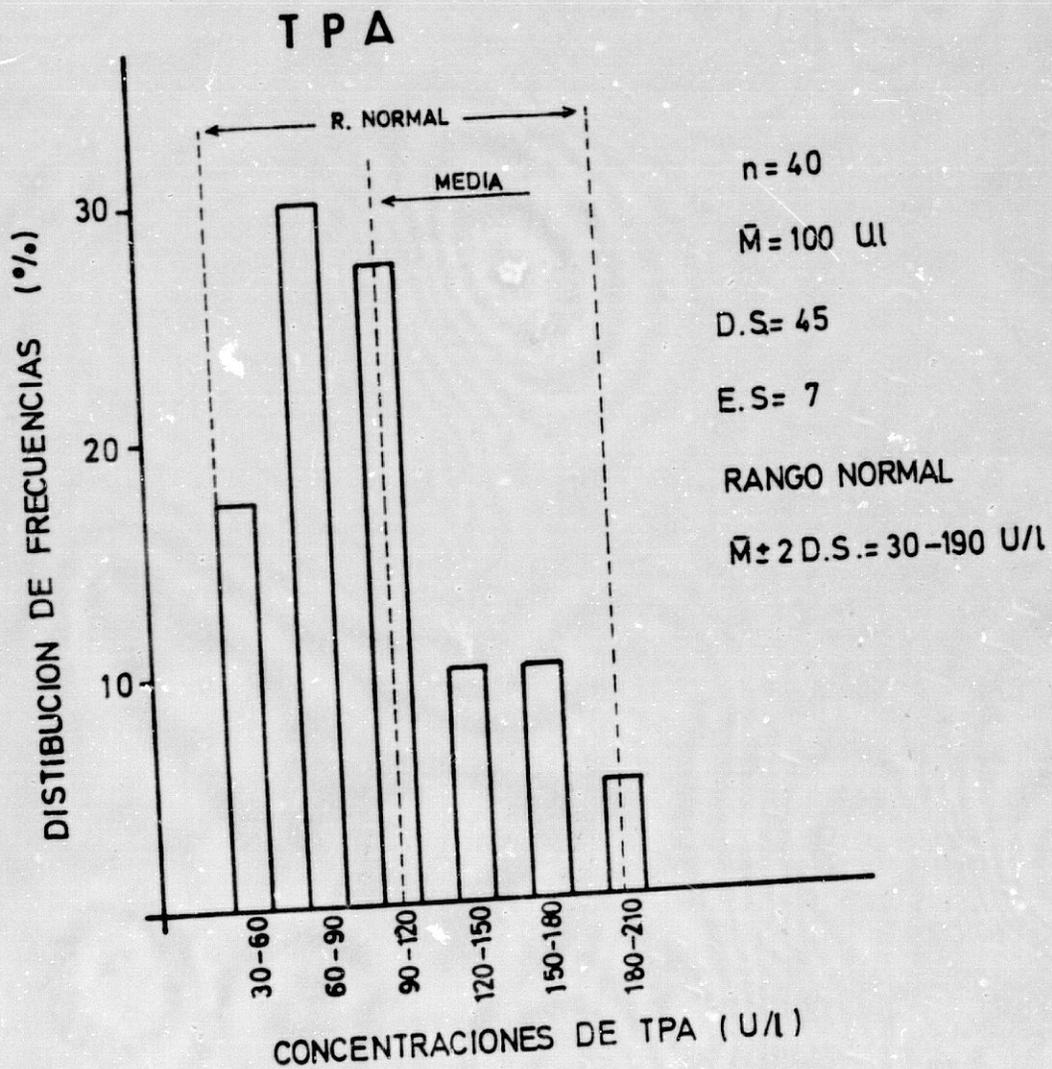


FIG.- 1a

FRECUENCIA DE DISTRIBUCION DE LOS VALORES  
DE CEA EN SANGRE DE SUJETOS SANOS.  
(GRUPO CONTROL)

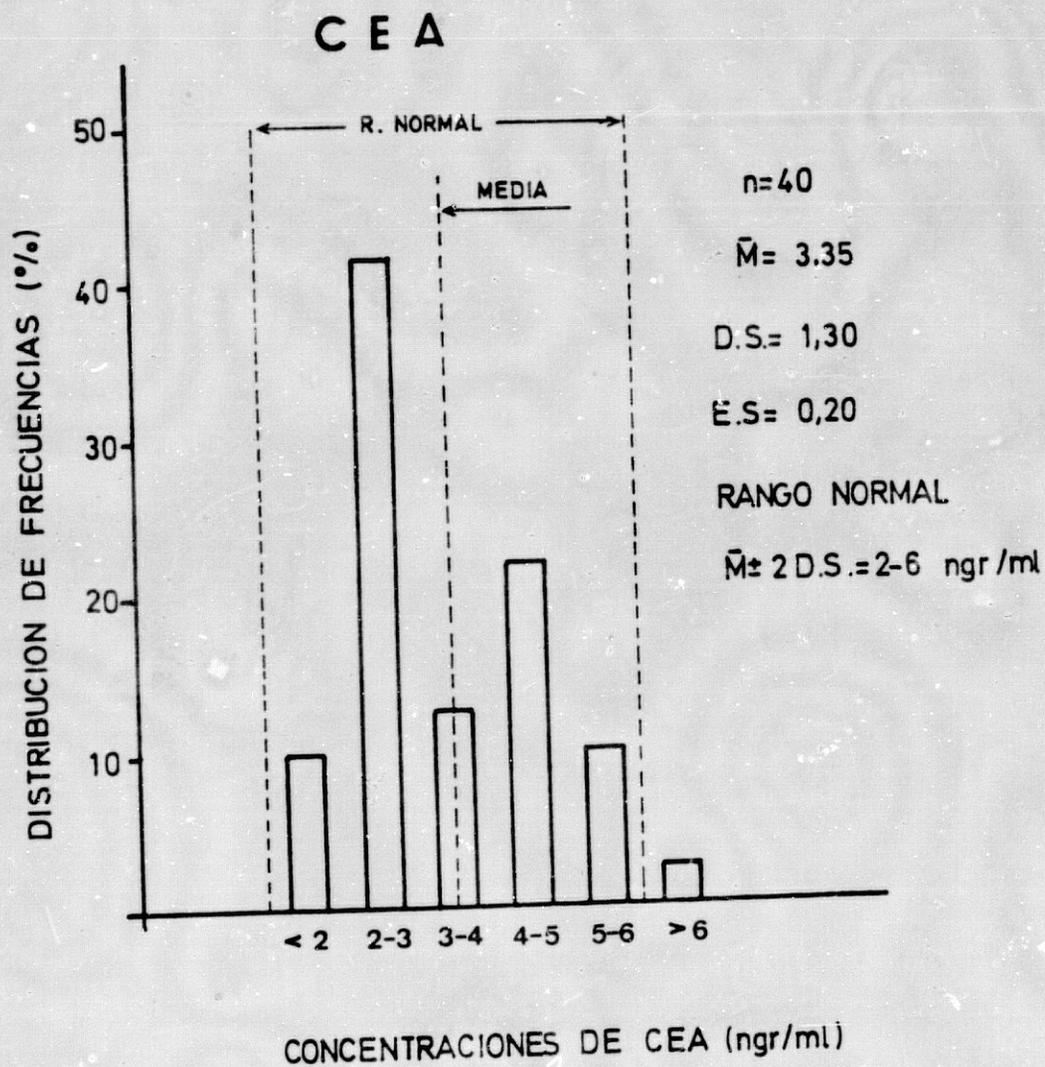


FIG.-1b

# CANCER DE MAMA - ESTADIO I

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

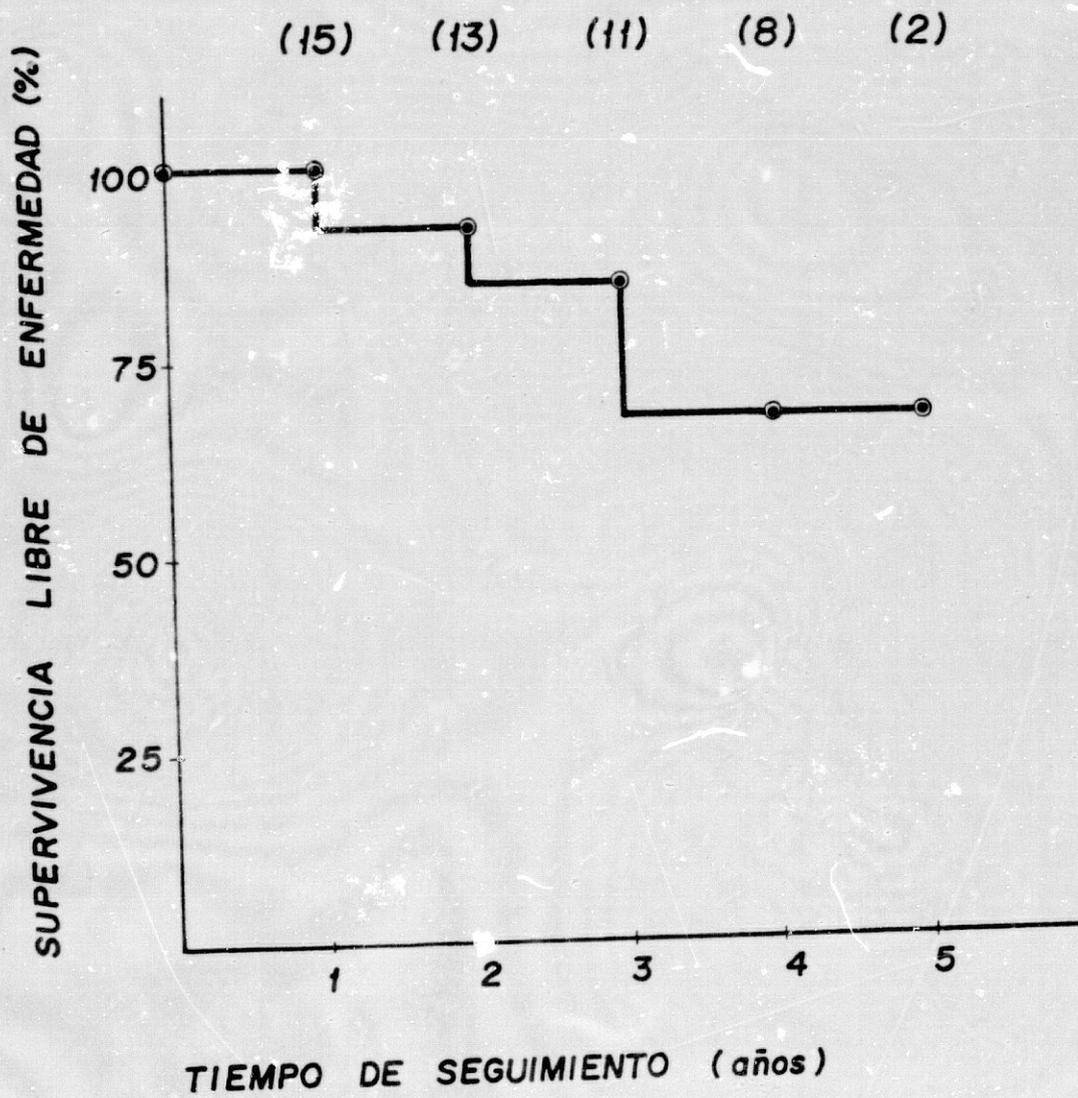


FIG. - 2

# CANCER DE MAMA - ESTADIO-II

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

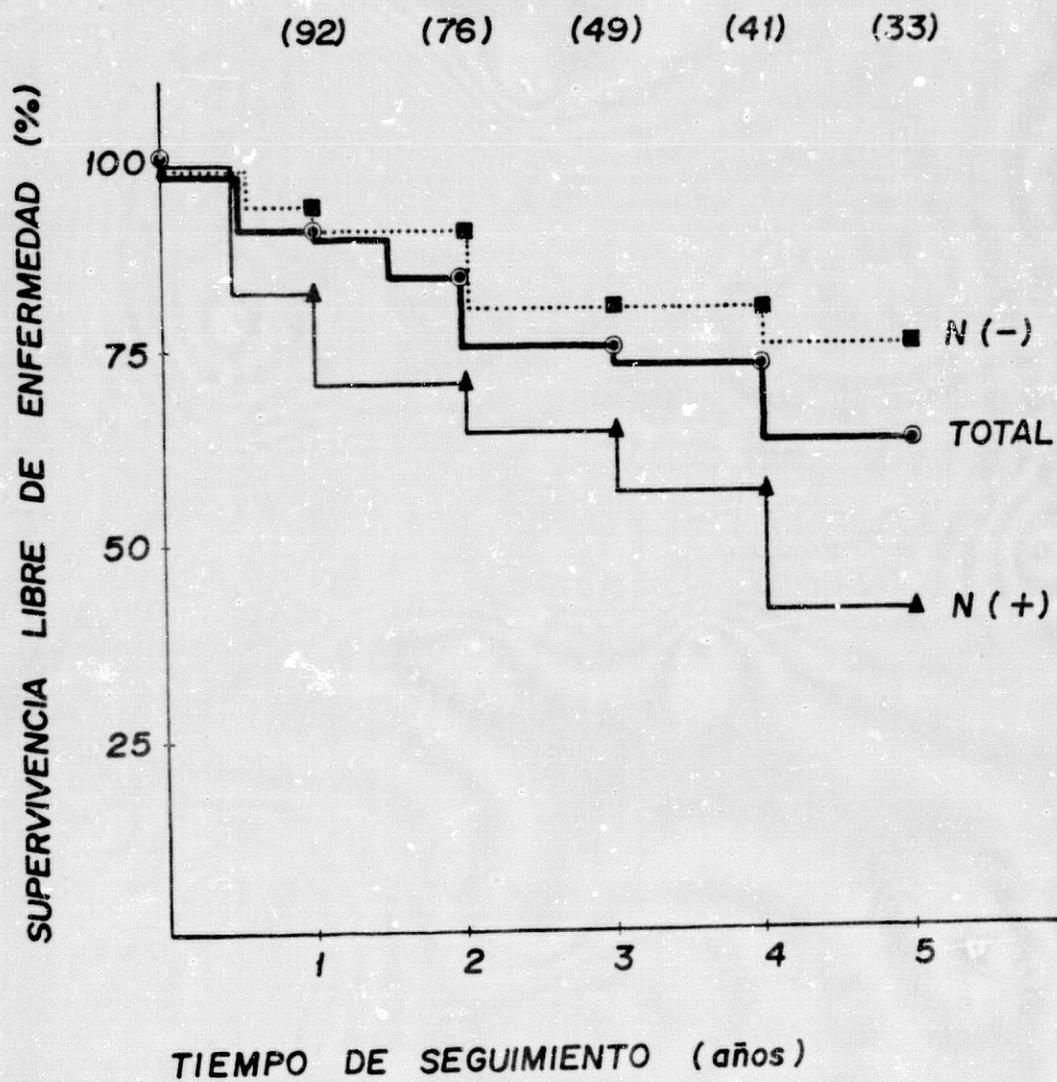


FIG. - 3

# CANCER DE MAMA - ESTADIO III

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

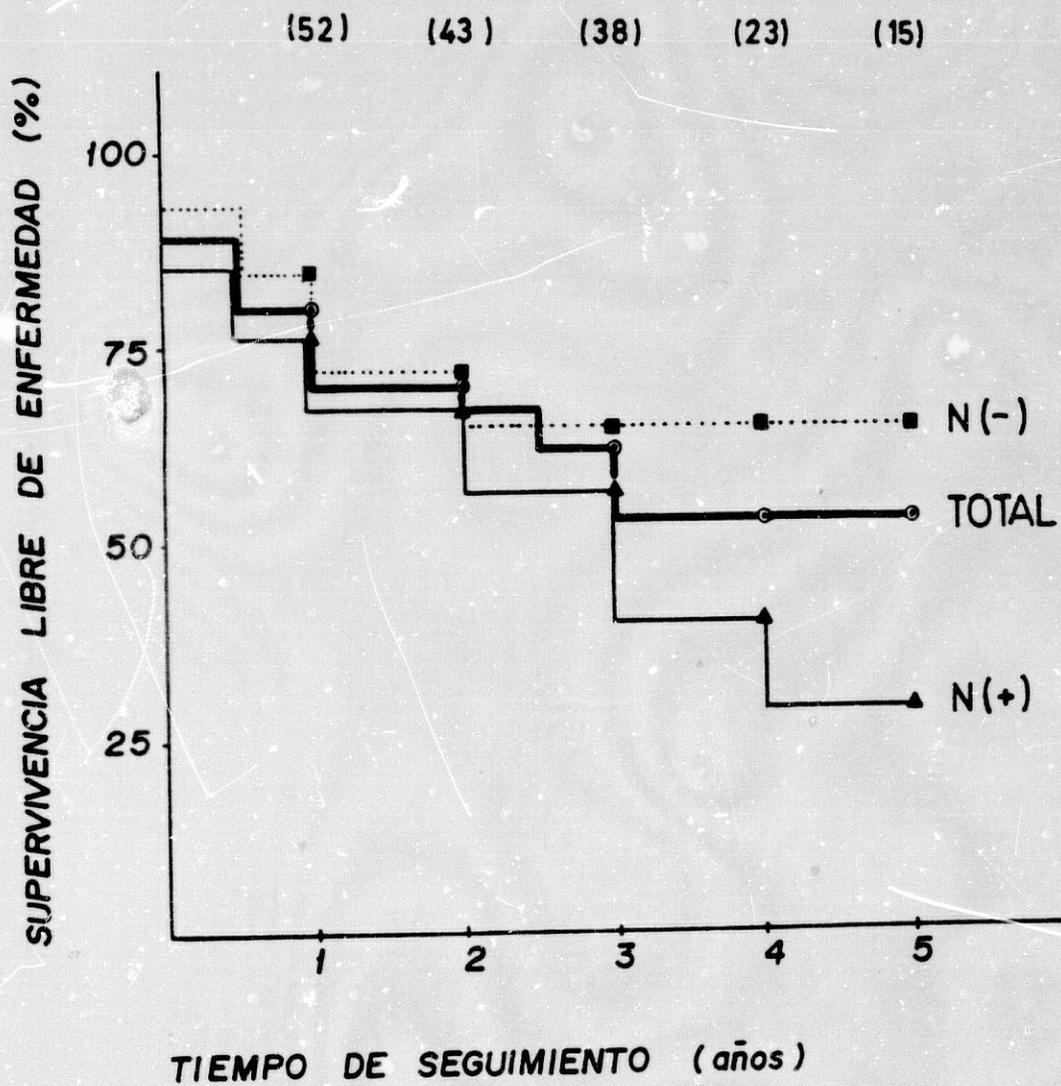


FIG. - 4

CANCER DE MAMA - ESTADIO IV

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

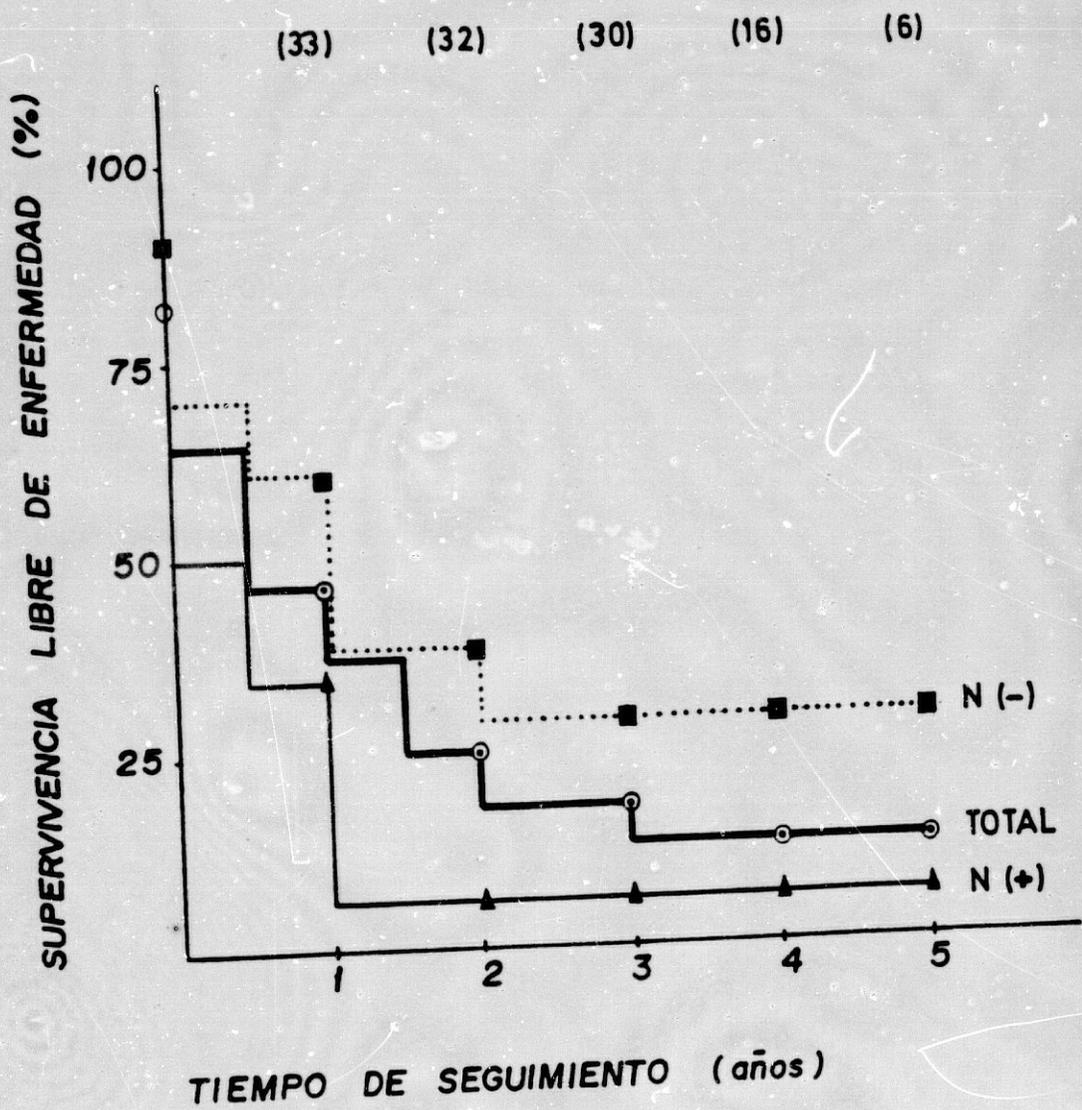


FIG. - 5

CANCER DE MAMA. TOTAL DE CASOS

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

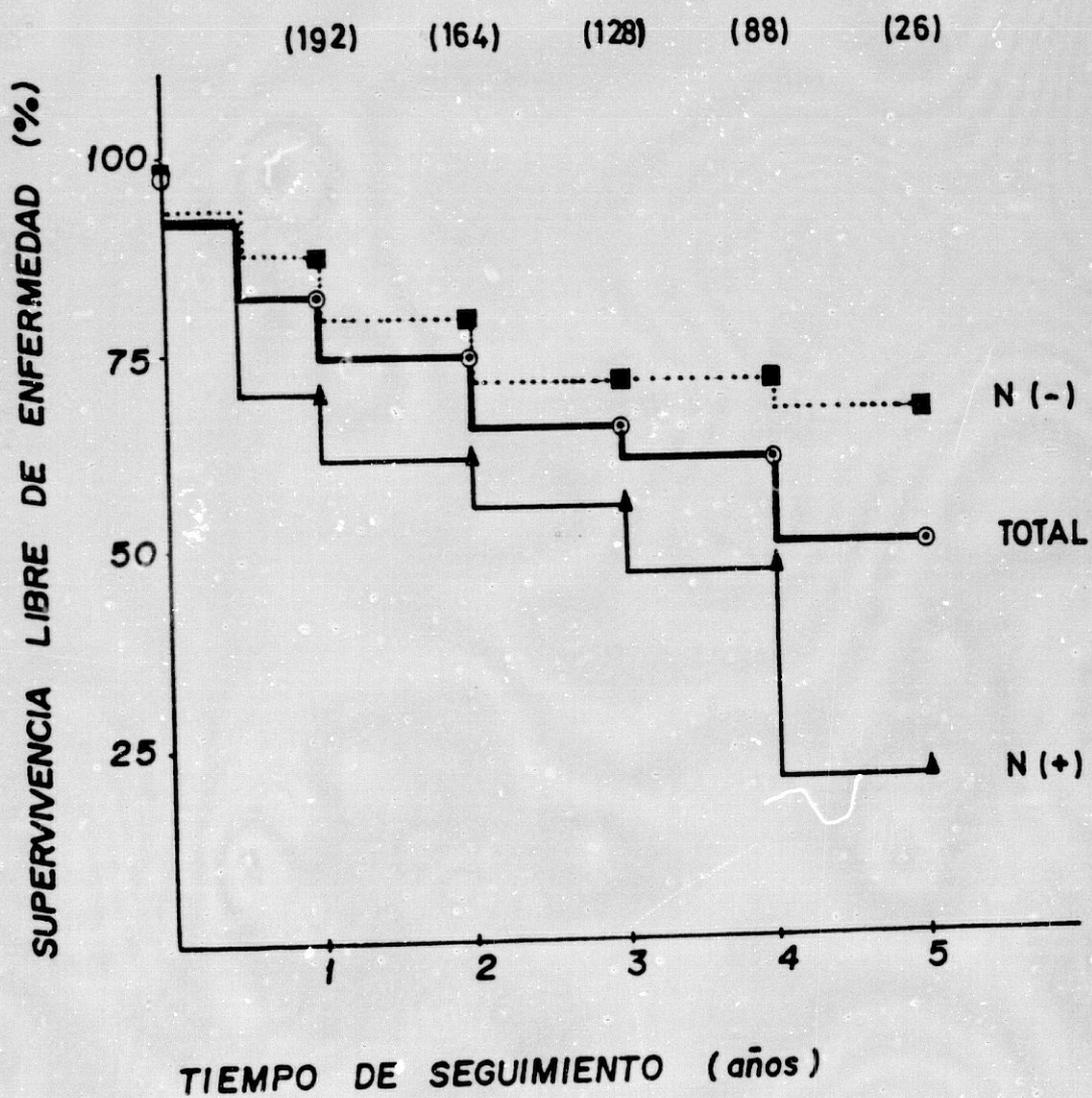


FIG. -6

Los tiempos medios de seguimiento para cada subgrupo de enfermas estudiado figuran en la tabla III-1.

TABLA III-1

Seguimiento medio de las enfermas de cáncer de mama

	<u>Nº</u>	<u>t. medio</u>	<u>Rango</u>
ESTADIO I	16	40,8 meses	12 - 72 meses
ESTADIO II	91	44,4 "	12 -156 "
ESTADIO III	52	46,8 "	12 -180 "
ESTADIO IV	33	44,4 "	12 - 96 "

La edad media de las pacientes ha resultado ser de 54,8 años con rango entre 28 y 85 años.

A todas las enfermas se les tomó una muestra de sangre para determinaciones de TPA y CEA coincidiendo bien con las revisiones periódicas a las que las pacientes son habitualmente sometidas, o bien en el curso de la terapia radiante o citotóxica instaurada.

### 3.2.2. Niveles de CEA y TPA y Situación de la Enfermedad

De acuerdo con la clasificación por Estadíos (12 ), la presencia o no de invasión tumoral linfática y el estado de la enferma en el momento del análisis de los antígenos CEA y TPA (libre de enfermedad, afecta de recidiva local-regional o portadora de metástasis tumoral distal), hemos agrupado los resultados obtenidos y se ofrecen en las tablas III-2 a III-6. En dichas tablas se incluyen además del número de casos estudiados y del nivel medio de cada una de las sustancias analizadas en el suero de las enfermas, los valores de la desviación standard y del error standard de la media.

2

TABLA III-2

Marcadores tumorales/cáncer de mama  
Conjunto total de casos

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	153	3,7	1,9	0,2	104	69	6
E.P.	113	6,3	3,7	0,3	191	117	11
R.L.	24	5,9	3,7	0,7	148	86	18
M	89	6,5	3,7	0,4	202	123	13

N.E.D. = Enfermedad ausente  
E.P. = Enfermedad presente  
R.L. = Recidiva local  
M = Metástasis

TABLA III-3

Marcadores tumorales/cáncer de mama  
Subgrupo : Estadío I.

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		̄M	D.S.	E.S.	̄M	D.S.	E.S.
N.E.D.	12	5,0	2,6	0,7	147	118	34
E.P.	4	3,2	1,2	0,6	88	25	13
N+	4	3,6	1,6	0,8	102	65	32
N-	8	5,4	3,2	1,1	123	105	37
TOTAL DE CASOS	16	4,7	2,5	0,6	132	105	26

N.E.D. = Enfermedad ausente

E.P. = Enfermedad presente

N+ = Invasión tumoral linfática positiva

N- = " " " negativa

TABLA III-4

Marcadores tumorales / cáncer de mama  
Subgrupo : Estadío II.

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	64	3,5	1,7	0,2	106	62	8
E.P.	27	6,2	3,7	0,7	210	116	22
R.L.	4	5,2	3,7	1,9	139	49	25
M.	23	6,4	3,7	0,8	222	121	25
N+	64	4,3	2,7	0,3	136	98	12
N-	14	5,3	3,5	0,9	140	84	22
<b>TOTAL DE CASOS</b>	<b>91</b>	<b>4,3</b>	<b>2,7</b>	<b>0,3</b>	<b>137</b>	<b>94</b>	<b>10</b>

N.E.D. = Enfermedad ausente

E.P. = Enfermedad presente

R.L. = Recidiva local

M. = Metástasis

N+ = Invasión tumoral linfática positiva

N- = " " " negativa

TABLA III-5

Marcadores tumorales / cáncer de mama  
Subgrupo : Estadío III.

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		̄M	D.S.	E.S.	̄M	D.S.	E.S.
N.E.D.	29	3,9	2,3	0,4	111	88	16
E.P.	23	7,1	3,8	0,8	215	125	26
R.L.	8	5,9	2,9	1,0	180	94	33
M.	15	7,7	4,2	1,1	234	138	35
N+	33	5,9	3,6	0,6	181	129	22
N-	10	4,0	2,2	0,7	114	92	29
<b>TOTAL DE CASOS</b>	<b>52</b>	<b>5,3</b>	<b>3,4</b>	<b>0,5</b>	<b>157</b>	<b>117</b>	<b>16</b>

N.E.D. = Enfermedad ausente

E.P. = Enfermedad presente

R.L. = Recidiva local

M. = Metástasis

N+ = Invasión tumoral linfática positiva

N- = " " " negativa

TABLA III-6

Marcadores tumorales / cáncer de mama  
Subgrupo : Estadío IV

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	7	4,2	2,8	1,1	125	49	18
E.P.	26	6,9	4,1	0,8	196	109	21
R.L.	6	6,2	4,6	1,9	121	41	17
M.	20	7,1	4,1	0,9	218	114	26
N+	15	5,8	3,8	1,0	202	224	32
N-	2	7,0	7,1	5,0	90	14	10
<b>TOTAL DE CASOS</b>	<b>33</b>	<b>6,3</b>	<b>4,0</b>	<b>0,7</b>	<b>181</b>	<b>103</b>	<b>18</b>

N.E.D. = Enfermedad ausente

E.P. = Enfermedad presente

R.L. = Recidiva local

M. = Metástasis

N+ = Invasión tumoral linfática positiva

N- = " " " negativa

### 3.2.3. Umbral de Decisión y Exactitud Diagnóstica del Test

Es sabido que la fijación de un determinado umbral de decisión condiciona de manera importante la eficacia de cualquier procedimiento diagnóstico. De acuerdo con los criterios especificados en el capítulo de Material y Métodos (apartado 2.4.2.3), los resultados del ensayo de CEA y TPA en situación de no evidencia de enfermedad, por un lado, y de recidiva locorregional o metástasis tumoral cierta, de otro, han sido tabulados en base al establecimiento de los umbrales de decisión que para el antígeno carcino-embrionario están representados por los siguientes límites:

$$\begin{aligned} [\text{CEA}] \leq 6 \text{ ng/ml} &\Rightarrow \text{Resultado negativo} \\ 6 \text{ ng/ml} \leq [\text{CEA}] \leq 10 \text{ ng/ml} &\Rightarrow \text{Resultado -/+} \\ [\text{CEA}] > 10 \text{ ng/ml} &\Rightarrow \text{Resultado positivo} \end{aligned}$$

y para el antígeno polipeptídico tisular por:

$$\begin{aligned} [\text{TPA}] \leq 190 \text{ u/l} &\Rightarrow \text{resultado negativo} \\ 190 \text{ U/l} \leq [\text{TPA}] \leq 250 \text{ U/l} &\Rightarrow \text{resultado -/+} \\ [\text{TPA}] \geq 250 \text{ U/l} &\Rightarrow \text{resultado positivo} \end{aligned}$$

Las tablas III-7 y III-8 recogen estos resultados.

TABLA III-7

Marcadores tumorales / Cáncer de mama  
( C.E.A.)

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de casos		
	CEA $\leq$ 6	6 $\leq$ CEA $\leq$ 10	CEA $>$ 10
N.E.D.	145	7	3
E.P.	65	18	29

TABLA III-8

Marcadores Tumorales / Cáncer de mama  
(T.P.A.)

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS		
	TPA $\leq$ 190	190 $\leq$ TPA $\leq$ 250	TPA $>$ 250
N. E. D.	144	4	7
E. P.	66	16	30

La asociación de ambos marcadores (CEA y TPA) permite construir la tabla III-9 en la cual la inclusión en ca-

TABLA III-9

Marcadores tumorales / cáncer de mama  
(CEA y/o TPA)

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS		
	CEA $\leq$ 6 y/o TPA $\leq$ 190	6 $\leq$ CEA $\leq$ 10 y/o 190 $\leq$ TPA $\leq$ 250	CEA $>$ 10 y/o TPA $>$ 250
N. E. D.	138	8	9
E. P.	38	29	45

da subgrupo viene condicionada por la elevación de uno u otro de los marcadores tumorales ensayados.

La confrontación de los resultados del ensayo con el verdadero estado de salud o enfermedad del paciente permite contruir la matriz general de decisión (2.4.2.3.) al tomar en consideración el porcentaje de aciertos y errores como: verdaderos positivos (VP), falsos negativos (FN), verdaderos negativos (VN) y falsos positivos (FP). Las tablas III-10 a III-12 ofrecen estos resultados tomando en consideración cada uno de los antígenos tumorales, el criterio de decisión empleado y la asociación de ambos por el diagnóstico de la presencia o ausencia de enfermedad.

TABLA III-10

Marcadores Tumorales / Cáncer de mama  
Matriz general de decisión  
(criterio restringido CEA > 10 y TPA > 250)

	CEA	TPA
VP	29/112 = 26%	30/112 = 27%
FN	83/112 = 74%	82/112 = 73%
VN	152/155 = 98%	148/155 = 95,5%
FP	3/155 = 2%	7/155 = 4,5%

TABLA III-11

Marcadores tumorales / cáncer de mama  
 Criterio amplio : CEA > 6 y TPA > 190

	CEA	TPA
VP	47/112 = 42%	46/112 = 41%
FN	65/112 = 58%	66/112 = 59%
VN	145/155 = 93,5%	144/155 = 93%
FP	10/155 = 6,5%	11/155 = 7%

TABLA III-12

Marcadores tumorales / cáncer de mama  
 (CEA y/o TPA)

	CRITERIO RESTRINGIDO	CRITERIO AMPLIO
VP	45/112 = 40%	74/112 = 66%
FN	67/112 = 60%	38/112 = 33%
VN	146/155 = 94%	138/155 = 88%
FP	9/155 = 6%	17/155 = 12%

3.2.4. Marcadores Tumorales y Evolución de la Enfermedad Neoplásica.

Sobre el conjunto de enfermas (38 pacientes) afectas de cáncer de mama (todos los Estadíos) en las que la evolución de la enfermedad se ha monitorizado utilizando determinaciones seriadas de CEA y TPA durante un tiempo medio de 9,5 meses con rango de 6 a 14 meses, hemos procedido a evaluar los resultados del ensayo en base a la agrupación de los casos en dos subgrupos definidos por aquellas enfermas cuya enfermedad permanece controlada durante el tiempo de estudio (subgrupoNED) y aquellas otras en las que la enfermedad recidiva o bien es progresiva en el curso del tiempo. La confrontación de estas situaciones clínicas con los niveles séricos de CEA y TPA se muestra en la tabla III-13, utilizando los niveles de CEA y TPA que se han tomado para la definición del criterio de diagnóstico "amplio".

TABLA III-13

Marcadores tumorales / cáncer de mama  
Evolución de la enfermedad

	Nº de casos	CEA y TPA N	CEA y/o TPA↑
N.E.D.	13	12/13 = 92%	1/13 = 8%
E.P.	25	9/25 = 36%	16/25 = 64%

3.3. MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE CABEZA Y CUELLO.

3.3.1. Supervivencia Libre de Enfermedad

Las figuras 7 a 10 reflejan en forma de curva porcentual, los datos de supervivencia libre de enfermedad relativos al conjunto total de pacientes incluidos en este trabajo (Fig. 7) y subdivididos de acuerdo con el tamaño tumoral ( $T_2$  a  $T_4$ ) en las representaciones gráficas siguientes, (Fig 8-10).

El tiempo medio de seguimiento para cada uno de los subgrupos establecidos figura recogido en la tabla III-14.

TABLA III-14

Seguimiento medio de los enfermos de cáncer de cabeza y --  
cuello.

Tamaño	Nº	t. medio	rango
$T_2$	16	21,6 meses	12-60 meses
$T_3$	28	25,6 "	12-96 "
$T_4$	11	25,2 "	12-60 "

CANCER DE CABEZA y CUELLO. TOTAL DE CASOS

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

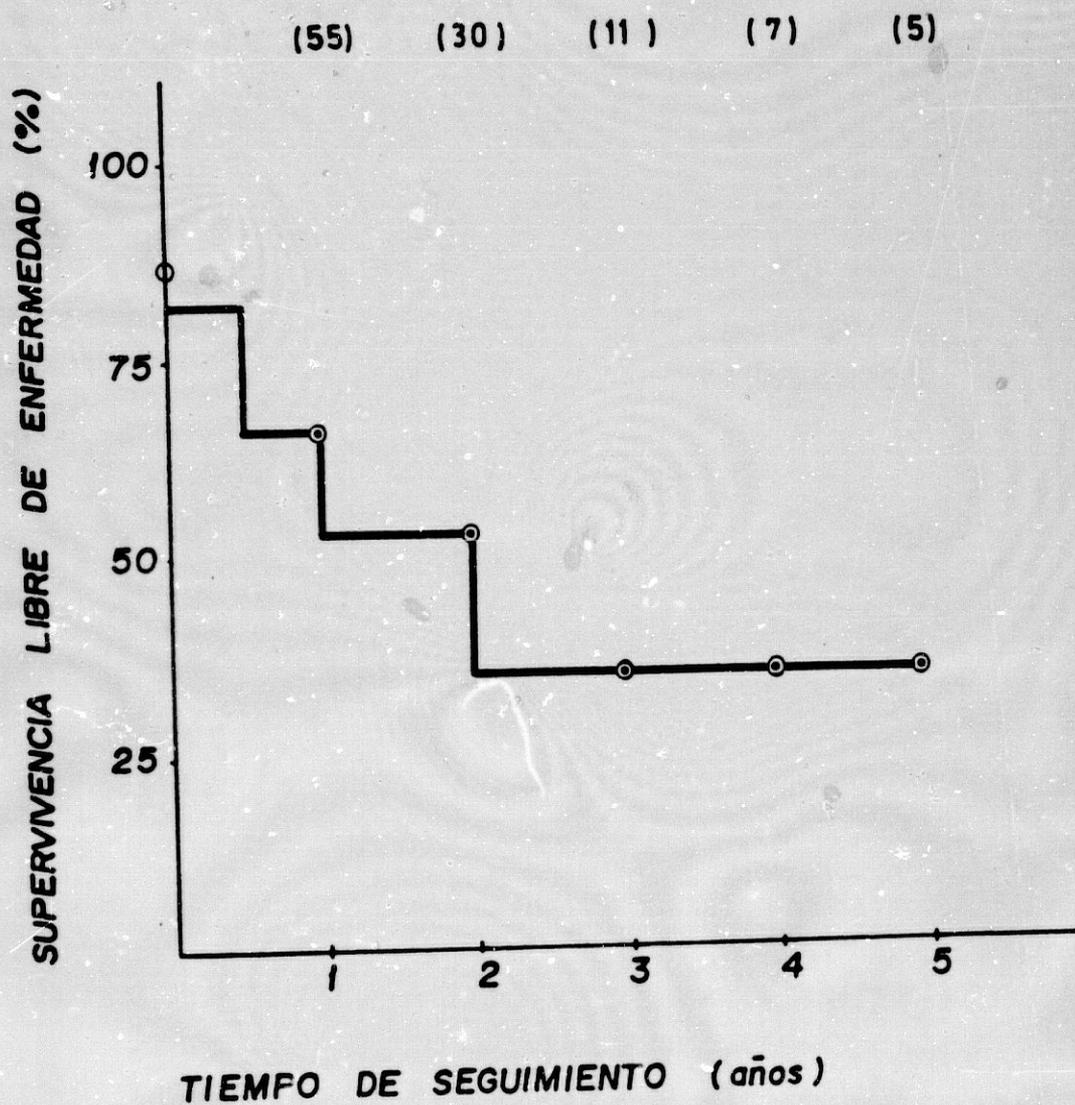


FIG. - 7

CANCER DE CABEZA y CUELLO. SUBGRUPO T<sub>2</sub>

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

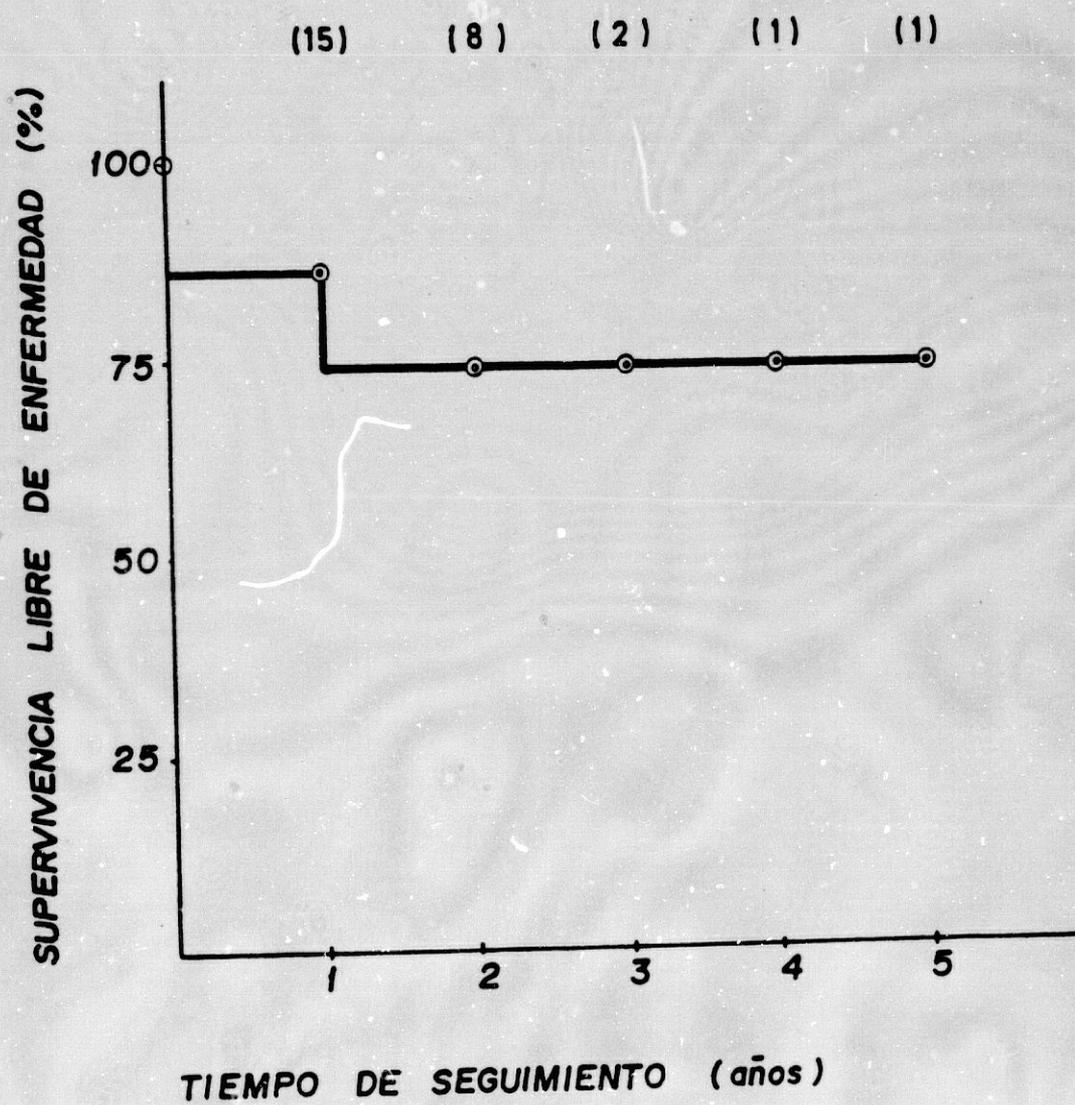


FIG. - 8

CANCER DE CABEZA y CUELLO. SUBGRUPO T<sub>3</sub>

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

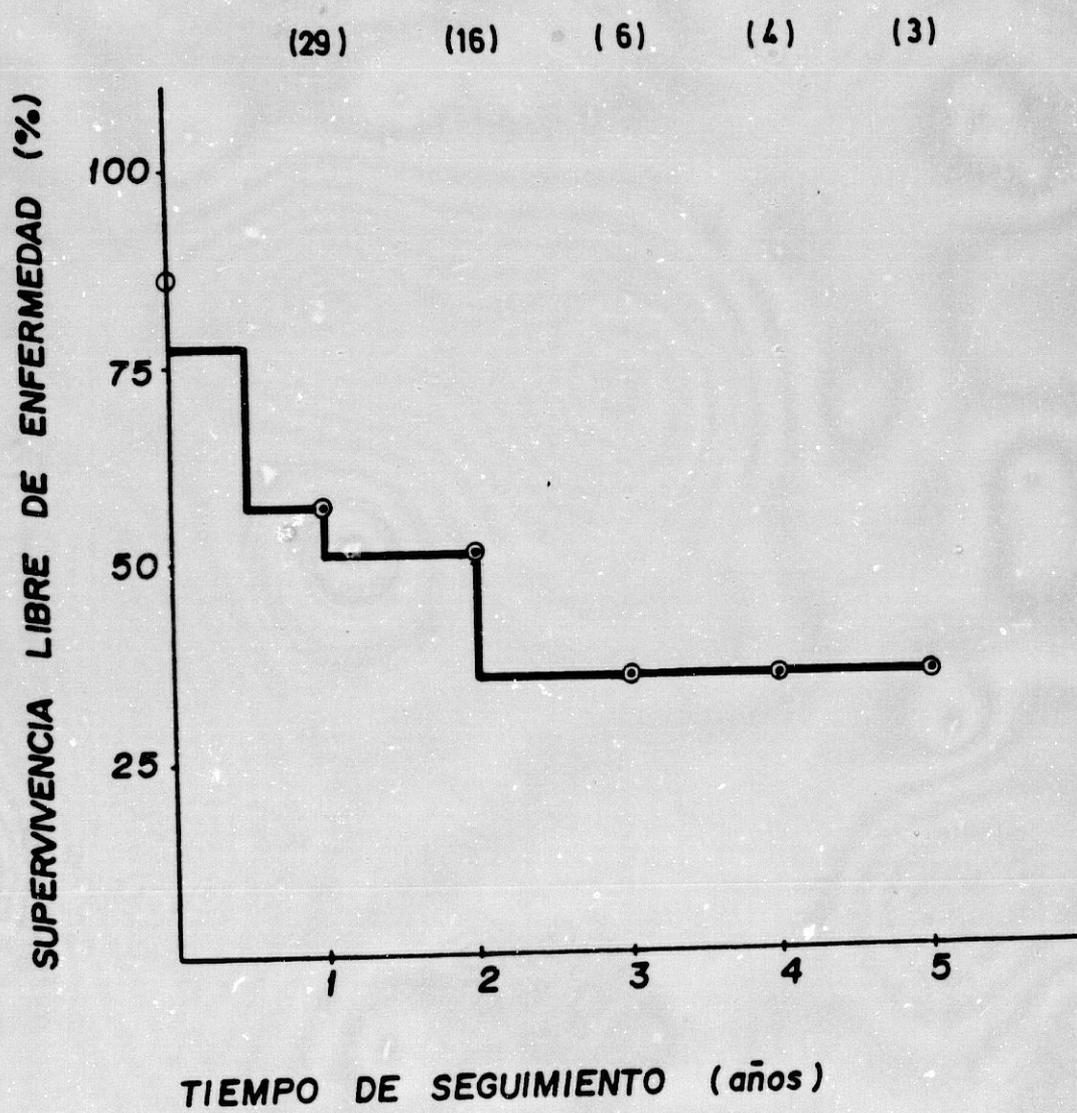


FIG. - 9

CANCER DE CABEZA y CUELLO. SUBGRUPO T<sub>4</sub>

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

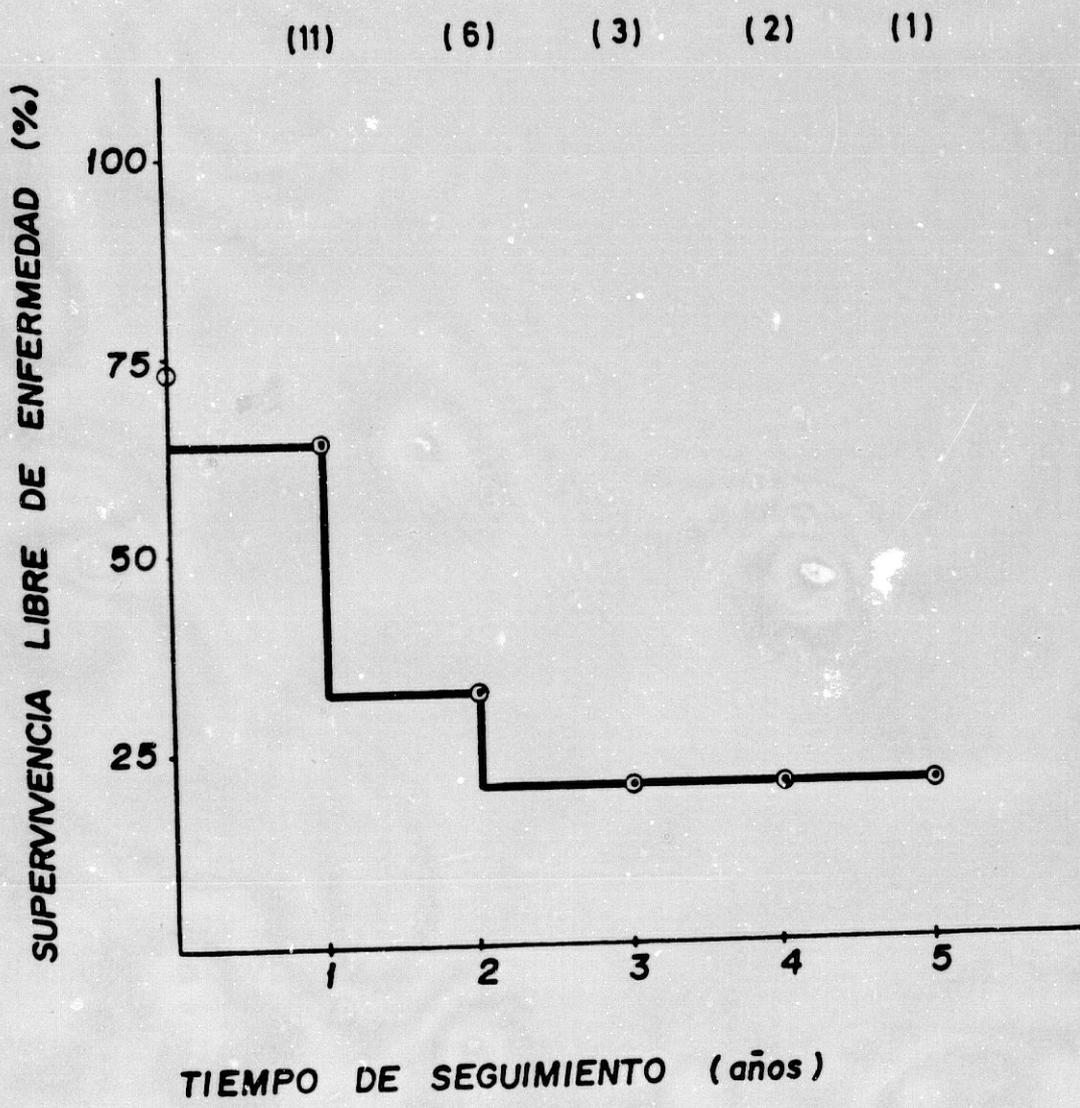


FIG. - 10

La edad media de los pacientes ha resultado ser - -  
59,5 años con rango entre 32 y 85 años.

En todos los pacientes, las determinaciones de CEA y -  
TPA se realizaron coincidiendo con las revisiones clínicas  
a las que los enfermos son habitualmente sometidos o bien,  
en algunos casos, secuencialmente en el curso del tiempo -  
de tratamiento con radioterapia o quimioterapia.

### 3.3.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad

Los resultados obtenidos en la dosificación de ambos  
antígenos tumorales se han agrupado en función del tamaño  
tumoral del primario y la existencia o ausencia de enferme  
dad a nivel clínico valorada en el momento de realizar la  
determinación. Dichos resultados se reponen en las tablas  
III-15 a III-18.

TABLA III-15

Marcadores tumorales / cáncer de cabeza y cuello  
Total de casos

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	31*	3,9	2,3	0,4	122	63	12
E.P.	28*	6,2	3,0	0,6	216	123	24

\* Se incluyen 3 casos de N.E.D. y 1 de E.P. en los que no se conocía el T.

TABLA III-16

Marcadores tumorales / cáncer de cabeza y cuello  
Subgrupo T<sub>2</sub>

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	12	4,2	1,7	0,5	95	44	13
E.P.	4	6,6	2,2	1,1	155	135	60
TOTAL DE CASOS	16	4,8	2,1	0,5	114	83	21

TABLA III-17

Marcadores Tumoraes / cáncer de cabeza y cuello  
Subgrupo T<sub>3</sub>

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	14	4,4	2,7	0,7	102	53	14
E.P.	14	5,6	2,8	0,7	230	104	36
TOTAL DE CASOS	28	5,0	2,8	0,5	170	116	22

TABLA III-18

Marcadores Tumoraes / Cáncer de cabeza y cuello  
Subgrupo T<sub>4</sub>

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	4	4,7	1,4	0,7	168	40	20
E.P.	7	7,9	3,5	1,3	241	99	37
TOTAL DE CASOS	11	6,7	3,2	1,0	215	88	26

3.3.3. Utilidad Diagnóstica de los Ensayos.

La confrontación entre los resultados obtenidos en el ensayo y el estado de salud o enfermedad del paciente en el momento de la dosificación sérica de CEA y TPA, se ofrece en forma de matriz general de decisión (Tabla III-15), considerando de un lado, los aciertos y errores de cada uno de los marcadores tumorales individualmente considerados y, en segundo lugar, utilizando como discriminante entre Normalidad/Patología la asociación de ambos.

TABLA III-19

Marcadores Tumorales / Cáncer de cabeza y cuello  
Matriz general de decisión

MARCADOR TUMORAL	VP	FN	VN	FP
CEA	13/28=48%	14/28=52%	27/31=88%	4/31=12%
TPA	13/28=48%	14/28=52%	29/31=94%	2/31= 6%
CEA y/o TPA	21/28=76%	7/28=24%	27/31=88%	4/31=12%

3.4. MARCADORES TUMORALES Y CANCER GASTRO-INTESTINAL

3.4.1. Supervivencia libre de enfermedad.

Los datos de la supervivencia libre de enfermedad -- del conjunto de enfermos incluidos en este apartado aparecen gráficamente representados (Figuras 11 a 14). El tiempo medio de supervivencia de los enfermos así como el intervalo se refleja en forma numérica en la tabla III-20.

TABLA III-20

Seguimiento medio de los enfermos de cáncer Gastro-Intestinal.

PRIMARIO	Nº	T. medio	rango
Ca. colorectal E.B. Dukes	17	25,2 meses	12-72 meses
Ca. colorectal E.C Dukes	15	46,8 meses	12-84 "
Ca. gastroduodenal	20	20,4 meses	12-72 "

CANCER GASTROINTESTINAL. TOTAL DE CASOS

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

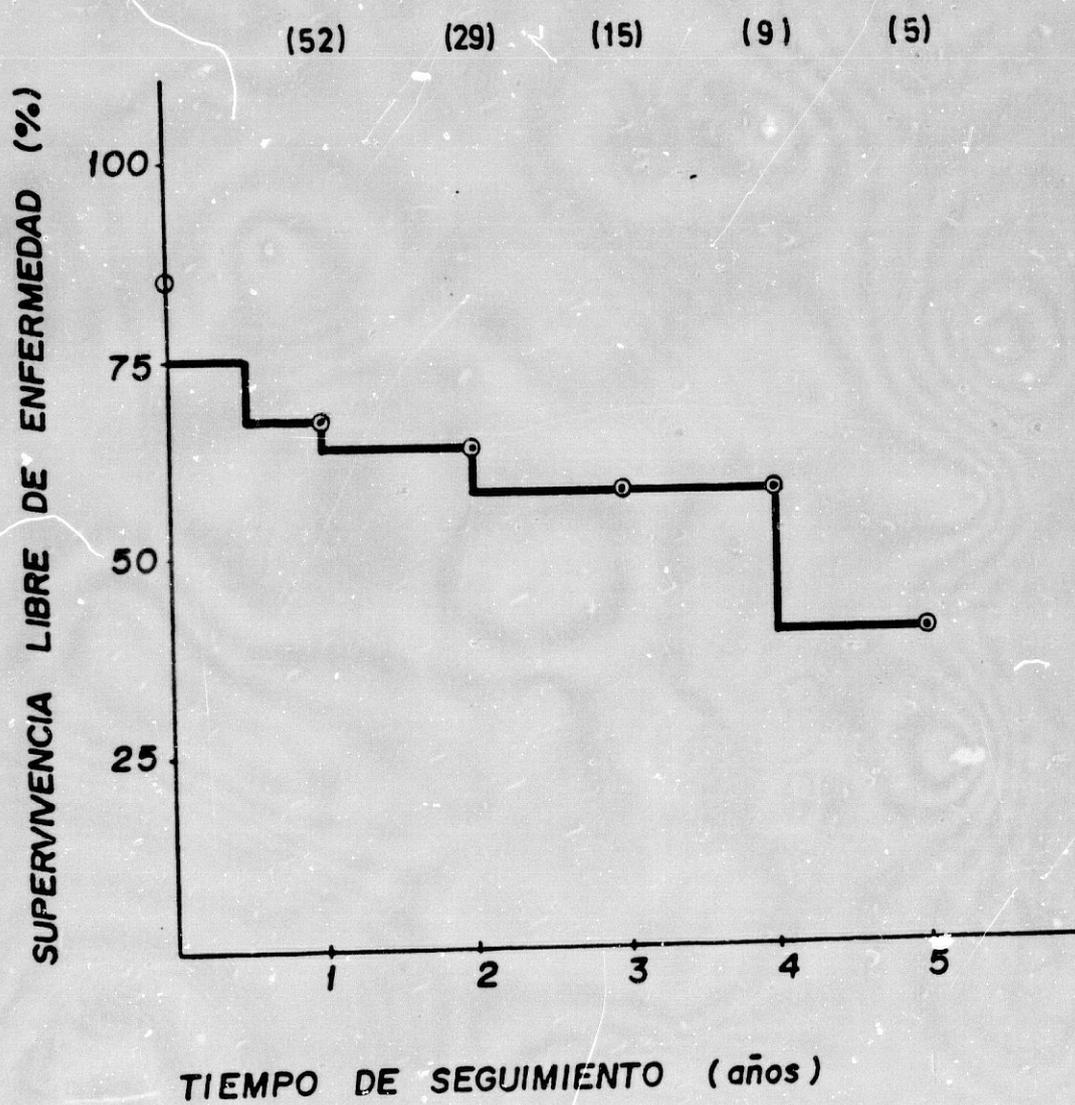


FIG. - 11

CANCER GASTROINTESTINAL. SUBGRUPO CANCER  
DE COLON y RECTO. ESTADIO B DE DUKES  
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

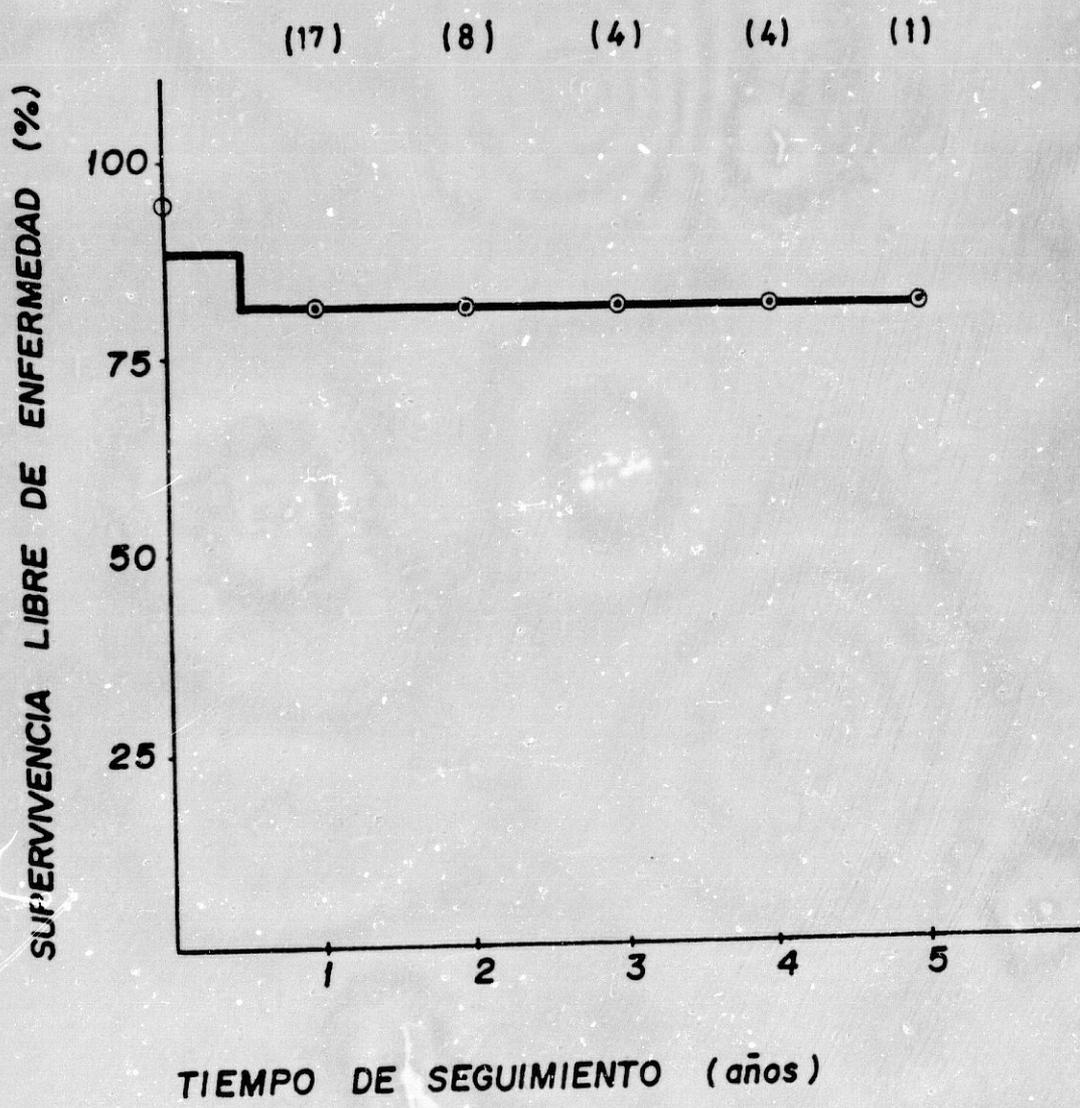


FIG. - 12

CANCER GASTROINTESTINAL. SUBGRUPO CANCER DE COLON y RECTO. ESTADIO C DE DUKES  
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

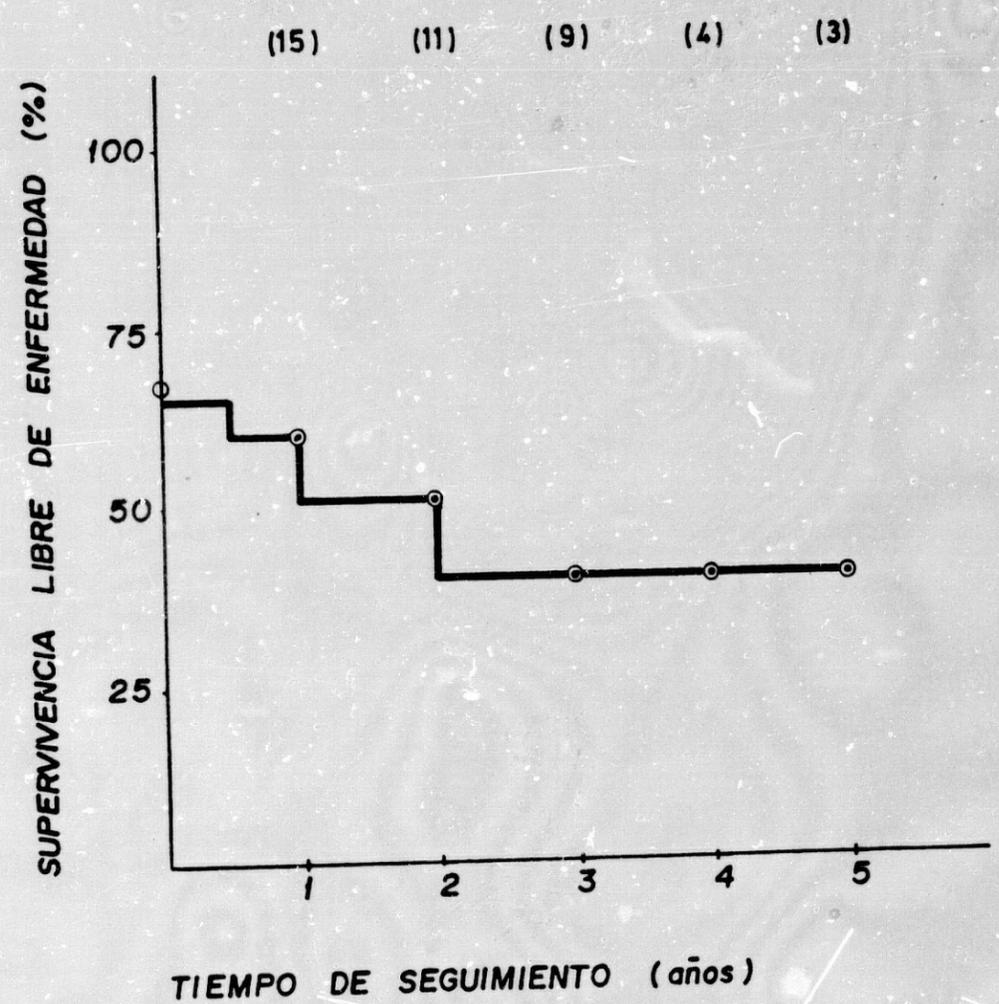


FIG. - 13

CANCER GASTROINTESTINAL. SUBGRUPO CANCER GASTRODUODENAL.  
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

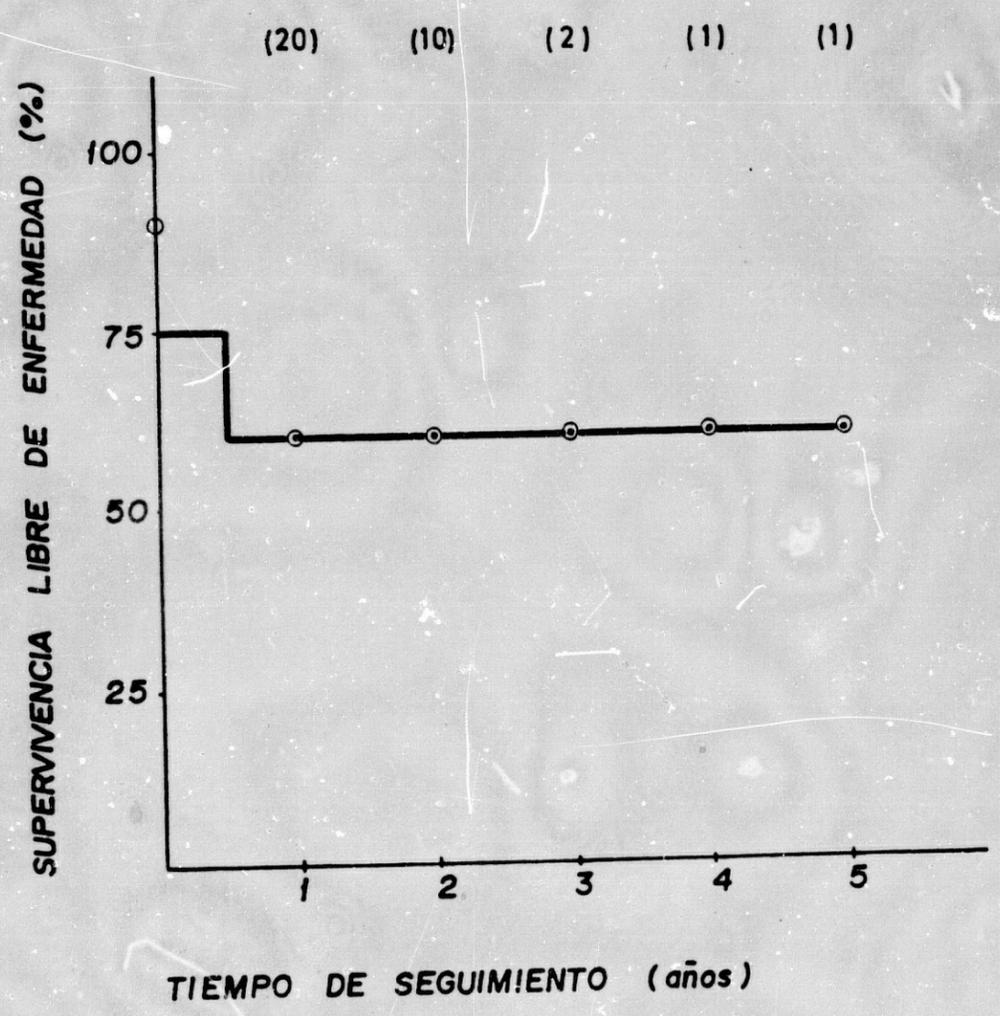


FIG. - 14

La edad media de los pacientes ha resultado ser de - 54,9 años con rango entre 27 y 80 años.

En todos los pacientes, las determinaciones de CEA y TPA se realizaron en coincidencia con las revisiones clínicas a las que son habitualmente sometidos.

#### 3.4.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad.

Los niveles séricos de TPA y CEA (valor medio desviación standard y error standard de la media) para este conjunto de enfermos subdivididos de acuerdo con la localización del primario y en el cáncer colorectal en función del estadio de Dukes aparecen recogidos en las tablas III-21 a III-24.

TABLA III-21

Marcadores Tumorales / Cáncer gastrointestinal

Total de casos

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	26	4,9	2,5	0,5	125	74	15
E.P.	26	9,1	3,8	0,7	228	120	24

TABLA III-22

Marcadores Tumorales / Cáncer gastrointestinal

Cáncer de colon y recto Estadío B de Dukes

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	12	5,0	2,3	0,7	110	57	16
E.P.	5	9,1	3,6	1,6	315	62	28

TABLA III-23

Marcadores Tumorales / Cáncer gastrointestinal  
Cáncer de colon y recto Estadío C Dukes

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	6	3,5	1,3	0,5	103	48	20
E.P.	9	10,9	3,3	1,1	256	135	45

TABLA III-24

Marcadores Tumorales / Cáncer gastrointestinal  
Cáncer gastroduodenal

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	8	5,9	3,1	1,1	166	102	36
E.P.	12	7,8	3,9	1,1	170	100	29

### 3.4.3. Utilidad diagnóstica del ensayo

La exactitud diagnóstica de las dosificaciones séricas de CEA y TPA evaluadas en relación a la presencia o ausencia de enfermedad clínicamente evidente en el momento del diagnóstico se expone, (Tabla III-25) utilizando los conceptos de diagnósticos positivos verdaderos, positivos falsos, negativos verdaderos y negativos falsos.

TABLA III-25

Marcadores Tumorales / Cáncer gastrointestinal  
Matriz general de decisión

MARCADOR TUMORAL	VP	FN	VN	FP
CEA	20/26=77%	6/26=23%	21/26=80%	5/26=20%
TPA	17/26=65%	9/26=35%	23/26=89%	3/26=11%
CEA y/o TPA	50/52=96%	2/52= 4%	39/52=75%	13/52=25%

### 3.5. MARCADORES TUMORALES EN CANCER GINECOLOGICO Y DE OVARIO.

#### 3.5.1. Supervivencia libre de enfermedad.

Los datos de supervivencia libre de enfermedad del conjunto de enfermas incluidas en este apartado figuran gráficamente representados (Fig. 15 a 17). Hemos de hacer notar que en este grupo, como en otros, la supervivencia libre de enfermedad no puede ser considerada como representativa de lo que ocurre para estos tipos de procesos neoplásicos por diversas razones entre las que se incluye naturalmente el escaso tamaño de la muestra y su falta de homogeneidad. Los tiempos medios de supervivencia libre de enfermedad y el intervalo de la misma se encuentran en la tabla III-26.

TABLA III-26

Seguimiento medio de las enfermas de ca. ginecológico y de ovario .

PRIMARIO	Nº DE CASOS	T. MEDIO	RANGO
Ca. ginecológico	27	28,8 meses	12-72 meses
Ca. Ovario	18	22,8 "	12-96 "

CANCER GINECOLOGICO y DE OVARIO.

TOTAL DE CASOS

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

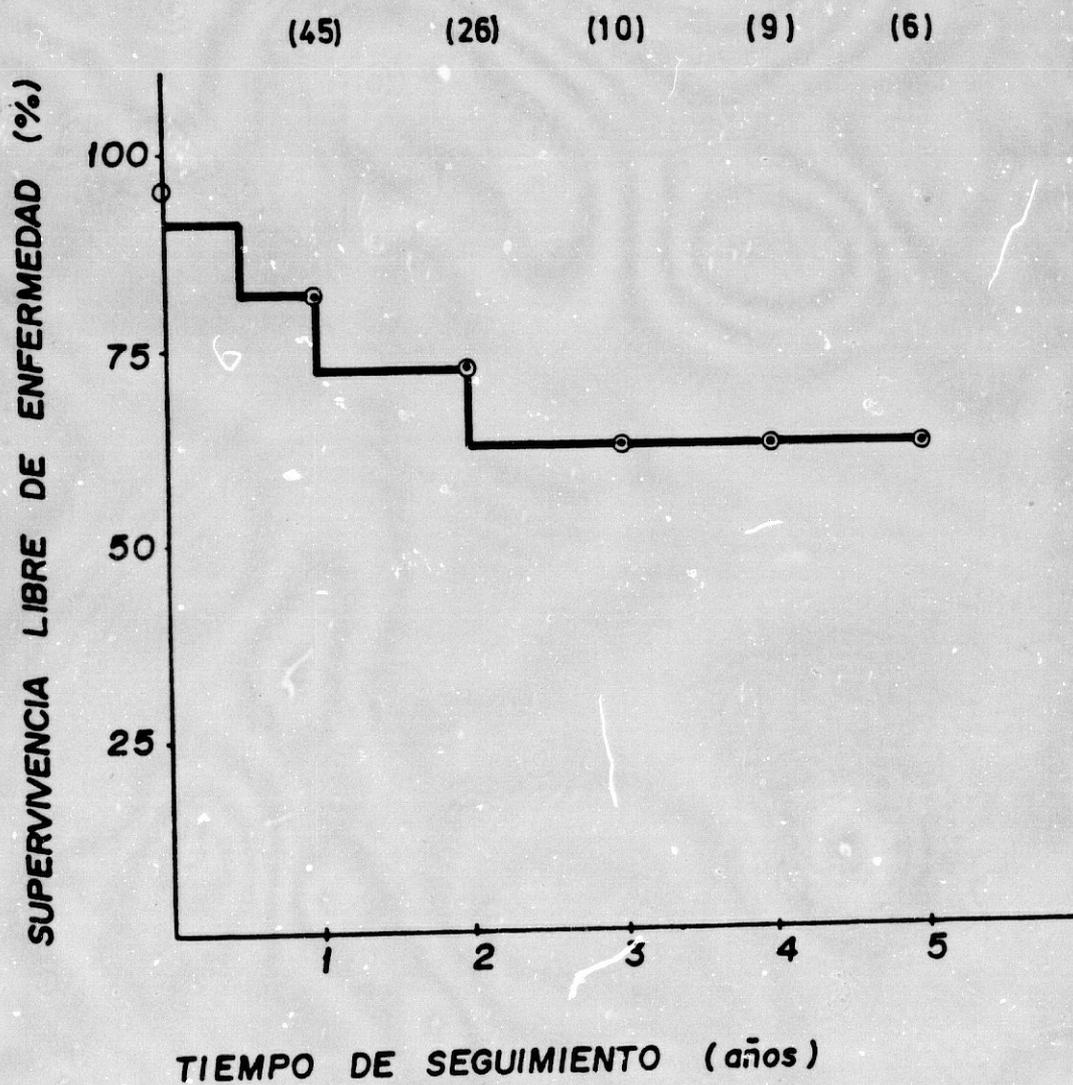


FIG. -15

# CANCER GINECOLOGICO

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

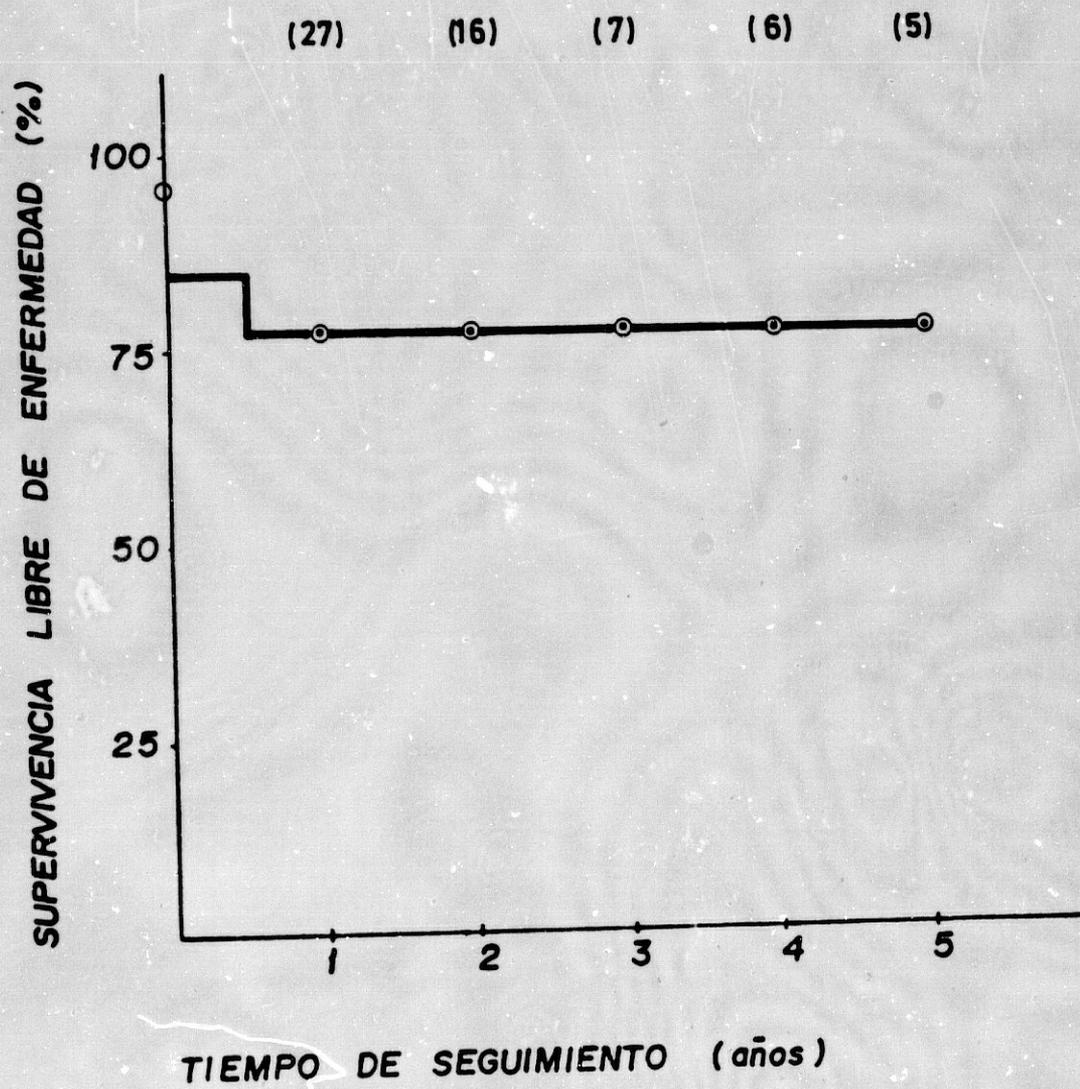


FIG. -16

# CANCER DE OVARIO

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

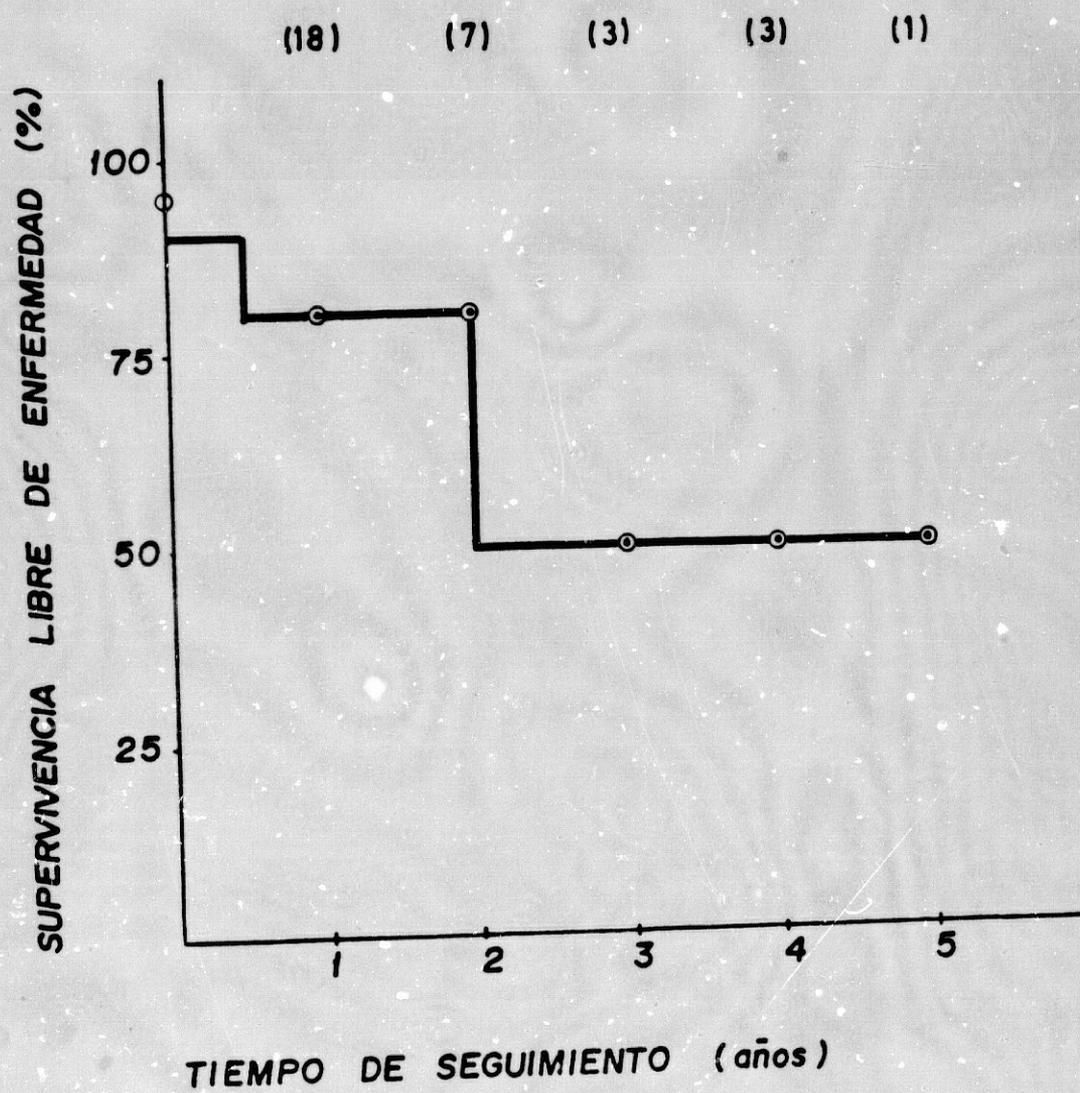


FIG. - 17

La edad media de las enfermas ha resultado ser 54,6 años con rango de edades comprendido entre 15 y 70 años.

En todos los casos, las determinaciones séricas de los antígenos tumorales se realizaron en coincidencia con las revisiones clínicas a que dichas enfermas son periódicamente sometidas.

3.5.2. Niveles de CEA y TPA y situación clínica de la enfermedad.

Las cifras correspondientes a los valores de tendencia central (Media, desviación standard y error standard de la media) para el total de casos y para cada uno de los subgrupos de enfermas incluidas en este apartado se exponen a continuación (tablas III-27 a III-29).

TABLA III-27

Marcadores Tumorales / Cáncer ginecológico y de ovario  
Total de casos

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		M	D.S.	E.S.	M	D.S.	E.S.
N.E.D.	32	3,7	2,2	0,4	105	66	12
E.P.	13	5,7	3,2	0,9	198	114	32

TABLA III-28

Marcadores Tumorales / Cáncer ginecológico y de ovario  
Cáncer ginecológico

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	20	4,1	2,6	0,6	111	78	17
E.P.	7	6,2	3,6	1,4	170	127	48

TABLA III-29

Marcadores Tumorales / Cáncer ginecológico y de ovario  
Cáncer de ovario

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	12	3,0	1,2	0,3	95	41	12
E.P.	6	5,2	2,9	1,2	233	95	39

3.5.3. Utilidad diagnóstica del ensayo.

La exactitud de los resultados del test en la predicción de enfermedad presente o ausente en el momento de la dosificación sérica de CEA y TPA se recoge en forma resumida en la tabla III-30.

TABLA III-30

Marcadores Tumoraes / Cáncer ginecológico y de ovario  
Matriz general de decisión

MARCADOR TUMORAL	VP	Fi	VN	FP
CEA	6/13=46%	7/13=54%	29/32=91%	4/32=9%
TPA	7/13=54%	6/13=46%	30/32=94%	2/32=6%
CEA y/o TPA	9/13=70%	4/13=30%	29/32=91%	4/32=9%

3.6. MARCADORES TUMORALES EN LINFOMAS MALIGNOS

3.6.1. Supervivencia libre de enfermedad.

Las figuras 18 y 19 recogen la supervivencia libre de enfermedad tanto para la enfermedad de Hodgkin como para los linfomas no hodgkinianos correspondiente al grupo de enfermos que en el curso de este trabajo hemos tenido oportunidad de analizar.

El tiempo medio y el intervalo de la supervivencia vienen reflejados en la tabla III-31.

TABLA III-31

Seguimiento medio de los enfermos de linfoma.

TIPO	Nº DE CASOS	t. Medio	Rango
Hodgkin	29	32,4 meses	12-84 meses
No Hodgkin	15	42 "	12-96 "

LINFOMAS MALIGNOS. SUBGRUPO LINFOMAS DE HODGKIN  
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

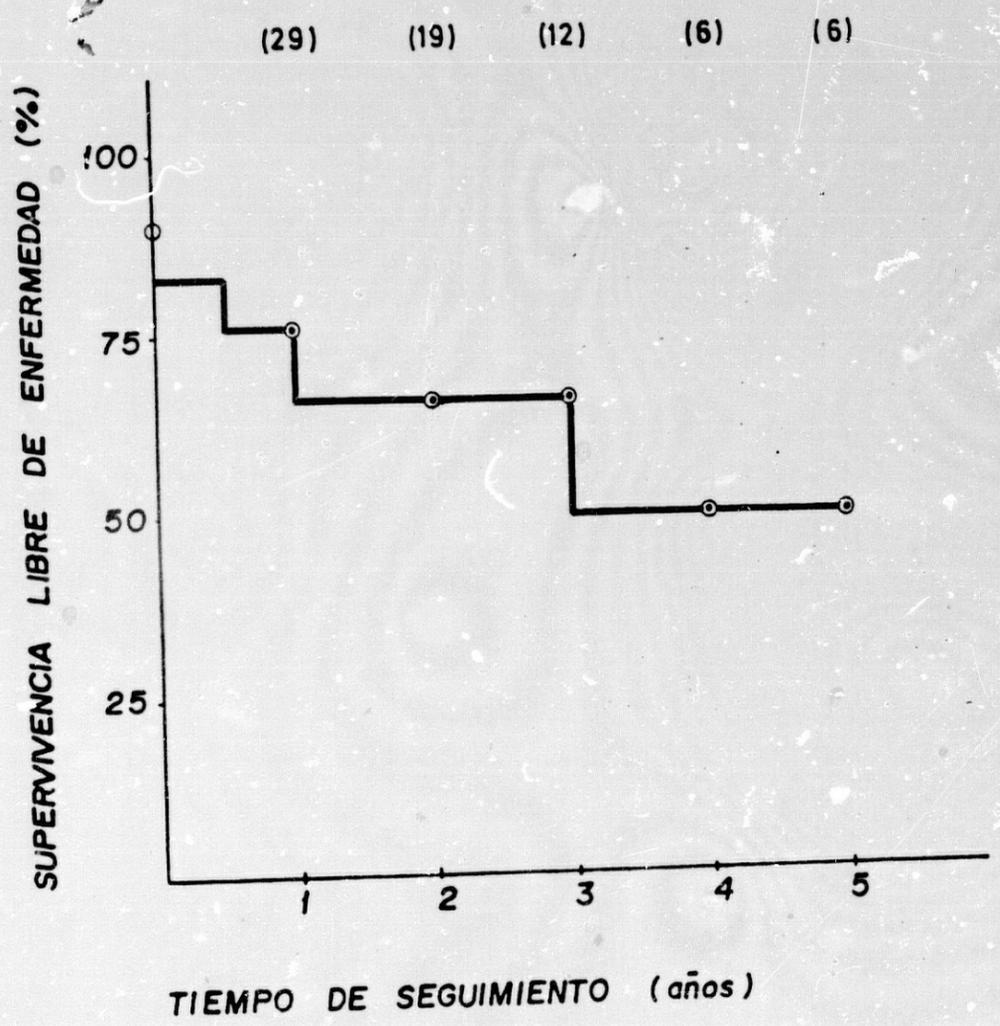


FIG. - 18

LINFOMAS MALIGNOS. SUBGRUPO LINFOMAS NO HODGKIN  
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

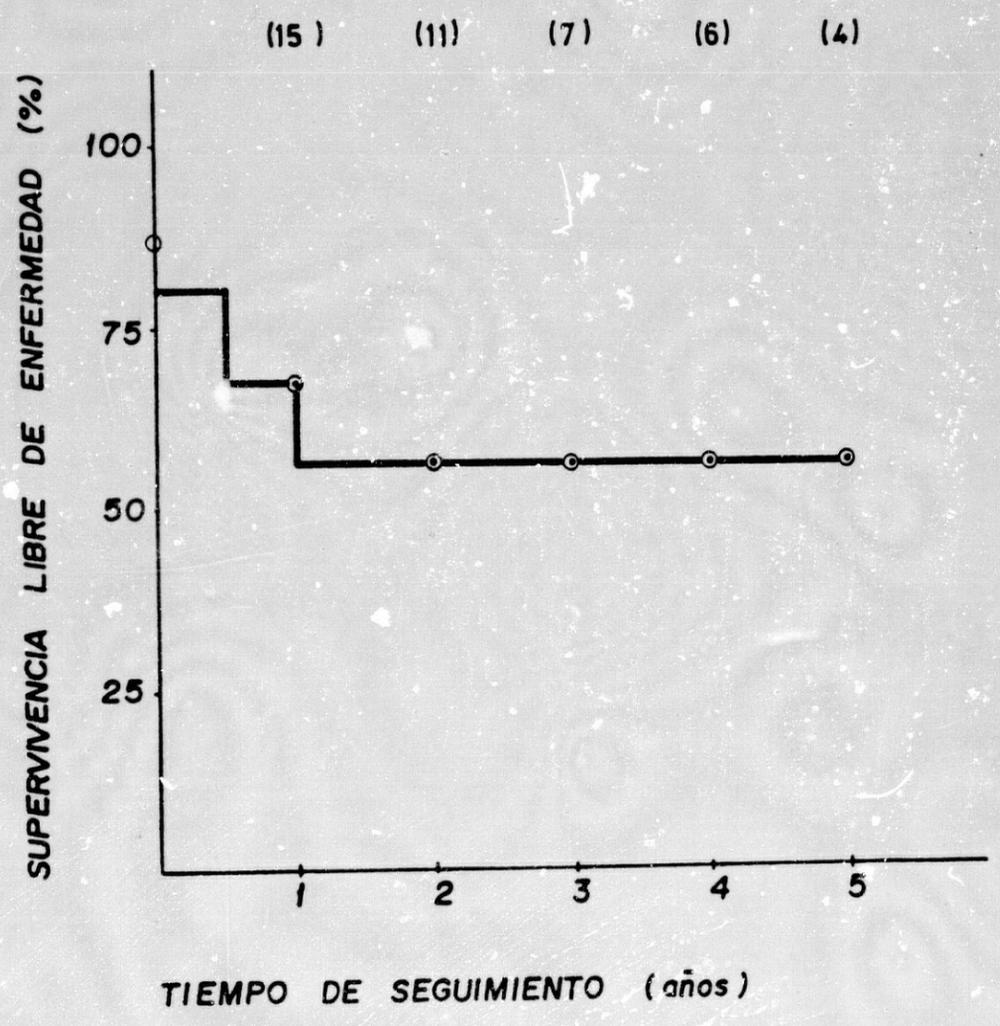


FIG. - 19

La edad media del conjunto total de pacientes incluidos en este apartado ha resultado ser de 38,9 años con rango comprendido entre 9 y 71 años.

### 3.6.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad

Las cifras indicativas de los valores medios de antígeno carcino-embriionario y polipeptídico tisular correspondientes al conjunto total de casos y tabuladas de acuerdo con el tipo de enfermedad linfomatosa aparecen recogidas en las tablas III-32 a III-34.

TABLA III-32

#### Marcadores Tumorales / Linfomas malignos

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	31	4,1	2,4	0,5	122	94	17
E.P.	13	6,2	3,9	1,1	210	121	34

TABLA III-33

Marcadores Tumoraes / Linfomas malignos

Linfomas Hodgkin

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	21	4,4	2,7	0,6	132	92	20
E.P.	8	5,9	4,2	1,5	241	132	47

TABLA III-34

Marcadores Tumoraes / Linfomas malignos

Linfomas no Hodgkin

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	10	3,3	1,2	0,4	101	101	32
E.P.	5	6,6	3,9	1,8	162	94	42

3.6.3. Utilidad diagnóstica del ensayo.

La tabulación de los datos obtenidos en forma de matriz general de decisión se ofrece en la tabla III-35.

TABLA III-35

Marcadores Tumorales / Linfomas malignos  
Matriz general de decisión

MARCADOR TUMORAL	VP	FN	VN	FP
CEA	5/13=38%	8/13=62%	30/31=96%	1/31= 4%
TPA	6/13=46%	7/13=54%	26/31=83%	5/31=17%
CEA y/o TPA	9/13=69%	4/13=31%	26/31=83%	5/31=17%

### 3.7. MARCADORES TUMORALES EN LAS NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

#### 3.7.1. El conjunto de casos analizados

Los datos de supervivencia libre de enfermedad para el grupo de pacientes afectados de tumores cerebrales (37 casos) que han sido incluidos en este trabajo aparecen gráficamente representados (fig 20). El tiempo medio de supervivencia ha resultado ser de 20,4 meses con rango de 12 a 60 meses.

La edad media del conjunto total de enfermos ha resultado ser de 43,6 años con rango comprendido entre 10 y 73 años.

#### 3.7.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad

Las cifras indicativas de los parámetros de tendencia central (media, desviación standard y error standard de la media) de acuerdo con el estado de salud o enfermedad del paciente se recogen en la tabla III-35.

# NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

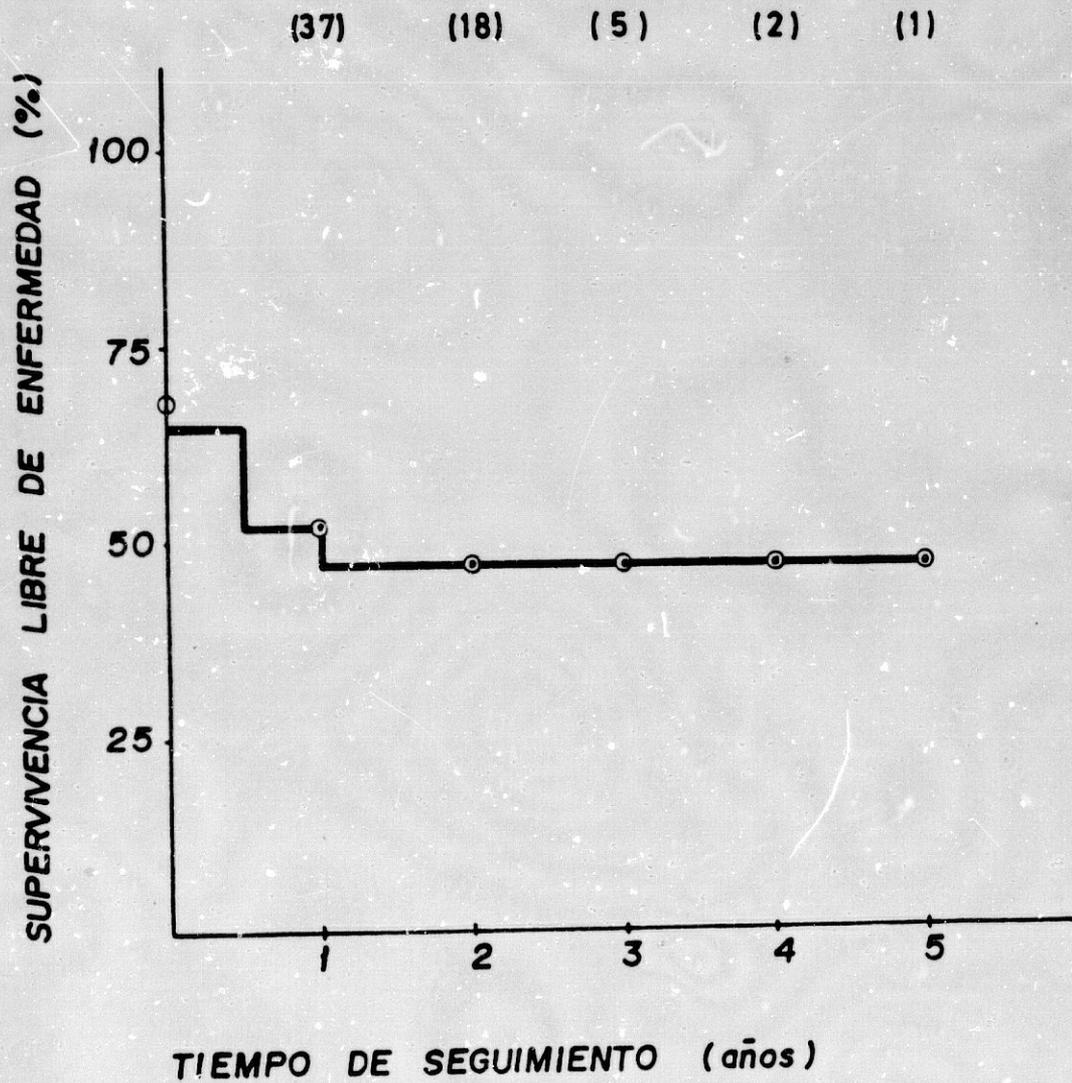


FIG. - 20

TABLA III-35

Marcadores Tumorales / Neoplasias del sistema nervioso  
central

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		̄M	D.S.	E.S.	̄M	D.S.	E.S.
N.E.D.	16	4,2	2,5	0,6	132	78	20
E.P.	21	4,2	2,4	0,5	176	101	22

3.7.3. Utilidad diagnóstica del ensayo

Los resultados obtenidos (PV,PF,NV y NF) tabulados en la misma forma que en los anteriores apartados se ofrece en la tabla III-36.

TABLA III-36

Marcadores Tumorales / Neoplasias del sistema nervioso  
central

Matriz general de decisión

MARCADOR TUMORAL	VP	FN	VN	FP
CEA	4/21=19%	17/21=81%	13/16=81%	3/16=19%
TPA	6/21=29%	15/21=71%	14/16=88%	2/16=12%
CEA y/o TPA	9/21=43%	12/21=57%	12/16=75%	4/16=25%

### 3.8. MARCADORES TUMORALES Y CANCER GENITO-URINARIO

#### 3.8.1. Conjunto de enfermos estudiados

Los datos para la supervivencia libre de enfermedad correspondiente al grupo de enfermos incluidos en este trabajo aparecen gráficamente representados en la fig. 21. La tabla III-36 recoge los datos de supervivencia media y edad media del grupo.

#### TABLA III-36

Marcadores tumorales / cáncer genitourinario

Nº Total de casos estudiados : 26  
Supervivencia media : 36 meses  
Intervalo : 12 - 84 meses  
Rango : 17 - 77 años de edad

#### 3.8.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad

Los valores medios, la desviación standard y el error standard de la media recogidos para cada subgrupo de pacientes (enfermedad presente o no evidencia de enfermedad) se encuentran recogidos en la tabla III-37.

# CANCER GENITOURINARIO

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

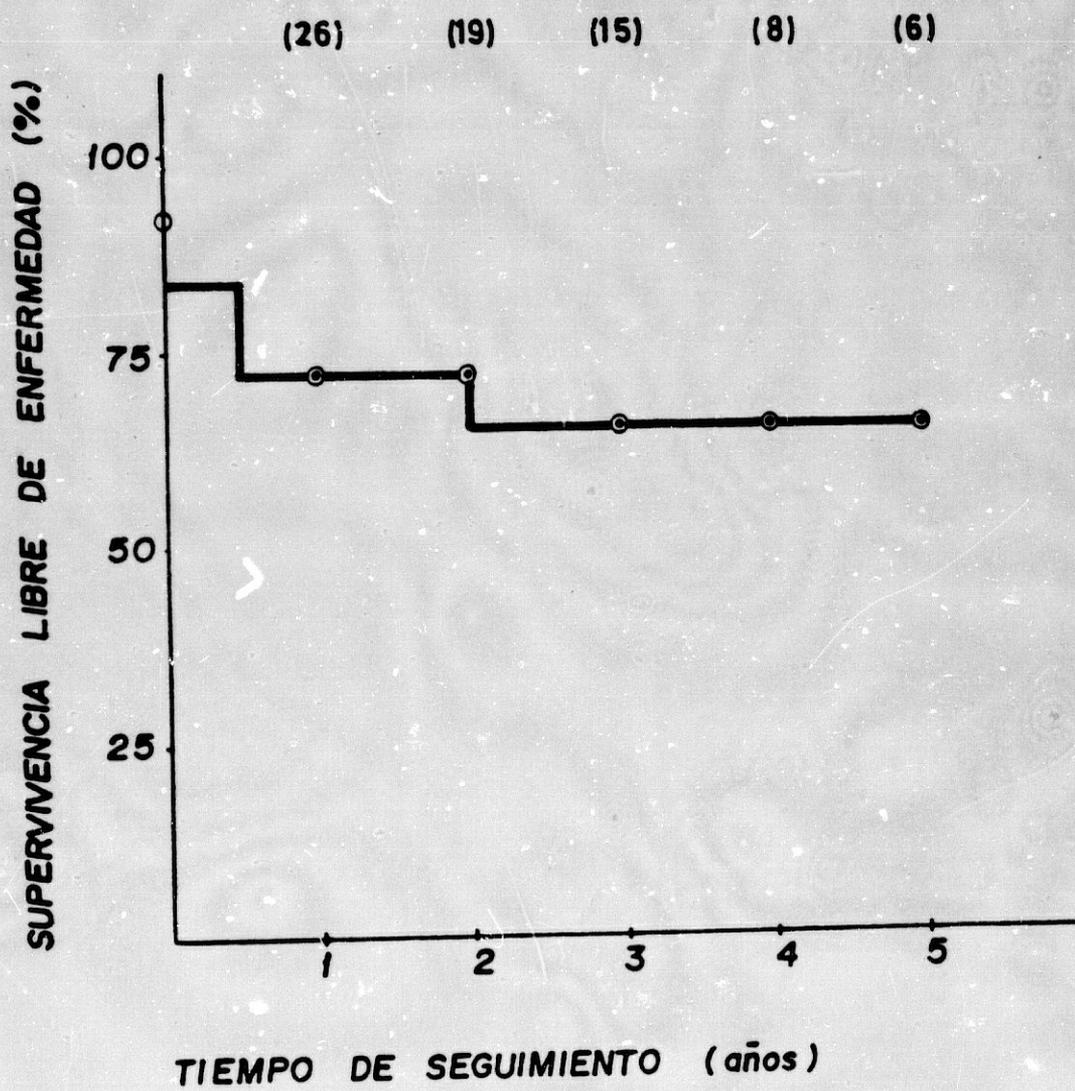


FIG. - 21

TABLA III-37

Marcadores Tumorales / Cáncer genitourinario

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	18	3,2	1,5	0,4	106	53	13
E.P.	8	4,5	2,5	0,9	191	87	30

3.8.3. Utilidad diagnóstica del test

La confrontación de los resultados obtenidos con el estado del enfermo en el momento de efectuar la dosificación sérica de los antígenos CEA y TPA se ofrece en la tabla III-38.

TABLA III-38

Marcadores Tumorales / Cáncer genitourinario  
Matriz general de decisión

MARCADOR TUMORAL	VP	FN	VN	FP
CEA	1/8=13%	7/8=87%	17/18=94%	1/18= 6%
TPA	3/8=38%	5/8=62%	17/18=94%	1/18= 6%
CEAy/o TPA	3/8=38%	5/8=62%	16/18=89%	2/18=11%

3.9. MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE PULMON

3.9.1. Conjunto de enfermos estudiados

Los datos para la supervivencia libre de enfermedad correspondientes al conjunto de enfermos de cáncer de pulmón incluidos en este trabajo aparecen gráficamente representados (fig 22). La tabla III-39 recoge los datos de supervivencia media y edad media del grupo.

TABLA III-39

Marcadores tumorales / Cáncer de pulmón

Nº Total de casos estudiados : 20  
Supervivencia media : 6 meses  
Edad media : 58,9 años  
Rango : 43 - 75 años de edad

3.9.2. Niveles de CEA y TPA y situación de la enfermedad

Las cifras indicativas de los parámetros de tendencia central para cada uno de los subgrupos establecidos (NED y EP) en el cáncer broncopulmonar aparecen recogidos en la tabla III-40.

# CANCER DE PULMON

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

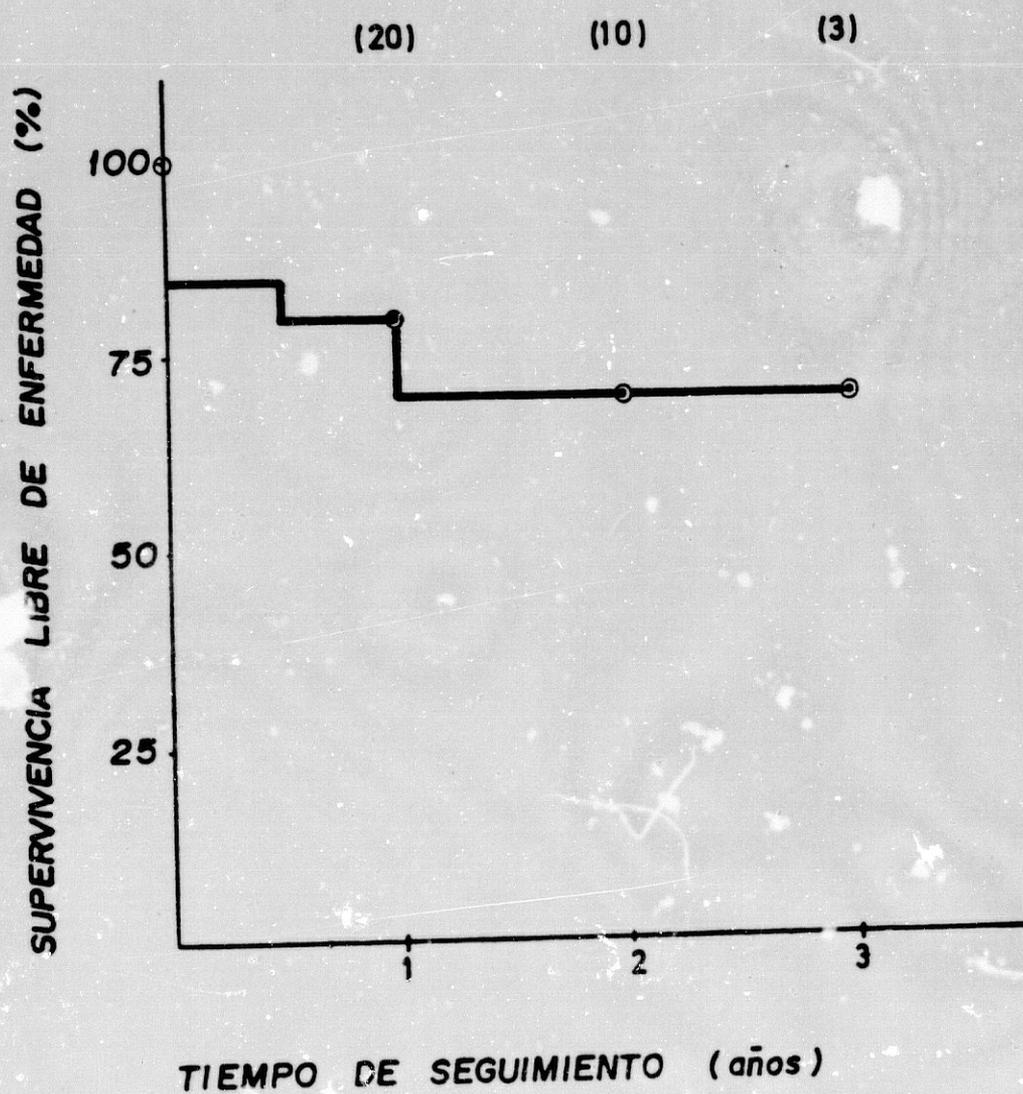


FIG. - 22

TABLA III-40

Marcadores Tumorales / Cáncer de pulmón

SITUACION DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		$\bar{M}$	D.S.	E.S.	$\bar{M}$	D.S.	E.S.
N.E.D.	6	4,8	2,1	0,9	148	49	20
E.P.	14	8,6	4,0	1,1	270	103	28

3.9.3. Utilidad diagnóstica del test

Los datos referentes a aciertos y errores cuando los resultados del ensayo se confrontan con el verdadero estado de salud o enfermedad del paciente se recogen en la tabla III-41.

TABLA III-41

Marcadores Tumorales / Cáncer de pulmón  
Matriz general de decisión

MARCADOR TUMORAL	VP	FN	VN	FP
CEA	10/14=71%	4/14=29%	5/6=83%	1/6=17%
TPA	9/14=64%	5/14=36%	6/6=100%	0/6=0%
CEA y/o TPA	12/14=86%	2/14=14%	5/6=83%	1/6=17%

3.10. MARCADORES TUMORALES Y GRUPO MISCELANEO DE PROCESOS  
NEOPLASICOS

3.10.1. Conjunto de casos estudiados.

Hemos incluido en este grupo un conjunto de tumores de diferente origen (17 sarcomas, 13 cánceres de tiroides, 7 melanomas y 18 otros). La utilidad del test en relación al estado de salud o enfermedad del paciente en el momento de la dosificación del antígeno tumoral, se evalúa en base a los resultados medios del ensayo para cada uno de los subgrupos, N.E.D. y E.P., establecidos (Tabla III-42).

TABLA III-42

Marcadores Tumorales / Grupo misceláneo

ESTADO DE LA ENFERMEDAD	Nº de CASOS	CEA			TPA		
		̄M	D.S.	E.S.	̄M	D.S.	E.S.
N.E.D.	35	3,1	1,6	0,6	107	63	11
E.P.	20	5,2	3,0	0,7	165	94	21

3.11. LOS MARCADORES TUMORALES COMO INDICADOR DEL EFECTO  
TERAPEUTICO: QUIMIOTERAPIA

3.11.1. Cáncer de mama

Sobre un grupo de 49 pacientes afectas de cáncer de mama hemos seguido la evolución de los marcadores tumorales (CEA y TPA) durante el curso del tratamiento quimioterapéutico al que han sido sometidas. Los resultados obtenidos, estratificando las enfermas en dos subgrupos según la intención del tratamiento, aparecen recogidos en las tablas III-43 y III-44.

TABLA III-43

Marcadores Tumorales / Cáncer de mama  
Evolución del CEA y TPA en enfermas tratadas con Quimio-  
terapia adyuvante

<u>Caso</u>	<u>tiempo de seguimiento</u>		<u>Evolución CEA y/o TPA</u>	<u>Evolución Enfermedad</u>
1	13	meses	- , -	NED
2	11	"	- , -	M
3	11	"	+ , -	NED
4	12	"	- , -	NED
5	12	"	- , -	NED
6	12	"	- , -	NED
7	13	"	- , -	NED
8	13	"	- , -	NED
9	13	"	- , -	RL
10	13	"	+ , -	NED
11	6	"	+ , -	NED
12	13	"	- , -	NED
13	13	"	- , -	NED
14	12	"	- , -	NED
15	13	"	- , -	NED
16	11	"	- , -	NED

CONTINUA

TABLA III-43

<u>Caso</u>	<u>Tiempo de Seguimiento</u>	<u>Evolución CEA y/o TPA</u>	<u>Evolución Enfermedad</u>
17	4 meses	- , -	NED
18	8 "	- , -	NED
19	13 "	- , -	NED
20	12 "	+ , +	M
21	12 "	- , -	M
22	11 "	- , -	M
23	11 "	- , -	NED
24	23 "	- , -	RL

NED = No evidencia de enfermedad

RL = Recidiva local

M = Metástasis

TABLA III-44

Marcadores Tumoraes / Cáncer de mama

Evolución del CEA y TPA en enfermas tratadas con Quimio-  
terapia paliativa

<u>Caso</u>	<u>Tiempo de Seguimiento</u>	<u>Evolución CEA y/o TPA</u>	<u>Patrón</u>	<u>Evolución Enfermedad</u>
1	13 meses	+ , +	creciente	E.C.
2	12 "	+ , -	decreciente	R.P.
3	13 "	- , -	-	E.C.
4	10 "	+ , -	decreciente	R.P.
5	12 "	+ , +	-	E.P.
6	11 "	+ , +	creciente	E.P.(+)
7	12 "	+ , +	-	E.P.
8	13 "	+ , +	decreciente	R.T.
9	13 "	+ , +	creciente	E.P.(+)
10	11 "	+ , -	decreciente	R.T.
11	12 "	+ , +	creciente	R.P.
12	3 "	+ , +	-	E.P.(+)
13	11 "	+ , -	decreciente	E.P.(+)
14	13 "	+ , -	decreciente	R.T.
15	4 "	- , +	creciente	E.P.(+)

CONTINUATABLA III-44

<u>Caso</u>	<u>Tiempo de Seguimiento</u>	<u>Evolución CEA y/o TPA</u>	<u>Patrón</u>	<u>Evolución Enfermedad</u>
16	13 meses	+ , +	-	E.P.
17	11 "	+ , +	-	E.P.
18	13 "	+ , +	creciente	E.P.
19	13 "	+ , +	creciente	E.P.(†)
20	12 "	- , -	-	R.P.
21	12 "	+ , +	creciente	E.P.
22	12 "	+ , -	decreciente	R.P.
23	19 "	- , -	-	R.P.
24	25 "	+ , +	decreciente	R.P.
25	17 "	+ , +	creciente	E.P.(†)

E.C. = Enfermedad controlada

E.P. = " progresiva

R.P. = Remisión parcial

R.T. = " Total

(†) = Exitus

IV. DISCUSSION

#### 4. DISCUSION

##### 4.1. SUPERVIVENCIA Y RECIDIVA EN CANCER DE MAMA

En el curso de su historia natural y a nivel clínico la evolución y comportamiento del cáncer de mama son contradictorios. A pesar de la multiplicidad de los métodos de tratamiento actualmente en uso los niveles de supervivencia y recidiva han cambiado poco en los últimos cincuenta años. No es infrecuente, por otra parte, la observación de metástasis tardías. El pronóstico es, por ello, difícil de establecer.

Como la casi totalidad de las muertes por cáncer de mama se producen como consecuencia del desarrollo de metástasis distales y el reconocimiento de esta situación -cuando las metástasis adoptan la forma de depósito microscópico o agregado celular tumoral subclínico- escapa a los procedimientos habituales de diagnóstico es fácil concluir -- que en el tratamiento del carcinoma mamario las medidas terapéuticas locales (cirugía e irradiación, solas o combinadas entre sí) ejercen escaso impacto en el control de la enfermedad a largo plazo. Esta es una afirmación que exige, no obstante, de matización puesto que en situaciones clínicas concretas (Estadio I, por ejemplo) la terapéutica local-regional exclusiva induce niveles de supervivencia a 10 años que se sitúan en torno al 75-80% de los casos (13 ). La curación efectiva tras la terapéutica local por un lado junto con la aparición posterior del fenómeno metastatizante distal por otro -en los casos de mejor pronóstico antes descritos el índice de presentación de las metástasis puede alcanzar cifras de hasta el 25%- reconocen un mismo ori

gen: la existencia o no de áreas tumorales ocultas alejadas del tumor primario en el momento en que se diagnostica y se trata éste. Siendo difícil, por razones de tamaño, la detección de tales áreas, la presunción de su existencia -basadas en nociones de riesgo relativas a las características del primario- ha resultado ser, en este y otros tipos de cáncer, de valor fundamental.

Han surgido así, en el estudio de la patología tumoral maligna de la mama, numerosos factores de pronóstico -cuyo valor ha quedado suficientemente contrastado como consecuencia de análisis retrospectivos -numerosísimos- llevados a cabo en los últimos veinte años ( 3 ). En todos ellos se ha mantenido una línea de pensamiento uniforme basada en la comparación de los índices de metástasis o recidiva, a medio o largo plazo, con la presencia o ausencia de determinado elemento tumoral.

Moon sostiene, a este respecto, que el tamaño del tumor primario, la invasión tumoral de los linfáticos axilares y el fenotipo de Receptor ( $Re^+ / Re^-$ ) constituyen los datos esenciales para la formulación del pronóstico (118). Fisher y cols ( 55), Bonadonna (13), Baner ( 9 ), Weigand (166) y otros (5, 51, 60, 72, 138 ) se han manifestado en el mismo sentido.

#### 4.1.1. Tamaño del primario

La influencia de la dimensión del primario sobre el pronóstico es clara ( 13). En términos generales puede aceptarse que la relación entre los elementos del binomio Tamaño Tumoral/Probabilidad de metástasis es directa. El efecto adverso sobre la supervivencia derivado de una masa

tumoral de cierto diámetro ( $\geq 4$  cms) obedece a tres órdenes distintos de razones (61,98,135): a) el tiempo necesario para que el primario alcance el volumen crítico mencionado juega a favor del desarrollo de focos distales; b) en tumores de mayor diámetro la evidencia microscópica de invasión vascular se observa con alta frecuencia; c) el nivel de invasión linfática axilar -elemento crucial en el pronóstico- crece con el tamaño del primario.

En concordancia con observaciones múltiples nuestra propia experiencia personal reafirma el efecto negativo de una gran masa tumoral sobre los niveles de supervivencia de las enfermas afectas de cáncer de mama. En efecto, la Tabla IV.I ofrece, en forma resumida, la fracción o porcentaje de enfermas sin evidencia de enfermedad (NED), cinco años después de efectuado el tratamiento del primario, en función del Estadio clínico en el que fueron clasificadas después de efectuado el estudio preoperatorio inicial.

TABLA IV-1

Supervivencia libre de enfermedad en cáncer de mama

ESTADIO I	68%
ESTADIO II	63%
ESTADIO III	53%
ESTADIO IV	12%

#### 4.1.2. Invasión linfática axilar

Numerosas publicaciones, en distintas épocas, han subrayado el hecho de que en pacientes con cáncer de mama localizado la probabilidad de metástasis distal y el índice de mortalidad se encuentran estrechamente relacionados con la presencia de tumor -histológicamente comprobada- en los ganglios linfáticos axilares (6,13,55,63,135,166). El número de nódulos linfáticos invadidos ha mostrado ser, por otra parte, un elemento discriminante del pronóstico de enorme valor. Así, las pacientes de cáncer con uno, dos o tres linfáticos axilares afectados, sobreviven en mayor número que aquellas otras en las que la invasión axilar alcanza a 4 o más nódulos linfáticos (13).

Las observaciones sobreañadidas han ampliado, recientemente, el horizonte de nuestros conocimientos en esta fundamental cuestión. La primera, originalmente descrita por Buzdar y cols (35) hace referencia a la necesidad de subdividir en grupos distintos a las enfermas con más de 3 nódulos axilares afectados por el tumor. En efecto, en el seno del National Surgical Adjuvant Breast Project primero (58) y por el grupo de Milán después (13) se ha puesto en evidencia que la probabilidad de supervivencia (9 años después de realizada la mastectomía) cambia significativamente en las enfermas con 4-10 nódulos axilares afectados respecto de las que presentan más de 10 ganglios infiltrados. Las cifras de Milán son significativas: 65% de supervivencia para las enfermas con 1-3 nódulos positivos frente al 27% y 8%, respectivamente, de las enfermas en cuya axila se encontraron invadidos 4-10 o más de 10 nódulos. Los protocolos B-04 y B-05 del ensayo NSABP arrojan resultados similares. En el grupo de 1-3 ganglios afectados la su

pervivencia libre de síntomas a los 5 años fue similar a la descrita por Bonadonna y cols (13). Por el contrario, sólo el 16% de las enfermas con 13 o menos nódulos axilares positivos se encontraron libres de tumor a los 5 años de efectuada la mastectomía, mientras que las pacientes con 4,5 ó 6 ganglios afectos estaban en situación N.E.D. en un 40% de los casos.

La segunda observación, provista de importantes repercusiones pronósticas, tiene que ver con la propia naturaleza del proceso de invasión tumoral axilar. En líneas generales, este proceso puede presentarse en forma de micro o de macrometástasis, entendiéndose por micrometástasis las infiltraciones neoplásicas axilares de diámetro inferior a 2 mm y por macrometástasis las de diámetro mayor (58). Las primeras ocurren en algo menos del 10% de los casos N+ axilar (1-3 ganglios afectos) en pacientes cuyo primario suele medir menos de 2 cms de diámetro y se asocian habitualmente con altos niveles de supervivencia: 91% a los 10 años en casos  $T_1$ , según la experiencia de Veronesi (163), 76% también a los 10 años, en los tumores  $T_1/T_2$  de la serie del Memorial Hospital (135).

Nuestros resultados coinciden, en gran medida, con las nociones descritas. En efecto, en las Fig. 4.1, 4.2 y 4.3 se presentan, en forma de histograma la frecuencia de invasión de los linfáticos axilares observada, la relación N+ /N y el número de ganglios linfáticos afectos, en función del Estadio clínico de evolución de la enfermedad. La Tabla IV.2 ofrece los datos anteriores en forma numérica y en la Tabla IV.3 se resume, finalmente, la influencia global del estado axilar sobre la supervivencia (estimada a los 5 años) en cada uno de los Estadios clínicos considerados.

FRECUENCIA DE INVASION DE LOS LINFATICOS  
AXILARES y ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

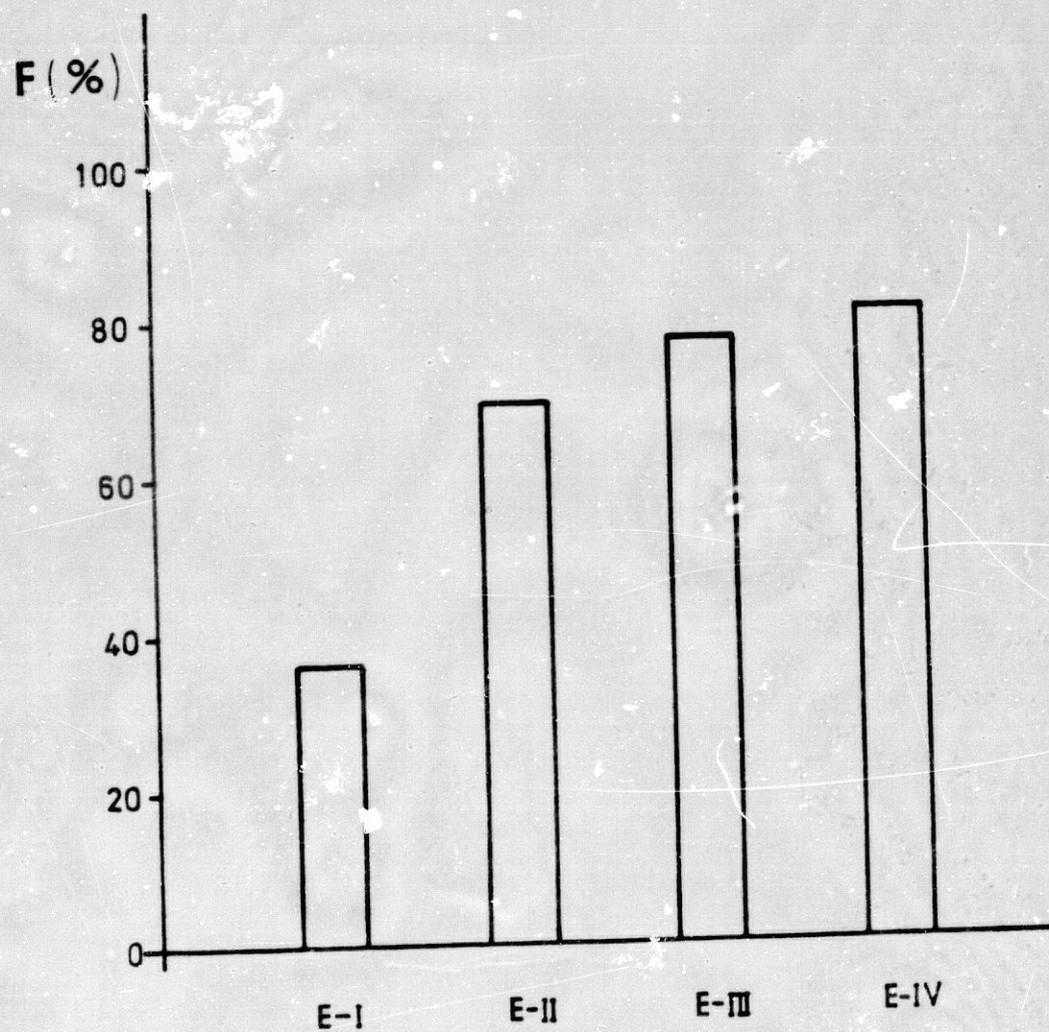


FIG. 4.1

RELACION  $N_+/N$  y ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

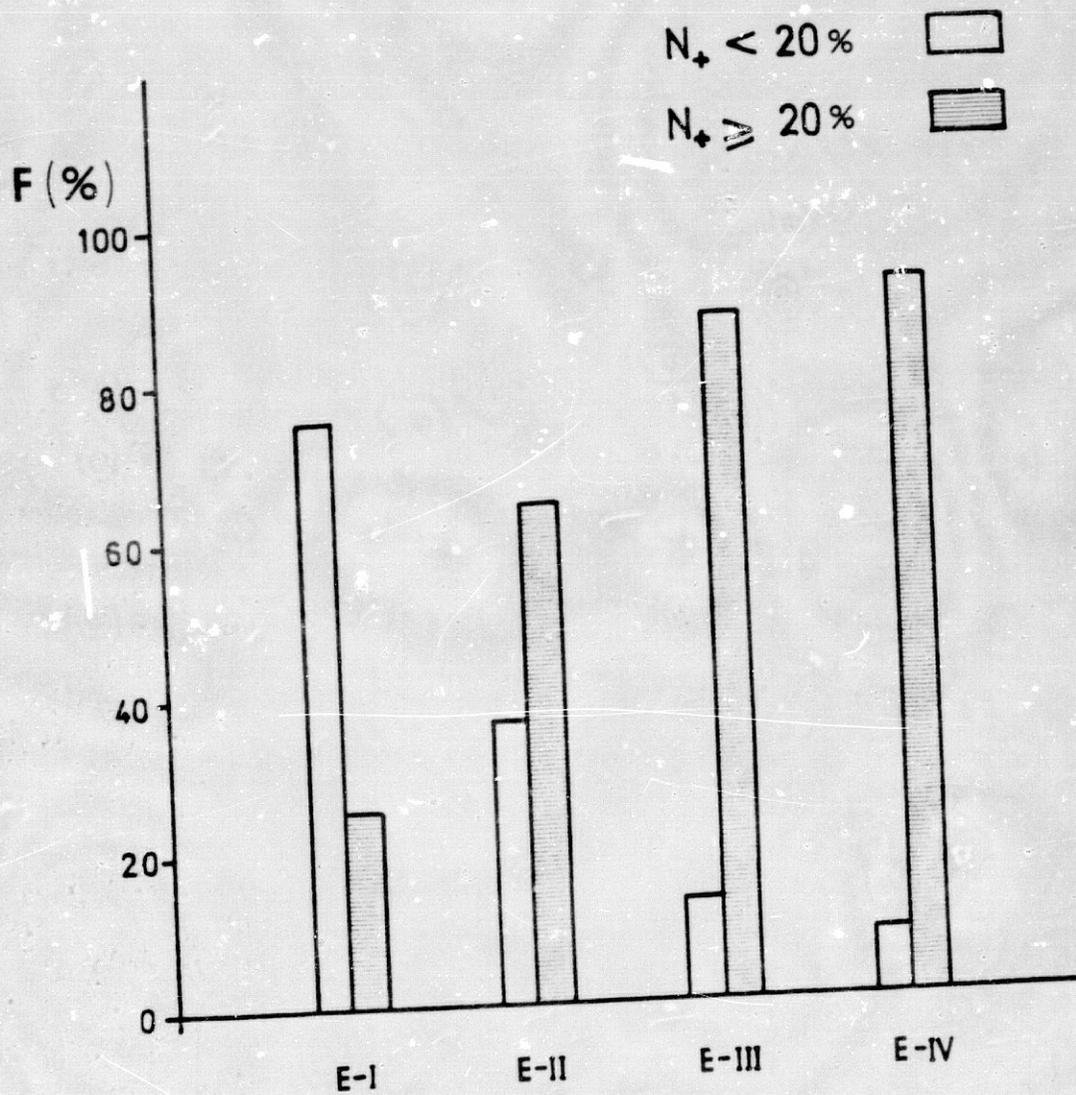


FIG. 4.2

NUMERO DE LINFATICOS AFECTOS y ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

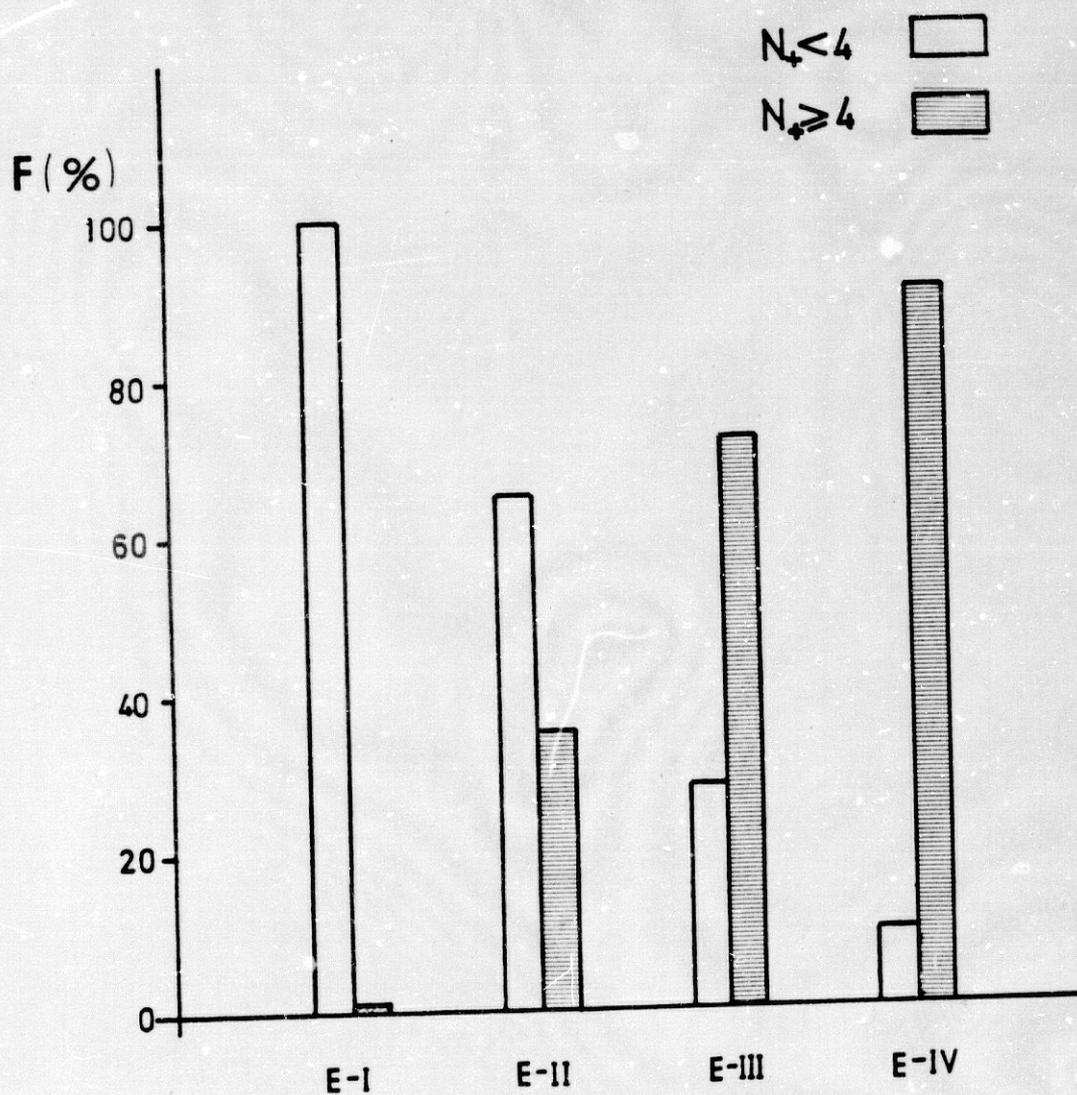


FIG. 4.3

TABLA IV-2

Cáncer de mama : Invasión nodal axilar

	N+	N < 20%	N ≥ 20%	N+ < 4	N+ ≥ 4
E I	36%	75%	25%	100%	0
E II	69%	36%	64%	65%	35%
E III	77%	12,5%	87,5%	28%	72%
E IV	81%	8%	92%	9%	91%

(N+) se refiere al total de enfermas examinadas.

TABLA IV-3

Estado nodal axilar y supervivencia libre de Enfermedad.

Estadío	N+	N-
E I	-	-
E II	41%	75%
E III	29%	65%
E IV	6%	29%

Valores de NED referidos a 5 años.

#### 4.1.3. Otros factores

Dentro de los subgrupos de pacientes con distinto -- grado de invasión axilar, algunos factores de naturaleza - histopatológica parecen influir de modo negativo sobre el pronóstico. El grupo del NSABP (59) ha sugerido, en efecto, que en pacientes con más de 3 nódulos axilares afectos el tamaño del primario ( $\geq 4$ cms. versus  $\leq 2$ cms), la presencia de necrosis tumoral (indicativa de crecimiento rápido) y - el grado histológico, se encuentran significativamente asociados con menor supervivencia y mayor número de recidivas , hechos que no se manifiestan en las enfermas con menor nivel de invasión axilar ( $N \leq 3$ ).

Mayor interés ofrecen, no obstante, otros dos paráme- tros: el Índice de Marcaje con Timidina (TLI), de un lado, y la presencia o ausencia de Receptores Estrógenicos en el espécimen tumoral primario, por otro. El TLI, recientemente revisado por Meyer y cols (116) parece un indicador de pronóstico independiente del estado nodal axilar. Asociado con éste permite incluso la estratificación de las enfer- mas en subgrupos de pronóstico claramente diferenciados: - alto índice de marcaje y situación axilar N+ reducen las - posibilidades de supervivencia, TLI bajo y estado axilar - N- mejoran las expectativas de vida (62).

Finalmente y por lo que al fenotipo de Receptor se - refiere, ha quedado claro, después de varios años de inves- tiguación que la presencia en el tumor primario de Recepto- res de Estrógenos (RE) y sobre todo la demostración en las piezas de mastectomía del Receptor de Progesterona (RPg) - -producto final de la acción estrogénica- constituyen va- liosos elementos predictivos del nivel de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (13). Los resultados del -

ensayo NSABP (56) publicaciones diversas (2,44,114,140) y nuestros propios datos (49) confirman este hecho.

#### 4.2. CANCER DE MAMA, MASA TUMORAL RESIDUAL Y "LOCUS" METASTATICOS

En cáncer de mama, como en otros muchos modelos tumorales, curación es sinónimo de reducción de la masa tumoral inicial a menos de una célula toda vez que, tanto en el hombre como en diferentes especies de animales, los diversos tipos histológicos de cáncer pueden derivar, según Schabel (142), de una sola célula maligna. En el momento actual y por lo que al cáncer de mama se refiere, como la terapéutica loco-regional es plenamente efectiva en el control del 100% de la masa tumoral presente en la mama o en los territorios linfáticos regionales eferentes de la misma (axila, región supraclavicular y cadena mamaria interna, fundamentalmente), es evidente que los fallos en el control se deben a la existencia de tumor distal en el momento en que se lleva a cabo el primer acto terapéutico.

La elevación de los índices de curación, por encima de los actuales niveles exige, por ello, de un escalonado proceso de decisión que debe cubrir como mínimo las siguientes etapas: a) descubrimiento o presunción de existencia de focos microscópicos distales de carcinoma; b) determinación (o establecimiento de una hipótesis que haga posible su cálculo) de la masa tumoral residual; c) formulación de un esquema terapéutico adecuado que haga presumiblemente -teóricamente al menos- la reducción a cero de los clonógenos celulares integrantes de la citada masa.

4.2.1. Presunción de existencia de focos microscópicos distales ocultos de carcinoma

La presencia de micro o macrometástasis en los linfáticos axilares, el tamaño del tumor primario, el grado de invasión vascular, índice de marcaje con timidina, existencia de necrosis tumoral y fenotipo tumoral  $RE^+/RE^-/RPg^+/-/RPg^-$  constituyen, según hemos visto antes, los más importantes elementos de predicción de enfermedad oculta distal en pacientes afectas de cáncer de mama. Entre todos ellos destaca, por su valor discriminante, la invasión linfática axilar. Pasada la época anatomista en la que prevaleció la idea de "extensión en continuidad" del cáncer de mama - - (Tejido mamario .... Linfáticos de la axila ... Enfermedad distal), la noción predominante hoy es la de considerar a este particular tipo de cáncer como una enfermedad sistémica desde el principio en la que los linfáticos axilares - ejercen un papel central como "indicadores" o "centinelas" del estado de desarrollo y/o diseminación de la misma. -- (53,55). Justamente por ello es por lo que de su existencia, inequívocamente demostrada, pueden extraerse algunos datos de orden cuatitativo acerca del número de "locus" metastásicos distales presumiblemente existentes en una situación determinada.

En el análisis de este problema se han distinguido - sobre todo Speer y cols (151) quienes sobre la hipótesis - de un crecimiento tumoral mixto exponencial -gompertziano- y los datos de Bloom ( 29), Hendersin y Canellos (79 ) relativos a la historia natural del cáncer de mama no tratado, el trabajo de Henser ( 80) referente al ritmo de crecimiento (controlado por mamografía) de pequeños acúmulos tumorales de carcinoma mamario y los resultados del ensayo del NSABP ( 52) en lo que a recidiva tumoral, tras la re--sección quirúrgica del primario, se refiere han propuesto

una ecuación simple que pone en relación la probabilidad de reaparición del tumor con el número de linfáticos axilares histológicamente infiltrados. En términos matemáticos la citada ecuación adopta la forma siguiente:

$$S = C_1 + C_2 N$$

donde  $S$  = número medio de "locus" metastásicos  
 $N$  = número de nódulos axilares positivos en el momento en que se establece el diagnóstico

$C_1$  y  $C_2$  = constantes asumidas a partir de datos clínicos de relevante significación extraídos del ensayo NSABP (52) ( $C_1=0.24$ ;  $C_2=0.35$ )

Asignando a  $N$ , desde un punto de vista empírico, los valores 0 (casos  $N^-$ ), 1 (casos con 1-3 nódulos axilares positivos) y 2 (casos con 4 o más ganglios axilares afectados) es posible chequear la hipótesis de Speer y conocer sus virtualidades.

Así, para  $N = 0$ ,  $S = 0.24$ , cifra indicativa de la fracción o porcentaje de enfermas  $N^-$  que presentarían -- -- tras la instauración del tratamiento locorregional oportuno -- metástasis distales. Esta cifra teórica (24%) coincide con la fracción de enfermas  $N^-$  de la serie de Fisher (55) que hacen recidiva posterior al tratamiento local y concuerda asimismo con nuestros propios datos en enfermas  $N^-$ , Estadío II cuyo nivel de supervivencia libre de síntomas a los 5 años se eleva al 75% (Tabla IV-3). De igual modo para  $N$  igual a 1,  $S$  resulta igual a 0.59, es decir, en situación  $N^+$  (1-3 nódulos axilares afectados) la probabilidad de recidiva distal alcanzaría al 59% de los casos. La fracción de pacientes que hacen metástasis distal con posteriori

ridad al acto quirúrgico en situación  $N^+$  1-3 parece confirmar las previsiones de Speer. En efecto, este porcentaje, en la revisión de Bonadonna y Valagussa de numerosas series de pacientes, se sitúa entre el 52 y el 66% de los casos a los 5 y 10 años respectivamente (13) y por lo que a nuestra experiencia se refiere ocurre lo mismo: 40% de los casos  $N^+$  1-3, Estadío II, sobreviven sin evidencia de enfermedad a los 5 años de iniciado el tratamiento o lo que es igual 60% recidivan en ese tiempo. (Tabla IV-3).

La correspondencia entre los datos teóricos derivados de la hipótesis de Speer y los aspectos clínicos del problema son, pues, notables. No obstante el modelo descrito, que según sus autores predice -no el número absoluto de células tumorales residuales a la cirugía- sino el número de "locus" metastásicos, debe dar una explicación al hecho de que siendo equivalentes el número de lugares teóricos de depósito tumoral distal con el de pacientes que recidivan a distancia algún tiempo después de tratado el primario (para las situaciones  $N^-$  y  $N^+$  1-3 al menos) todo acúmulo distal microscópico de carcinoma termina necesariamente en recidiva. Esta conclusión ignora, evidentemente, el efecto que la terapéutica adjuvante puede inducir sobre tales focos (alguno de los cuales es susceptible, de acuerdo con la experiencia clínica, de ser controlado) y obliga por otra parte a considerar que los "locus" metastásicos presumidos poseen un diámetro o contenido celular clonogénico -mínimo incompatible con el control. Como los niveles de concordancia entre las previsiones del modelo y los datos de orden clínico no guardan, por otra parte, una relación temporal precisa (en casos  $N^+$  1-3, por ejemplo, el nivel de recidiva 60%, previsto por la teoría, se alcanza en unas series a los 5 años y en otras a los 10 años de iniciado el tratamiento del tumor primario) está claro que, a pesar de lo sorprendente y estrecho de la relación descri-

ta, sean necesarios nuevos estudios y mayor número de datos antes de cerrar este interesantísimo problema.

#### 4.2.2. Estimación de la masa tumoral residual

Hasta 1.960 la mayor parte de los fallos surgidos en el control tumoral tras cirugía del primario se atribuyeron, equivocadamente, a la diseminación neoplásica por vía hematogena secundaria a la manipulación tumoral quirúrgica ( 57). A partir de esta fecha, demostrado el escaso efecto de la quimioterapia sobre las células tumorales malignas "circulantes" se empezó a especular con la posibilidad de que las recidivas o metástasis distales fuesen debidas, más que a implantes tisulares de células neoplásicas quirúrgicamente escindidas, a nidos o acúmulos pre-existentes de micrometástasis, generados incluso antes de que el primario alcanzase el umbral mínimo de reconocimiento o detección clínica ( $1 \times 10^9$  células  $\approx$  1 gr de masa tumoral  $\approx$  1 ml de volumen).

En 1.973 Skipper y Schabel (148) definieron el concepto de "fracción de crecimiento tumoral" como cociente entre las células proliferativas y no proliferativas de un determinado modelo tumoral y avanzaron la hipótesis de que -siendo exponencial el crecimiento de los pequeños acúmulos o micrometástasis de carcinoma mamario alojados en los ganglios linfáticos o en cualquier otro tipo de tejido - (crecimiento distinto del de los tumores clínicos que ajusta mejor con el modelo Gompertziano)- el periodo de tiempo comprendido entre el tratamiento del primario y la aparición de la primera recidiva o metástasis distal, supuesto constante el tiempo de duplicación del tumor y conocida la fracción de pérdida celular del mismo podía considerarse -

como un elemento indicativo del "burden" o masa tumoral residual a la cirugía (147,148).

Pues bien sobre la base del trabajo de Skipper y de acuerdo con los supuestos teóricos anteriormente explicitados (material y métodos, Apartado 2.4.2.5) hemos utilizado los datos de supervivencia libre de enfermedad de las enfermas clasificadas en los Estadios I a IV para efectuar una estimación teórica de la masa tumoral residual al tratamiento realizado (local, regional o sistémico). La Fig.4.4 presenta, a este respecto en forma gráfica y coordenadas normales y semilogarítmicas los niveles de supervivencia libre de enfermedad de las enfermas de los distintos Estadios en diferentes periodos de tiempo. La Figura anterior, en la que es claramente perceptible la más acusada disminución de la supervivencia conforme se avanza en el Estadio clínico de referencia, permite comprobar además que, al cabo de un cierto tiempo -variable para cada Estadio- la curva de supervivencia presenta una inflexión ("break" en la terminología de Skipper) que da nacimiento a una parte de la curva casi paralela al eje de abscisas cuya extrapolación a cero determina la fracción o porcentaje de enfermos de cada Estadio que permanecen libres de enfermedad de manera indefinida y quedan, por tanto, curadas. La definición de un valor límite para el parámetro N.E.D. (NEDL) permite asimismo el cálculo de las diferencias entre éste y los NED correspondientes a cada estadio para los periodos de tiempo 0, 1, 2 y 3 años, diferencias que aparecen numéricamente representadas en la Tabla IV.4.

# CANCER DE MAMA: SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

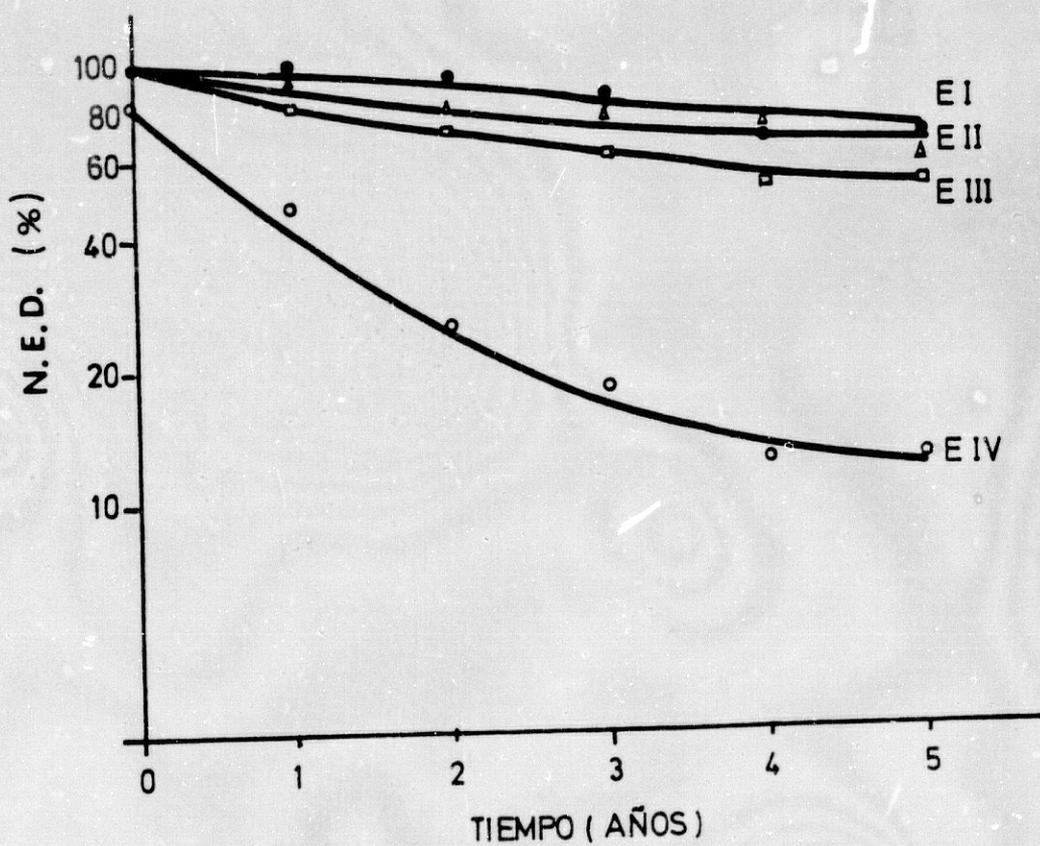
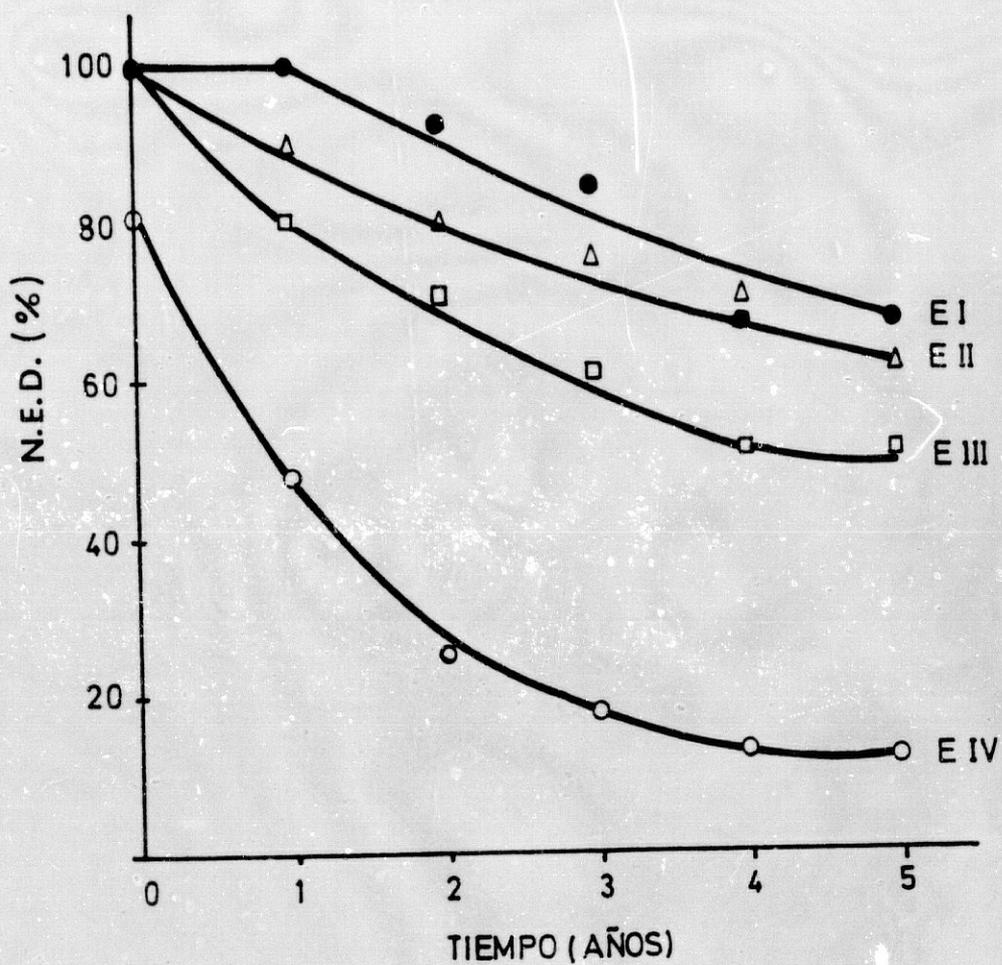


FIG.-4.4

TABLA IV-4

Diferencias de NED respecto al valor límite por Estadíos

Estadío	tiempo (años)			
	0	1	2	3
E I	32	32	24	17
E II	37	27	16	12
E III	47	27	17	9
E IV	70	34	13	6

Finalmente, el tratamiento matemático de estas diferencias, utilizando el procedimiento de ajuste por mínimos cuadrados facilita el cálculo de los parámetros esenciales de las líneas resultantes (pendiente y ordenada en el origen) así como de los estadísticos  $r$  = coeficiente de correlación,  $t$  y  $p$  = significación estadística de la correlación encontrada. Los resultados del análisis se ofrecen en la Tabla IV.5 en la que resulta fácil advertir la existencia de correlación estadísticamente significativa entre NED y Tiempo en todos los casos, salvo en el Estadío I y aún en éste la significación se encuentra en el límite (las Figuras 4.5 a 4.8 resumen los datos anteriores en forma gráfica).

CANCER DE MAMA. EI

FRECUENCIA DE RECIDIVAS TUMORALES

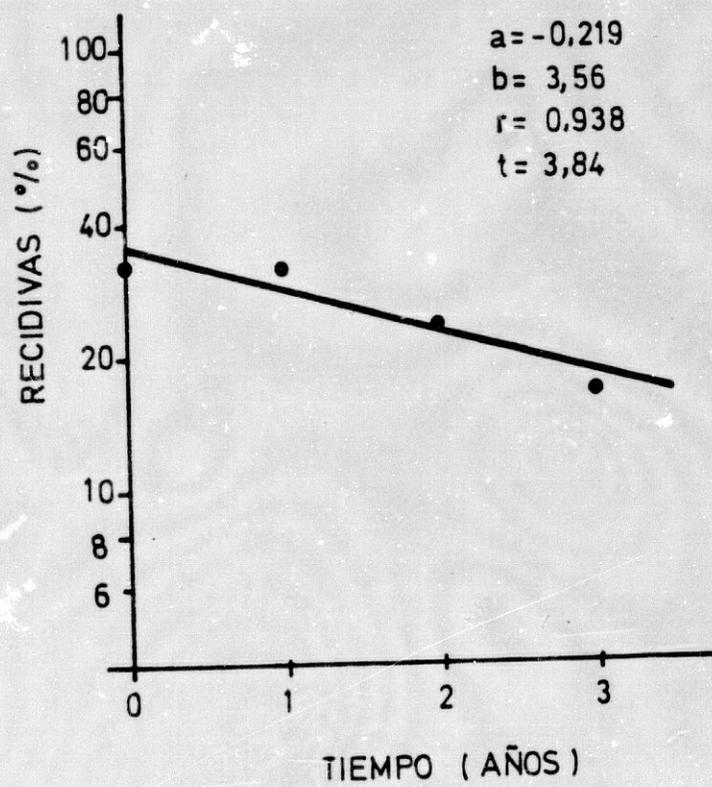


FIG. 4.5

# CANCER DE MAMA. E II

## FRECUENCIA DE RECIDIVAS TUMORALES

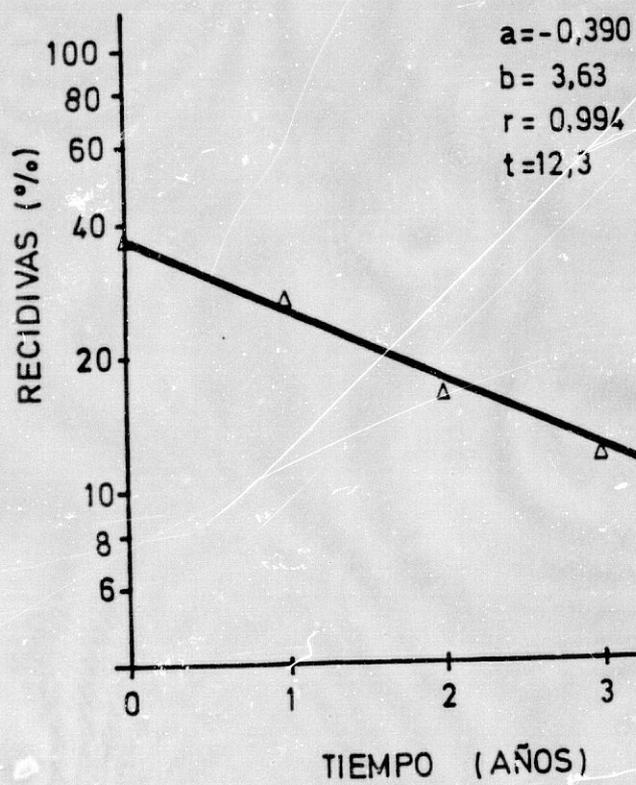


FIG. 4.6

# CANCER DE MAMA. E.III

## FRECUENCIA DE RECIDIVAS TUMORALES

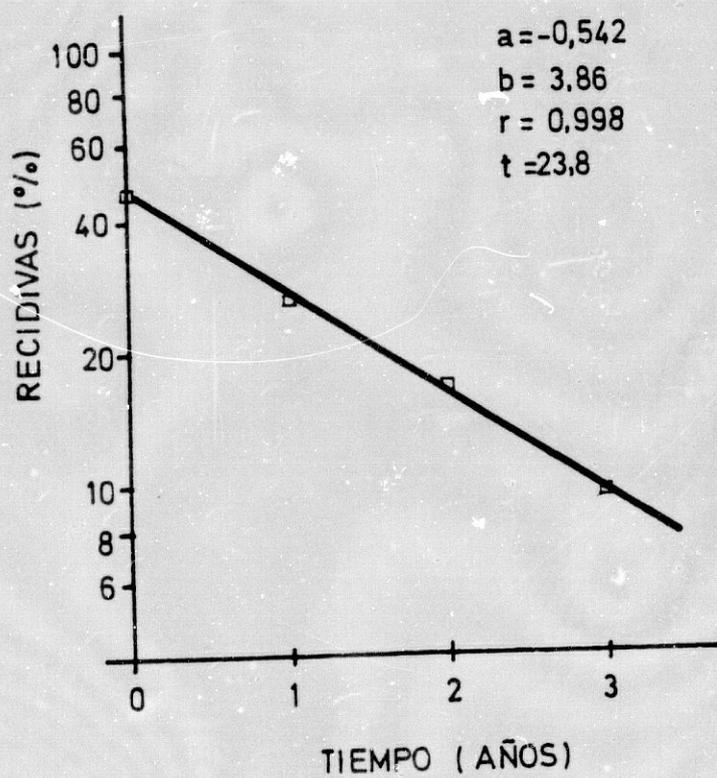


FIG. 4.7

CANCER DE MAMA. EIV

FRECUENCIA DE RECIDIVAS TUMORALES

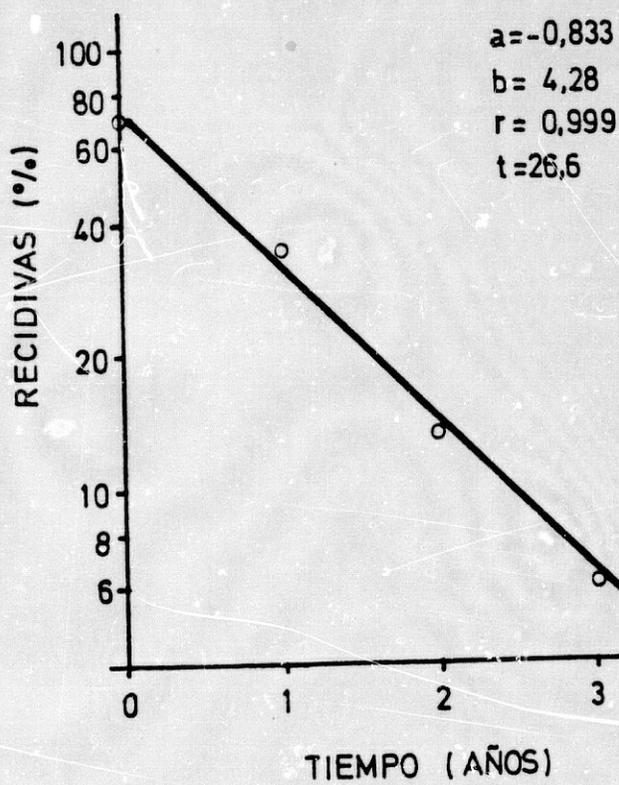


FIG. 4.8

TABLA IV-5

Correlación diferencias NED y tiempo

	E - I	E - II	E - III	E - IV
Pendiente	-0,219	-0,390	-0,542	-0,833
Ordenada	3,56	3,63	3,86	4,28
r	0,938	0,994	0,998	0,999
t	3,84	12,3	23,8	26,6
p	< 0,10	< 0,01	< 0,01	< 0,01

De esta manera, los índices de recidiva o metástasis distal susceptibles de aparición teóricamente, en las enfermedades de cada uno de los Estadios considerados resultan automáticamente determinados, en este análisis con independencia del criterio histológico de presencia o ausencia de tumor en los linfáticos axilares sin más que calcular las ordenadas en el origen de las ecuaciones descritas. -- Los valores encontrados para tales índices se reflejan en la Tabla IV.6.

TABLA IV-6

Probabilidad de recidiva a 5 años y Estadío de la enfermedad

E I	35%
E II	38%
E III	48%
E IV	72%*

\* En una proporción cercana al 20% no se consigue en ningún momento la remisión total de la enfermedad.

Por otra parte, demostrado el carácter exponencial del proceso de decrecimiento de la supervivencia en función del tiempo, el valor del Tiempo medio TM (en nuestro caso, periodo de tiempo necesario para que ocurra por término medio, la recidiva o la metástasis o lo que es igual, el valor medio de los tiempos de recidiva de todas las enfermas incluidas en el estudio) del citado proceso puede ser fácilmente calculado a partir de la pendiente (K) de la ecuación de decrecimiento, de acuerdo con la expresión:

$$TM = 1/K$$

Los resultados de este cálculo se ofrecen en la Tabla IV.7

TABLA IV-7  
=====

Tiempo medio de recidiva y Estadío de la enfermedad

E I	4,6 años
E II	2,6 "
E III	1,9 "
E IV	1,2 "

Un elemental análisis de la misma permite comprobar que -- los tiempos de recidiva decrecen conforme avanza el Estadío de evolución de la enfermedad.

El hallazgo de largos tiempos de recidiva para las enfermas incluidas en el Estadío I concuerda de forma notable con el concepto de micrometástasis, por un lado, (depósitos tumorales de diámetro inferior a  $2 \text{ mm} \approx 2 \cdot 10^6$  células que precisan, por tanto, largo tiempo de evolución para alcanzar el nivel clínico de recidiva o metástasis) y con el hallazgo, por otro, de altos niveles de supervivencia asociados con el fenómeno micrometastásico (frecuente, por otra parte, en tumores de pequeño diámetro,  $\leq 2 \text{ cms}$ , que son precisamente los que definen al Estadío I). A nuestro juicio la citada concordancia constituye un fuerte argumento a favor del análisis teórico realizado en los párrafos precedentes, análisis incompleto, por otra parte, toda vez que quedan sin explicación los casos de metástasis o recidiva tardía en enfermas de cáncer de mama de buen pronóstico inicial (Estadíos I-II), que escapan, probablemente por razones de cinética celular tumoral no bien conocidos aún

a cualquier intento de sistematización.

El cálculo de los tiempos de recidiva para cada Estadío (recuérdese a este respecto que en situación N+ axilar las metástasis o recidivas loco-regionales de pacientes de cáncer mamario suelen presentarse en casi el 80% de los casos dentro de los 24 meses siguientes al comienzo del tratamiento, dato que ajusta con cierta precisión con el Tiempo Medio teórico calculado para el Estadío II de 2,6 años) hace posible, finalmente, proceder a la estimación de la masa tumoral residual al tratamiento del primario, masa -- que siendo responsable en su crecimiento de la recidiva -- posterior debe guardar una relación directa con el Estadío clínico de evolución de la enfermedad.

En efecto, de acuerdo con los criterios establecidos en el apartado 2.4.2.5 de esta Tesis y en particular considerando un tiempo de Duplicación medio (TD) para los clones tumorales subclínicos de 120 días (tiempo no muy alejado de la realidad, según datos de Tubiana (160)), asumiendo como nula la pérdida celular tumoral (en la fase de crecimiento exponencial característica de las micrometástasis se pierden, efectivamente, pocas células (148)) y admitiendo que en el momento de aparición de la recidiva o metástasis el contenido celular tumoral se sitúa en torno a  $1-2 \times 10^9$  células (160) es posible conocer la masa tumoral residual -Mo- haciendo uso de la ecuación de crecimiento:

$$M_t = M_o \cdot e^{kt}$$

donde

$M_t$  = Masa tumoral en el momento de aparición de la recidiva =  $1-2 \times 10^9$

$k$  = constante del proceso de crecimiento exponencial =  $\frac{0,693}{TD}$

TD

t = Tiempo teórico de aparición de las recidivas o metástasis para cada uno de los Estadíos - considerados.

Así, para  $Mt = 2 \times 10^9$  células,  $TD = 120$  días y  $t = 4.6$  años (E-I), 2.6 años (E-II), 1.9 años (E-III) y 1.2 años (E-IV) respectivamente,  $M_0$  resulta igual a  $1.2 \times 10^5$  células (E-I),  $8.1 \times 10^6$  células (E-II),  $3.6 \times 10^7$  células (E-III) y  $1.6 \times 10^8$  células (E-IV) (Tabla IV.8).

TABLA IV-8

Estadíos de la enfermedad y masa celular media residual al tratamiento

Estadío	Nº de células	% Recidiva
E I	$1,2 \cdot 10^5$	35%
E II	$8,1 \cdot 10^6$	38%
E III	$3,6 \cdot 10^7$	48%
E IV	$1,6 \cdot 10^8$	72%

El análisis de estos datos plantea una interrogante inmediata. ¿Son admisibles o si se quiere compatibles con los hechos clínicos tales cifras?. La respuesta es positiva. Probablemente sí y ello por una fundamental razón: independientemente de otras variables (heterogeneidad en la composición clonogénica tumoral (77), existencia de clones mutantes resistentes a los citostáticos (70), "activación" de células G<sub>0</sub> y transferencia de éstas al compartimento tumoral de proliferación (57), etc) la respuesta al tratamiento sistémico de los acúmulos microscópicos de carcinoma es volumen-dependiente (148) y el umbral crítico de masa tumoral necesario para obtener una respuesta compatible con el control está situado, según Skipper (147) entre  $10^6$  y  $10^7$  células. El tratamiento sistémico de masas tumorales de mayor cuantía se asocia habitualmente, con una prolongación -mayor o menor- del intervalo libre de síntomas pero la supervivencia a largo plazo no se afecta.

Algunos datos experimentales apoyan la afirmación anterior. El melanoma B16 es un tumor refractario, de difícil control, en el cual acúmulos de  $10^7$  o más células resultan raramente erradicados a pesar del uso de regímenes de tratamiento sistémico muy agresivos e igual ocurre con la leucemia P388, que sometida a tratamiento con ciclofosfamida, BCNU y Melphalan resulta incontrolable para acúmulos tumorales iniciales de  $2.8 \times 10^8$  células (71). De esta manera resulta fácil entender que los depósitos microscópicos de carcinoma mamario ocultos, responsables de un fenómeno de recidiva o metástasis posterior y teóricamente calculados resultan admisibles. En los Estadíos I-II, conocidos por su relativamente buen pronóstico, los cálculos teóricos atribuyen a la masa tumoral residual un valor inferior a  $10^7$ . Los fallos en el control de la enfermedad sistémica que presentan determinado número de enfermas in-

cluidas en tales Estadíos deben ser consecuencia -si nuestro análisis es correcto- no de un "burden" tumoral elevado, sino de algún o algunos de los demás factores que obstaculizan dicho control. Por el contrario, en los Estadíos III y IV, es muy posible que el alto número de recidivas o metástasis que jalonan la evolución del cáncer de mama de las enfermas incluidas en los mismos (66-85% de los casos según Bonadonna (13)) reconozcan, entre otros factores, -- como causa fundamental el citado "burden" tumoral, que por su volumen -muy próximo al nivel clínico-tarda escaso tiempo (menos de 2 años, según nuestra estimación) en hacerse reconocible.

4.3. ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA). EXTENSION Y/O GRADO DE DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD.

Durante la pasada década los estudios referentes a la utilización de marcadores tumorales, en el análisis de las características clínicas y comportamiento biológico de ciertos tipos de tumores, han tenido una difusión considerable. Inicialmente, la medida de los niveles plasmáticos o urinarios de tales marcadores se consideró como una especie de panacea en lo que al diagnóstico precoz y control de la evolución de algunos cánceres se refiere. Trabajos posteriores han situado el problema, en su real dimensión y demostrado que, al menos en cáncer de mama, el papel de los marcadores es limitado (13 ).

Efectivamente, considerando que el marcador ideal debe ser: a) suficientemente sensible como para detectar pequeñas cantidades de tumor; b) específico de cáncer mamario y c) de fácil realización y coste económico reducido, resulta necesario admitir que en patología tumoral mamaria la tecnología de los marcadores ha sido, momentáneamente, incapaz de suministrar datos de orden pronóstico susceptibles de uso de modo rutinario. En lo que concierne al CEA las cosas parecen, sin embargo, distintas, habiéndose publicado recientemente algunas investigaciones que destacan su valor como elemento de definición del pronóstico en casos de enfermedad no avanzada por un lado (57 ) y de selección de pacientes para tratamiento sistémico, por otro (134bis). Ahora bien, como las opiniones divergen en este campo, se impone un cierto tipo de análisis lógico del problema.

De entrada, hay que distinguir en la evaluación de la enfermedad la situación pre de la postoperatoria. Preopera-

toriamente, los datos de Wharen y cols (165) demuestran - que cuando el tumor primario alcanza un tamaño superior a 5 cms de diámetro ( $T_3$ ) los niveles séricos de CEA se sitúan por encima del rango normal. En tumores menos avanzados, aunque las cifras periféricas de CEA obtenidas en casos  $T_2$  ( $\emptyset = 2-5$  cms) superen las que se presentan en pacientes  $T_1$  ( $\emptyset \leq 2$  cms), el rango de la normalidad no se ve sobrepasado. Vista la diferencia cabe preguntarse ahora - si en tumores  $T_3$ , la elevación anormal de los títulos séricos de CEA guarda relación sólo con la mayor masa del primario o puede considerarse indicativa, de alguna manera, - de la posible existencia de enfermedad distal oculta asociada con el tumor mamario?. La respuesta a esta pregunta - exige, evidentemente, de la determinación pre y postoperatoria (en intervalos de tiempo sucesivos y realizando, quizás, más de una determinación en cada caso) de los mencionados niveles.

En efecto, si bien la presencia de CEA en sangre periférica no puede ser considerada, con carácter absoluto, como elemento predictivo de existencia de enfermedad residual postmastectomía (110) (existen positivos falsos asociados con enfermedad tumoral benigna o patología no tumoral), la persistente elevación de sus cifras, en determinaciones seriadas de carácter evolutivo, debe alertar sobre la presencia de masa tumoral oculta o no y la existencia o probable desarrollo de una recidiva o metástasis distal posterior (73,155 ). En el 70% de los casos, el cáncer de mama metastatizado se comporta en la forma indicada. En Estadíos menos avanzados la fracción de pacientes que presenta altos niveles de CEA en sangre circulante, en el postoperatorio de su enfermedad es mucho más reducida (20%) y menos frecuente también la asociación binomial CEA elevado -recidiva o metástasis coincidente en el tiempo o posterior ( 48 ).

Nuestros resultados ofrecen algunas similitudes con lo publicado hasta ahora. Utilizando la clasificación por Estadíos clínicos, tomando en consideración la existencia - (N<sup>+</sup>) o no (N<sup>-</sup>) de invasión linfática axilar en cada caso haciendo uso, además de las nociones N.E.D., E.P., R.L. y M, hemos representado en forma de histograma en las Figuras 4.9 a 4.12, las concentraciones séricas de CEA -expresadas en nanogramos/ml- observadas en los distintos grupos de pacientes. El análisis de tales figuras pone de manifiesto los siguientes hechos:

- a) en situación N.E.D. y cualquiera que fuese el Estadío clínico considerado (I a IV) los títulos séricos de CEA permanecieron sistemáticamente por debajo del límite alto de la normalidad.
- b) la presencia de enfermedad tumoral histológicamente cierta en los linfáticos de la axila -índice pronóstico de la mayor importancia en cáncer de mama- no se asoció con elevación de los niveles periféricos de CEA en ningún caso. Aunque son claras y progresivamente crecientes las diferencias en CEA en los grupos N<sup>+</sup> de los estadíos I a IV, nunca sobrepasaron los valores estimados del antígeno el range normal.
- c) con excepción del Estadío I, en donde a pesar de la existencia de tumor (E.P.) las cifras de CEA se mantuvieron dentro de límites normales, en los Estadíos II, III, y IV, los títulos de CEA, progresivamente crecientes, desbordaron el límite superior de la normalidad en situaciones de Enfermedad Presente (EP) - debidas, bien a metástasis ( M ) bien a Recidiva Local (RL) (Estadío IV sólo).

# CANCER DE MAMA y CEA

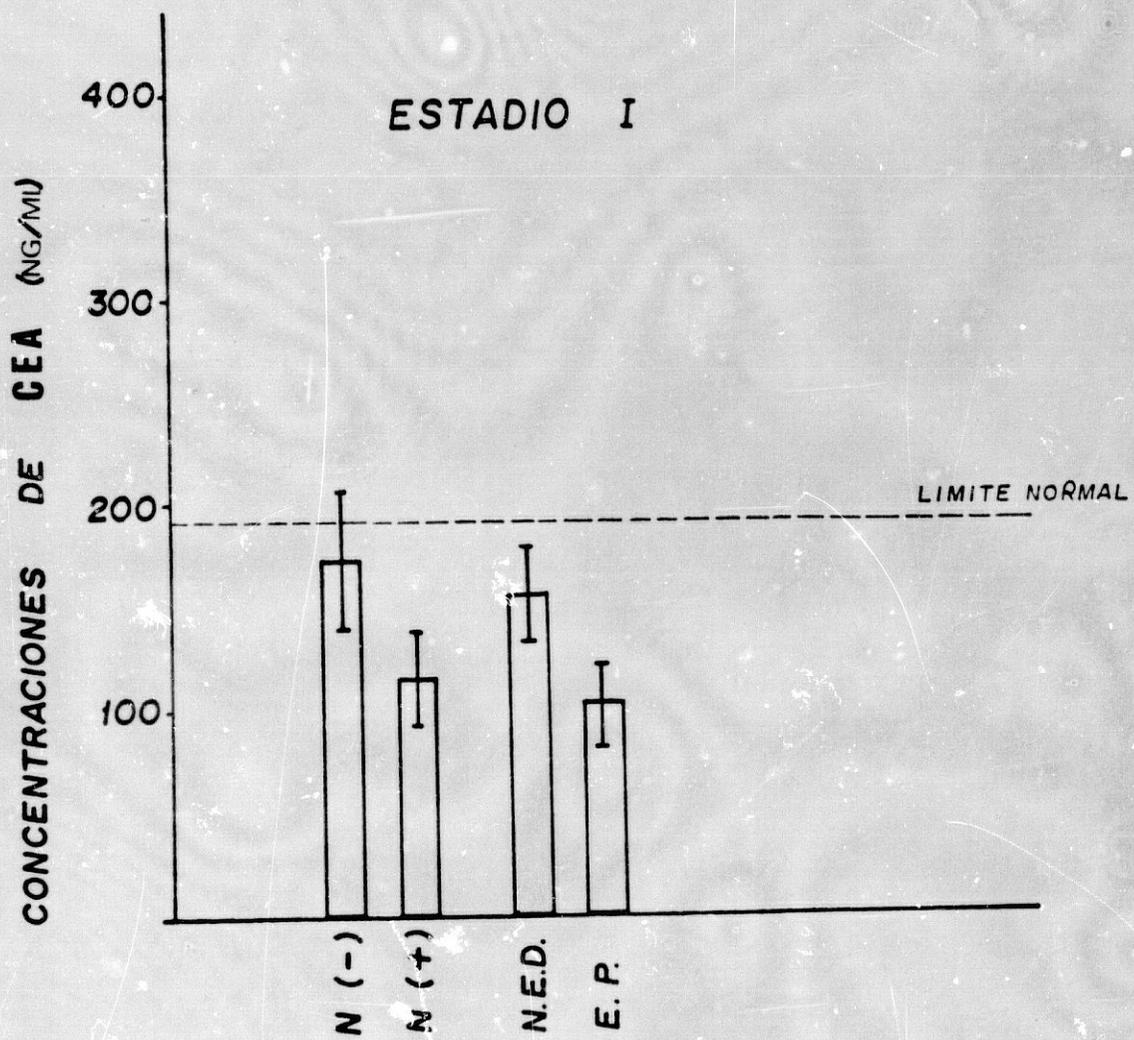


FIG. - 4.9

# CANCER DE MAMA y CEA

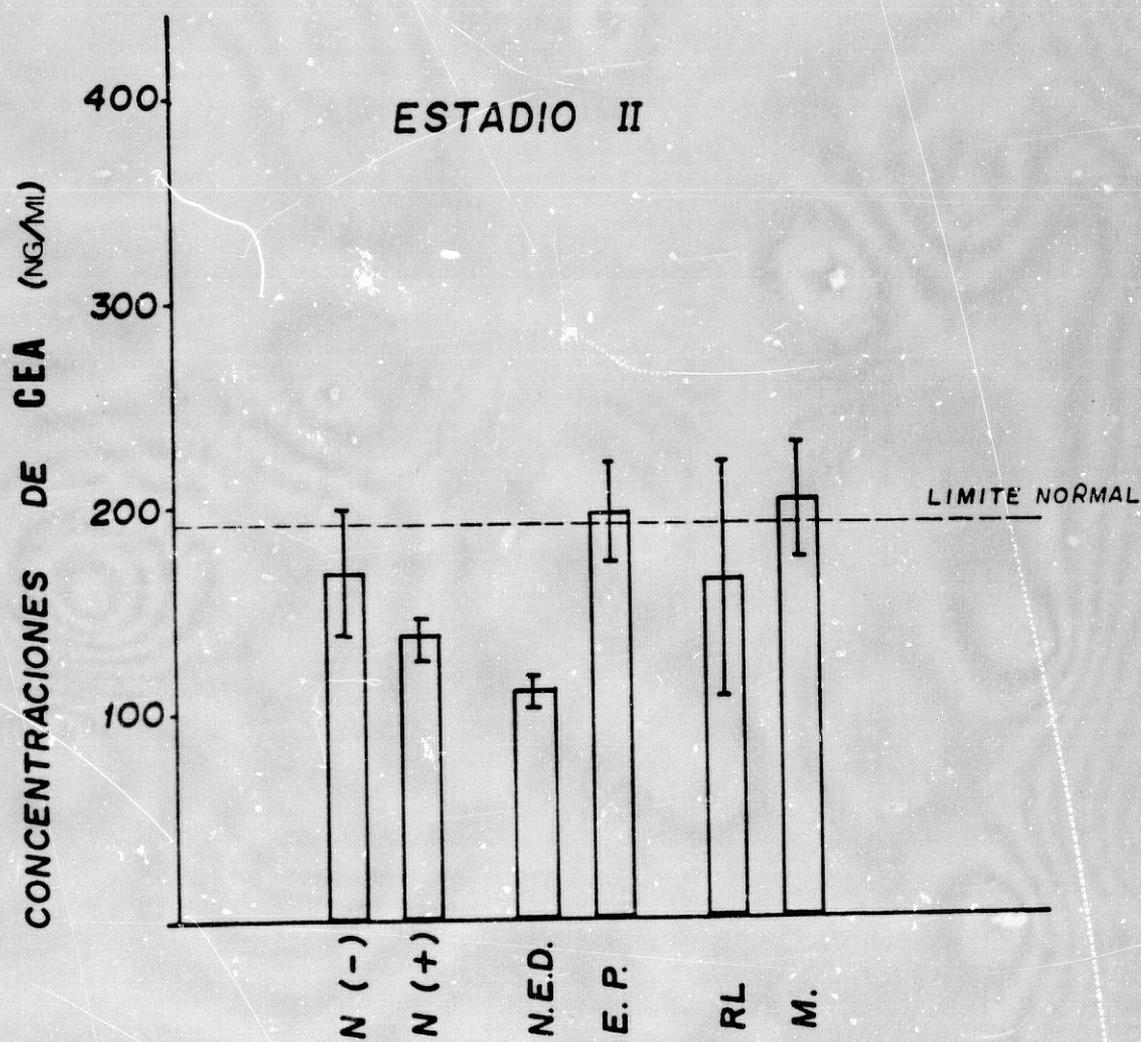


FIG. - 4.10

# CANCER DE MAMA y CEA

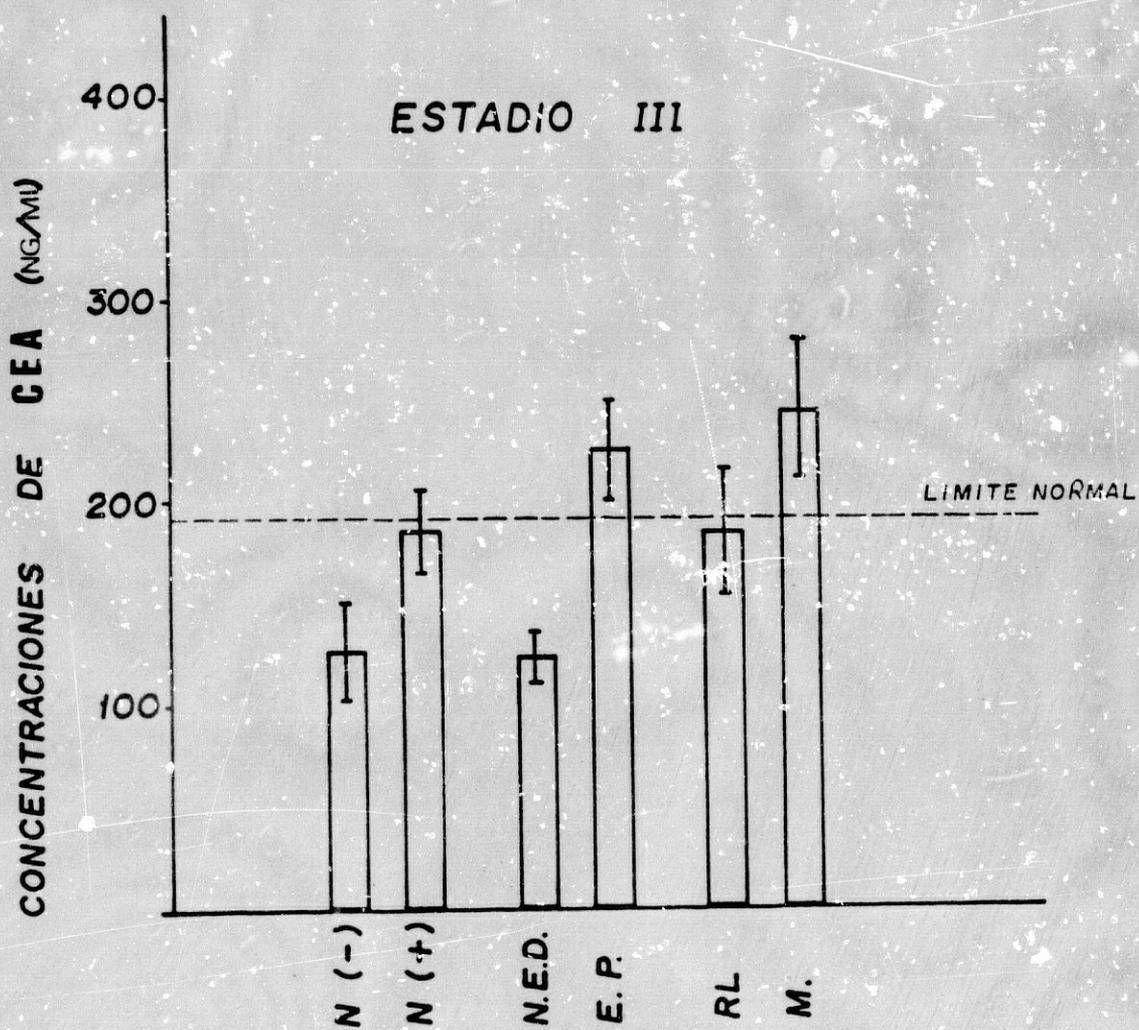


FIG. - 4. 11

## CANCER DE MAMA y CEA

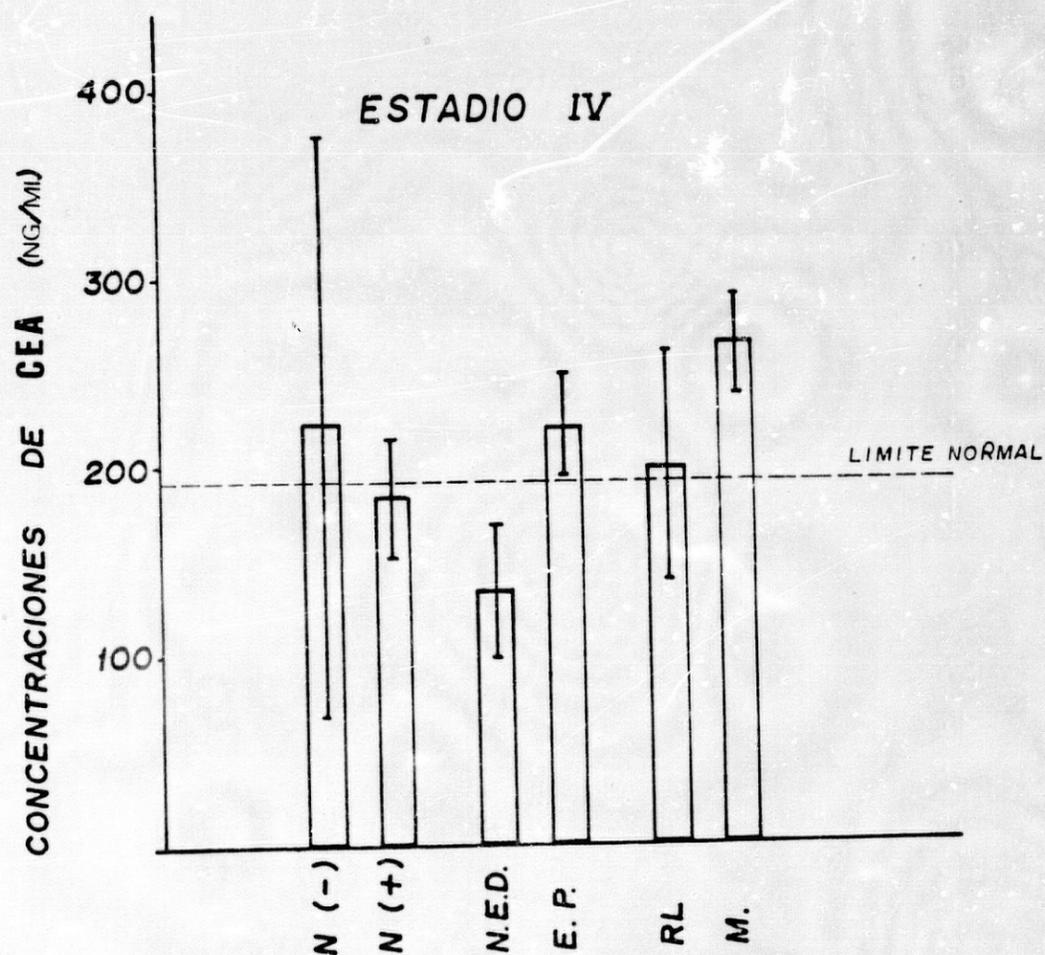


FIG. - 4.12

d) las diferencias entre los valores medios de CEA objetivados en las pacientes de los grupos NED y EP -aparentemente no significativas en el Estadío I- se hacen más acusadas en los restantes. Desde un punto de vista estadístico y considerado globalmente, el conjunto total de casos incluidos en el presente trabajo los niveles de significación de los binomios NED-EP, NED-M, NED-RL y RL-M se encuentran representados en la Tabla IV.10, en la que es fácil advertir - que salvo en los subgrupos RL-M, en los demás las diferencias observadas en los niveles periféricos de CEA son claras y significativamente diferentes.

TABLA IV-10

Comparación estadística de los niveles medios de CEA en distintas situaciones del cáncer de mama.

Grupos Comparados	Nº Casos	t	p
NED - EP	265	6,83	< 0,001
NED - RL	177	2,85	< 0,01
NED - M	241	6,65	< 0,001
RL - M	112	0,71	N.S.

Un tratamiento estadístico de los datos semejante al anterior referido, sin embargo, a las pacientes de cada Estadío clínico matiza los hallazgos obtenidos. En efecto, - la Tabla IV.11 que resume los elementos numéricos de la -- comparación deja clara la inexistencia de significación en tre los valores medios de CEA encontrados en situaciones - NED-EP, dentro del Estadío I, hecho probablemente debido - al escaso número -dieciseis- de pacientes pertenecientes - a este grupo. En los Estadíos II, III y IV el binomio NED-EP mostró diferencias significativas en la concentración de CEA en sangre circulante, diferencias que se mantuvie-- ron en su nivel de significación cuando el concepto, EP se circunscribió a la existencia de metástasis (comparación - NED-M). Por el contrario, las diferencias en CEA entre los subgrupos de pacientes NED-RL carecieron de significación.

Resultados coincidentes con los nuestros han sido pu blicados en la literatura (121) y respecto de los mismos - cabe hacer las siguientes reflexiones: i) la presencia de metástasis distales, en cualquiera de los Estadíos del cán cer de mama en el que se hubieran incluido las pacientes - (excepción hecha del Estadío I por las razones mencionadas) se asocia sistemáticamente con niveles periféricos de CEA situados por encima del rango normal; ii) el hallazgo, en la dosificación de CEA en sangre periférica, de un resulta do normal parece excluir la existencia de enfermedad tumo ral clínica (no descarta, por supuesto la existencia de en fermedad subclínica, micro o macroscópica); iii) en situa ción de Recidiva local las concentraciones séricas de CEA no difieren de las encontradas en las pacientes libres de - enfermedad, resultado que no deja de ser sorprendente toda vez que la comparación -en cuanto a niveles de CEA se re-- fiere- de los subgrupos de pacientes RL y M no ha mostrado diferencias significativas. Parece deducirse de ello que, en su crecimiento, la Recidiva local se comporta biológica

TABLA IV-11  
=====

Comparación estadística de los niveles medios de CEA en --  
distintas situaciones del cáncer de mama

ESTADIO	GRUPOS COMPARADOS	Nº CASOS	t	p
E I	NED - EP	16	1,87	N.S.
E II	NED - EP	91	3,63	< 0,001
	NED - RL	68	0,91	N.S.
	NED - M	87	3,62	< 0,001
	M - RL	27	0,60	N.S.
E III	NED - EP	52	3,56	< 0,001
	NED - RL	37	1,80	< 0,10
	NED - M	44	3,26	< 0,01
	M - RL	23	1,21	N.S.
E IV	NED - EP	33	2,03	< 0,05
	NED - RL	13	0,93	N.S.
	NED - M	27	2,07	< 0,05
	M - RL	26	0,43	N.S.

mente de modo semejante al primario (recordemos que en situación preoperatoria las pacientes afectas de tumores  $T_1$  y  $T_2$  presentan niveles de CEA comprendidos dentro de los límites de la normalidad) y, al menos antigénicamente, de modo distinto a como lo hacen las metástasis.

Las razones a las que obedece este comportamiento y en especial la rareza con la que se observan elevaciones claras de CEA respecto del rango de la normalidad en pacientes de cáncer de mama no tratados son, por ahora, desconocidas (84). Contrasta el hecho con la observación en una amplia proporción de piezas procedentes de mastectomía por enfermedad maligna de la existencia de inmunoreactividad CEA o CEA-like al contrario de lo que ocurre en las tumores mamarias benignas en cuyo citosol la presencia del Antígeno Carcinoembrionario resulta prácticamente anecdótica (45, 165 ).

#### 4.4. NIVELES DE TPA Y CANCER DE MAMA

Al igual que ocurre con el Antígeno Carcinoembrionario, los niveles séricos de TPA en enfermos con diagnóstico cierto de <sup>de mama</sup> cáncer, evaluadas preoperatoriamente no son indicativos del estado de situación de la enfermedad. Así mientras el 42% de las enfermas con cáncer operable muestra concentraciones periféricas de TPA situadas por encima del rango normal, alrededor de un 30% de las enfermas afectas de procesos tumorales benignos de la mama presentan cifras <sup>también elevadas de</sup> semejantes del antígeno en sangre circulante (122).

En situación postoperatoria las cosas, según Menendez -Botet y cols (115), transcurren de la siguiente forma: -

43% de las enfermas operadas de cáncer sin evidencia de enfermedad (NED), 57% de los casos con Recidiva Local (RL) y hasta el 86% de las enfermas con metástasis clínicamente -demostrables presentan niveles plasmáticos de TPA elevados.

*los resultados obtenidos en nuestro grupo*

Nuestros resultados -representados gráficamente en -forma de histogramas- referidos a las situaciones de enfermedad ya descritas (NED, RL y M) así como a los Estadíos -clínicos de presentación inicial del tumor quedan reflejados en las Figuras 4.13 a 4.16. El análisis de las mismas conduce al establecimiento de los mismos hechos observados con la dosificación de CEA, a saber:

i) las enfermas tratadas de cáncer de mama de cualquier Estadío que permanecen libres de enfermedad muestran valores normales de TPA;

ii) la falta de correspondencia existente entre la presencia de tumor en los límfaticos de la axila (N+) -índice predictivo cierto de enfermedad microscópica distal- y las cifras de TPA, cualquiera que sea por otra parte el Estadío clínico de evolución del tumor (en el Estadío IV hemos observado un leve incremento de las mismas), hacen pensar que el TPA es insensible -como lo es el CEA- en la detección de masa tumoral residual oculta.

iii) mientras en situación de Recidiva Local las concentraciones plasmáticas de TPA permanecen dentro de límites normales, la aparición clínica de metástasis se asocia, -sistemáticamente (exceptuando el Estadío I) con títulos periféricos anormalmente elevados de TPA.

iv) considerados globalmente todos los casos la comparación entre los valores medios de TPA en los subgrupos de -pacientes NED-EP, NED-RL y NED-M es estadísticamente signi

# CANCER DE MAMA y TPA

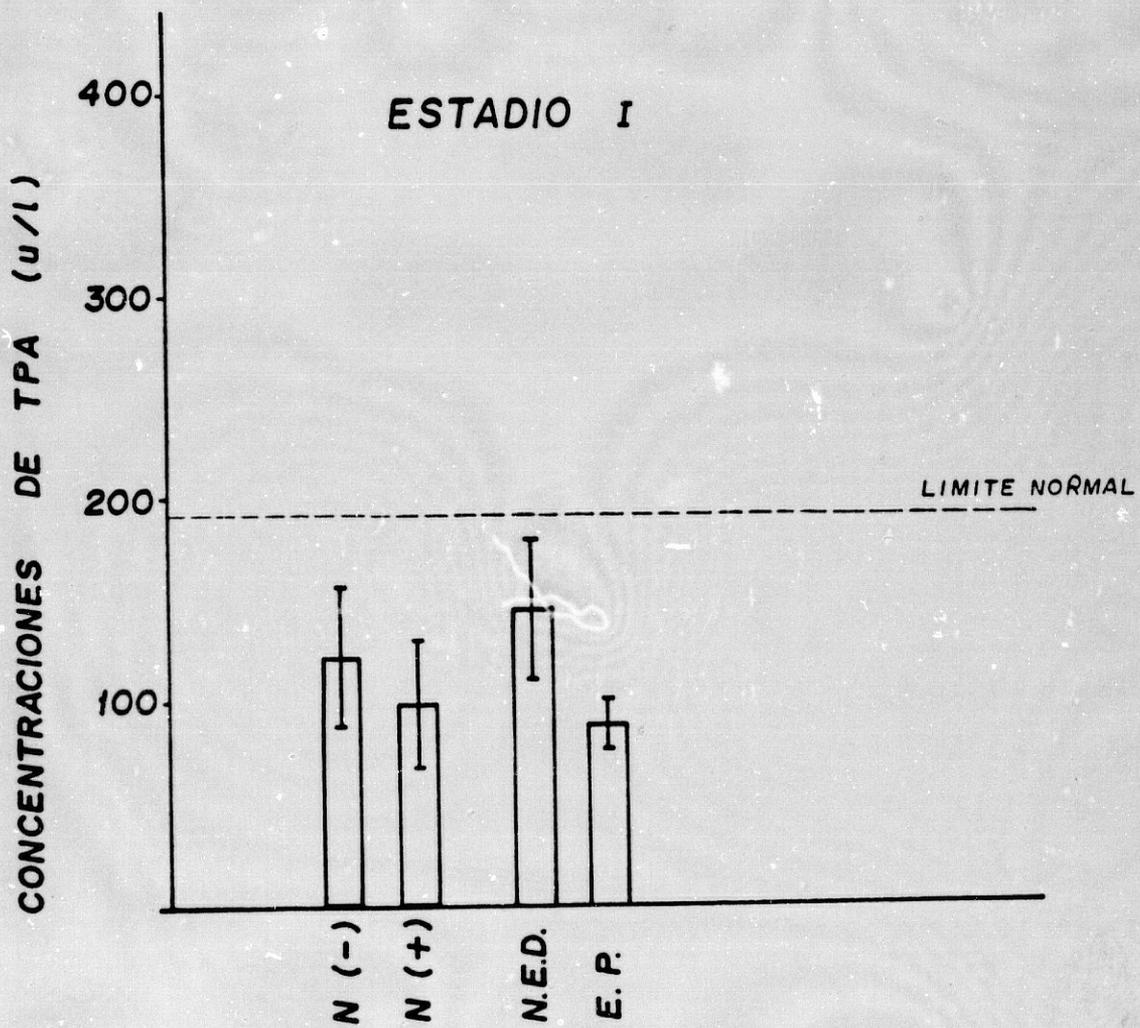


FIG. - 4. 13

## CANCER DE MAMA y TPA

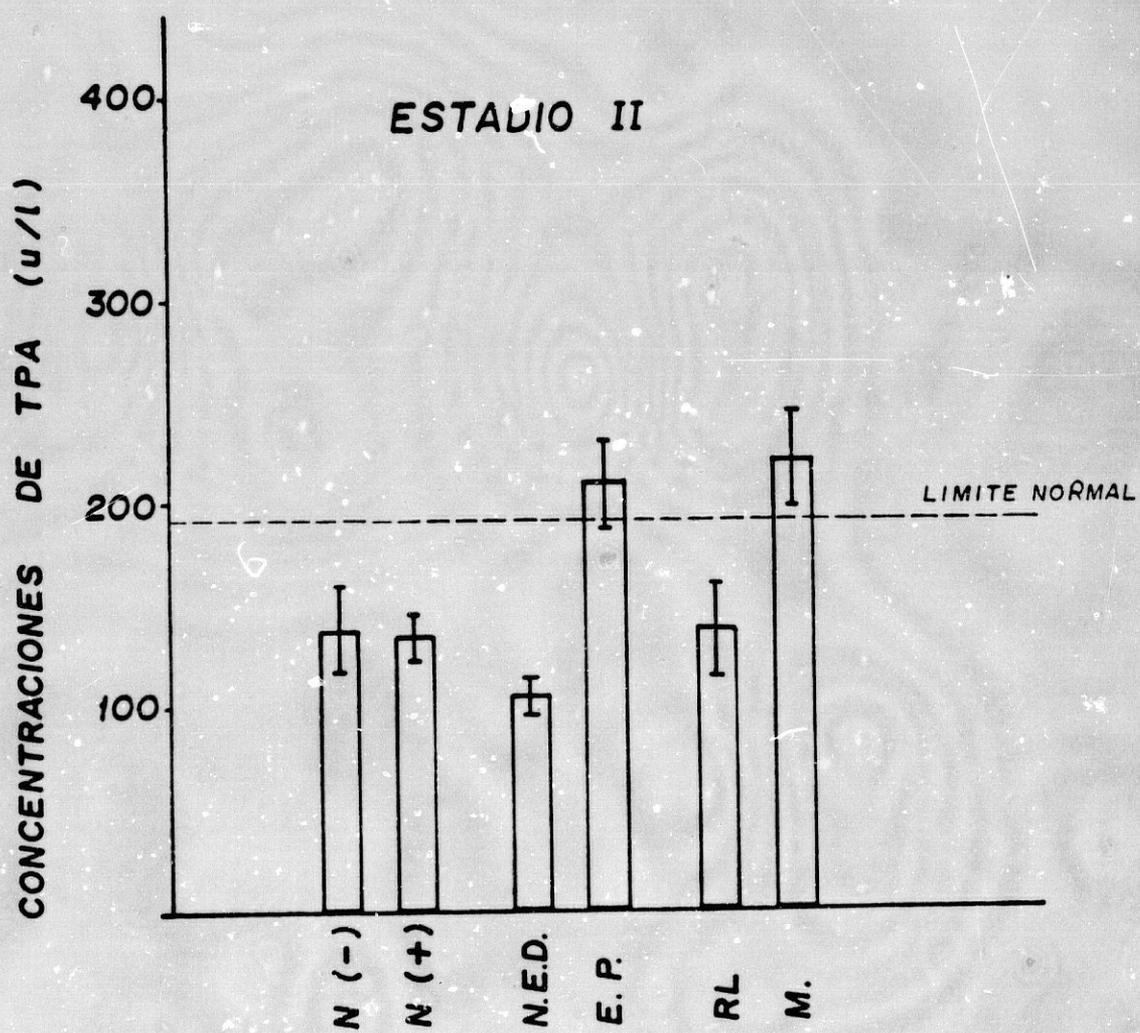


FIG. - 4.14

# CANCER DE MAMA y TPA

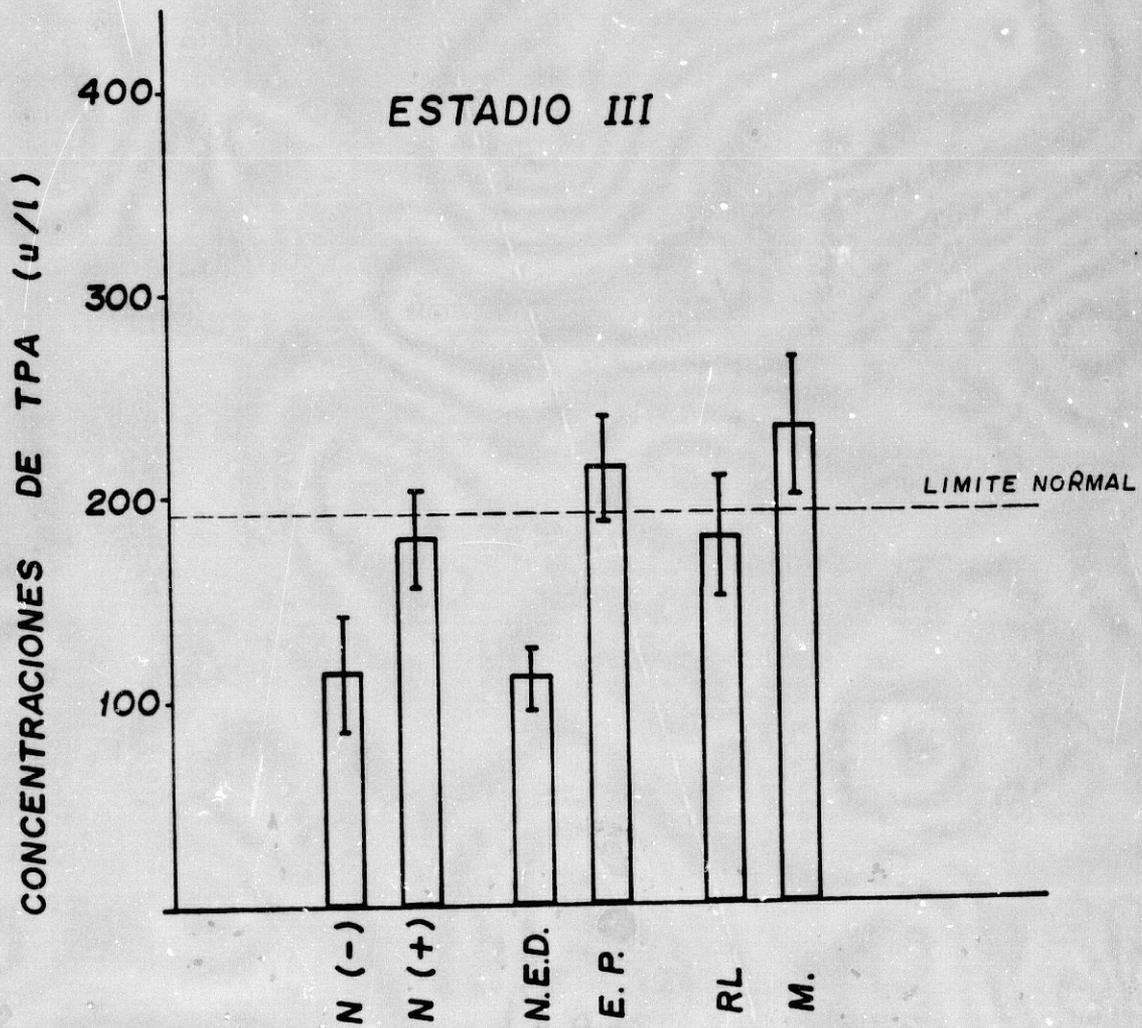


FIG. - 4.15

# CANCER DE MAMA y TPA

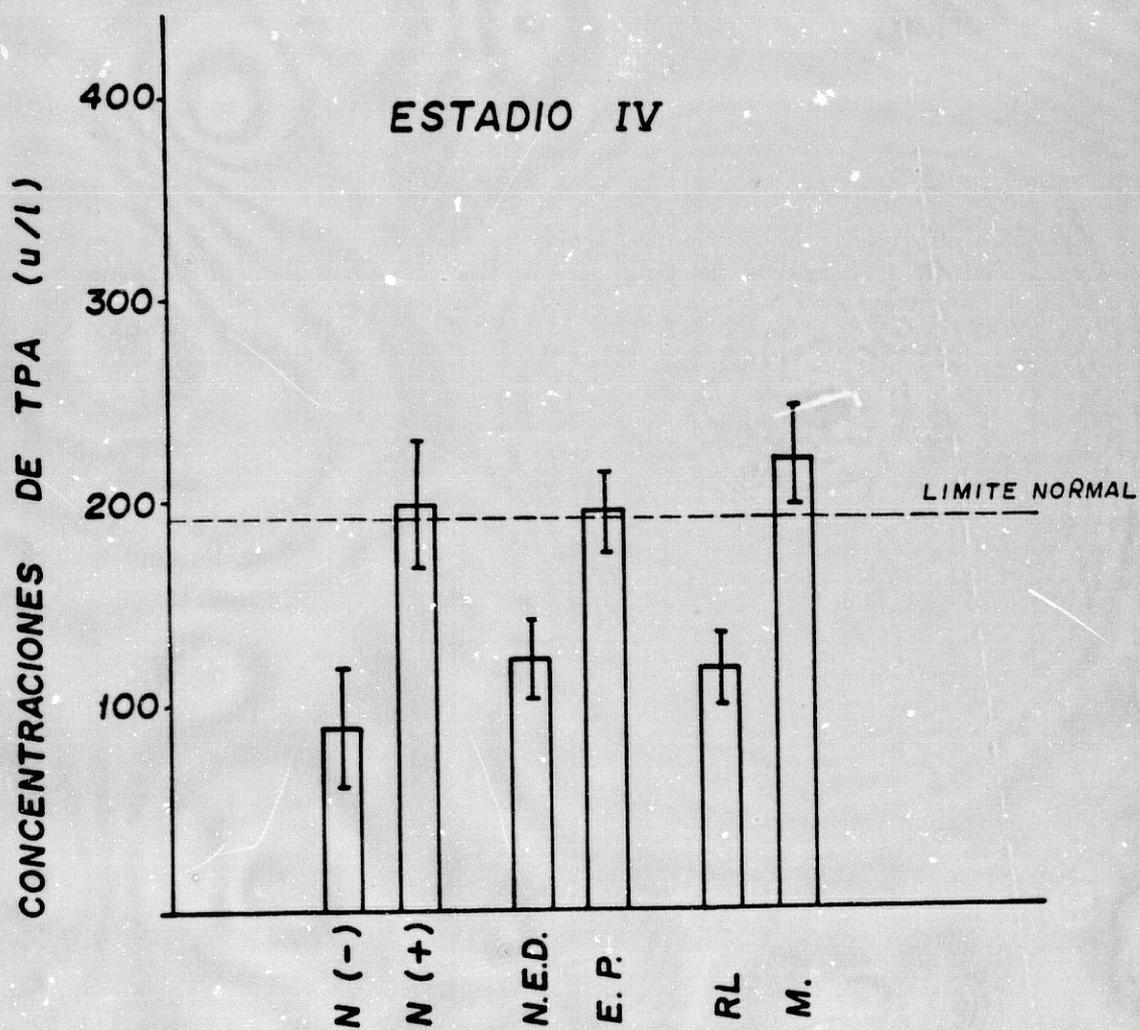


FIG. - 4.16

ficativa (Tabla IV.12). Efectuada la comparación dentro de cada Estadío clínico y con la salvedad del Estadío I cuyos 16 casos no autorizan a formular conclusiones firmes, en los restantes resultan significativas sólo las diferencias observadas entre los subgrupos NED-EP y NED-M (Tabla IV.13)

Entre la persistencia o Recidiva Local y los niveles plasmáticos de TPA no parece existir -a semejanza de lo -- que ocurre con el CEA- relación de ninguna clase.

Una única diferencia separa los ensayos de dosificación de CEA y TPA en las enfermas de cáncer de mama de los distintos Estadíos. Con la excepción del Estadío III en los demás casos la comparación de los valores medios de TPA en los subgrupos M y RL arroja diferencias significativas. La reflexión es inmediata y simple: el TPA "marca" con mayor precisión que el CEA las diferencias biológicas existentes entre los procesos de metastización y Recidiva Local del cáncer mamario.

A modo de resumen, las Figuras 4.17 y 4.18, ofrecen en forma de Histograma los valores medios  $\pm$  el error standard de la media, de uno y otro marcador, en los diferentes Estadíos clínicos y para las situaciones NED y EP. En el primer caso (Fig. 4.17) los valores descritos quedan nítidamente situados por debajo del límite superior de la -- normalidad. En el segundo (Fig. 4.18) todos ellos (salvo los del Estadío I) superan este límite. Intuitivamente entre enfermedad metastásica y niveles elevados de CEA y TPA puede establecerse, pues, una relación asociativa clara.

TABLA IV-12

Comparación estadística de los niveles medios de TPA en --  
distintas situaciones del cáncer de mama.

Grupos Comparados	Nº Casos	t	p
NED - EP	265	7,05	< 0,001
NED - RL	177	2,39	< 0,02
NED - M	241	6,91	< 0,001
RL - M	112	2,47	< 0,02

TABLA IV-13

Comparación estadística de los niveles medios de TPA en --  
distintas situaciones del cáncer de mama.

ESTADIO	GRUPOS COMPARADOS	Nº CASOS	t	p
E I	NED - EP	16	1,63	N.S.
E II	NED - EP	91	4,40	<0,001
	NED - RL	68	1,28	N.S.
	NED - M	87	4,39	<0,001
	M - RL	27	2,36	<0,05
E III	NED - EP	52	3,38	<0,001
	NED - RL	37	1,86	<0,10
	NED - M	44	3,14	<0,01
	M - RL	23	1,11	N.S.
E IV	NED - EP	33	2,51	<0,02
	NED - RL	13	0,16	N.S.
	NED - M	27	2,95	<0,01
	M - RL	26	3,18	<0,01

CANCER DE MAMA :  
NIVELES DE CEA y TPA EN PACIENTES  
LIBRES DE ENFERMEDAD

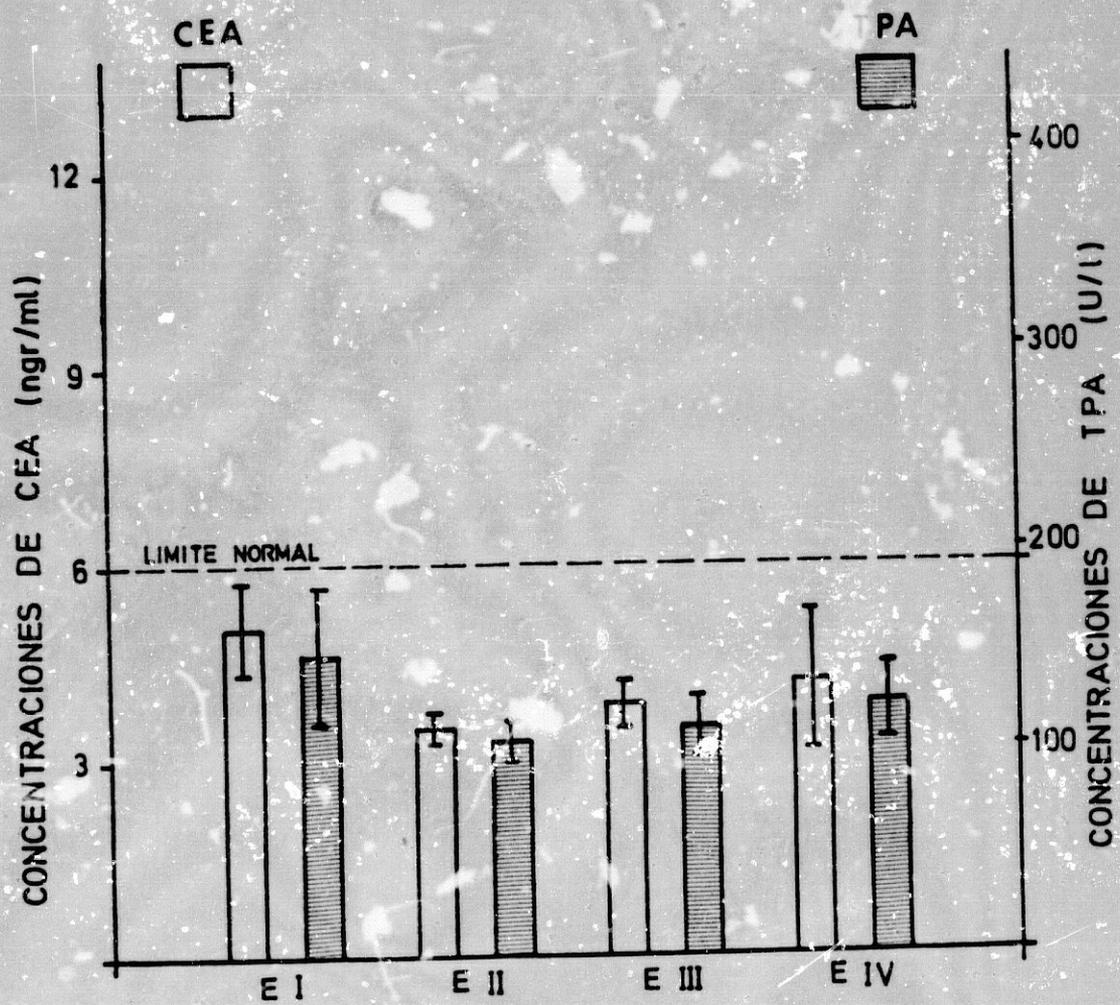


FIG. 4.17

CANCER DE MAMA  
NIVELES DE CEA y TPA EN ENFERMAS  
CON RECURRENCIA TUMORAL

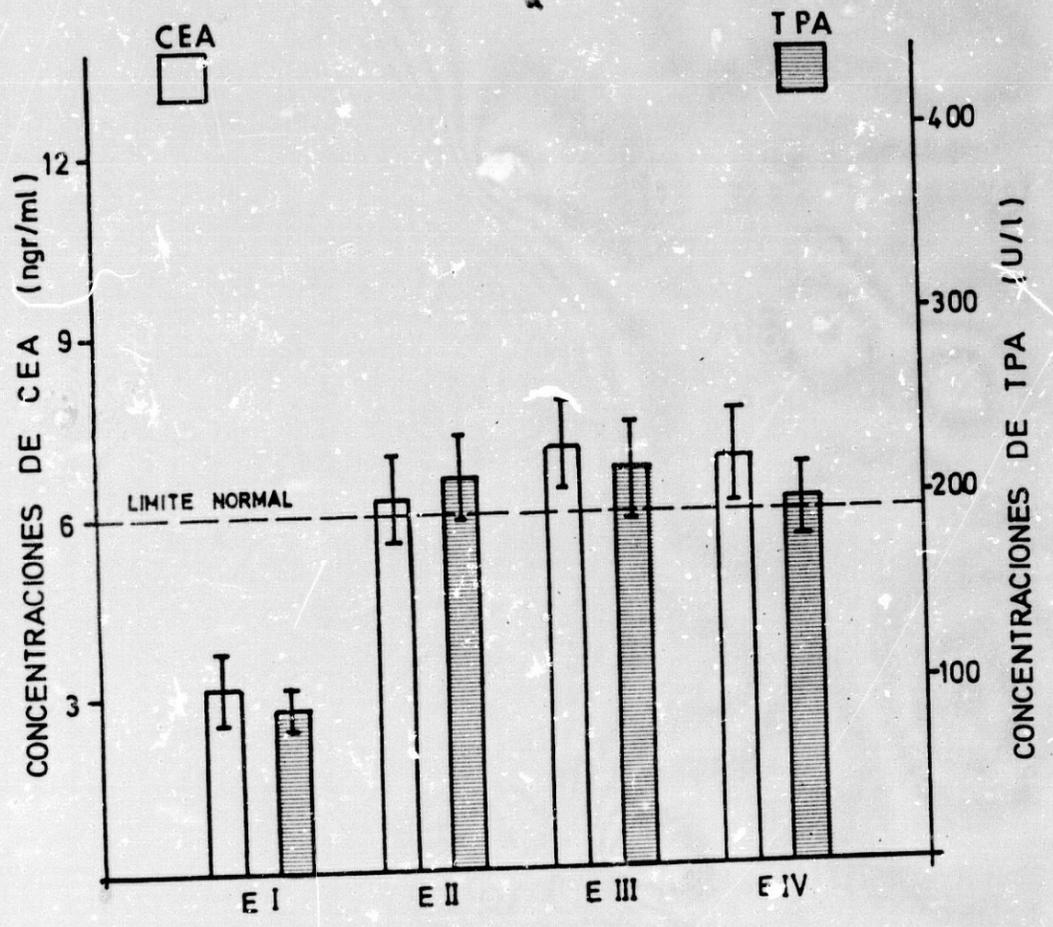


FIG. 4.18

4.5. PRECISION DIAGNOSTICA DE LAS DETERMINACIONES SERICAS DE CEA

En el cálculo de la Sensibilidad (fracción de diagnósticos positivos verdaderos), Especificidad (fracción de diagnósticos negativos ciertos) y Precisión diagnóstica del test de dosificación sérica de CEA en la presunción de enfermedad metastásica, hemos utilizado como punto de referencia inequívocamente cierto la presencia de metástasis de cáncer de mama clínica o radiológicamente documentadas. Los valores de S, E y P así obtenidos han experimentado algunas variaciones en función del criterio restringido o amplio empleado en su estimación (Tabla IV.14).

TABLA IV-14

Sensibilidad, Especificidad y precisión de las determinaciones de CEA en cáncer de mama.

	CRITERIO AMPLIO	CRITERIO RESTRINGIDO
Sensibilidad	42%	26%
Especificidad	93,5%	98%
Precisión	72%	68%

Así, utilizando como límite superior de la normalidad el valor de [CEA] = 10 ng/ml (Criterio Restringido) la Especificidad del test se hace prácticamente igual a la unidad (98%). En estas condiciones, no existen falsos positivos. Ahora bien, el nivel de Sensibilidad de la prueba, que se sitúa en el 26%, indica que muy pocas de las pacientes que hacen metástasis resultarían etiquetadas como tales si el diagnóstico estuviese basado exclusivamente en la realización del test. Haciendo el criterio diagnóstico menos exigente, es decir, estableciendo en 6 ng/ml el nivel máximo normal de concentración de CEA (Criterio Amplio) se incrementa, evidentemente, el número de aciertos diagnósticos (42%) sin que sufra excesivamente la Especificidad (93,5%). En conjunto, la Precisión diagnóstica de la prueba, que alcanza, en condiciones de criterio amplio, el valor 72% hace posible afirmar que en la detección, de cáncer metastásico utilizando la dosificación de CEA, los elementos del binomio Presunción de Enfermedad/Existencia Real de Enfermedad concuerden en, aproximadamente, 3/4 partes de los casos.

#### 4.6. PRECISION DIAGNOSTICA DE LAS DETERMINACIONES SERICAS DE TPA

Un razonamiento similar al anterior (Criterio Restringido = 250 U/l; Criterio Amplio = 190 U/l) permite conocer igualmente los niveles de Sensibilidad, Especificidad y Precisión Diagnóstica del test TPA (Tabla IV.15). La semejanza de los resultados obtenidos (71% de Precisión Diagnóstica global cuando se utiliza como discriminante de la existencia o no de metástasis el nivel de concentración de TPA 190 U/l) indica que uno y otro antígeno "marcan" la presencia de enfermedad con igual eficacia.

TABLA IV-15

Sensibilidad, Especificidad y Precisión de las determinaciones de TPA en cáncer de mama.

	CRITERIO AMPLIO	CRITERIO RESTRINGIDO
Sensibilidad	41%	27%
Especificidad	93%	95,5%
Precisión	71%	67%

4.7. PRECISION DIAGNOSTICA DE LAS DETERMINACIONES DE CEA Y TPA COMBINADAS ENTRE SI

Los resultados anteriormente descritos se corresponden -en alguna medida- con los datos existentes en la literatura. En efecto, aunque Wharen (165) tiene publicado un índice de Sensibilidad del 70% en pacientes de cáncer de mama metastatizado, el umbral de concentración de CEA para su génesis -2.5 ng/ml- fue muy inferior al nuestro. Así, evidentemente, pasan desapercibidas menos situaciones de metástasis pero se cometen mayor número de fallos en la presunción de enfermedad. Hortobagy (87), por el contrario, ha comunicado cifras de Precisión diagnóstica para el CEA del orden del 62%, cifras que, aunque concordantes, son le

vemente inferiores a las nuestras. El hallazgo, pues, de uno u otro nivel de Sensibilidad y Especificidad depende del umbral de decisión fijado en la diferenciación Normal/Anormal. A este respecto, es clásica, por ejemplo, la utilización de un umbral  $[TPA] = 90$  U/l como cifra límite entre situaciones normales y patológicas. Skryten (149) tiene descritos, en estas condiciones, y referidos al cáncer de mama, los siguientes índices: Sensibilidad, 64%; Especificidad, 78%; Precisión Diagnóstica, 71%, cifras que -como resulta fácil comprobar- son muy semejantes a las anteriormente descritas por nosotros mismos utilizando, no obstante, un umbral de concentración mucho más elevado -190 U/l- con objeto de reducir al máximo el número de falsos positivos (decisión que reduce, evidentemente, la Sensibilidad - y deja sin diagnóstico un importante número de pacientes - realmente metastatizadas).

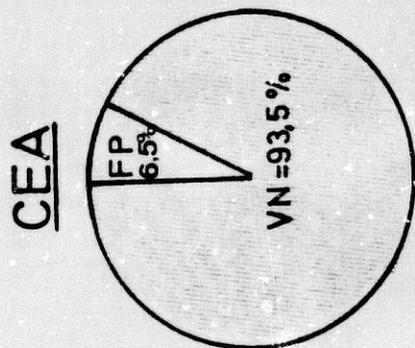
Con umbrales de  $[TPA] = 90$  U/l Kjellgren (92) y Menéndez-Botet (115) tienen publicados para S índices del 88% y 75% respectivamente -muy alejados de los nuestros- pero sus resultados se resienten de falta de Especificidad (E = 50% y 35% en uno y otro caso). Combinando S y E el valor de P en el trabajo de Kjellgren se aproxima al nuestro (-69%-) mientras que en el caso de Menéndez-Botet queda muy por debajo de éste.

De acuerdo con nuestros propios hallazgos (Fig. 4.18) los niveles de CEA y TPA, en pacientes de cáncer de mama - metastatizado, se han mostrado discreta pero consistentemente elevados. Cabe preguntarse, entonces, si la elevación de ambos marcadores se encuentra relacionada entre sí -lo que indicaría que la síntesis y liberación de uno y otro antígeno guardan idéntica relación con el estadio evolutivo de la enfermedad- o si, por el contrario, CEA y TPA, aunque concordantemente elevados en situación metastática mantienen una relativa independencia uno de otros. Los datos publicados hasta ahora (23,104) se pronuncian en favor de esta última opción, es decir, la elevación de un marca-

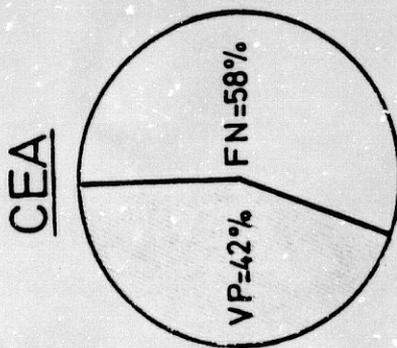
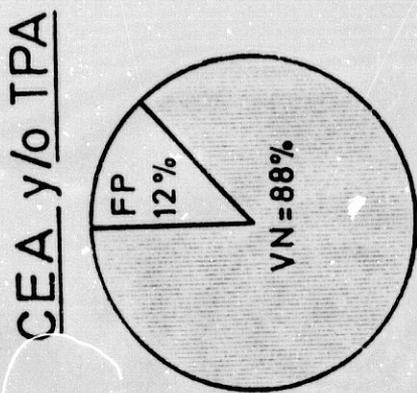
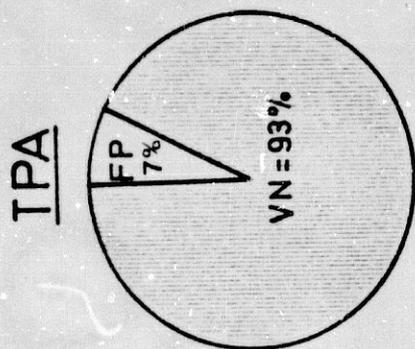
dor no tiene porqué acompañarse -en nuestro caso sí se produce el hecho- del incremento del otro. La disociación de comportamiento observada ha llevado incluso a proponer, como parámetro discriminante ideal de la situación Normal/ - /Anormal, la combinación, en forma de producto, de las concentraciones séricas de CEA y TPA en cada caso (143).

En principio, este índice combinado parece haber resultado útil en la diferenciación de los enfermos NED de - aquellas otras con enfermedad progresiva, excepción hecha de las pacientes en remisión parcial, enfermedad estacionaria o situación clínica dudosa (143). La aplicación del - mismo a las pacientes de nuestra serie -sin excepciones de ninguna clase- no ha proporcionado, sin embargo, ningún tipo de mejora de los índices S, E y P en la predicción de - metástasis. Por el contrario, considerando de manera independiente a ambos antígenos y aceptando como umbral para - la decisión Normal/Anormal la elevación indistinta, por encima del rango normal, de uno u otro se modifican favorablemente tanto la Sensibilidad como la Precisión Diagnóstica, que alcanzan valores del 66% y 79%, respectivamente - (Tabla IV.16). Los resultados obtenidos -que se ofrecen en forma de diagrama en las Figs 4.18' y 4.19- demuestran que mediante el uso combinado de CEA y TPA es posible predecir la existencia de enfermedad metastásica en el 80% de los - casos de cáncer de mama.

MARCADORES TUMORALES Y CANCER de MAMA



N.E.D.



E.P.

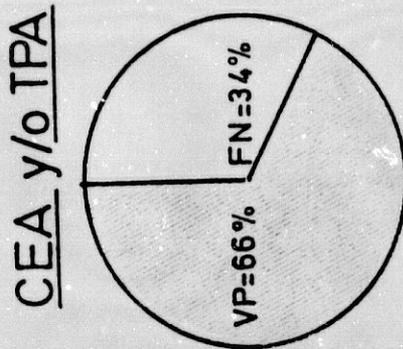
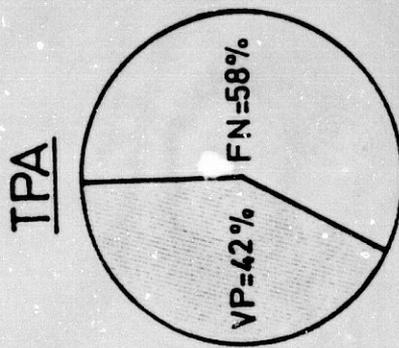


FIG. - 4.18'

MARCADORES TUMORALES y CANCER de MAMA

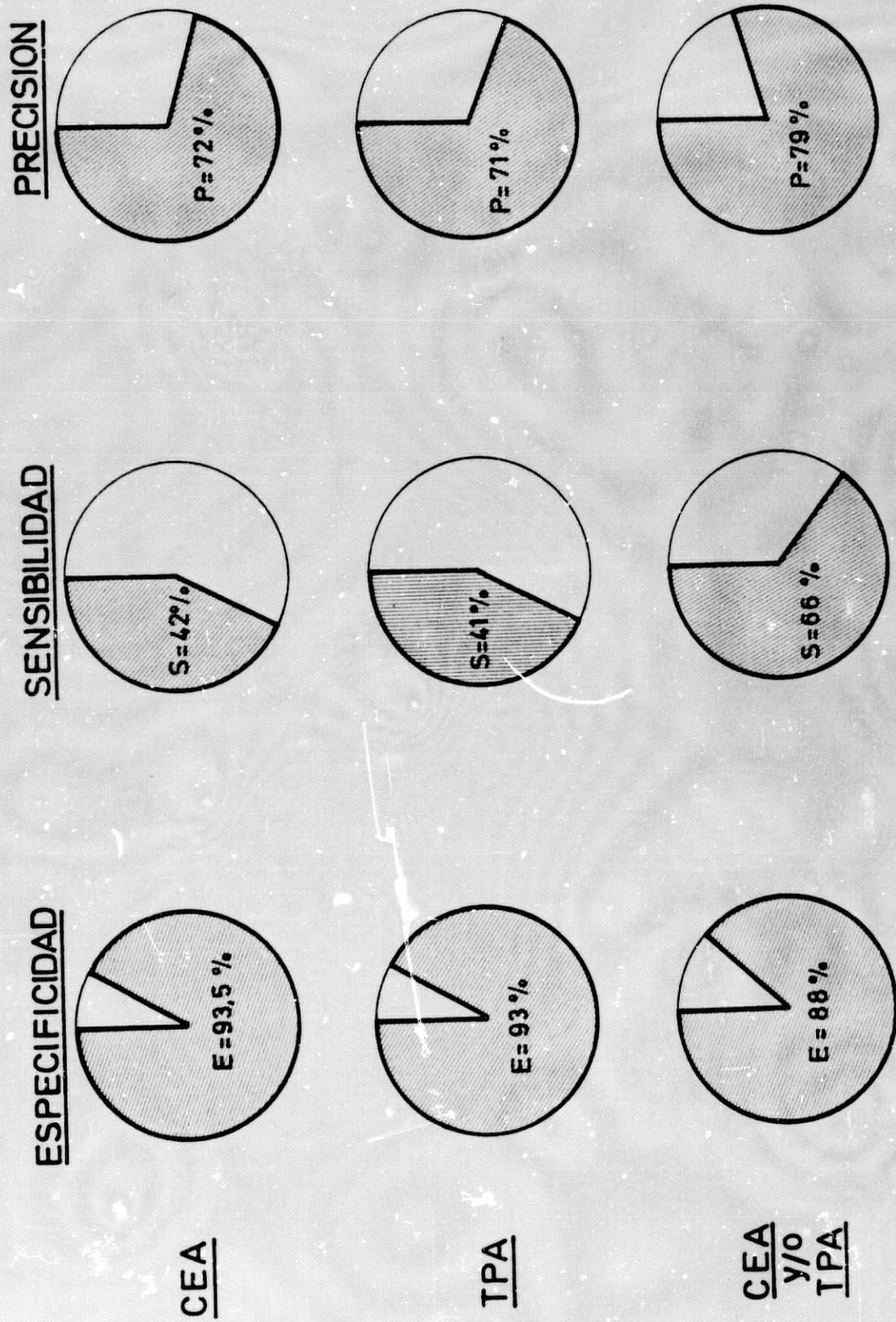


FIG.- 4. 19

TABLA IV-16

Sensibilidad, Especificidad y Precisión de la combinación de CEA y TPA en cáncer de mama.

	CRITERIO AMPLIO	CRITERIO RESTRINGIDO
Sensibilidad	66%	40%
Especificidad	88%	94%
Precisión	79%	71%

4.8. CEA/TPA Y EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD NEOPLASICA MAMARIA

Parece claro, a juzgar por los anteriores resultados que entre la enfermedad metastásica mamaria establecida y niveles elevados de CEA y/o TPA existe una relación de coincidencia en las 4/5 partes de las pacientes de cáncer. Queda por determinar ahora el comportamiento de ambos antígenos en el curso evolutivo del carcinoma, en particular en la transformación enfermedad subclínica distal -enfermedad metastásica abierta-.

Desde que Gold y Freedeman (65 ) describieran el CEA numerosos autores (104,111,117,137,157 ) han propuesto la

utilización de sus niveles séricos como elemento indicativo del curso clínico evolutivo del tumor, noción extendida después a otros marcadores tumorales (11, 30, 90, 130 ). En este sentido sobre 38 enfermas radicalmente tratadas de cáncer mamario se han llevado a cabo, a intervalos regulares de tiempo y de modo simultáneo al desarrollo de otras medidas de despistaje de la enfermedad, dosificaciones repetidas de CEA y TPA, con la intención de detectar la aparición de enfermedad distal en uno u otro momento de la -- evolución postoperatoria del tumor. En síntesis el estudio realizado puso de manifiesto los siguientes hechos: i) -- Siempre que las concentraciones plasmáticas de CEA y/o TPA se elevaron por encima del rango normal, los datos clíni--cos, radiológicos, gammagráficos, etc. de despistaje de me--tástasis confirmaron la presencia de éstas; ii) el mante--nimiento en su límite normal de los títulos periféricos de uno y otro trazador, en dosificaciones repetidas, no exclu--yó la aparición de metástasis, cuyo reconocimiento se efec--tuó por otros procedimientos.

Sobre un fondo previo, pues, de normalidad, el incre--mento anormal de los niveles séricos de CEA y/o TPA predi--ce la progresión del tumor y la transformación Enfermedad subclínica-metástasis clínicamente manifiesta, en menos - del 100% de los casos. Los índices S, E y P del citado pro--ceso, obtenidos en el conjunto de nuestras enfermas de cán--cer mamario, se presentan numéricamente relacionados en la Tabla IV.17. El criterio de referencia que permitió su cál--culo fue el definido como Amplio en los párrafos preceden--tes.

TABLA IV-17  
=====

Seguridad diagnóstica del CEA y TPA en el seguimiento evolutivo de las enfermas de cáncer de mama.

Sensibilidad	64%
Especificidad	92%
Precisión	74%

4.9. CEA/TPA Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA EN CANCER DE MAMA

La utilización de los antígenos carcinoembrionario y polipeptídico tisular en el control de la efectividad del tratamiento quimioterápico a que son sometidas -en determinadas decisiones- las enfermas de cáncer de mama, ha sido objeto de investigaciones recientes (106,120,122).

Nuestra experiencia respecto de este punto se deriva del análisis de los resultados obtenidos en dos grupos de las enfermas de nuestra serie, el primero de ellos constituido por 24 pacientes en las que la QT se utilizó a título adjuvante (con propósitos de erradicación de una supuestamente presente Enfermedad subclínica o microscópica oculta) y el segundo formado por 25 enfermas en las cuales el tratamiento sistémico se administró con intención paliativa por enfermedad metastásica abierta (apartado 3.11, Tablas III.42 y III.43 y Figs 4.20 y 4.21).

CANCER DE MAMA :  
EJEMPLO DE RESPUESTA A LA  
QUIMIOTERAPIA

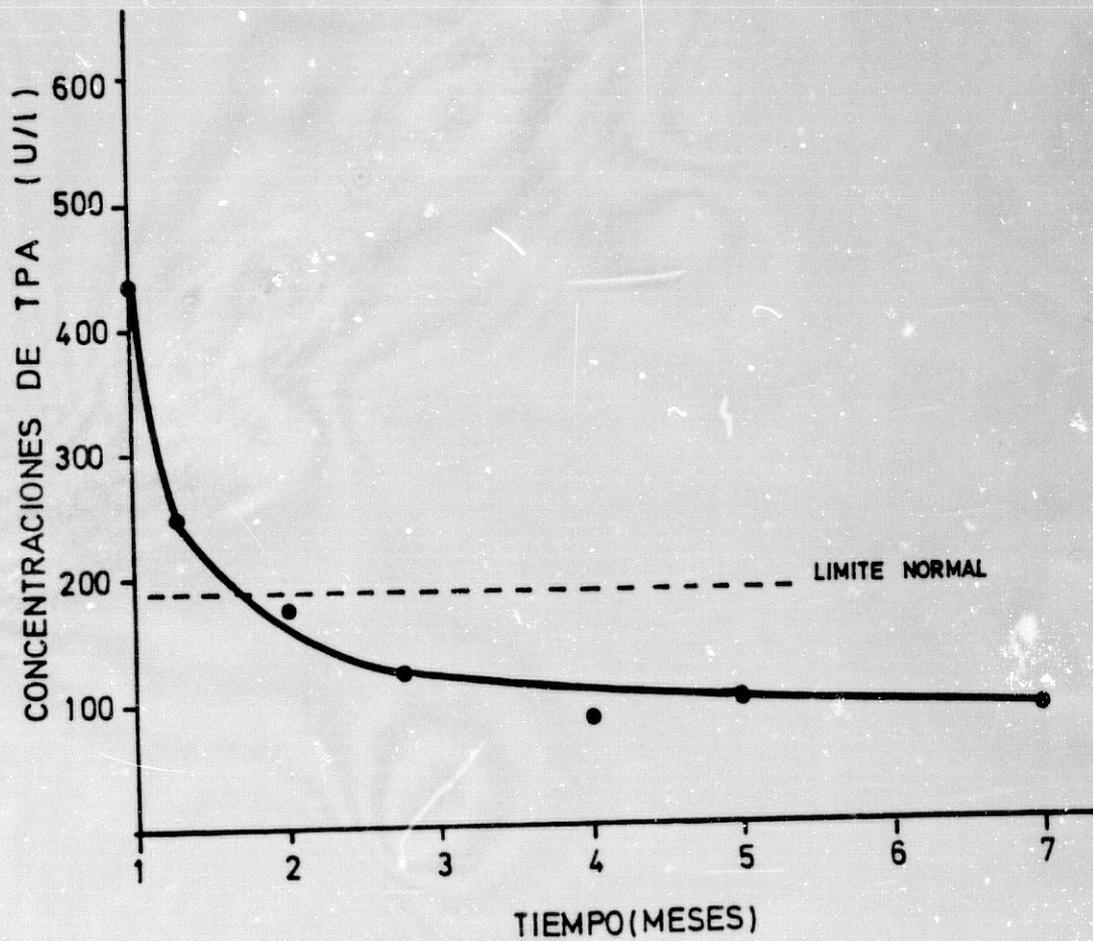


FIG. 4.20

CANCER DE MAMA :  
EJEMPLO DE AUSENCIA DE RESPUESTA  
A LA QUIMIOTERAPIA

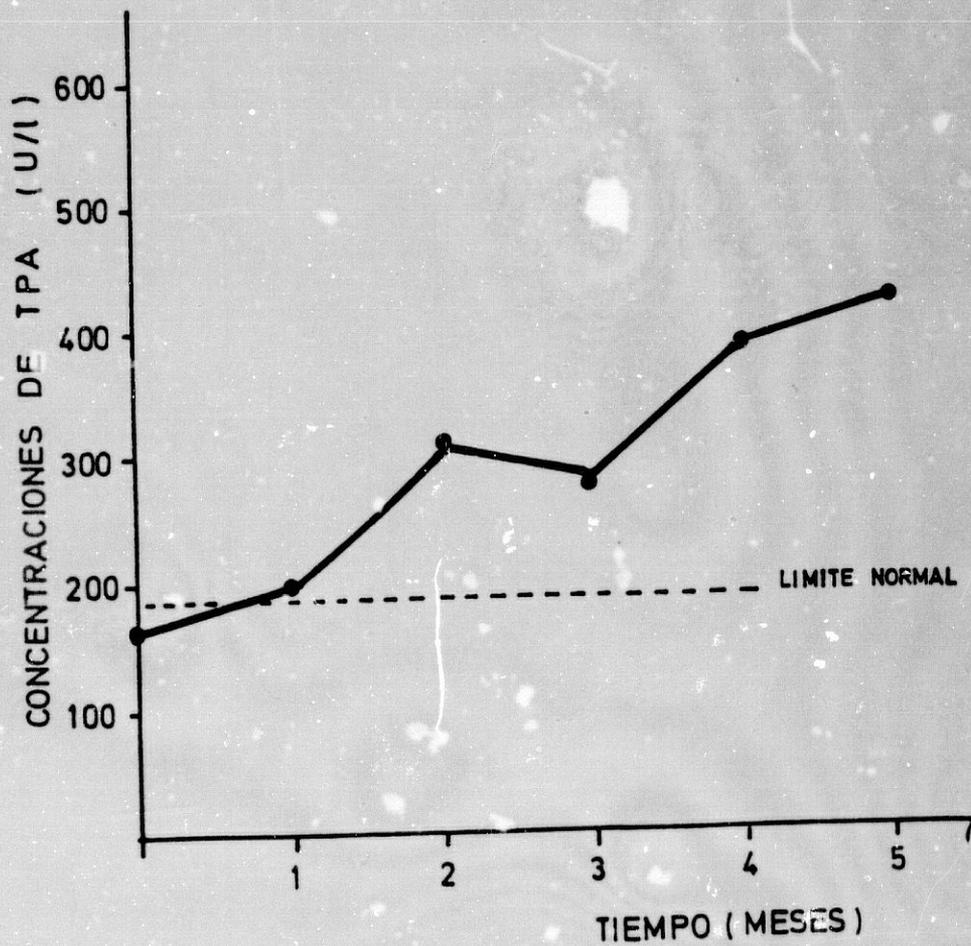


FIG. 4.21

En el subgrupo de QT adjuvante 20 enfermas (20/24 = 83%), que presentaron al comienzo del tratamiento niveles normales de CEA y/o TPA, mantuvieron las cifras de ambos marcadores dentro de la normalidad a lo largo de todo el tratamiento. En una mínima fracción de casos (3/24 = 12%), se objetivó una clara elevación de los títulos periféricos de CEA y/ TPA, que cedió a la terapéutica farmacológica normalizándose los mismos en el curso de los primeros ciclos de QT. La enferma restante, que presentaba desde el principio una elevada concentración de antígenos en sangre circulante hizo con posterioridad metástasis distales sin que el tratamiento QT ejerciese ninguna influencia sobre uno u otro aspecto. Finalmente, tres de las enfermas del subgrupo mayoritario de pacientes con cifras normales de CEA y/o TPA presentaron igualmente y con posterioridad un cuadro de diseminación distal no advertido por la evolución de los marcadores ni influido por la terapéutica citotóxica.

Por otra parte, en el grupo de enfermas de QT paliativa la respuesta clínica al tratamiento citotóxico se evaluó en la forma clásica de: RC (Remisión Completa); RP (Remisión Parcial); EC (Estabilización Tumoral); EP (Progresión Tumoral). Así, de los 25 pacientes de este grupo 3 presentaron RC, 7 RP, 2 EC y en 13 casos la enfermedad siguió, a pesar del tratamiento, su curso evolutivo natural. Del total de casos estudiados, 21 (21/25 = 84%) presentaron concentraciones anormalmente elevadas de CEA y/o TPA antes del tratamiento quimioterápico y cuando como consecuencia de éste se consiguió RC, RP o EC, un número importante de casos, 7 de 12 (54%), mostró un patrón decreciente de concentración plasmática antigénica que llegó a la normalización. Por el contrario, en 12 de las 13 pacientes (92%) en las que no hubo respuesta alguna al tratamiento sistémico (Subgrupo EP) los títulos periféricos de CEA y/o

TPA se mantuvieron por encima del rango normal. Llama la atención, en este particular subgrupo de enfermas, el siguiente fenómeno: 5 de las 12 enfermas en las que la respuesta a la QT fue nula fallecieron antes de finalizar ésta y en todas ellas los niveles periféricos de antígenos fueron progresivamente crecientes; en cambio de las 7 enfermas restantes -en las cuales las concentraciones plasmáticas de CEA y/o TPA, aunque elevadas, no se modificaron durante el tratamiento, sólo una murió en el transcurso del mismo. Parece evidente, por lo tanto, que, en líneas generales, la variación de los niveles periféricos de los antígenos ensayados define, con cierta exactitud, el tipo de respuesta a la QT cuando ésta se realiza a título paliativo (en situación de riesgo de Enfermedad Subclínica, por el contrario, aunque en casos aislados (12%) la dosificación de CEA y/o TPA permite sospechar la existencia de tumor oculto en la mayoría de las ocasiones ni se advierte la presencia de éste ni es posible extraer información útil sobre la respuesta a la QT de los acúmulos microscópicos de carcinoma).

La posibilidad de monitorización de la respuesta a la QT de procesos tumorales malignos que, en nuestra experiencia, ofrecen el CEA y/o el TPA, al menos en cáncer de mama, aunque presumida (112) no ha sido descrita, hasta ahora, con suficiente precisión en la literatura (132). Es más posible que los resultados obtenidos, discordantes - - unas veces, paradójicos otras, se deban al intervalo de tiempo que ha de dejarse transcurrir entre la administración del esquema de QT programado y la determinación plasmática del "marcador". Como la destrucción celular inducida por los agentes citotóxicos ocasiona una brusca elevación de los niveles séricos de los antígenos tumorales en el curso de los primeros días siguientes a la administración de cada ciclo terapéutico (132) -como ocurre con la Tg circulante cuando se administran dosis terapéuticas de <sup>131</sup>I a los pacientes afectos de cáncer diferenciado de tiroides- parece claro que si el intervalo de tiempo QT -dosifica-

ción sérica del antígeno es corto pueda no encontrarse el descenso de éste y aún objetivarse una elevación transitoria que induzca a confusión. De ahí la necesidad de utilizar intervalos de tiempo largos (no inferiores a 7 días, - quizás) para conferir el máximo rigor posible a la prueba.

Una cuestión importante, aunque no aclarado aún, en la compleja interrelación Tamaño del Tumor - nivel periférico de marcador es la virtualidad de éstos (CEA y/o TPA en nuestro caso) en la estimación de masa tumoral. En un modelo experimental de ratones inmunodeprimidos, Quayle (131) y Staab y cols (133) han descrito la existencia aparente de un cierto nivel de correlación entre ambos parámetros. En el hombre falta la prueba definitiva de esta asociación aunque algunos hechos apuntan hacia ello. Por ejemplo, en enfermos con cáncer colo-rectal recidivado el tiempo de supervivencia y el logaritmo de la concentración sérica de CEA parecen relacionados entre sí y esta correlación parece aún más estrecha si se comparan el tiempo de supervivencia con el Tiempo de Duplicación (TD) del nivel periférico del antígeno, parámetro de fácil estimación si se hacen estudios repetidos en pacientes de riesgo (154). De esta manera el TD del CEA podría utilizarse como elemento de pronóstico en los pacientes descritos.

#### 4.10. CEA/TPA Y CANCER DE CABEZA Y CUELLO

Los histogramas que reflejan los valores medios de las concentraciones de CEA y TPA en cada uno de los grupos -NED y EP- de pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello estructurados de acuerdo con el tamaño del tumor (Fig. 4.22 a 4.24) y para el conjunto total de casos estudiados (Fig. 4.25), ponen de manifiesto la existencia de diferen-

# MARCADORES TUMORALES y CANCER DE CABEZA y CUELLO. T<sub>2</sub>

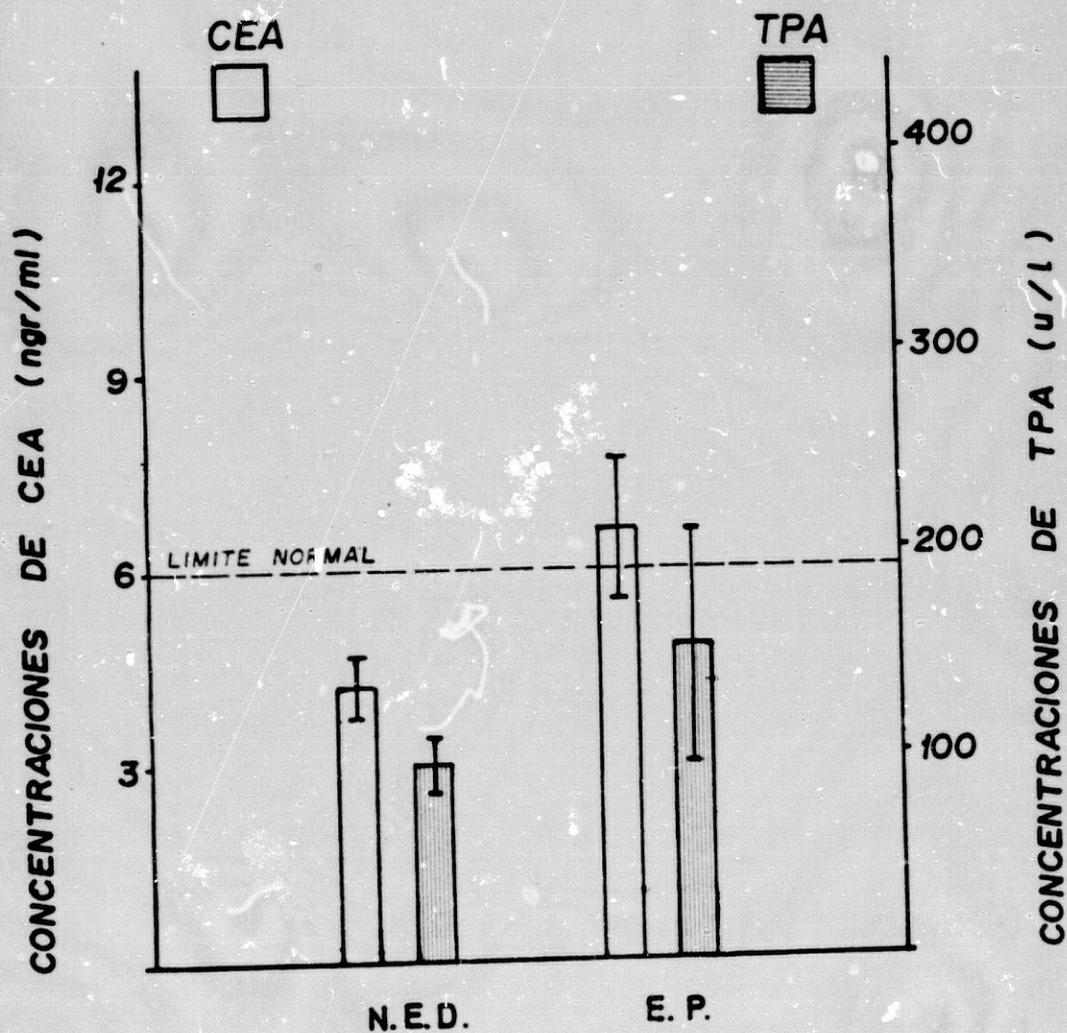


FIG.- 4. 22

# MARCADORES TUMORALES y CANCER DE CABEZA y CUELLO. T<sub>3</sub>

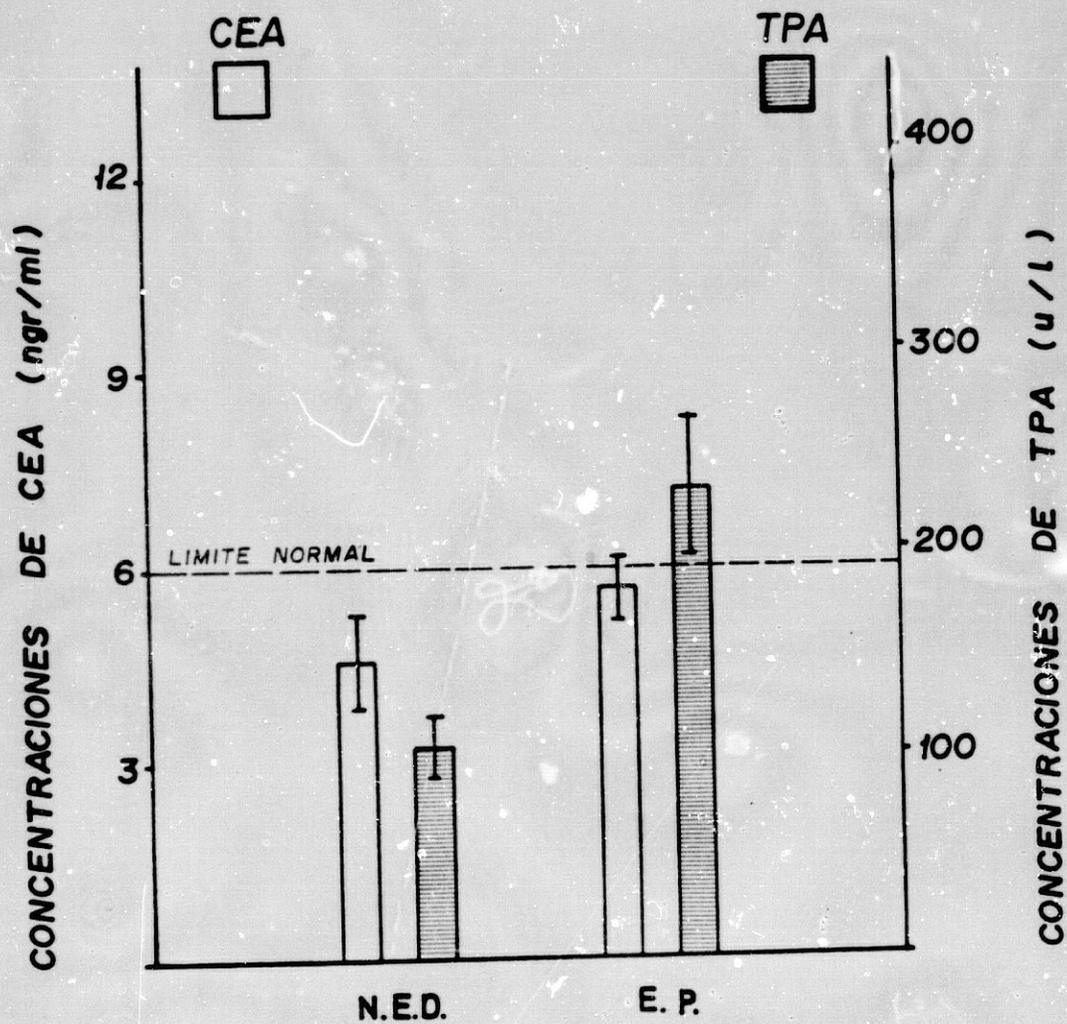


FIG. - 4. 23

# MARCADORES TUMORALES y CANCER DE CABEZA y CUELLO. T<sub>4</sub>

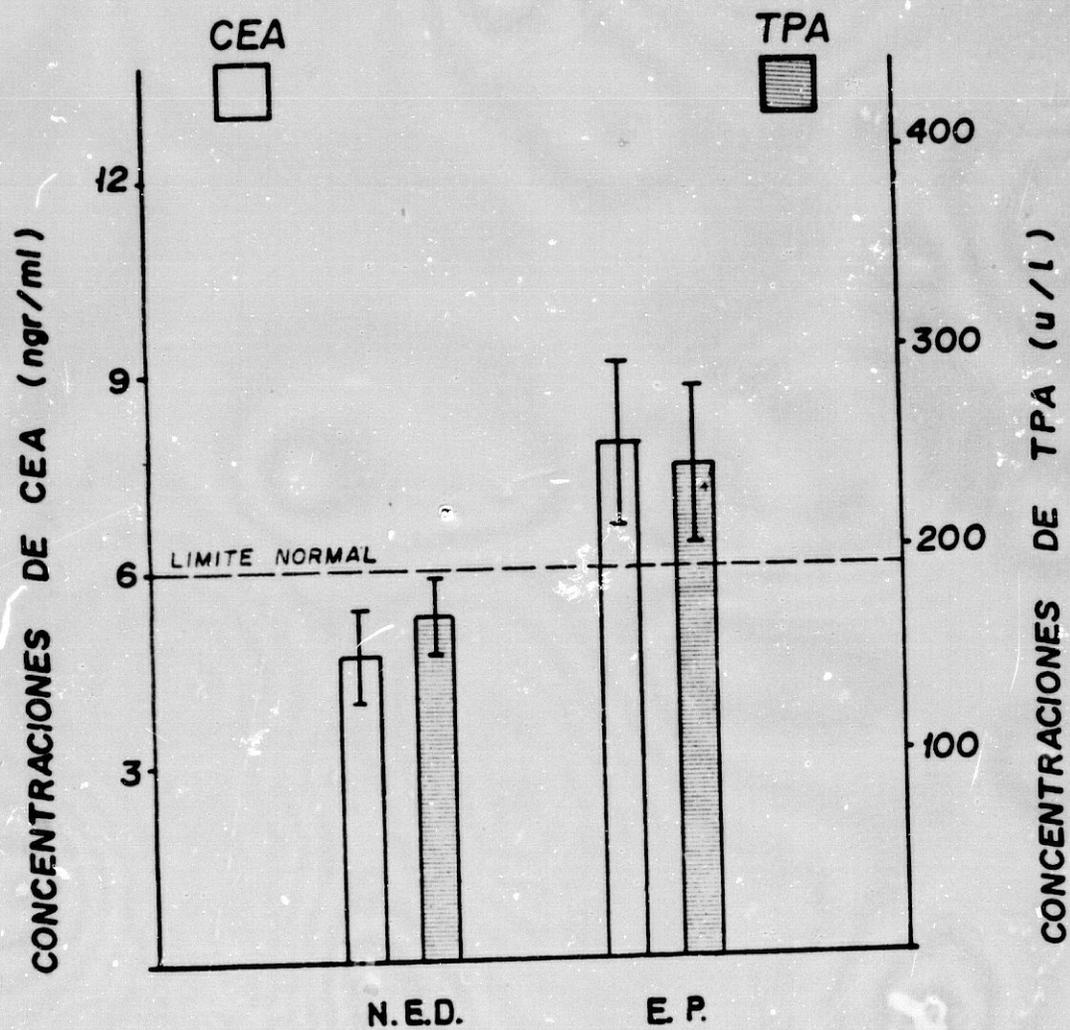


FIG.- 4.24

# MARCADORES TUMORALES y CANCER DE CABEZA y CUELLO. TOTAL DE CASOS

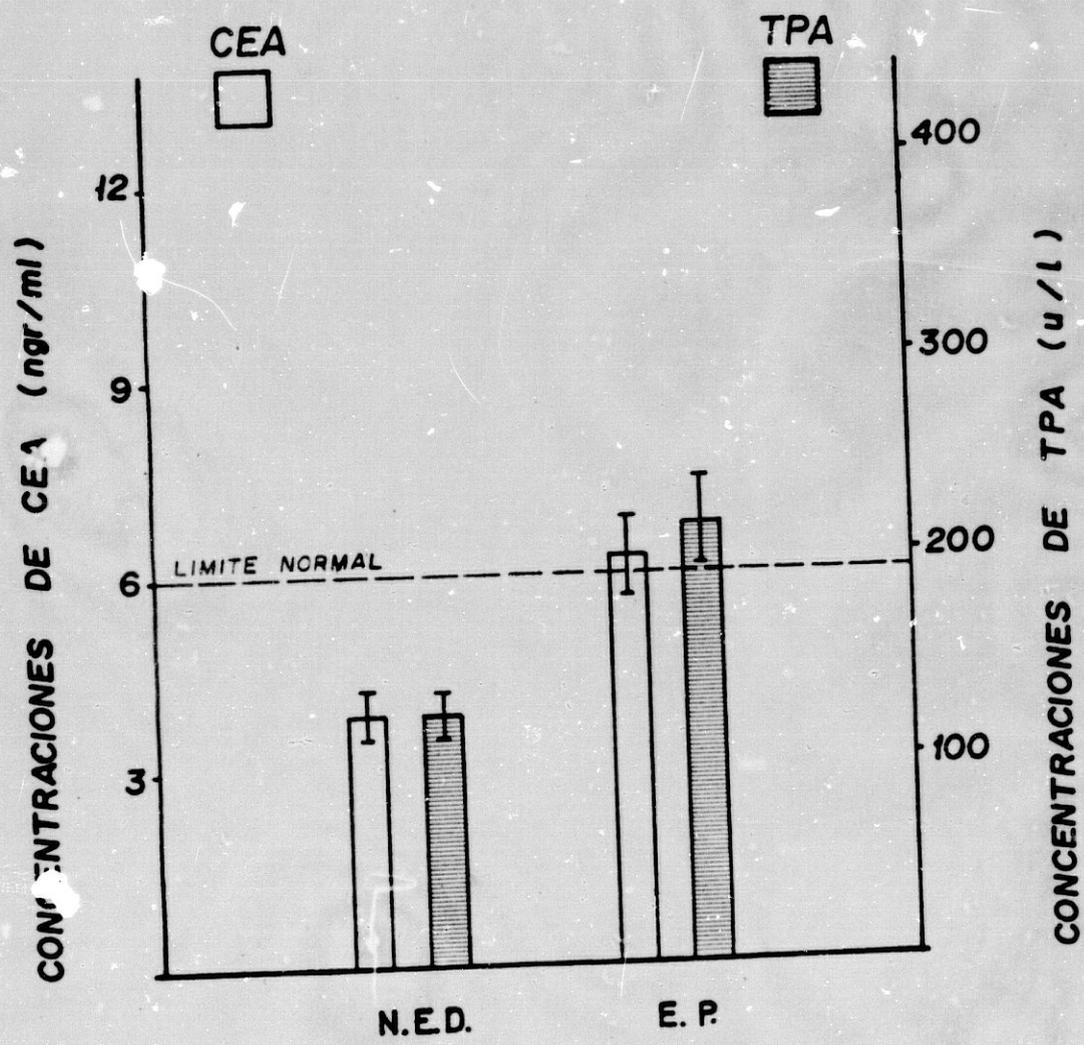


FIG.- 4.25

cias entre los niveles séricos de ambos marcadores en pacientes con cáncer activo frente a los que se encuentran en situación de Enfermedad controlada (N.E.D.).

La comparación estadística, de los resultados realizada mediante la utilización del test de diferencias entre medias ofrece los datos que se exponen en la Tabla IV.18.

TABLA IV-18

Marcadores tumorales y cáncer de cabeza y cuello. Comparación estadística entre los grupos N.E.D. y E.P.

GRUPO	Nº CASOS	CEA		TPA	
		t	p	t	p
T <sub>2</sub>	16	1,99	< 0,10	0,87	N.S.
T <sub>3</sub>	28	1,15	N.S.	3,33	<0,01
T <sub>4</sub>	11	2,14	< 0,10	1,72	N.S.
TOTAL	59	3,28	< 0,01	3,04	<0,01

Por otra parte, los coeficientes de Sensibilidad, -- Especificidad y Precisión Diagnóstica obtenidos en este grupo de pacientes, para el CEA, TPA, o para ambos antígenos combinados entre sí aparecen representados en la Tabla

IV.19, cuyo análisis permite comprobar (de manera análoga a lo que ocurre con el cáncer de mama) que la asociación - CEA TPA y la consideración de resultado patológico del - test cuando uno u otro marcador tumoral se encuentran elevados proporciona los mejores índices para el acierto diagnóstico. (Los resultados del análisis han sido representados en forma de diagrama, en las Figs 4.26 y 4.27).

TABLA IV-19

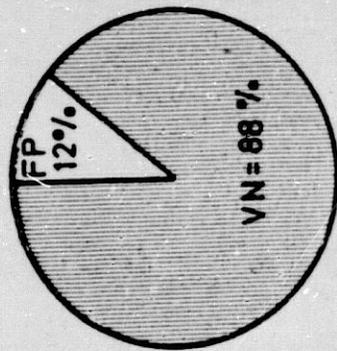
Precisión diagnóstica de los Marcadores Tumorales en cáncer de cabeza y cuello.

	CEA	TPA	CEA Y/O TPA
Sensibilidad	48%	48%	76%
Especificidad	88%	94%	88%
Precisión	68%	71%	82%

Aisladamente utilizado, el TPA posee mejores índices de Sensibilidad, Especificidad y Precisión Diagnóstica que el CEA en la diferenciación Cáncer activo - NED. Algunos estudios (149) le conceden un valor S del 61% y un valor E del 68%, valores cuya combinación conduce a un Índice de Precisión o Seguridad Diagnóstica del 65%, porcentaje claramente inferior al obtenido en nuestra serie, especialmen

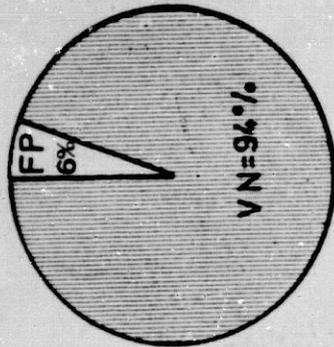
MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE CABEZA Y CUELLO

CEA

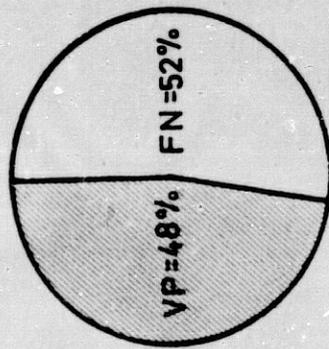


E.A.

TPA

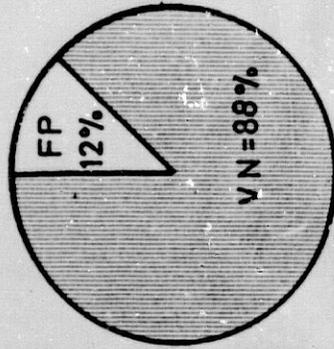


CEA



E.P.

CEA y/o TPA



CEA y/o TPA

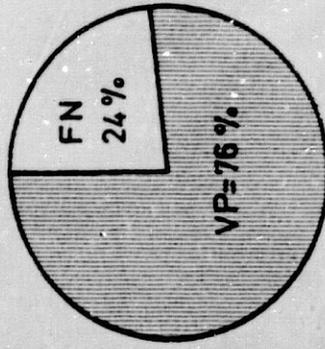


FIG - 4.26

MARCADORES TUMORALES y CANCER de CABEZA y CUELLO

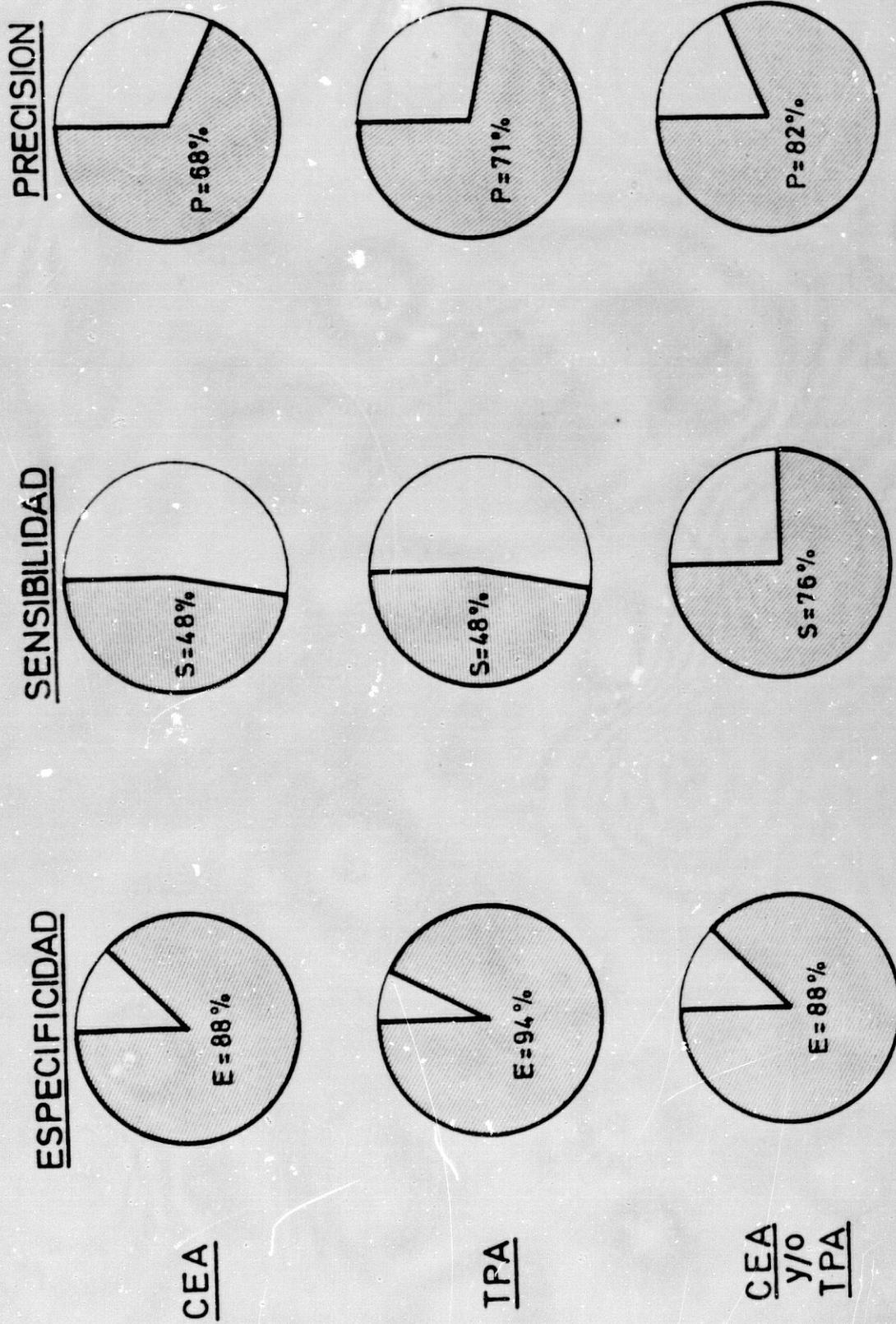


FIG.- 4. 27

te cuando se utilizan simultáneamente los ensayos de CEA y TPA. Valores semejantes a los obtenidos en esta última situación 74% de Sensibilidad han sido publicados recientemente ( 41).

#### 4.11. CEA/TPA Y CANCER GASTROINTESTINAL

El análisis de los resultados obtenidos en la evaluación del CEA y TPA como marcadores tumorales del cáncer gastrointestinal (Figs. 4.28 a 4.31) se ha efectuado tomando en consideración los valores medios de las concentraciones séricas de uno y otro antígeno en los pacientes sin evidencia de enfermedad (NED), respecto de los enfermos afectados de recurrencia tumoral (EP), subdividiendo a los pacientes en los subgrupos pertinentes, de acuerdo con los criterios de Dukes, en los casos de cáncer colo-rectal. La comparación estadística de las diferencias entre medias (Tabla IV.20) indica que, salvo en cáncer gastroduodenal, en el que ninguno de los marcadores ensayados discrimina de una manera clara entre las situaciones NED y EP, en los restantes casos (Estadíos B y C de Dukes del cáncer colo-rectal) las diferencias existentes entre los niveles séricos medios de CEA y TPA para los pacientes NED y EP son, desde el punto de vista estadístico altamente significativas.

MARCADORES TUMORALES y CANCER GASTRO-  
INTESTINAL: CANCER DE COLON y RECTO.  
ESTADIO B DE DUKES

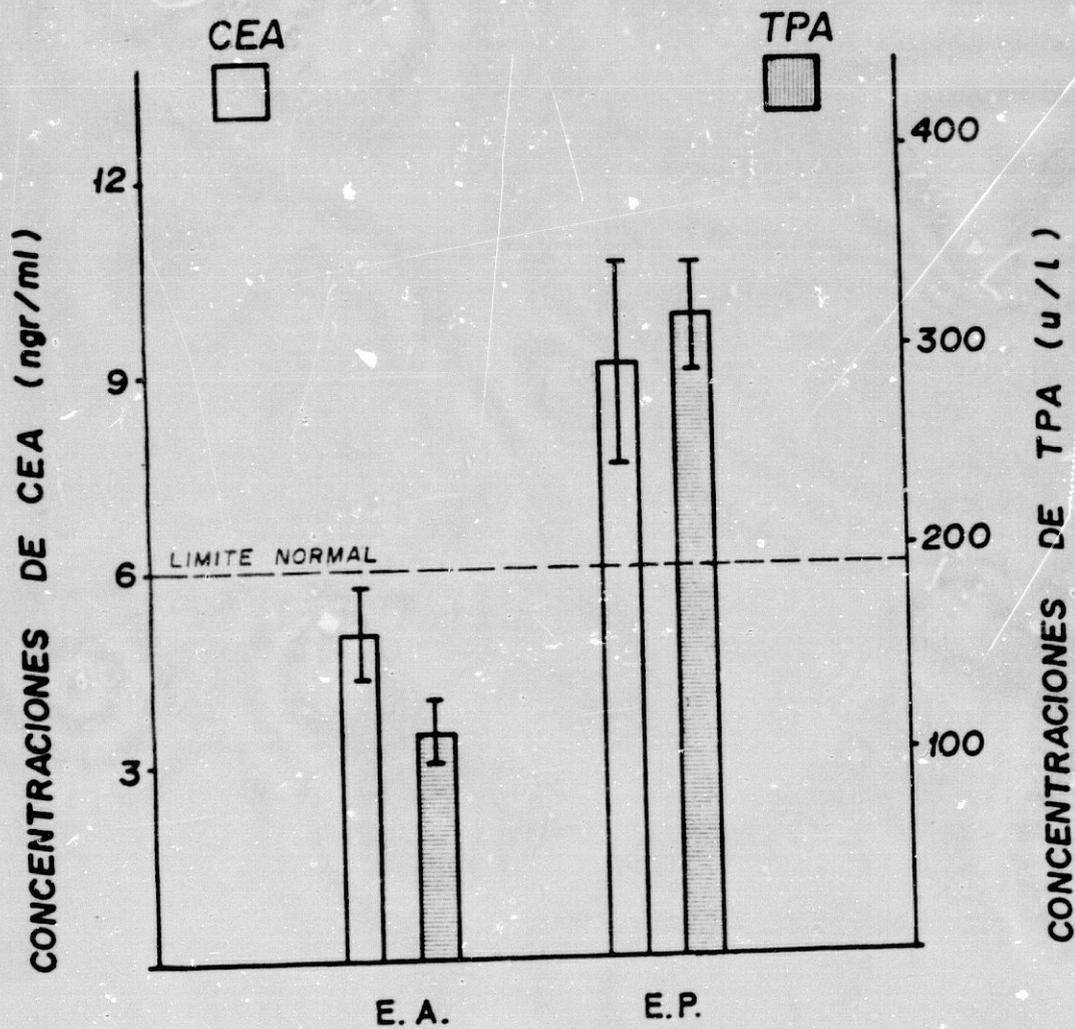


FIG.- 4.28

MARCADORES TUMORALES y CANCER GASTRO-  
INTESTINAL: CANCER DE COLON y RECTO.  
ESTADIO C DE DUKES

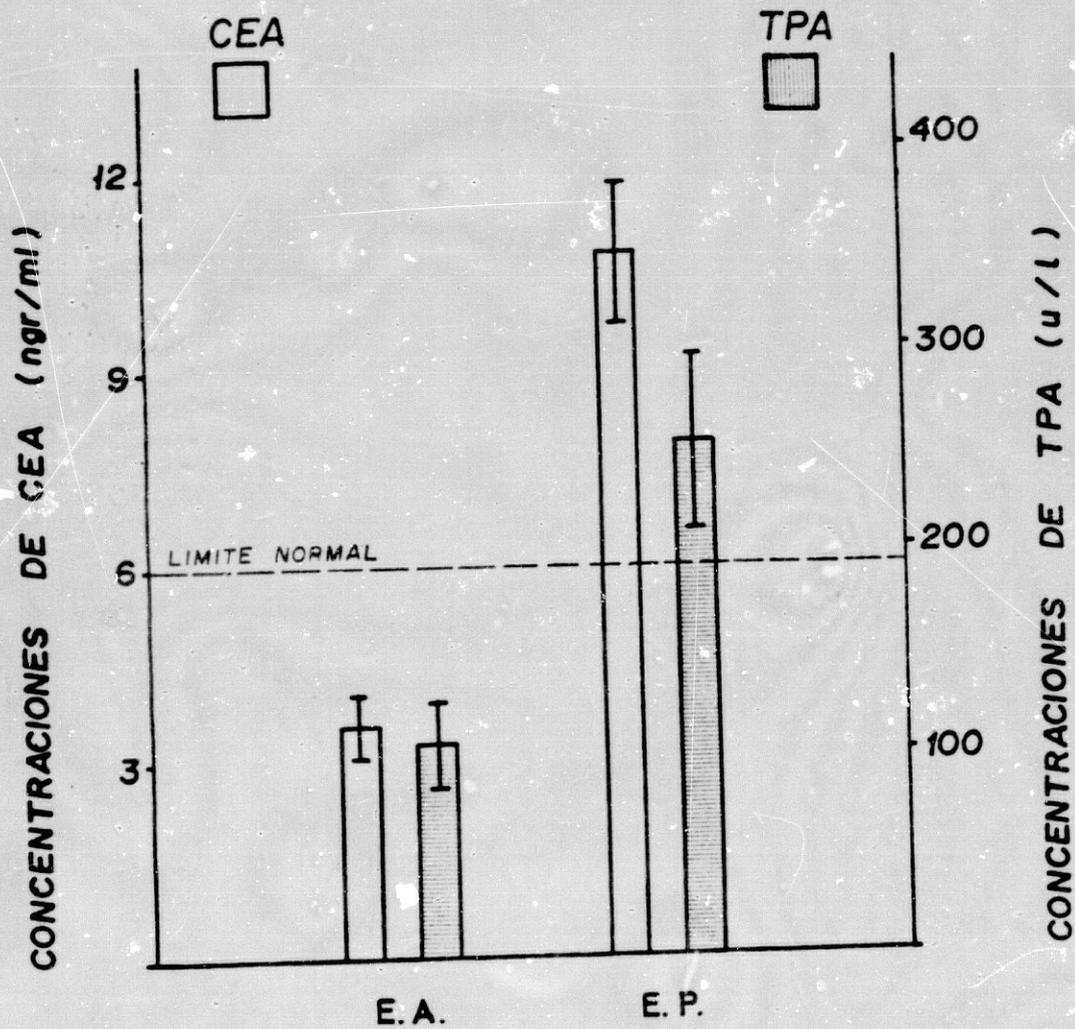


FIG.- 4. 29

MARCADORES TUMORALES y CANCER GASTRO-  
INTESTINAL; CANCER GASTRODUODENAL.

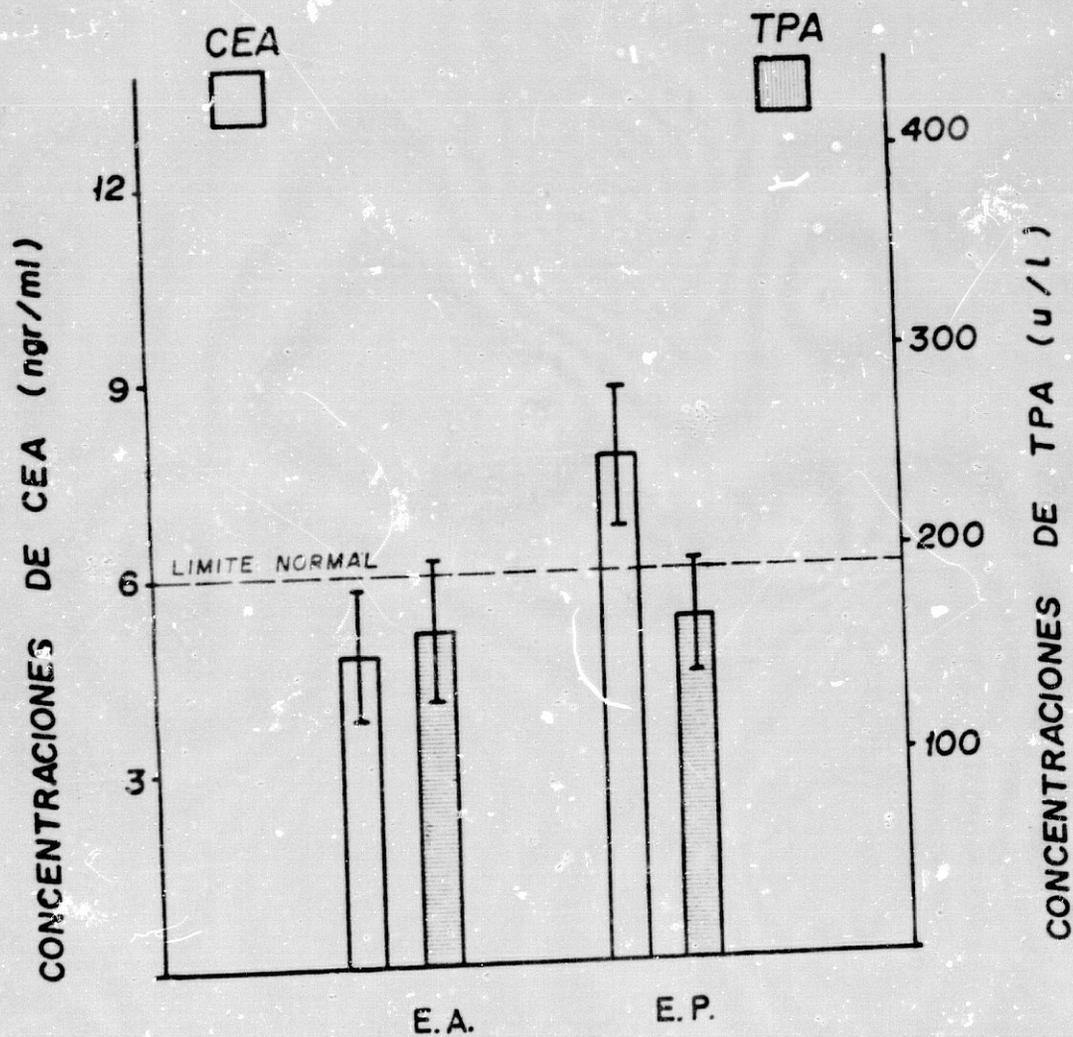


FIG.- 4.30

MARCADORES TUMORALES y CANCER  
GASTROINTESTINAL : TOTAL DE CASOS.

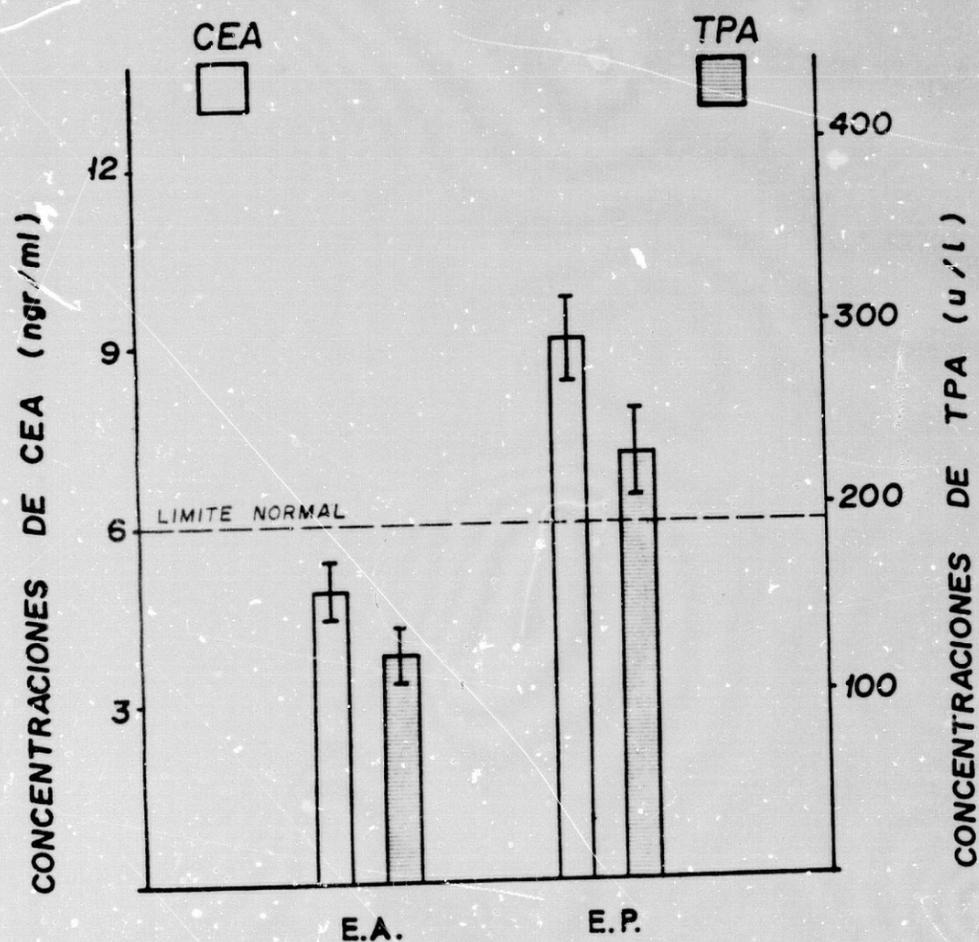


FIG.- 4.31

TABLA IV-20  
=====

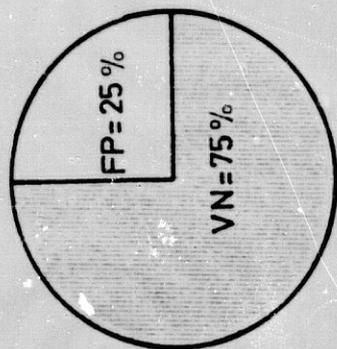
Marcadores tumorales y cáncer gastrointestinal. Comparación estadística entre los grupos N.E.D. y E.P.

GRUPO	Nº CASOS	CEA		TPA	
		t	p	t	p
B (DUKES)	17	2,35	< 0,05	6,36	< 0,001
C (DUKES)	13	6,06	< 0,001	3,12	< 0,01
GASTRODUODENAL	20	1,21	N.S.	0,09	N.S.
TOTAL	52	4,71	< 0,001	3,73	< 0,001

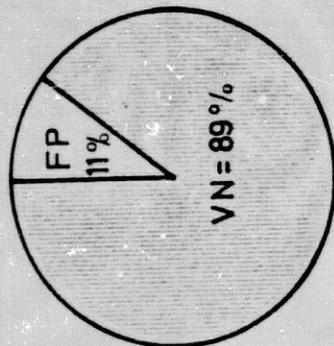
La Tabla IV.21 recoge por otra parte, los índices de Sensibilidad, Especificidad y Precisión diagnóstica obtenidos para el CEA, TPA y la combinación de ambos. Para el cálculo de estos índices hemos englobado la totalidad de los casos en un único grupo de pacientes al que se ha subdividido en las categorías NED o EP según el resultado de los exámenes clínicos, analíticos y/o radiológicos realizados simultáneamente con la dosificación de los marcadores (Figs 4.32 y 4.33).

MARCADORES TUMORALES Y CANCER GASTROINTESTINAL

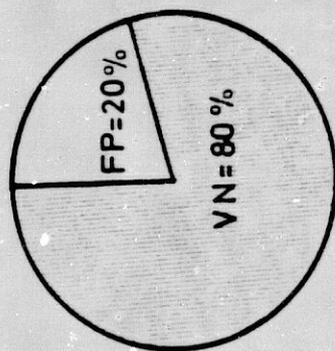
CEA y/o TPA



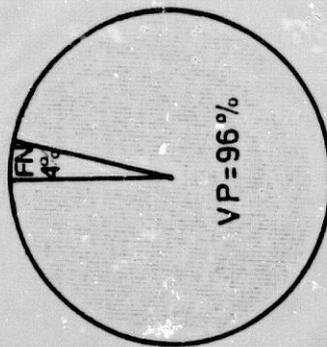
TPA



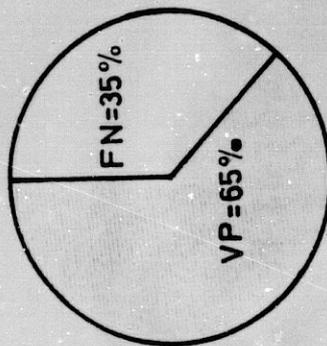
CEA



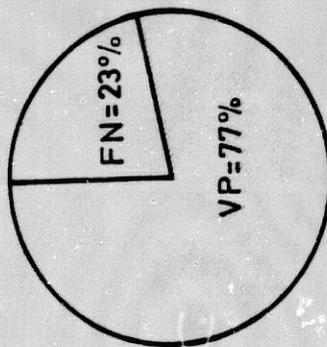
CEA y/o TPA



TPA



CEA



E.A.

E.P.

FIG. - 4. 32

MARCADORES TUMORALES y CANCER GASTROINTESTINAL

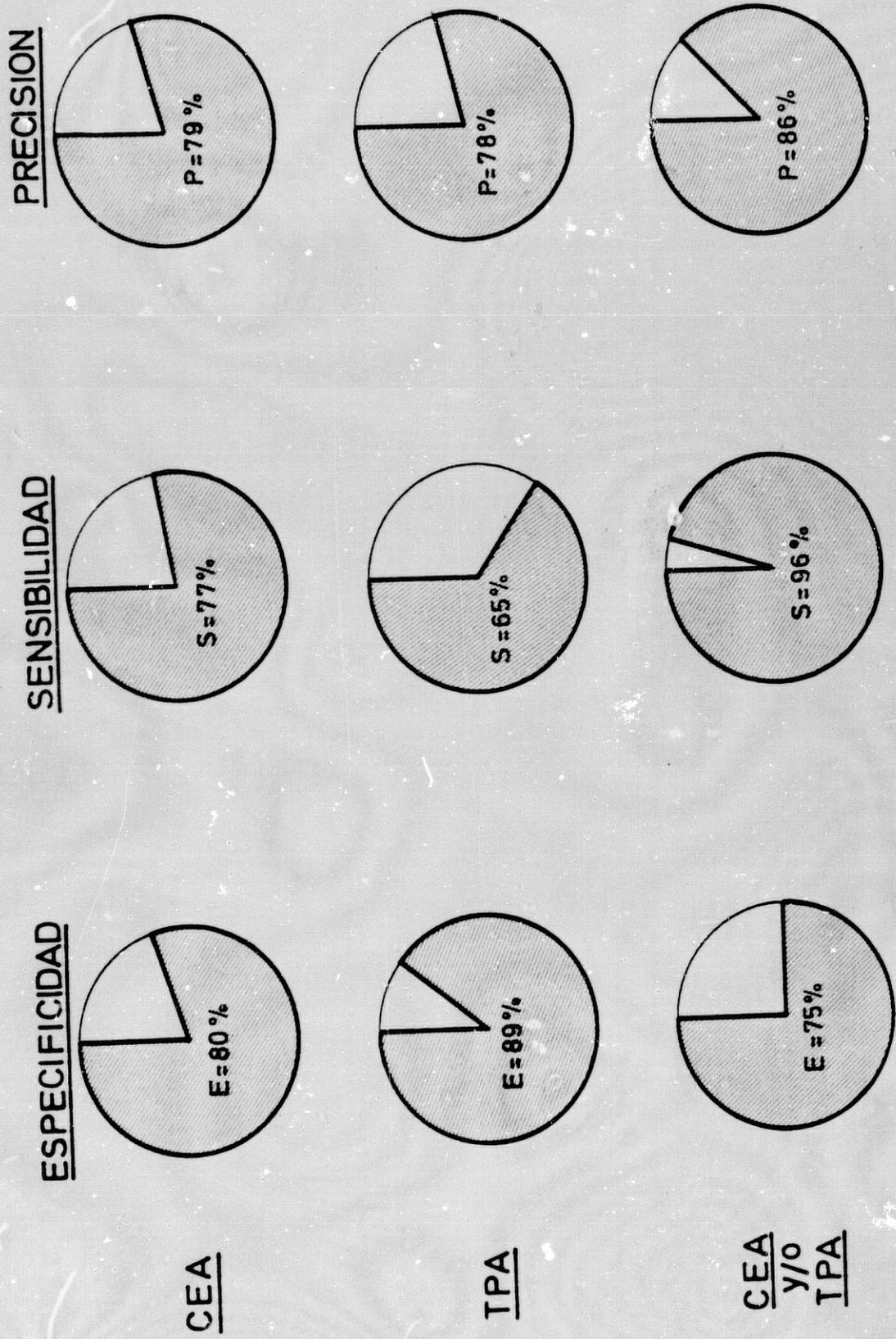


FIG.- 4. 33

TABLA IV-21

Precisión diagnóstica de los marcadores tumorales en cáncer gastro-intestinal.

	CEA	TPA	CEA Y/O TPA
Sensibilidad	77%	65%	96%
Especificidad	80%	89%	75%
Precisión	79%	78%	86%

Estos valores son más parecidos a los publicados por otros autores (4,23,115). En efecto Luthgens y cols (105) han encontrado índices de Sensibilidad para el TPA y CEA del 77% y 67%, respectivamente, con niveles de Especificidad del orden del 75% y 100% en uno y otro caso. La Precisión Diagnóstica resultante -76% para el TPA, 83% para el CEA y 82% para la combinación CEA TPA- no difiere sensiblemente de nuestros resultados. Mayores diferencias hemos encontrado, no obstante, comparando nuestros datos con los obtenidos por Tate (157) en pacientes de cáncer colo-rectal (S = 69%, E = 90% y P = 75%) tanto para CEA como para la asociación CEA TPA.

Para algunos autores, Hine y cols (83) entre ellos, la elevación persistente y progresión de las concentracio-

nes séricas de CEA, en pacientes de cáncer colo-rectal, ha sido considerada como elemento indicativo de enfermedad - diseminada y más concretamente de invasión metastásica hepática. Aunque esta afirmación parece un tanto categórica en la mayoría de los pacientes que presentan recidiva o metástasis distal de cánceres de colon y recto la determinación de CEA en la sangre periférica suministra una información precisa y precoz de la recurrencia tumoral (83). Este hecho ha llevado a Minton y cols ( 117) a proponer la utilización de los niveles séricos de CEA como eje decisorio en torno al cual orientar la terapéutica (Cirugía, QT, irradiación, etc).

#### 4.12. CEA/TPA EN OTROS TIPOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS

En otros tipos de localizaciones tumorales la utilidad real de las determinaciones de CEA y/o TPA en la diferenciación de las situaciones NED y EP es más problemática. Los Histogramas que aparecen representados en las Figuras 4.34 a 4.43 reflejan gráficamente las diferencias observadas entre los valores medios de uno y otro marcador en los subgrupos NED y EP considerados para cada uno de los procesos neoplásicos estudiados.

El análisis estadístico de estos resultados (test de comparación entre medias) se ofrece en la tabla IV.22. De ella es fácil deducir que el antígeno polipeptídico tisular discrimina de un modo más eficaz a los pacientes libres de enfermedad de los que presentan recurrencia tumoral en los siguientes tipos de cáncer: Cáncer de ovario, Enfermedad - de Hodgkin, Cáncer Genito-Urinario, cáncer de pulmón y un grupo misceláneo en el que hemos incluido 17 sarcomas, 13 cánceres de tiroides, 7 melanomas y otros 18 tipos de cán-

cer. Por el contrario, el antígeno carcinoembrionario distingue mejor las situaciones NED y EP sólo en este último subgrupo de pacientes.

Los coeficientes de Sensibilidad, Especificidad y -- Precisión diagnóstica obtenidos mediante el uso de ambos - marcadores -incluida su combinación, aparecen recogidos en la Tabla IV. 23. El valor de los índices descritos permite concluir de una manera definitiva, que la utilización conjunto de los títulos periféricos de CEA y TPA como criterio discriminante de presencia o ausencia de enfermedad mejora la exactitud diagnóstica respecto de la alcanzada - - cuando se emplean por separado uno u otro marcador. Los índices de Precisión obtenidos -cercaos al 90% en cáncer - broncopulmonar y del orden del 80% en cáncer ginecológico y linfomas- son cláramente demostrativos de la afirmación anterior (Figs 4.34 a 4.49). En cáncer genito-urinario y - tumores cerebrales el uso del CEA y/o del TPA no parece, - por el contrario, que aporte información útil alguna. Sólo en publicaciones aisladas referentes al carcinoma de la vejiga urinaria (125) se ha reconocido algún valor a las determinaciones periféricas de TPA.

# MARCADORES TUMORALES y CANCER GINECOLOGICO

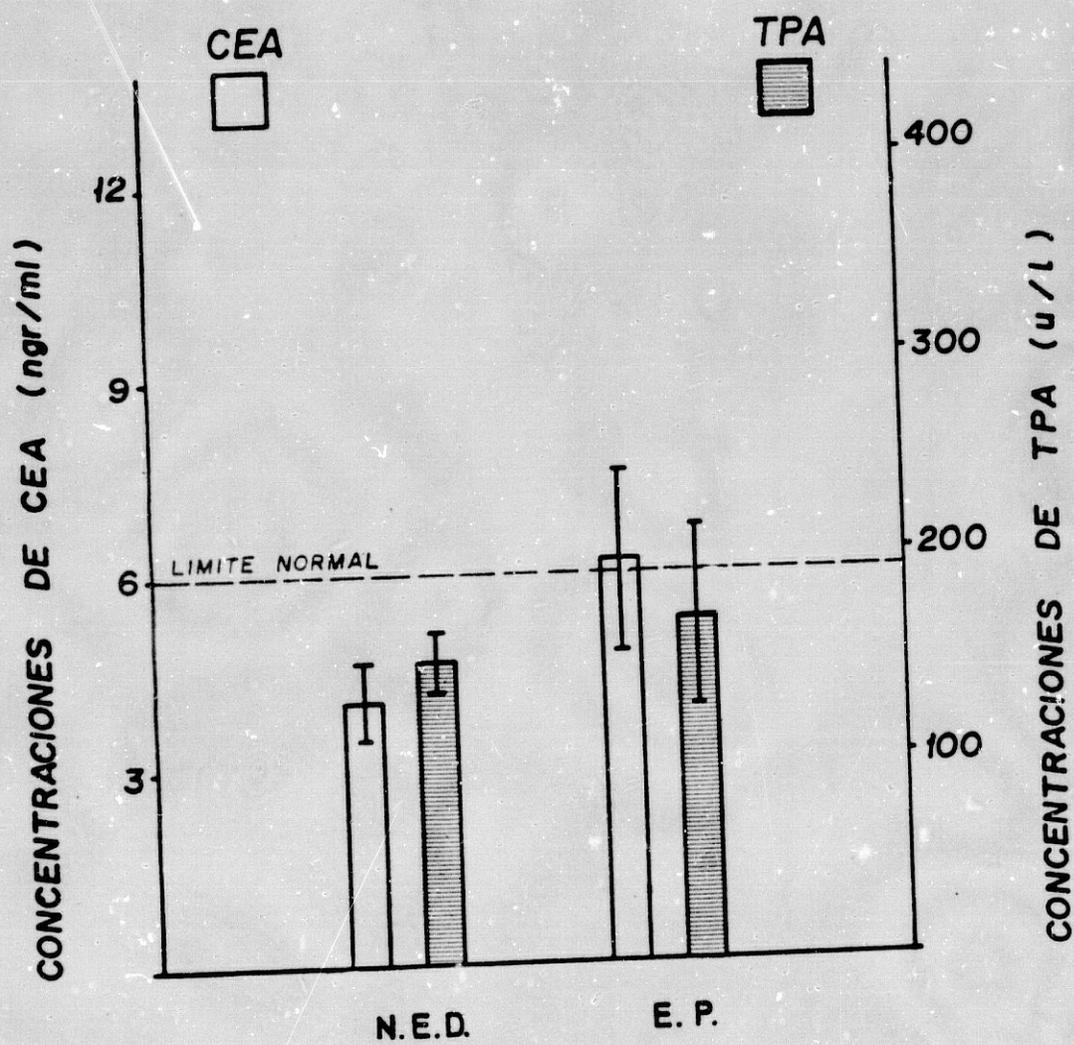


FIG - 4. 34

# MARCADORES TUMORALES y CANCER de OVARIO

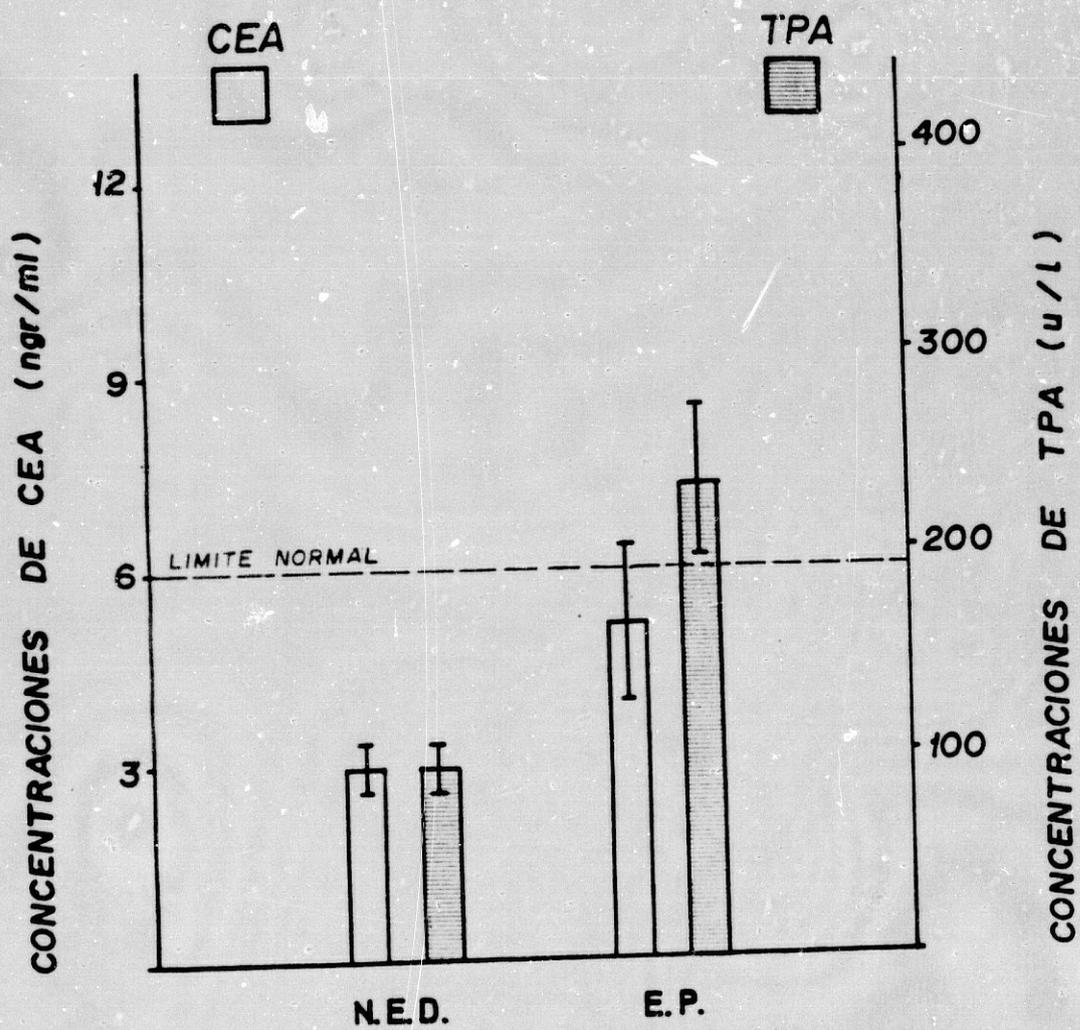


FIG.- 4. 35

# MARCADORES TUMORALES y CANCER GINECOLOGICO y de OVARIO

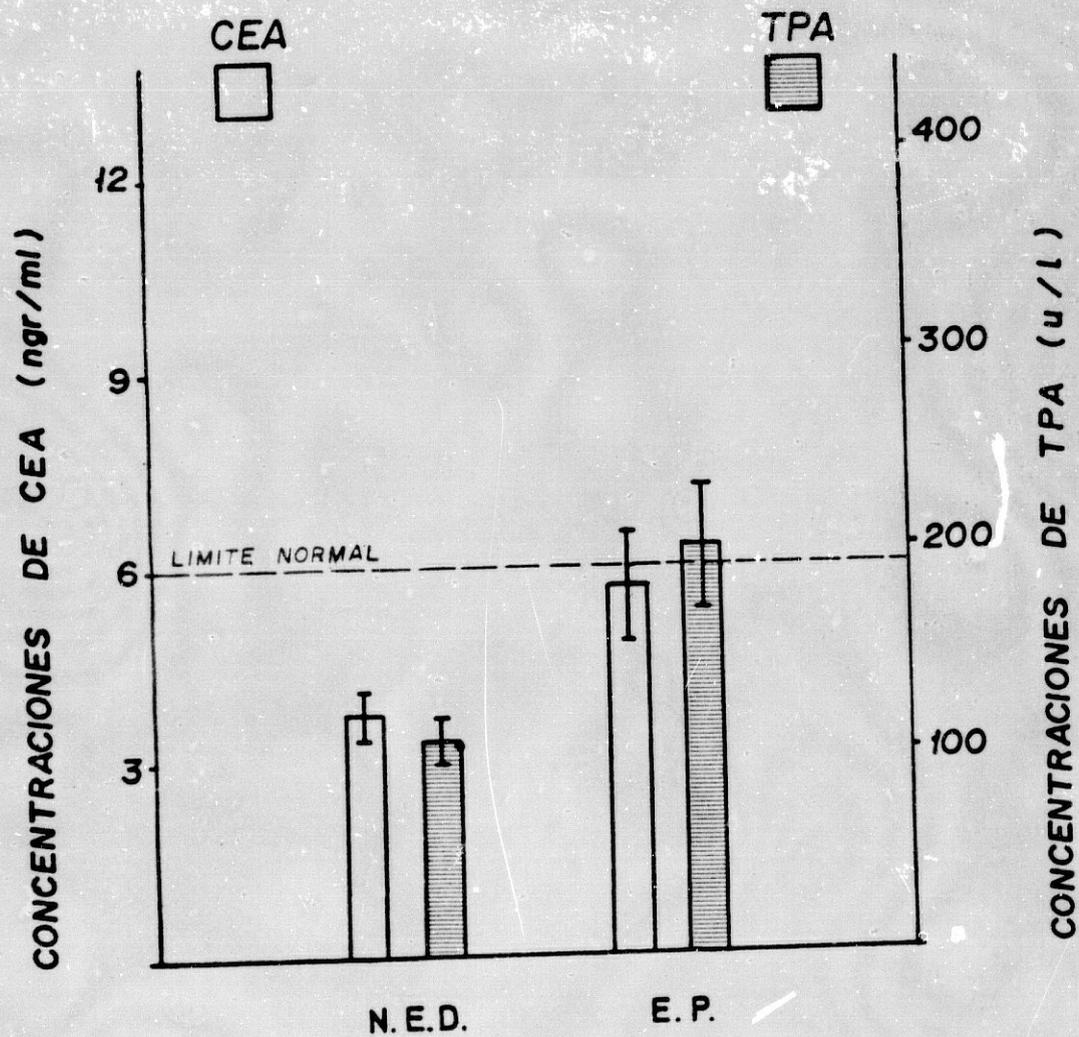


FIG.- 4.36

# MARCADORES TUMORALES y LINFOMAS: LINFOMAS HODGKIN.

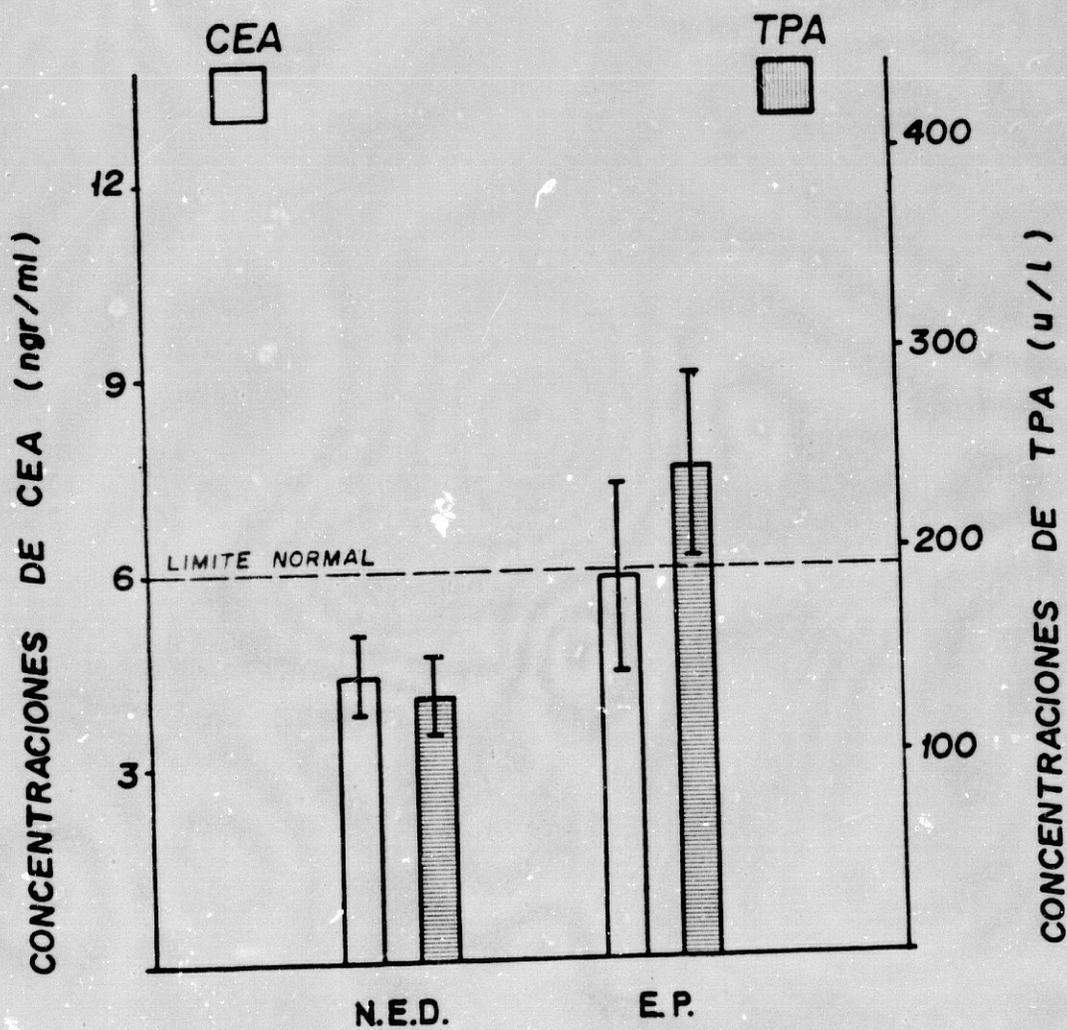


FIG - 4.37

# MARCADORES TUMORALES y LINFOMAS: LINFOMAS NO HODGKIN

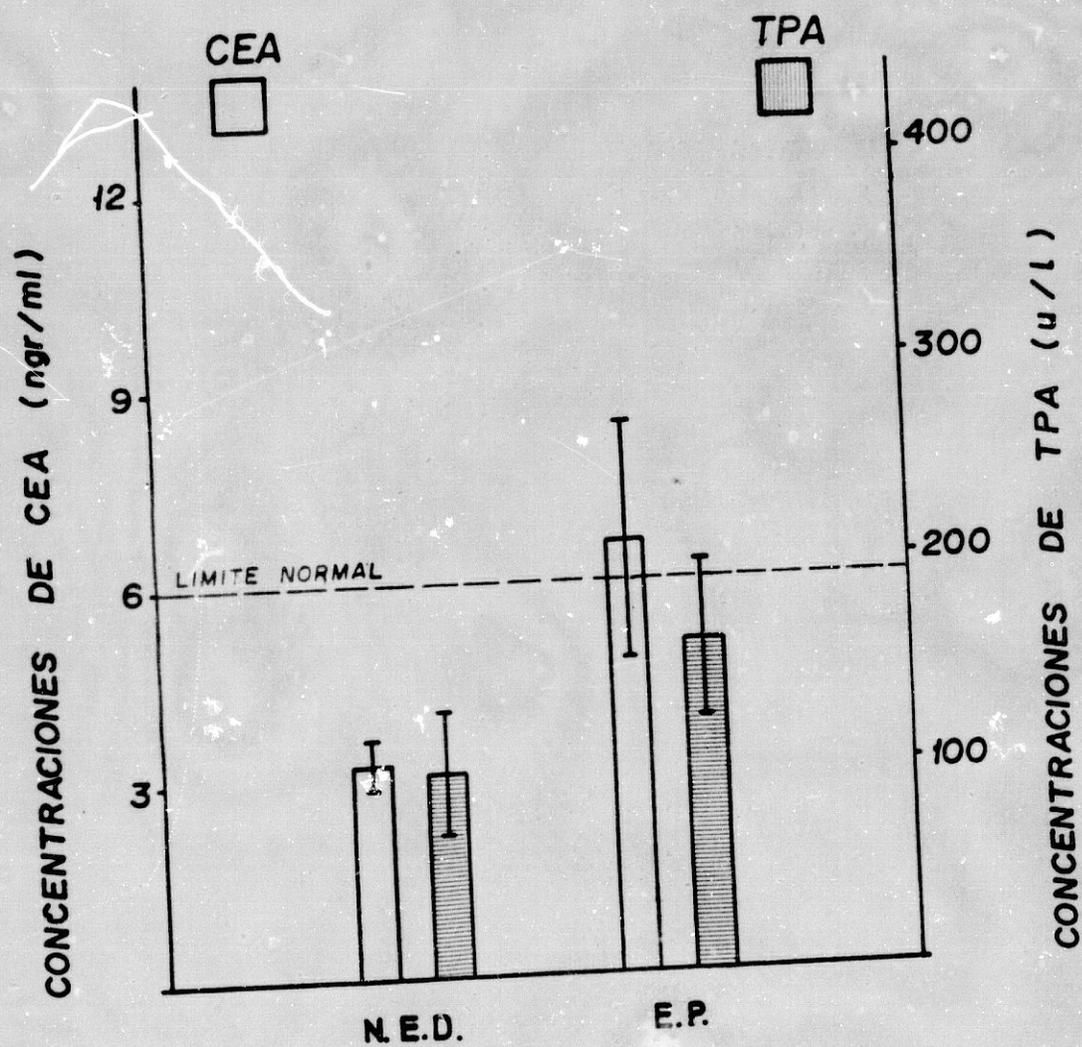


FIG. 4.38

MARCADORES TUMORALES y LINFOMAS:  
TOTAL DE CASOS.

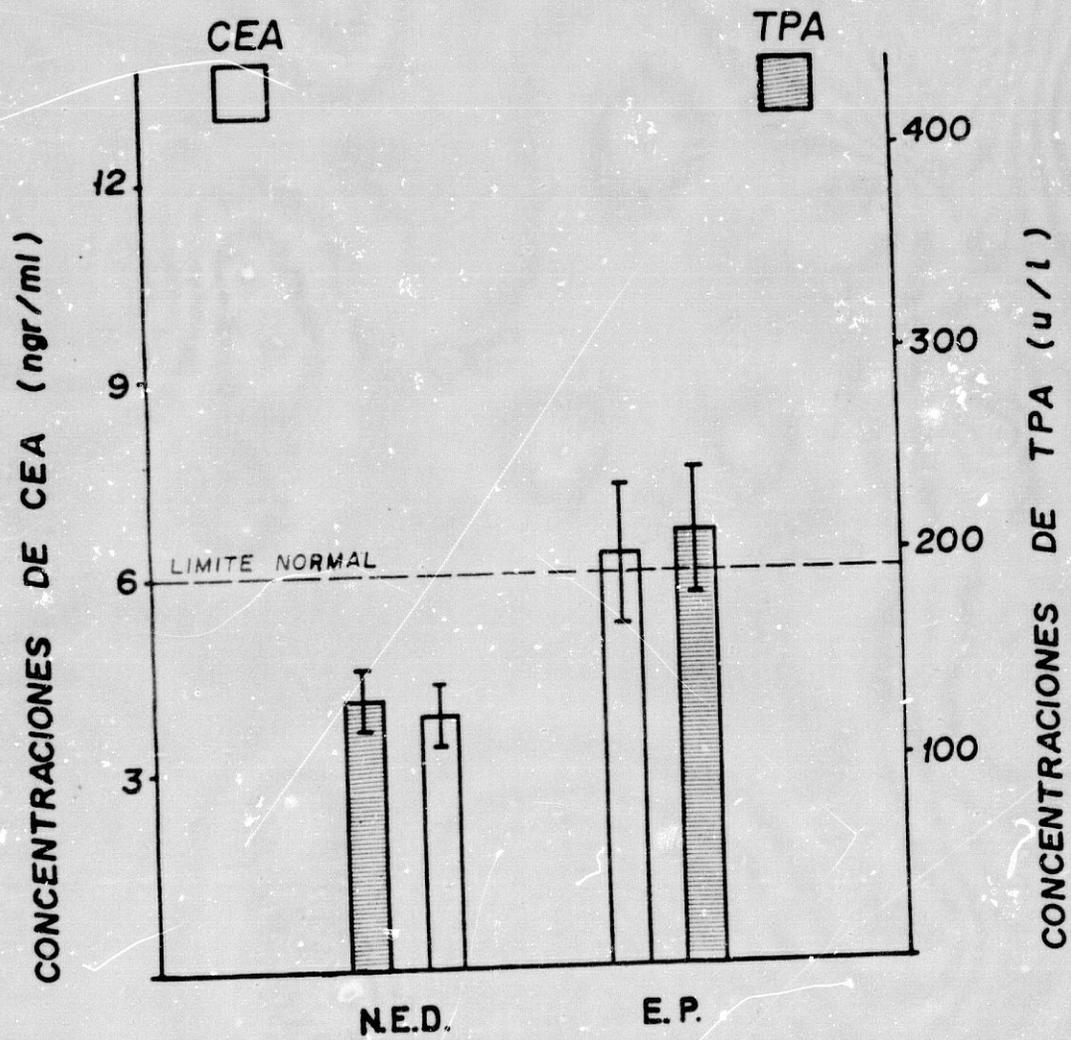


FIG.- 4. 39

# MARCADORES TUMORALES y NEOPLASIAS del SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

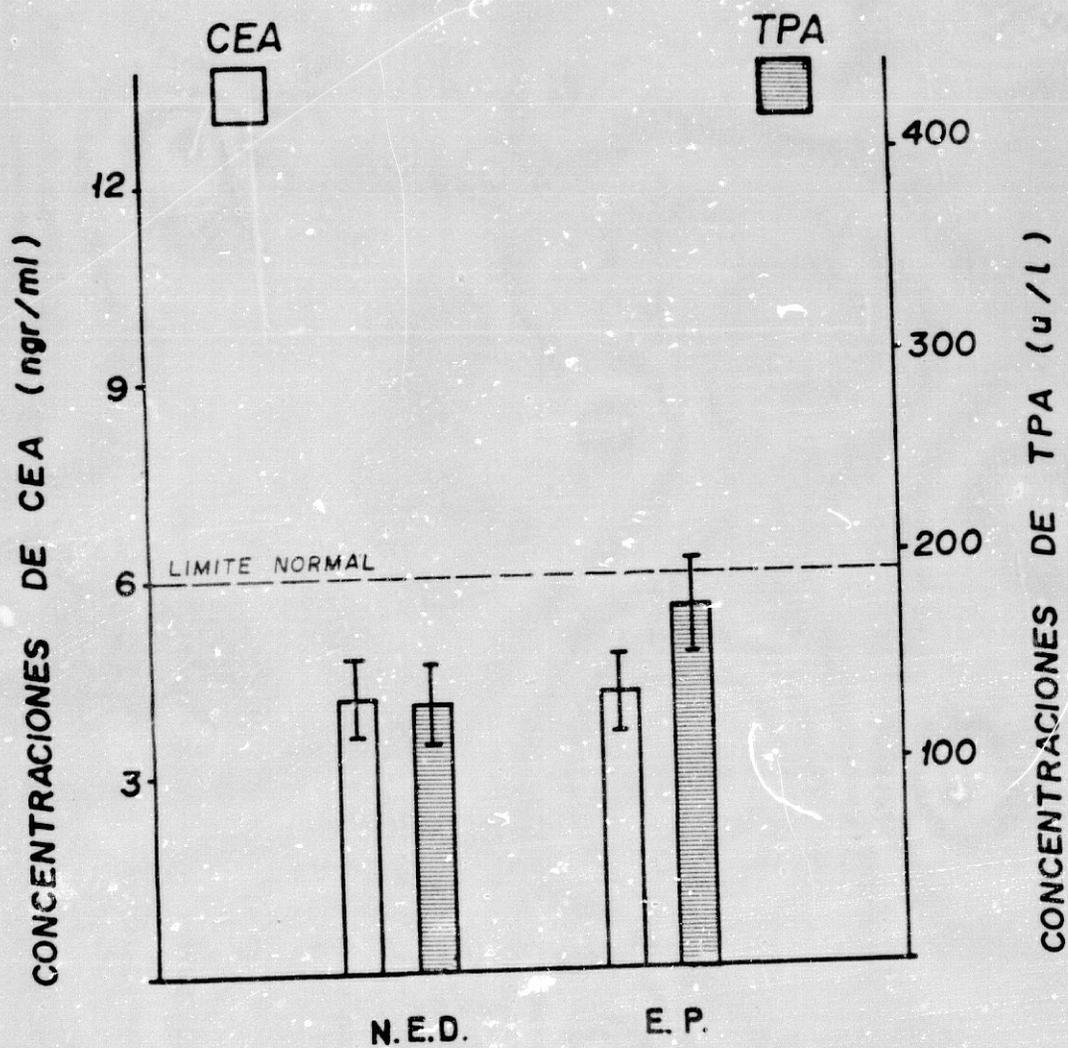


FIG.- 4.40

MARCADORES TUMORALES y CANCER  
GENITO URINARIO

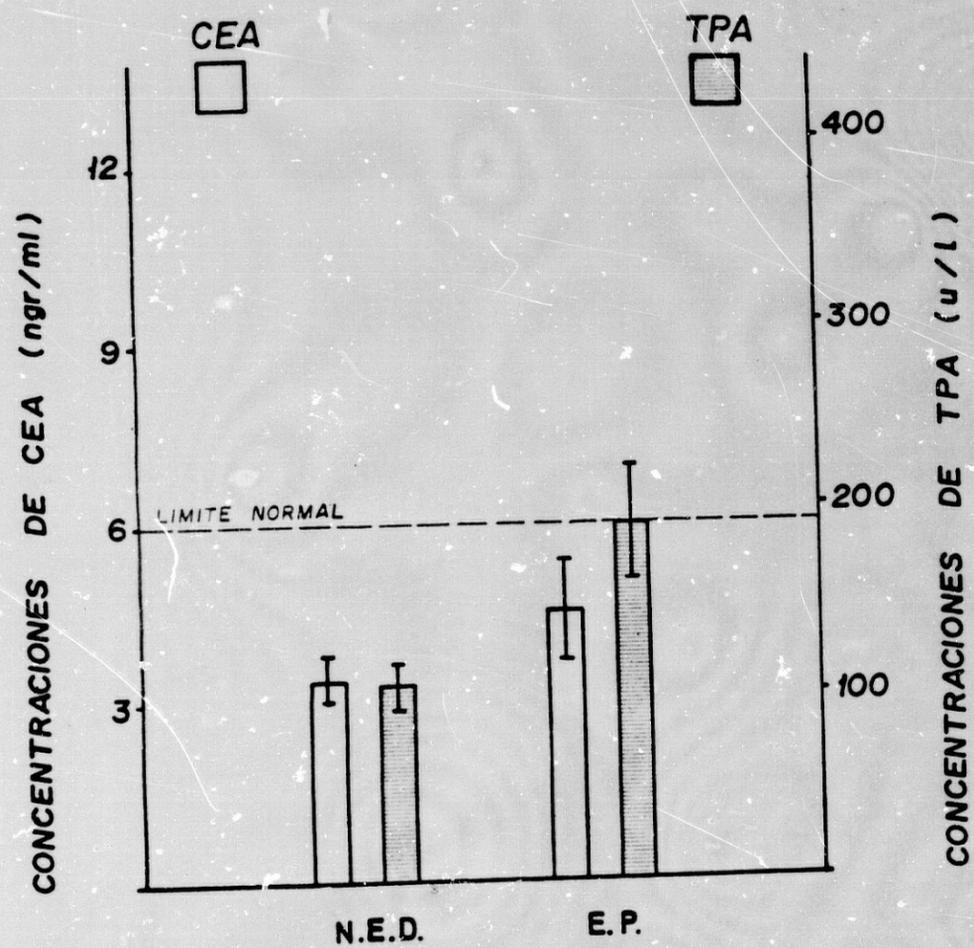


FIG.- 4.41

MARCADORES TUMORALES y CANCER  
de PULMON

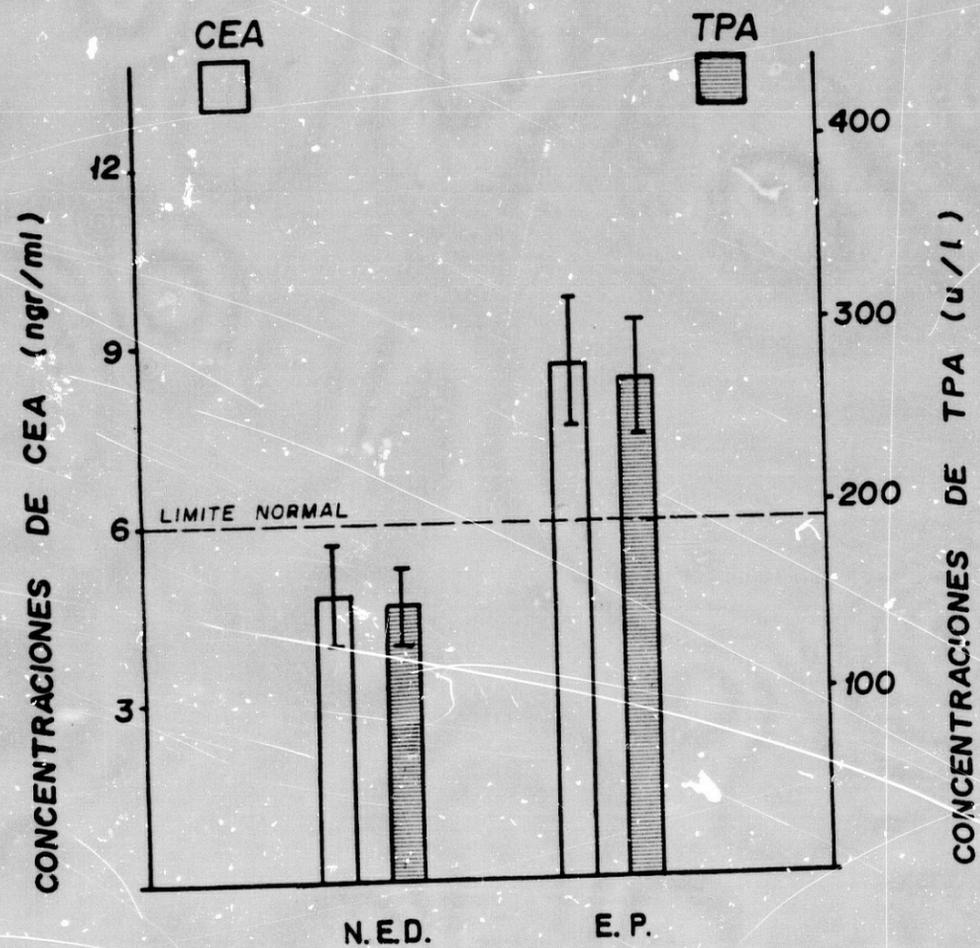


FIG.- 4.42

MARCADORES TUMORALES y GRUPO  
MISCELANEO de TUMORES.

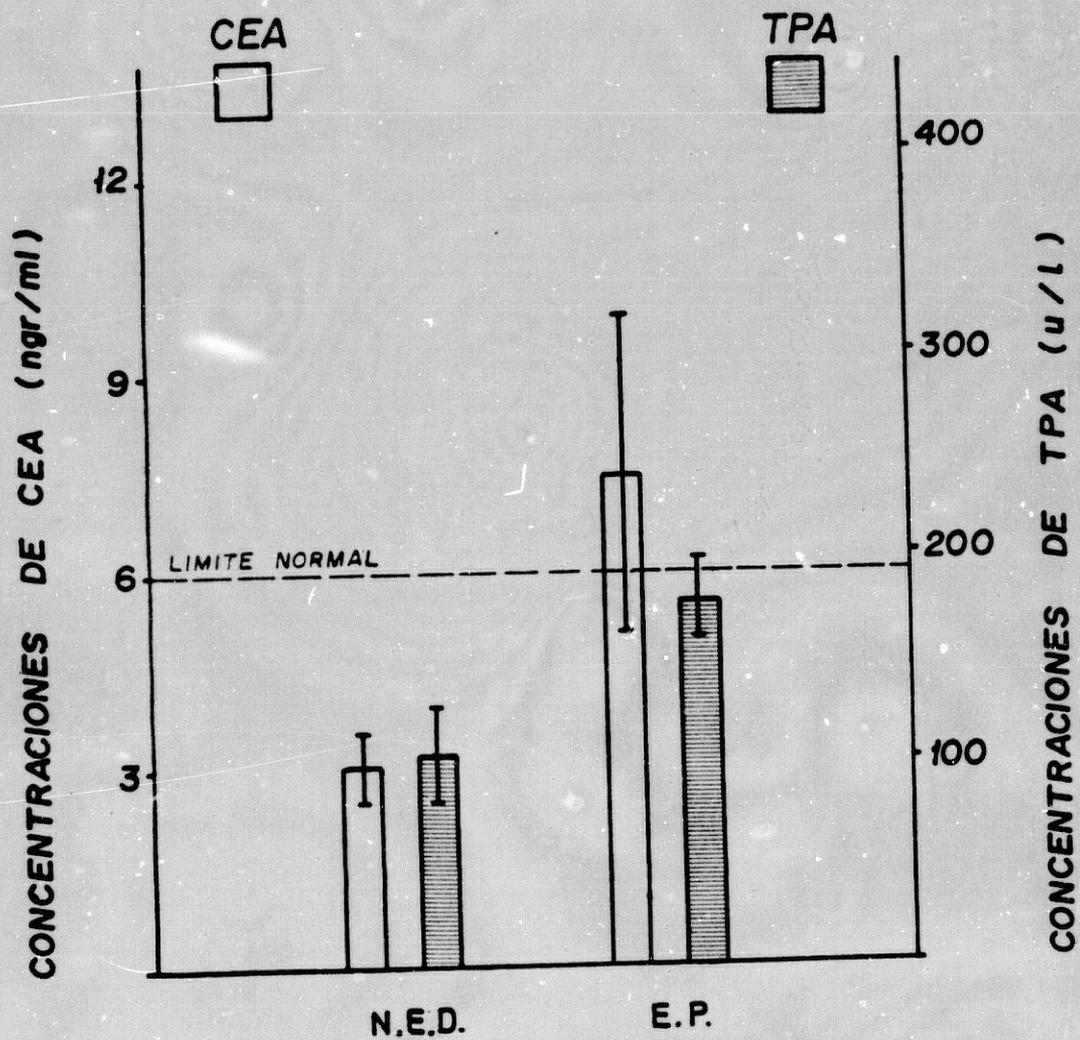


FIG.- 4.43

TABLA IV.22

CEA/ TPA y otros tipos de cáncer.

Comparación estadística de los subgrupos NED y EP

GRUPO	Nº CASOS	t	CEA p	t	TPA p
Ca. Ginecológico	27	1,42	N.S.	1,16	N.S.
Ca. Ovario	18	1,78	N.S.	3,40	<0,01
E. Hodgkin	29	0,94	N.S.	2,15	<0,05
Linfomas no Hodgkin	15	1,85	N.S.	1,16	N.S.
T. Cerebrales	37	0,04	N.S.	1,50	N.S.
Ca. Genitourinario	26	1,37	N.S.	2,59	<0,02
Ca. Pulmón	20	2,77	<0,02	3,59	<0,01
Otros	55	2,90	<0,01	2,46	<0,02

TABLA IV-23

CEA/TPA y otros tipos de cáncer. Coeficientes de Sensibilidad, Especificidad y Precisión

GRUPO	CEA			TPA			CEA y/o TPA		
	S	E	P	S	E	P	S	E	P
Ca. ginecológico y de ovario	46%	91%	71%	54%	94%	72%	70%	91%	81%
Linfomas	38%	96%	68%	46%	83%	65%	69%	83%	78%
T. Cerebrales	19%	81%	50%	29%	88%	59%	43%	75%	59%
Ca. genitourinario	14%	94%	54%	38%	94%	66%	38%	89%	64%
Ca. Pulmón	75%	88%	82%	67%	100%	84%	83%	88%	86%

MARCADORES TUMORALES Y CANCER GINECOLOGICO y de OVARIO

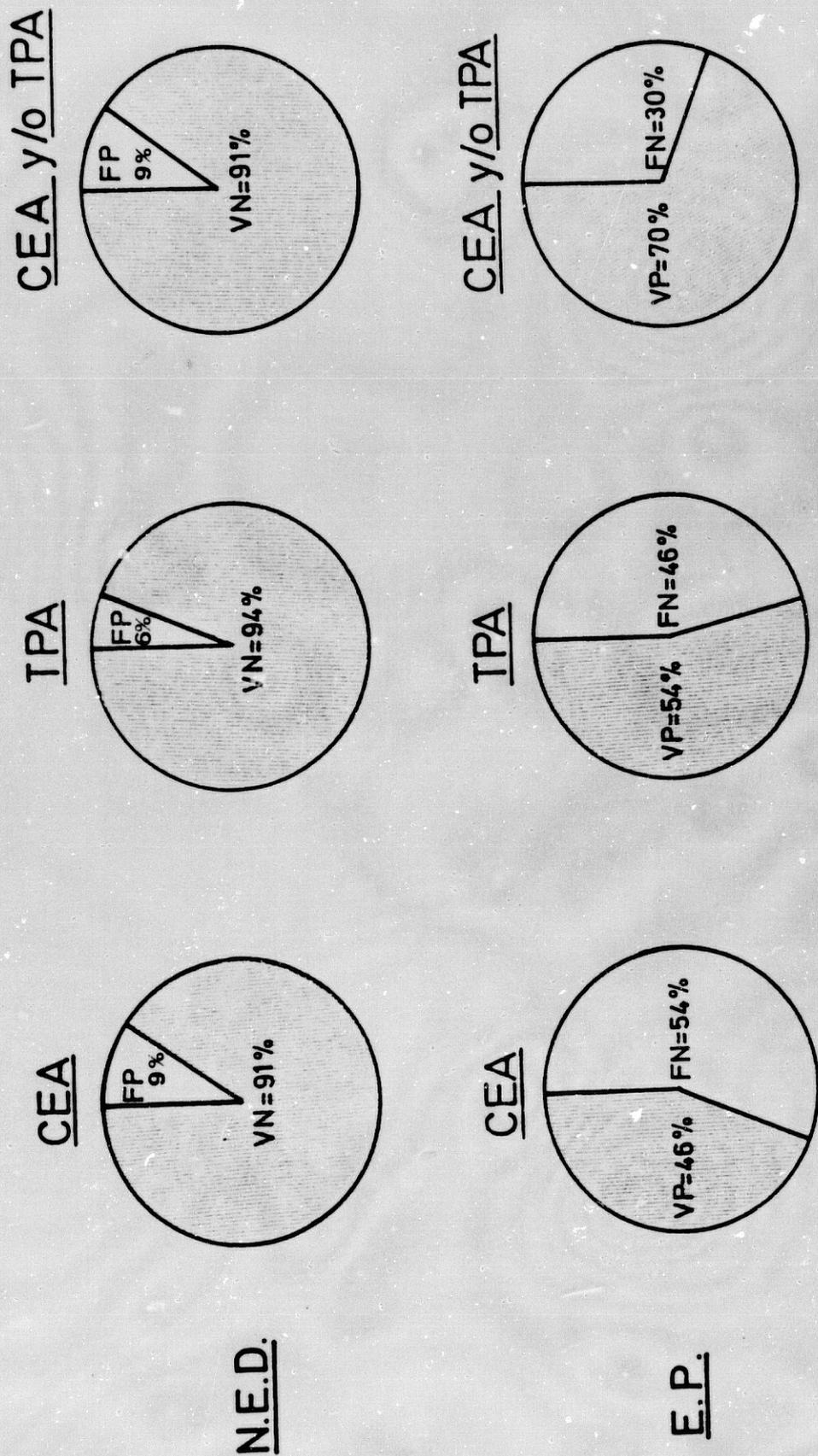


FIG. - 4. 44

MARCADORES TUMORALES y CANCER GINECOLOGICO y de OVARIO

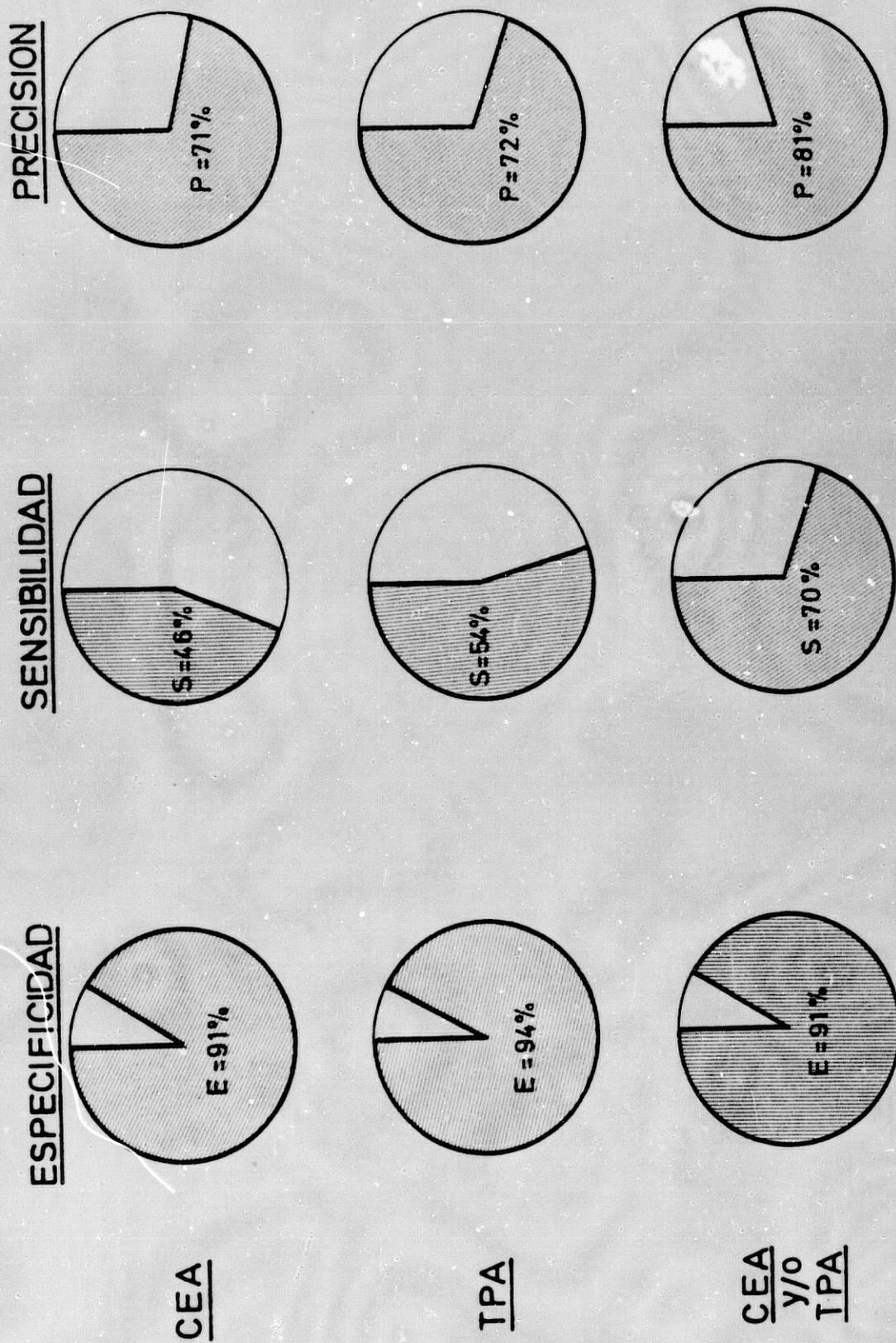
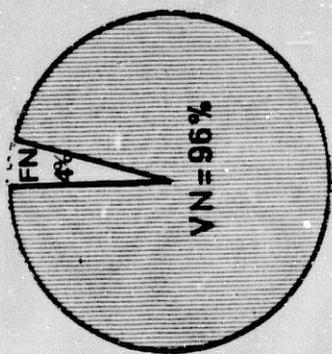


FIG.- 4. 45

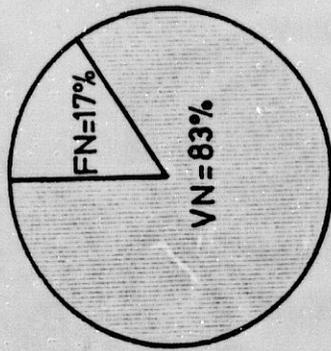
MARCADORES TUMORALES Y LINFOMAS

CEA

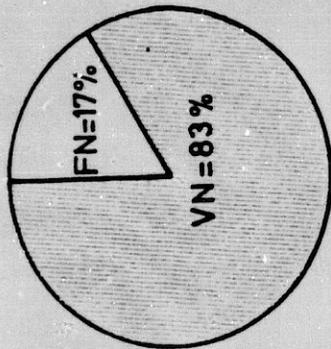


N.E.D.

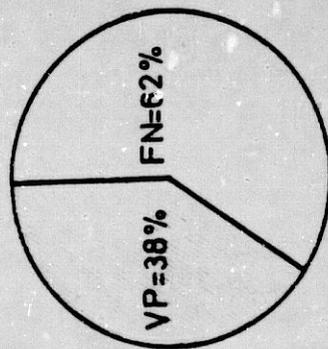
CEA y/o TPA



TPA

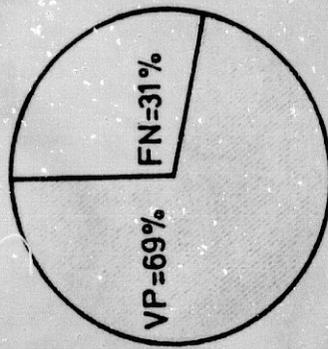


CEA



E.P.

CEA y/o TPA



TPA

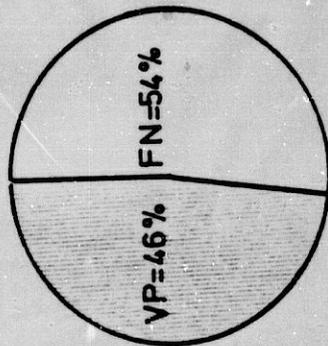


FIG. - 4. 46

MARCADORES TUMORALES y LINFOMAS

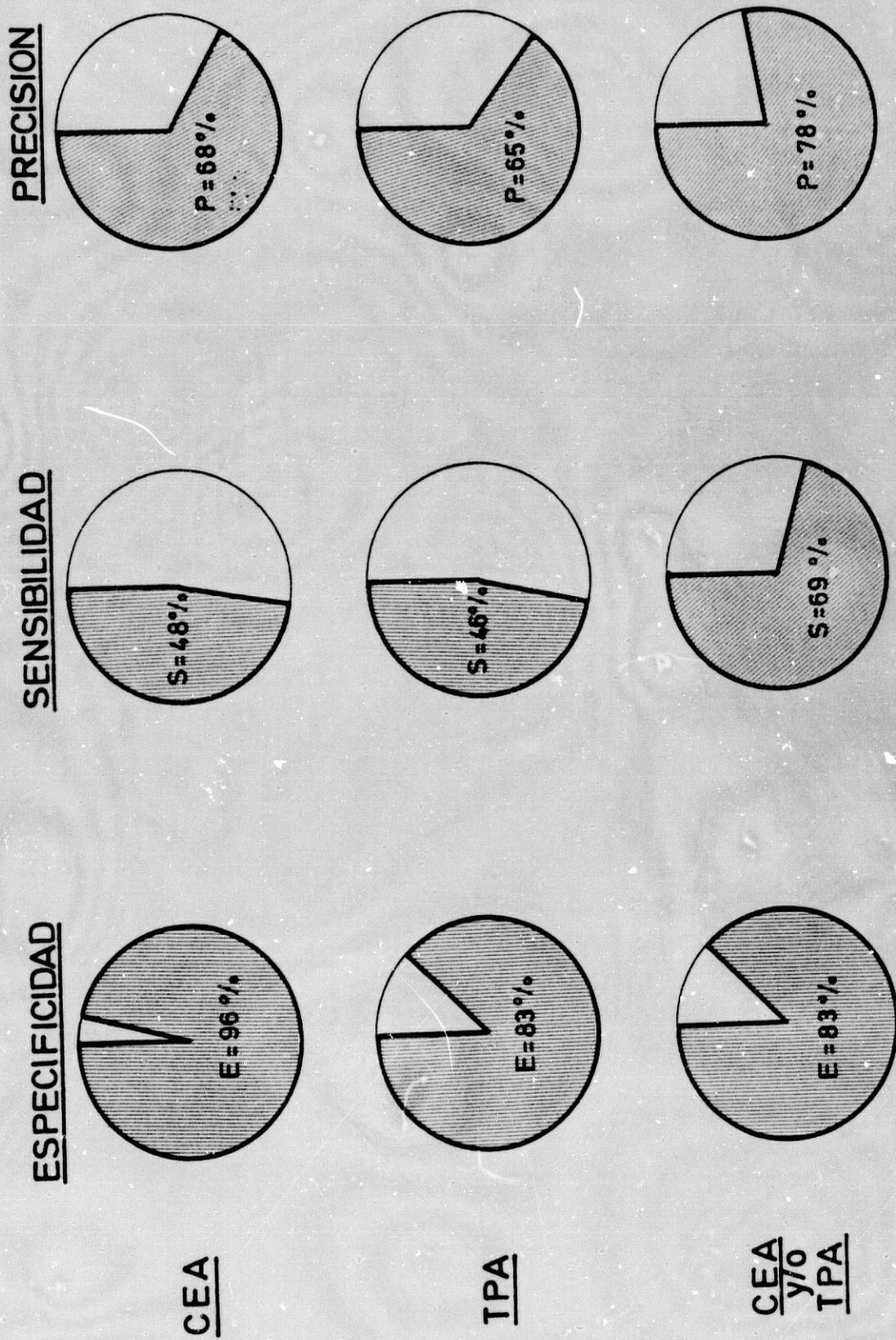
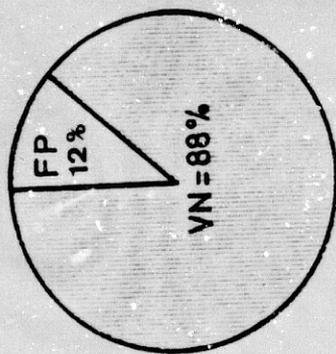


FIG. - 4. 47

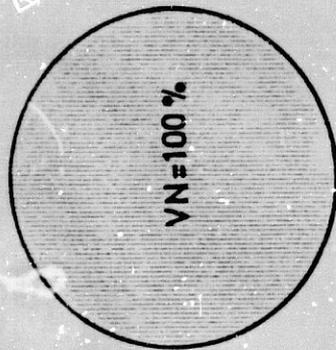
MARCADORES TUMORALES Y CANCER de PULMON

CEA

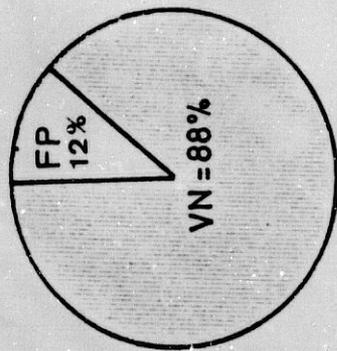


N.E.D.

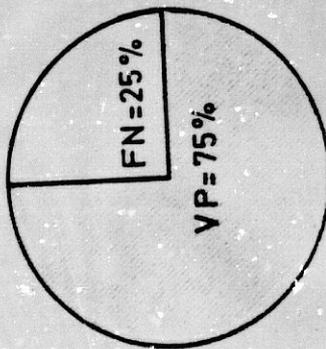
TPA



CEA y/o TPA

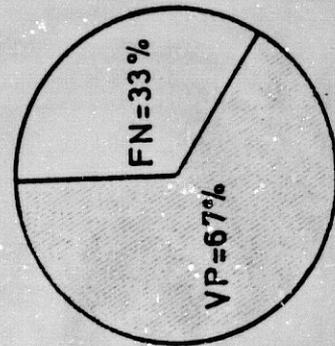


CEA



E.P.

TPA



CEA y/o TPA

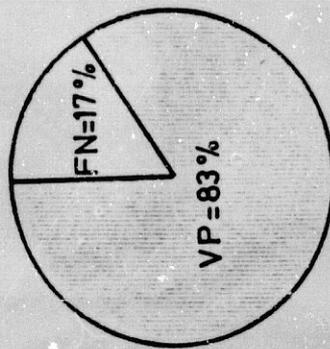


FIG. - 4.48

MARCADORES TUMORALES y CANCER de PULMON

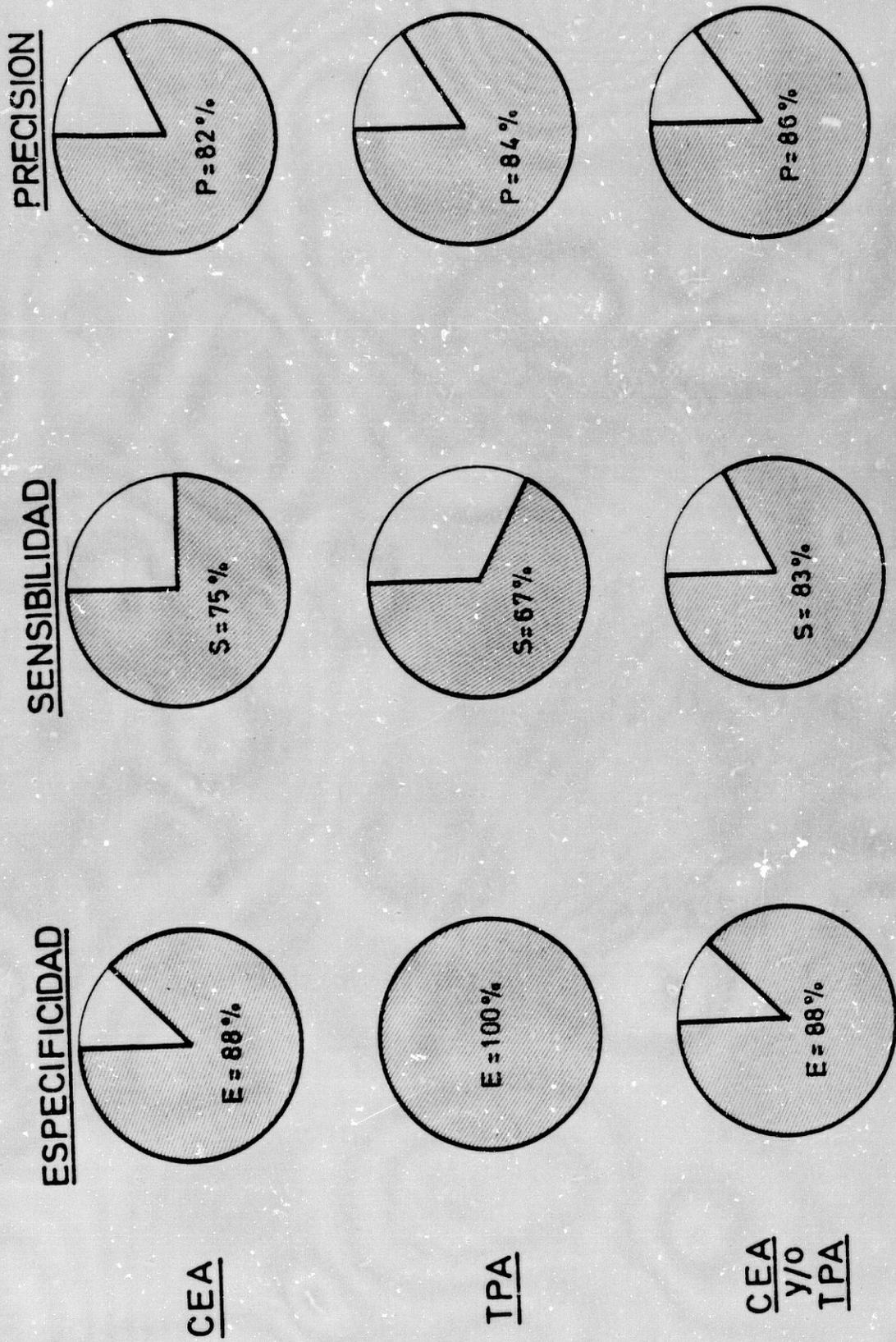


FIG.- 4.49

V. CONCLUSIONES

## 5. CONCLUSIONES

El análisis de los resultados obtenidos en el presente trabajo y su comparación con los encontrados en la literatura ha hecho posible el establecimiento entre otras, - de las siguientes conclusiones:

1. En pacientes tratadas de cáncer mamario el periodo de tiempo comprendido entre el acto terapéutico inicial y la aparición de la primera recidiva, constituye un parámetro de cinética tumoral de enorme importancia. Su utilización inteligente asociada a la hipótesis de que durante el mismo, el crecimiento de los depósitos metastásicos subclínicos de carcinoma obedece a una ley exponencial creciente modificada - permiten:
  - 1.1. Calcular los tiempos teóricos medios de recidiva tumoral para cada uno de los Estadíos clínicos de la Enfermedad.
  - 1.2. Proceder a la estimación, en términos de probabilidad de desarrollo futuro, de los niveles o tasas de recidiva tumoral en los diferentes Estadíos.
  - 1.3. Determinar, teóricamente también, la masa celular tumoral residual al tratamiento inicialmente realizado, cualquiera que sea la localización de ésta -local, regional o distal- respecto del tumor primario.
2. La comparación de los datos teóricos obtenidos con sus equivalentes clínicos (tiempo de aparición real

de las recidivas, fracción de pacientes de cada Estado que hacen metástasis, etc) demuestra que las formulaciones y conceptos teóricos manejados describen, con cierta exactitud, los fenómenos de observación clínica común que caracterizan el curso evolutivo del carcinoma de mama. No es aventurado, por ello, afirmar que alguna de estas hipótesis -Masa Tumoral Residual Teórica, por ejemplo- contribuya a esclarecer, en el futuro determinados aspectos relativos al control terapéutico de las micrometástasis.

3. En la enfermedad neoplásica maligna de la mama, la medida -en condiciones rigurosas y estandarizadas -- de las concentraciones séricas de Antígeno Carcinoembrionario (CEA) y de Antígeno Tisular Polipeptídico (TPA) hace posible:

3.1. Diferenciar con precisión suficiente -en pacientes tratadas- la presencia de tumor distal de las situaciones NED (Supervivencia Libre de Enfermedad).

3.2. Alertar sobre la aparición o no de recidiva y/o metástasis en pacientes sometidas a control evolutivo postoperatorio sistemático.

3.3. Evaluar la respuesta al tratamiento sistémico paliativo de los pacientes afectados de enfermedad metastásica abierta.

3.4. Formular, en este caso, predicciones de pronóstico.

4. En la consecución de los hallazgos anteriores el uso independiente, pero combinado, de ambos antígenos -

eleva de manera sensible el porcentaje de aciertos diagnósticos respecto del obtenido con la sola utilización de uno u otro.

5. Los niveles plasmáticos de CEA y TPA resultan insensibles por el contrario, para:

5.1. Definir con certeza la presencia de tumor -- primario.

5.2. Advertir sobre el riesgo de existencia de Enfermedad Subclínica (en pacientes tratados - en situación NED).

5.3. Predecir, en este último caso, la respuesta al tratamiento citotóxico.

5.4. Prevenir sobre el desarrollo de Recidivas Locales.

6. En cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal y en el grupo misceláneo de tumores estudiado (grupo que incluye cánceres ginecológicos, genito-uritarios, Linfomas, Tumores cerebrales, etc.) es posible igualmente -mediante la dosificación sérica de CEA y/o TPA- distinguir a los pacientes que sobreviven tras el tratamiento sin evidencia de enfermedad de aquellos otros en los que se demuestra la progresión de la misma. La superioridad del TPA sobre el CEA parece, en tales casos clara, toda vez que el espectro de tumores entre cuyos subgrupos NED y EP se advierten diferencias estadísticamente significativas es más amplio para el primer antígeno que para el segundo.

7. Las virtualidades descritas para los Antígenos Carcinoembrionario y Tisular Polipeptídico en patología tumoral mamaria y otros tipos de cáncer justifican, a nuestro juicio, su más frecuente utilización en la clínica oncológica. Cuidadosamente dosificados, los índices de Precisión Diagnóstica, susceptibles de obtención mediante su empleo, en la diferenciación Normal/Anormal se sitúan en torno al 80%, considerando englobadas todas las localizaciones tumorales. Es posible que, en el futuro, el descubrimiento de antígenos tumorales más específicos y una racional combinación de los ensayos de determinación de los mismos eleven esta cifra y cubran alguna de las insuficiencias demostradas. Definir tales combinaciones y mejorar los coeficientes de acierto diagnóstico constituyen, desde nuestro punto de vista, los objetivos inmediatos que deben presidir las investigaciones referentes a la utilidad clínica de los Marcadores Tumorales en Oncología.

VI. BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALEXANDER J.C.; SILVERMAN, N.A.; CHRETIE, P.B. (1976).: Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels.  
JAMA, 253: 1.975 - 1.978.
- 2.- ALLEGRA, J.C.; LIPPMAN, M.E. (1.980).: Estrogen receptor status and the disease free interval in breast cancer. En: Recent results in cancer research Henningren -Linder- Steichele (ed.), Springer-Verlag, - Berlin.
3. ANDERSEN J.A.; MATTHEIM, W.H. (1.983).: Markers and prognostic factors in breast cancer disease  
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 19: 1.699-1.707
- 4.- ANDREN-SANBERG, A. ISACSON, S. (1.977).: Tissue polypeptide antigen in colorectal carcinoma. Proceedings of symposium of the clinical application of carcinoembrionic Antigen Assay.  
Excerpta Medica Int. Congress, No 439: 139-143
- 5.- ARNOLD, D.J.; LESNICK, A.J. (1.979).: Survival following mastectomy for stage III breast cancer.  
Am J. Surg, 137: 363-366.
- 6.- ATTIYEH, F.F.; HUUDS, A.G.; FRAECHIA, A.A. (1.977).: Axillary micrometastases in carcinoma of the breast.  
Surg. Gynecol. Obstet. 144: 839-842

- 7.- BACCHUS, H. (1.977).: Serum Glycoproteins in cancer.  
Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 8: 333-362
  
- 8.- BADGER, A.M.; BUEHLER, R.J.; COOPERBANDS. (1.978).: Immunosuppressive Activit and Tissue Polipeptide Anti gen content of Human Ascitis Fluids.  
Cancer Res. 38: 3.365-3.370
  
- 9.- BANER. T.W.; O'CEALLAIGH, D.; EGGLESTON. J.C. y col - - (1.983).: Prognostic factors in patients with stage I, estrogen - receptor negative carcinoma of the breast. A Clinicopa- tological study.  
Cancer, 52: 1.423-1.431
  
- 10- BANJO, C.; GOLD, P.; FREEMAN, S.O. y col (1.972).: Immunologically active heterossacarides of carcino-em- - bryonic antigen of human digestive system.  
Nature (Lond), 238: 183-185
  
- 11- BAST, R.C.; FLUG, T.L.; STJOHN, E. y col. (1.983).: A radioimmunoassay using a monocla<sup>l</sup> antibody to moni- - tor the course of epithelial ovarian cancer.  
New Eng. J. Med. 309: 53-57
  
- 12- BEAHRs, O.H. (1.984).: Staging of cancer of the breast as a guide to therapy.  
Cancer, 53: 592-594

- 13.- BONADONA, G.; VALAGUSSA, P. (1.984).: Centrifugation of pronostic factors to adjuvant chemotherapy in breast cancer. En: Recent results in cancer research. H.J. Senn (ed). Springer-Verlag, Berlin.
- 14.- BJÖRKLUND, B. (1.956).: Antigenicity of Malignant and Normal Human Tissues by gel Diffusion Technique.  
Int. Arch. Allergy, 8, 179-192
15. BJÖRKLUND, B.; BJÖRKLUND, V. (1.957).: Antigenicity of Pooled Human Malignant and Normal Tissues by Cytoimmunological Technique. Presence of an Insoluble Heat Labile Tumor Antigen.  
Int. Arch. Allergy, 10, 153-184
- 16.- BJÖRKLUND, B.; LUNDBLAD, G.; BJÖRKLUND, V. (1.958).: Antigenicity of Pooled Human Malignant and Normal Tissues by Cytoimmunological Technique II. Nature of Tumor Antigen.  
Int. Arch. Allergy 12, 241-261
- 17.- BJÖRKLUND, B.; PAULSSON, J.E. (1.962).: Studies of Hemagglutination as a Means for Assay of Malignant and Normal Human Tissue Antigens.  
J. Immunol, 89: 759-766
- 18.- BJÖRKLUND, B. (1.971).: Systematic Antigenic change in Human carcinoma Tissue, By Hemagglutination Techniques.  
Int. Arch. Allergy, 36: 191-203

- 19.- BJÖRKLUND, B.; BJÖRKLUND, V.; WIKLUND, B y col (1.973).: A Human Tissue Polypeptide Related to cancer and placenta. Immunological Techniques for Detection of cancer. Björklund B, Bonniers (ed) Stockholm. pp 133-187.
- 20.- BJÖRKLUND, B.; BJÖRKLUND, V.; LUNDSTRÖN, R.y col (1976) Tissue Polipeptide Antigen (TPA) in Human cancer. Defense Response. En: the Reticulo-endothelial System in Health and Disease. Friedman H, Escobar M.R. (ed). Plenum. New York. pp 357-370
- 21.- BJÖRKLUND, B. (1.979),: Tissue Polypeptide Antigen. En: Laboratory testing of cancer. Hautkam H, Högman, A. (ed). Folksam. Stockholm. pp 5-11.
- 22.- BJÖRKLUND, B.; WIKLUND, B.; LUNING, B y col (1.980).: Radioimmunoassay of TPA. A laboratory test in cancer. Tumordiagnostik, 2: 78-84
- 23.- BJÖRKLUND, B. (1.980).: On the nature and clinical use of Tissue Polypeptide Antigen (TPA). Tumor Diagnostik, 1: 9-20
- 24.- BJÖRKLUND, B. (1.981).: Tissue polypeptide antigen. Review and recent progress. En: Critical evaluation of tumor markers; Kleist S, - Brener H. (eds). Basel: Karger pp 73-80

- 25.- BJÖRKLUND, B.; BJÖRKLUND, V. (1.983).:  
Specificity and Basis of the Tissue Polipeptide Antigen  
En: Human Tumors Marker Nieburgs M.E, Birkmayer G.D.,  
Klavins J.V. (ed), Alan R. Liss Inc. New York. pp 41-50.
- 26.- BJÖRKLUND, V.; BJÖRKLUND, B. (1.979).:  
Protides of the Biological Fluids. En: H. Peeters (ed)  
Pergamon Press, Oxford, Vol 27, pp 229.
- 27.- BJÖRKLUND, V.; BJÖRKLUND, B. (1.979).:  
Localization of syntesis of TPA in normal and malignant  
human tissues by immunohistological techniques. En: --  
Protide of the biological fluids. Peeters, H. (ed). -  
Pergamon Press. Oxford, pp 229-232.
- 28.- BJÖRKLUND, V.; BJÖRKLUND, B.; WITTEKIND, C. y col (1982).:  
Immuno-Histochemical localitation of Tissue Polypeptide  
Antigen (CEA) in Breast cancer.  
Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect, A. 90: 471-  
-476.
- 29.- BLOOM H.J.M.; RICHARDSON, M.; HARRIES, B. (1.962).:  
Natural history of untreated breast cancer (1804-1933)  
Comparison of untreated and treated cases according to  
histological grade of malignancy.  
Brit. Med. J., 2: 213-221
- 30.- BLUESTEIN, B.I.; LUDERER, A.A.; HESS Y COL (1.984).:  
Measurement of Ferritin-beasing peripheral mononu- -  
clear blood cells in cancer patients by radioinmuno---  
assay.  
Cancer Res., 44: 4131-4136

- 31.- BRAUM, H.V.; DUTTER, L.E.; ZAESKE, M. (1.982)..:  
Statistical significance of carcinoembryonic antigen -  
in plasma and pleural fluid.  
Surgery, 42: 561-562.
- 32.- BRAUNSTEIN, G.D.; VAITUKAITIS, J.L.; CARBONE, P.P. y -  
col (1.973)..:  
Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by  
neoplasms.  
Ann. Inter. Med., 78: 39-45
- 33.- BURT, R.W.; RATCLIFFE, J.G.; STACK, B.H.R. y col (1978)..:  
Serum biochemical markers in lung cancer.  
Br. J. Cancer, 37: 714-717.
- 34.- BURTIN, P. (1.974)..:  
Membrane antigens of the colonic tumors.  
Cancer, 34: 829-834
- 35.- BUZDAR, A.; SMITH, T.; BLUMENSCHNEIN, G y col (1981)..:  
Adjuvant chemotherapy with FAC for stage II or III --  
breast cancer: 5 years results. En: Adjuvant therapy  
of cancer. Salmon. Jones (ed). Grune Stratton, New York.
- 36.- CHU, T.M.; HOLYOKE, E.D.; MERRIN, C. y col (1.975)..:  
Urinary TPA in cancer patients.  
Folksam Symposium on TPA, Folksam, Stockholm.

- 37.- COOPER, A.G.; BROWN, M.C.; KIRCH, M.E. y col (1974).: Relationship of carcinoembryonic antigen to blood substances A and i: Evidence that the antigen sites are on different molecules.  
J. Immunol., 113: 1246-1251
- 38.- COLIGAN, J.E.; LAUTENSCHLEGER, J.T.; EGAN, M.L. (1972).: Isolation and characterization of carcinoembryonic antigen.  
Immunochemistry, 9: 377-386
- 39.- COLLINS, V.P.; LOEFFLER, R.K.; TIVEY, H. (1.956).: Observations on growth rates of human tumors.  
Am. J. Roentg. 76: 988-1000
- 40.- DARCY, D.A.; TURBERVILLE, C.; JAMES, R. (1.973).: Immunological study of carcinoembryonic antigen (CEA) and related glycoprotein.  
Br. J. Cancer, 28: 147-160
- 41.- DE CARVALHO, S. (1.973).: Detection of neoantigens in the serum of patient with active neoplastic diseases by the absorption-immunodiffusion method.  
Oncology, 27: 193-234
- 42.- DHAR, P.; MOORE, T.; ZAMCHECK, N y col (1.972).: Carcinoembryonic antigen in colonic cancer.  
JAMA, 221: 31-37

- 43.- DI MAGNO, E.P.; LIANG, V.W.G. (1.977).: A prospective evaluation of the pancreatic secretion of carcinoembryonic antigen, enzyme, and bicarbonate - in patient, suspected of having pancreatic cancer. Gastroenterology, 73: 457-462
- 44.- DITTRICH, CH.; BETTEIHEIM, P.; BIEGLAMAYER, N.C. y col (1.981).: Prognostic significance of estrogen receptors. En: -- Diagnosis and Treatment of breast cancer. Lewison. Montagne (ed). Williams Wilkins, Baltimore.
- 45.- DUFFY, M.J.; O'CONNELL, M.; O'SULLIVAN, F. y col (1983).: CEA like material in cytosols from human breast carcinomas. Correlation with biochemical and pathologic parameters. Cancer 51: 121-123
- 46.- EGAN, M.L.; LAUTENSHLEGER, J.T.; COLIGAN, J.E. (1972).: Radioimmune assay of carcinoembryonic antigen. Immunochemistry, 9: 289-299
- 47.- EVERSON, T.C.; COLE, V.H. (1.966).: Spontaneous Regression of cancer. Ed. Saunders. Philadelphia.
- 48.- EWING, H.P.; NEWSOM, B.P.; HARDY, J.D. (1982).: Tumor markers. Year Book Medical Publisher In . Chicago. pp 53-95.

49.- EXPOSITO, J. (1.984).:

Caracterización bioquímica y métodos de estudio de los receptores de estrógeno. Ensayos experimentales y aplicaciones clínicas. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

50.- EYLAR, E.H. (1.965).:

On the biological role of glycoproteins.

J. Theor. Biol. 10: 89-113

51.- FERGUSON, D.J.; MEIER, P.; KARRISON, T. y col (1982).:

Stagens of breasts cancer and survival rates. An assessment based on 50 years of experience with radical mastectomy.

JAMA, 248: 1337-1341

52.- FISHER, B.; SLACK, N.; KATRYCH, D y col (1.975).:

Ten years follow up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy.

Surg. Gynecol. Obstet. 140: 528-534

53.- FISHER, B.; MONTAGNE, E.D. (1.977).:

Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective clinical trial.

Cancer, 39: 2823-2834

55.- FISHER, B.; BAUER, N.; WICKERHAM, L y col (1983).:

Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update.

Cancer, 52: 1551-1557

- 56.- FISHER, B.; REDMOND, D.; WICKERHAM, L y col (1983).: Relation of estrogen and / or progesterone receptors -- content of breast cancer to patient outcome following adjuvant chemotherapy.  
Breat cancer Res. Treat. 3: 355-364
- 57.- FISHER, B. (1.984).: The clinical scientific basis of adjuvant chemotherapy in breast cancer. En: Recent results in cancer research H.J. Senn (ed). Springe-Verlag. Berlín.
- 58.- FISHER, E.R.; PALEKAR, A.S.; REDMOND, C y col (1978).: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol nº 4). V. Significance of axillary nodal micro and macro metastases.  
Cancer, 42: 2032-2038
- 59.- FISHER, E.R.; REDMOND, C.; FISHER, B. (1980).: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol nº 4) VI. Discriminants for - five years treatment failure.  
Cancer, 46: 908-918
- 60.- FRACCHIA, A.A.; EVANS, J.F.; EISENBERG, B.L. y col - - (1.980).: Stage III carcinoma of the breast.  
Ann. Surg. 192: 705-710
- 61.- FRACCHIA, A.A.; ROSEN, P.P.; ASHIKARI, R. (1.980).: Primary carcinoma of the breast without axillary lymph node metastases.  
Surg. Gynecol. Obstet. 151: 375-378

- 62.- GENTICI, C.; SANFILIPPO, O.; SILVESTRINI, R. (1981).: Cell proliferation and its relationship to clinical -- features and relapse in breast cancer. Cancer, 48: 974-979
- 63.- GEST, J.; BRUNET, M.; TUBIANA, M. y col (1982).: Prognostic significance of axillary micro and macrometastases in breast cancer. Preliminary results. Int. J. Breast Mammary Pathol. Senologia, 1: 49-52
- 64.- GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. (1965).: Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. J. Exp. Med. 122: 467-470
- 65.: GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. (1965).: Demonstration of tumor-specific antigens in human colon carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. J. Exp. Med. 122: 467-481
- 66.- GOLD, P. (1967).: Circulating antibodies against carcinoembryonic antigen of human digestive system. Cancer, 20: 1663-1667
- 67.- GOLD, P.; KRUPPEY, J.; ANSARI, H. (1970).: Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell surface. J. Natl. Cancer Inst. 45: 219-222

68.- GOLD, J.M.; GOLD, P. (1973).: The blood group A-like site on the carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 33: 2821-2824

69.- GREENSTEIN, J.P. (1954).: Biochemistry of cancer 2nd. ed. Academic Press. New York.

70.- GRISWOLD, D.P.; SCHABEL, F.M.; CORBETT, T.H. y col - - (1981).: Concepts for controlling drug-resistant tumor cells. - En: Design of Models for Testing Cancer Therapeutic - Agents. Fidler-White (ed.). Van Nostrand Reinhold, New York.

71.- GRISWOLD, D.P.; LASTER, W.R.; TRADER, M.W. y col (1984) The preclinical scientific basis for adjuvant chemotherapy in breast cancer. En: Recent results in cancer research. H.J. Senn (ed). Springer Verlag, Berlín.

72.- HAAGENSEN, C.D. (1.971).: Diseases of the breast, W.B. Saunders (ed) Philadelphia. pp. 617-668.

73.- HAAGENSEN, D.E.; KISTER, S.J.; VANDEVOORDE, J.P. y col (1978).: Evoluion of carcinoembryonic antigen as a plasma -- monitor for human breast carcinoma. Cancer, 42: 1512-1519

74.- HANDLEY, W.S. (1.909).: The Natural cure of cancer. Br. Med. J. 1: 582

75.- HANSEN, H.J.; LANCE, K.P.; KRUPPEY, J. (1971).: Demostration of an ion sensitive site on carcinoembrio nic antigen using zirconylphosphate gel. Clin. Res., 19: 143 (abstract).

76.- HANSEN, H.J.; SNYDER, J.J.; MILLER, E y col (1974).: Carcinoembrionic antigen (CEA) assay. A laboratory --- adjunct in the diagnosis and management of cancer. Hum. Pathol. 5: 139-142

77.- HART, I.R.; FIDLER, I.J. (1982).: The implications of tumor heterogeneity for studies on the biology and therapy of cancer metastases. Bioclin. Biophys. Acta, 651: 37-41

78.- HEBERMAN, R.B.; McINTIRE, K.R. (1969).: Immunodiagnosis of cancer Marcel Dekker ed. New York

79.- HENDERSON, C.; CANELLOS, P. (1980).: Cancer of the breast the past decade. First of two - - parts. N. Engl. J. Med. 302: 17-30

80.- HENSER, L.; SPRATT, J.; FOLK, H y col (1979).: Growth rates of primary breast cancer. Cancer, 43: 1888-1894

- 81.- HERNANDEZ, A.; FERRANDO, J.; SALABERT, M.T y col - -  
(1979).:   
Valor del antígeno carcinoembrionario en el diagnós-  
tico del cáncer.  
Re. Clin. Esp. 152: 291-294
- 82.- HERRERA, M.A.; CHU , T.; HOLYOKE, E.D. y col (1977).:   
Carcinoembryonic antigen as a pronostic monotoring test  
in clinically resection of colorectal carcinoma.  
Ann. Surg. 183: 5-12
- 83.- HINE, K.R.; DYKES, P.W. (1984).:   
Serum CEA testing in the postoperative surveillance of  
colo-rectal carcinoma.  
Br. J. cancer, 49: 689-693
- 84.- HOGANRYAN, A.; FENNELLY, J.J. JONES, M. y col (1980).:   
Serum sialic acid and CEA concentrations in human - -  
breast cancer.  
Br. J. cancer, 41: 587-592
- 85.- HOLYOKE, D.; REYNOSO, G.; CHU, T. (1972).:   
Carcinoembryonic antigen (CEA) in patient with carcino  
ma of the digestive tract.  
Ann. Surg. 176: 559-562
- 86.- HORIE, Y.; GOMYODA, M.; KISHIMOTO, Y. y col (1984).:   
Plasma carcinoembryonic antigen and acinar cell carci-  
noma of the pancreas.  
Cancer, 53: 1137-1142

- 87.- HORTOBAGYI, G.N.; LIBSHITZ, H.I.; SEABOLD, J.E. (1984)  
Osseous Metastases of Breast Cancer. Clinical. Biochemical, Radiographic and Scintigraphic evaluation of -  
Response to therapy.  
Cancer, 53: 577-582
- 88.- ISACSON, S. (1977).:  
Preoperative values of serum TPA in patients with cancer of the colon-rectum, related to the degree of differentiation. Proceedings of symposium on Tumor Markers Stockholm. Sweden.
- 89.- ISACSON, S.; ANDREN-SANDBERG, A. (1977).:  
Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and cytology in cancer of urinary bladder En: Clinical Application of -  
Carcinoembryonic Antigen Assay, Krebs BP, Lalanne CM -  
Schneider M. (eds).  
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford pp. 374-377.
- 90.- JALANKO, H.; KUUSELA, P.; ROBERTS, P. y col (1984).:  
Comparison of a new tumor marker, CEA 19-9, with  $\alpha$ -fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases.  
J. Clin. Pathol, 37: 218-222
- 91.- KHOO, S.K.; WHITAKER, S.; JONES, I. y col (1979).:  
Predictive value of serial carcinoembryonic antigen levels in long-term follow up of ovarian cancer  
Cancer. 43: 2471-2478

- 92.- KJELLGREN, K. (1979).: The prognostic significance of consecutive determinations of serum tissue polypeptide antigen (TPA) in human breast cancer. En: carcinoembryonic Proteins, Vol. II. F.G. Lehmanned Biomedical. Press. North-Holland. - pp 607-610.
- 93.- KJORSTAD, K.E.; ORJASETER, H. (1977).: Studies on carcinoembryonic antigen level in patients with adenocarcinoma of the uterus. Cancer, 40: 2953-2956
- 94.- KUMAR, S.; COSTELLO, C.B.; GLASMAN, R.W. y col (1981).: The clinical significance of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in the urine of bladder cancer patients. British Journal of Urology, 53: 578-581
- 95.- KUPCHIK, H.C.; ZAMCHECK, N.; SARAVIS, C.A. (1973).: Immunochemical studies of carcinoembryonic antigens: Methodologic considerations and some clinical implications. J. Natl. Cancer. Inst. 51: 1741-1749
- 96.- KURPEY, J.; GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. (1967).: Purification and characterization of carcinoembryonic antigens of the human digestive system. Nature, 215: 67-68
- 97.- KURPEY, J.; GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. (1968).: Physicochemical studies of the carcinoembryonic antigens of the human digestive tract. J. Exp. Med. 128: 387-398

- 98.- LEVITT, S.K. (1983).: Pattern of failure in breast cancer. Cancer Treat. Symp. , 2: 123-129
- 99.- LIANG, V.W.G. (1981).: Antígenos oncofetales en el aparato digestivo humano: Conocimientos actuales y aplicaciones clínicas. En: -- Avances en enfermedades digestivas. II. Berk J.C. (ed), Spaxs, S.A. Barcelona pp 105-117
- 100.- LUNDSTRÖN, R.; BJÖRKLUND, B.; EKLUND, G. (1973).: A Tissue-Derived Polypeptide Antigen: Its Relation to Cancer and Its Temporary Occurrence in Certain Infections Disease. En: Immunological Techniques for detection of cancer. Björklund B. (ed) Bonniers, Stockholm, pp 243-247.
- 101.- LUNING, B.; WIKLUND, B.; REDELIUS, P y col (1980).: Biochemical properties of tissue polypeptide antigen. Biochemin. Biophys. Acta. 624: 90-101.
- 102.- LUSTED, L.B. (1978).: General problems in medical decision making with comments on ROC analysis. Semin. Nucl. Med. 8: 299-306
- 103.- LÜTHGENS, M.; VON JÜRGENSONN, H. (1979).: TPA-RIA in clinical cancer diagnostic. In protides of the Biological Fluids, Peeters H. (ed), Pergamon Press, Oxford, pp 263-266.

- 104.- LÜTHGENS, M.; SCHLEGEL, G. (1980).:  
CEA+TPA in clinical tumor diagnostics with special -  
reference to breast cancer.  
Tumor Diagnostik, 1: 63-77
- 105.- LUTHGENS, M.; SCHLEGEL, G. (1981).:  
Verlanfskontrolle mit Tissue Polypeptide Antigen und  
Carcinoembryonalen, Antigen in der Radioonkologischen  
Nachsorge und Therapie.  
Tumor Diagnostik, 4 (5): 179-188
- 106.- LÜTHGENS, M.; SCHLEGEL, G. (1982).:  
Tissue Polypeptide Antigen und Carcinoembryonales An-  
tigen in der Verlangns-kontrolle van Tumor-patienten -  
Zytostatische Chemoterapie.  
Tumor Diagnostik, 3: 120-126
- 107.- MACH, J.P.; PUSZTASZERI, G. (1972).:  
Demostration of a partial identity between CEA and a  
normal glycoprotein.  
Immunochemistry, 9: 1031-1033
- 108.- MACH, J.P.; SINGH, K.; PERRINJAQUET, J. y col (1975).  
Relationship between carcinoembryonic antigen and - -  
blood group antigens A, B and Lewis,  
Ann. N. J. Acad. Sci. 259: 389-403
- 109.- MACUS, D.M.; ZINBERG, N. (1975).:  
Measurement of serum ferritin by radioinmunoassay: Re-  
sults of normal individuals and patients with breast  
cancer.  
J. Natl. Cancer Inst. 55: 791-795

- 110.- MANSOUR, E.G.; HASTERT, M.; PARK, C.H. y col (1983).: Tissue and Plasma carcinoembryonic antigen in Early Breast cancer. A prognostic factor. Cancer, 51: 1243-1248
- 111.- MARTIN, E.W.; JAMES, K.K.; HURTUBISE, P.E. y col (1977).: The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second look procedures. Cancer, 39: 440-446
- 112.- MATTSSON, W.; BORGSTROM, S. (1976).: Tissue polypeptide antigen as a guide in antineoplastic treatment of advanced mammary carcinoma. Proceedings of the third International Symposium on Detection and Prevention of Cancer. New York pp 579-585
- 113.- MAYNEORD, W.V. (1932).: On a law of growth of Jensen's rat sarcoma. Am. J. Cancer. 16: 841-846
- 114.- MCGUIRE, W.L.; OSBORNE, C.K.; KNIGHT, W.A. y col (1981).: Estrogen and Progesterone Receptors in human Breast cancer. En: Diagnosis and Treatment of breast cancer Lewison-Montagne (ed) Williams Wilkins, Baltimore.
- 115.- MENENDEZ-BOTET, C.J. DETTGEN, H.F.; PINSKY, C.M. y col (1978).: A preliminary evaluation of Tissue Polypeptide Antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasm. Clin. Chem. 24: 868-872

- 116.- MEYER, J.S.; FRIEDMAN, E.; McCRATE, M.M. y col (1983)  
Prediction of early course of Breast carcinoma by thy  
midine labeling.  
Cancer, 51: 1879-1886
- 117.- MINTON, J.P.; HOEHN, J.L.; GERBER, D.M. y col (1985).:  
Results of a 400-Patients carcinoembryonic antigen se  
cond-look colerrectal cancer study.  
Cancer, 55: 1284-1290
- 118.- MOON, T.H. (1981).:  
The development of a natural history data base for --  
breast cancer. En: Adjuvant therapy of cancer. Salmon-  
Jones (ed). Grune-Stratton. New Yord.
- 119.- MOSHAKIS, V.; ORMEROD, M.G.; WESTWOOD, J.H. y col --  
(1982).:  
The site of Binding of Anti-CEA Antibodies to Tumor  
CEA in vivo: An Immunocytochemical ant Autoradiogra--  
phic Approach.  
Br. J. Cancer, 46: 18-21
- 120.- MROSS, K.; MROSS, B.; WOLFRUM, D.I. y col (1983).:  
Determinations of TPA levels in Breast cancer and con  
trol.  
Klin. Wochenschr. 61: 461-468
- 121.- MYERS, R.E.; SUTHERLAND, D.J.A.; HEAKIN, J.N. y col  
(1979).:  
Pronostic value of postoperative blood levels of car-  
cinoembryonic antigen in breast cancer.  
Recent Results cancer Res. 67: 28-32

- 122.- NEMOTO , T.; CONSTANTINE, R.; CHU, T.M. (1979).: Human tissue polypeptide antigen in breast cancer. J. Natl. Cancer. Inst. 63: 1347-1350
- 123.- NICOLSON, G.L. (1972).: Topography of membrane concanavalin A sites modified by proteolysis. Nature (New Biol). 239: 193-197
- 124.- NORGAARD-PEDERSEN, B.; GAEDE, P. (1975).: Immuno-electrophoretic quantitation of maternal serum human placental lactogen hormone and alpha-fetoprotein in same electrophoretic run. Scand. J. Immunol. 4: 19-24
- 125.- OEHR, P.; DERIGS, G.; ALTHANN, R. (1981).: Evaluation and characterization of tumor-associated antigens by conversion of inverse distribution function values into specificity-sensitivity diagrams. Tumor Diagnostik, 6: 283-290
- 126.- OKABE, T.; YAMAGUCHI, N.; OHSAWA, N. (1983).: Establishment and characterization of a carcinoembryonic antigen (CEA) producing cell line from a human carcinoma of the exocrine pancreas. Cancer, 51: 662-668
- 127.- PADILLA, O. (1983).: Sobre la seguridad diagnóstica de las pruebas de función y morfología hepática basadas en el empleo de radioisótopos. Contribución de las curvas R.O.C. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

- 128.- POSADA, A.; TORRES, M.; RUIZ DE ALMODOVAR, M. y col (1983).:  
Marcadores tumorales en Oncología. Screening y evolución de pacientes neoplásicos. Ponencia. IX Congreso Nacional de Medicina Nuclear. Tenerife pp 93-100.
- 129.- PRITCHARD, D.G.; TODD, C.W. (1978).:  
The chemistry of carcinoembryonic antigen. In: Immunodiagnosis. Meberman RB, McIntire, KR. (ed). Marcel - Dekker. Inc. New York.
- 130.- PUENTES, C.; RUIZ DE ALMODOVAR, M.; OLEA, N y col -- (1984).:  
Tiroglobulina y cáncer de tiroides (VIII). Detección postoperatoria de enfermedad tumoral clínica y clínicamente oculta.  
Radiología, 26: 455-460
- 131.- QUAYLE, J.B. (1982).:  
Ability of CEA blood levels to reflect tumours burden a study in a human xenograft model.  
Br. J. Cancer. 46: 220-227
- 132.- QUAYLE, J.B. (1982).:  
Tumor lysis as a factor affecting blood levels of CEA.  
Br. J. Cancer. 46: 213-219
- 133.- REDELIUS, P.; LUNING, B.; BJÖRKLUND, B. (1980).:  
Chemical studies of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) II. Partial Amino Acid Sequences of Cyanogen Bromide Fragments of TPA subunit.  
Acta Chem. Scand. B.34: 265-273

134.- ROHDENBURG, G.L. (1918).:

Fluctuations in the growth energy of Malignan Tumours in man, with especial reference to spontaneous recession  
J. Cancer. Res. 3: 193-225

134(bis).- ROLF SMITH, S.; HOWELE, A; MINAWA, A y col (1982).:

The clinical value of immunohistochemically demonstrable CEA in breast cancer: a possible method of selecting patients for adjuvant chemotherapy.  
Brit. J. Cancer. 46: 757-764

135.- ROSEN, P.P.; FRACCHIA, A.A.; KINNE, D.W. y col (1981)

Axillary micro and macrometastases in breast cancer. -  
Prognostic significance of tumor size.  
Ann. Surg. 194: 585-591

136.- ROSENTHAL, K.L.; TOMPKINS, W.A.; RAWLS, W.E. (1980).:

Factors affecting the expression of carcinoembryonic antigens of cultured human colon carcinoma cells.  
Cancer Res. 40: 4744-4748

137.- ROUGIER, P.H.; CALMETTES, C.; LAPLANCHE, A y col - -  
(1983).:

The values of calcitonin and carcinoembryonic antigen in the treatment and management of nonfamilial medullary thyroid carcinoma.  
Cancer, 51: 855-862

138.- RUBENS, R.A.; ARMITAGE, P.; WINTER, P.J. y col (1977)

Pronosis in inoperable stage III carcinoma of the breast.  
Eur. J. Cancer. 13: 805-811

- 139.- RUIZ DE ALMODOVAR, M.; OLEA, N.; PUENTES, C. y col (1982).:  
Tiroglobulina y cáncer de tiroides (IV). Radioterapia metabólica y acción biológica de la radiación.  
Rev. Esp. Med. Nuclear. 1: 15-22
- 140.- SAEZ, S.; CHEIX, F.; ASSELAIN, B. (1983).:  
Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer.  
Breast cancer Res. Treat. 3: 345-354
- 141.- SANDLER, R.S.; FREUND, D.A.; HERBST, C.A. y col (1984)  
Cost effectiveness of postoperative carcinoembryonic antigen monitoring in colorectal cancer.  
Cancer, 53: 193-198
- 142.- SCHABEL, F.M.; SIMPSON-HERREN, L. (1978).:  
Some variables in experimental tumor systems with com -  
plicate interpretation of data from in vivo kinetic -  
and pharmacologic studies with anticancer drugs En: -  
Fundamentals in cancer chemotherapy.  
Schabel F.M. (ed) Karger-Basel.
- 143.- SCHELEGEL, G.; LÜTHGENS, M.; EKLUND, G y col (1981)  
Correlation between activity in breast cancer and -  
CEA, TPA and eighteen common laboratory procedures -  
and the improvement by the combined use of CEA and -  
TPA.  
Tumor Diagnostik, 1: 6-11

- 144.- SHARMA, H.P.; GREGG, J.A.; LOEWENTIN, M.S. y col (1976).:  
Carcinoembryonic antigen (CEA) activity in pancreatic juice of patients with pancreatic carcinoma and pancreatitis.  
Cancer, 38: 2457-2461
- 145.- SIMMONS, A.D.; PERLMANN, P. (1973).:  
Carcinoembryonic antigen and blood group substances.  
Cancer. Res. 33: 312-322
- 146.- SHUSTER, J.; LIVINGSTONE, A.; BANJOC y col (1974).:  
Immunologic diagnosis of human cancers.  
Am. J. Clin. Pathol. 62: 243-257
- 147.- SKIPPER, H.E. (1971).!  
Kinetics of mamary tumor cell growth and implications for therapy.  
Cancer, 28: 1479-1499
- 148.- SKIPPER, H.E.; SCHABEL, F.M. (1973)  
Cuantitative and cytokinetic studies in experimental tumor models. En: Cancer Medicine. Holland-Frei (ed) Lea Febiger. Philadelphia.
- 149.- SKRYTEN, A.; UNSGAARD, B.; BJÖRKLUND, I y col (1981)  
Serum TPA related to activity in a wide spectrum of - cancer conditions.  
Tumor Diagnostik, 3: 117-120

- 150.- SOROKIN, J.J.; SUGARBAKER, P.H.; ZAMCHECK, N. y col (1974).: Serial carcinoembryonic antigen assay. Use in detection of cancer recurrence. J. Am. Med. Ass. 228: 49-55
- 151.- SPEER, J.F.; PETROSKY, V.E.; RETSKYM, W. y col (1984) A stochastic numerical model of Breast cancer growth that simulates clinical data. Cancer Res. 44: 4124-4130
- 152.- STAAB, H.J.; ANDERER, F.A.; BRÜMMENDORF, R. y col - (1982).: Pronostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging: II stomach cancer. Br. J. Cancer, 45: 718-727
- 153.- STAAB, H.J.; ANDERER, F.A. (1982).: Growth of the human colonic adenocarcinoma and development of serum CEA in athimic mice. I: strict correlation of tumour size and mass with serum CEA concentration during logarithmic growth. Br. J. Cancer. 46: 841-847
- 154.- STAAB, H.J.; ANDERER, F.A.; HORNJUNG, A. y col (1982) Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. Br. J. Cancer. 46: 773-781

- 155.- STEWARD, A.M.; NIXON, D.; ZAMCHECK, y col (1974).: Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients: -- serum level and disease progress. Cancer, 35: 1095-1100.
- 156.- SYLVAN, S. (1979).: TPA in Acute Hepatitis. En: Laboratory testing of cancer, Hantkamp H. and Högman A, (ed). Folksan, Stockholm. pp 35-36.
- 157.- TATE, H. (1982).: Plasma CEA in the post-surgical monitoring of colorectal carcinoma. Br. J. Cancer, 46: 323-330
- 158.- TERRY, W.D. (1974).: Carcinoembryonic antigen: Characterization and clinical applications. Transplant Rev. 20: 100-110
- 159.- THOMSON, D.M.; KRUPPEY, J.; FREEDMAN, S.D y col (1969) The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 64: 161-167
- 160.- TUBIANA, M.; CHAUVEL, P.; RENAUD, A y col (1975).: Vitesse de croissance et histoire nature du cancer du sein. Bull. du cancer, 62: 341-358

- 161.- TUBIANA, M. (1982).:  
Cell kinetics and radiation oncology.  
Int. J. Radiation. Oncology Biol Phys, 8: 1471-1489
- 162.- VALERIOTTE, F.; VIETTI, T. (1977).:  
Celular kinetics and conceptual basis of chemothera--  
py. En: clinical Pediatric Oncology. Sutton-Vietti-Fe  
rubach (ed). C.V. Macby Company. St. Louis.
- 163.- VERONESI, U.; SACOZZI, R.; DELVECCHIO, H. y col - -  
(1981).:  
Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axi  
llary serection and radiotherapy in patients with -  
small cancer of the breast.  
N. Engl. J. Med. 305: 6-11
- 164.- VINCENT, R.G.; CHU, T.M.; LANE, W.W. (1979).:  
The value of carcinoembryonic antigen in patiens with  
carcinoma of the lung.  
Cancer, 44: 685-691
- 165.- WHAREN, B.; LIDBRINK, E.; WALLGREN, A. y col (1978).:  
Carcinoembryonic antigen and other tumor markers in  
tissue and serum or plasma of patients with primary -  
mammary carcinoma.  
Cancer, 42: 1870-1878
- 166.- WEIGAND, R.A.; ISENBERG, W.M.; RUSSO, V.y col (1982)  
Blood vessel invasion and axillary limph node invol-  
vement as prognostic indicators for human breast can-  
cer.  
Cancer. 50: 962

167.- WIKLUND, B.; LÜNING, B.; BJÖRKLUND, B. (1981).:  
Chemical studies of tissue polypeptide antigen (TPA).  
III. On the nature of the Antigenic Determinant (S) -  
of TPA subfraction B<sub>1</sub>.  
Acta Chem. Scand. B35: 325-336

168.- WIKLUND, B.; LÜNING, B. (1982).:  
Further immunochemical studies of tissue polypeptide  
antigen (TPA). In protides of the biological fluids -  
Peeters H. (ed), Pergamon Press, Oxford. pp 143-146.