



THE NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

Guías de práctica de laboratorio clínico Uso de los marcadores tumorales en el cáncer de hígado, de vejiga, cervical y gástrico Capítulos 4 y 5

EDITADO POR

Catharine M. Sturgeon
Eleftherios P. Diamandis

Catharine M. Sturgeon

Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido

Michael J. Duffy

Department of Pathology and Laboratory Medicine, St Vincent's University Hospital and UCD School of Medicine and Medical Science, Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Dublín, Irlanda

Barry R. Hoffman

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, and Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Ontario, Canadá

Rolf Lamerz

Department of Medicine, Klinikum of the University Munich, Grosshadern, Alemania

Herbert A. Fritsche

Department of Laboratory Medicine, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Katja Gaarenstroom

Department of Gynecology, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda

Johannes M.G. Bonfrer

Department of Clinical Chemistry, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Holanda

Thorsten Ecke

Department of Urology, Helios Hospital, Bad Saarow, Alemania

H. Barton Grossman

Department of Urology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

Peter Hayes

Scottish Liver Transplant Unit, Department of Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido

Ralf-Thorsten Hoffmann

Department of Clinical Radiology, LMU-Klinikum-Grosshadern, University of Munich, Alemania

Seth P. Lerner

Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, TX

Florian Lohe

Department of Surgery, LMU-Klinikum-Grosshadern, University of Munich, Alemania

Johanna Louhimo

Department of Clinical Chemistry, Helsinki University Central Hospital, Finlandia

Ihor Sawczuk

Department of Urology, Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ

Kazuhisa Taketa

Clinical Trial Center, Brain Attack Center, Oota Memorial Hospital, Fukuyama, Japón

Este documento ha sido traducido con permiso de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), Washington, DC. La NACB no se hace responsable de la exactitud de la traducción. Los puntos de vista presentados son los de los autores y no necesariamente los de la NACB.

Índice

Capítulo 1. Introducción

Capítulo 2. Marcadores tumorales en cáncer de hígado

Capítulo 3. Marcadores tumorales en cáncer de vejiga

Capítulo 4. Marcadores tumorales en cáncer cervical

Capítulo 5. Marcadores tumorales en cáncer gástrico

Referencias

Agradecimientos

Apéndice

Referencias del apéndice

Capítulo 4

Marcadores tumorales en cáncer de cuello de útero

Antecedentes

El cáncer de cuello de útero es la causa más importante de muerte por cáncer ginecológico en todo el mundo. Las tasas de incidencia informadas en los países en desarrollo son mucho más altas que las de los países desarrollados, en un rango que va de 83,2 por cada 100.000 mujeres en Recife, Brasil, a 3 por cada 100.000 para mujeres no judías en Israel (358) (359). En 2008, el cáncer de cuello de útero se diagnosticó en aproximadamente 11.070 mujeres en los Estados Unidos, con un número estimado de 3.870 muertes (360). La edad media para el cáncer de cuello de útero es de 51 años (358). El cáncer de cuello de útero cursa una progresión lenta desde la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) o adenocarcinoma *in situ* a carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma, respectivamente. La realización del Papanicolau de manera regular a mujeres asintomáticas permite llegar al diagnóstico de lesiones pre-invasivas tratables (361). Sin embargo, en los países desarrollados, la mayoría de los casos de cáncer de cuello de útero se presentan en mujeres que no se han hecho controles de Papanicolau regularmente. En los países en desarrollo, no existe infraestructura para la realización de controles y la mayoría de las mujeres consultan con la enfermedad en un estadio tan avanzado que probablemente ya se haya extendido a la vejiga, al recto, a los nervios pélvicos o a los huesos (358).

El síntoma más común de cáncer de cuello de útero es el sangrado vaginal anormal, inclusive poscoital, intermenstrual y posmenopáusicos. En las mujeres que no son sexualmente activas, sin embargo, el cáncer de cuello de útero es a menudo asintomático hasta estadios relativamente avanzados (358). Los tumores grandes pueden presentarse con secreciones vaginales. En los casos avanzados, puede presentarse dolor pélvico, sensación de presión en el intestino o la vejiga, y ocasional incontinencia urinaria o de deposición intestinal (358).

El *screening* para citología de cuello de útero es el método actual para la detección temprana de lesiones de cuello de útero pre-malignas y cáncer. Se ha demostrado que reduce tanto la incidencia como la mortalidad por esta neoplasia maligna en los países occidentales (361) (362). Entre las técnicas de *screening* se encuentran los extendidos de Papanicolau convencionales o la citología de base líquida, y se han establecido programas de *screening* en varios países. A las mujeres que presentan citología anormal se las deriva para la realización de una colposcopia y biopsia dirigida para realizar un diagnóstico histológico (361). Las lesiones de cuello de útero pre-

malignas se pueden tratar con escisión electro-quirúrgica por asa, conización con bisturí frío, criocirugía, láser de dióxido de carbono o histerectomía (361) (363).

Se acepta generalmente que los tipos de virus de alto riesgo específico del papiloma humano (HPV) están involucrados en una relación causa-consecuencia en la patogénesis del cáncer de cuello de útero. Los siguientes tipos de HPV: HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-56, HPV-58, HPV-59, HPV-68, HPV-73, y HPV-82 son considerados tipos oncogénicos de HPV (364). Los tipos oncogénicos pueden causar cánceres de cuello de útero y otros cánceres anogenitales. Los tipos no-oncogénicos HPV-6 y HPV-11 pueden provocar cambios en las células del cuello del útero benignos o de bajo-grado, verrugas genitales, y papilomatosis respiratoria recurrente (364). Se ha demostrado que el 99% de los cánceres de cuello de útero se encuentran asociados en todo el mundo con el HPV de alto riesgo (364-366). La mayoría de los cánceres de cuello de útero (70%) son ocasionados por dos tipos de HPV de alto riesgo, el HPV-16 y el HPV-18 (364) (366) (367). Se ha reconocido que infecciones crónicas con HPV de alto riesgo son condición necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello de útero y sus lesiones precursoras (368-370). También se ha sugerido que si se realizan pruebas de HPV se puede mejorar la eficacia del *screening* para el cáncer de cuello de útero. Información reciente sobre estudios poblacionales a través de ensayos clínicos controlados aleatorios indicó que la realización de pruebas de HPV da lugar a la detección precoz de lesiones CIN de alto grado o cáncer de cuello de útero, al compararse con el *screening* citológico (371).

A raíz de que la infección crónica por HPV de alto riesgo es el factor más importante para el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero, es posible realizar una prevención primaria de esta neoplasia (pre)maligna. Las vacunas profilácticas para HPV disponibles en la actualidad se basan en partículas similares al virus (VLPs) y están compuestas por proteínas HPV L1 (372) (373). Hasta la fecha, se han evaluado clínicamente tres vacunas profilácticas para HPV-VLP, entre ellas, una vacuna monovalente HPV16 L1 VLP, una vacuna bivalente HPV16/18 L1 VLP, y una vacuna cuatrivalente HPV6/11/16/18 L1 VLP (373). Los datos acerca de la eficacia de las vacunas bivalentes y cuatrivalentes demuestran protección contra las infecciones por HPV-16 y/o HPV-18 crónicas (con una duración de 6 meses o más) para más del 90% de las personas vacunadas, hasta al menos 5 años después de la vacunación (372) (373). La eficacia contra el CIN de alto grado y el adenocarcinoma *in situ* se documenta como punto final intermedio debido a que estas lesiones son precursoras obligadas de un cáncer invasivo. La estimación de la eficacia contra el cáncer de cuello de útero requerirá un seguimiento a largo plazo en las pruebas clínicas (372) (373). Se espera que el efecto máximo de las va-

cunas actuales contra el HPV en el largo plazo (15 a 20 años) sea una reducción en los cánceres de cuello de útero del 75% al 80% (372) (373).

Aproximadamente el 85% de los cánceres de cuello de útero son del tipo de células escamosas. Entre los otros tipos histológicos que aparecen menos frecuentemente se pueden encontrar el adenocarcinoma (aproximadamente 10% a 15%) y el carcinoma adenoescamoso (aproximadamente 3%). La planificación del tratamiento de las pacientes con cáncer de cuello de útero se determina en primer lugar en base al estadio clínico de la enfermedad, en general en consonancia con los criterios de estadios de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* (358).

El cáncer de cuello de útero en estadio temprano (estadio IB1, IIA, tumor ≤ 4 cm de diámetro) se trata primariamente tanto con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica como con radioterapia, con la misma efectividad (358) (374). No obstante, con la cirugía radical, se puede preservar la función ovárica y se evita la estenosis vaginal secundaria a la radiación, lo que resulta muy ventajoso para las pacientes más jóvenes (374). Por lo tanto, la mayoría de las pacientes con cáncer en estadio temprano recibirán tratamiento de histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. En los casos en los que se desee preservar la fertilidad, una opción para aquellas pacientes con tumores pequeños puede ser la traquelectomía vaginal radical y la linfadenectomía pélvica laparoscópica o la traquelectomía abdominal y la linfadenectomía pélvica (<2 cm de diámetro) (374). Si hay metástasis en nódulos linfáticos pélvicos, compromiso del parametrio o márgenes quirúrgicos positivos, se aplica terapia adyuvante con radiación en la pelvis para incrementar el control local (374). En estos casos, se ha informado que la quimiorradioterapia concomitante con la quimioterapia basada en platino mejoró de manera significativa la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida en comparación con el tratamiento de radioterapia solo (375) (376). Para las pacientes negativas para nódulos linfáticos, con factores pronósticos desfavorables como tumores de volumen grande, invasión estromal profunda o invasión linfoscavascular, la terapia adyuvante con radiación reduce el riesgo de recurrencia y prolonga la sobrevida libre de progresión (374) (377).

El cáncer de estadio *bulky* IB2 o IIA (tumor >4 cm) puede ser tratado con cirugía radical, quimiorradioterapia concomitante, o quimioterapia neoadyuvante seguida por cirugía radical (358) (374) (378-380). Para el cáncer de cuello de útero localmente avanzado (estadio IIB, III, IVA), la quimiorradioterapia concomitante, con cisplatina semanal como agente único ha sido el tratamiento estándar desde 2000 (374) (378) (379). Una revisión que incluyó 24 pruebas controladas aleatorias que comparaba la quimioterapia concomitante y la terapia de radiación con la radioterapia sola para el cán-

cer de cuello de útero avanzado sugiere claramente que la quimiorradioterapia mejora la sobrevida general y la sobrevida libre de progresión con beneficios absolutos de 10% y 13% respectivamente (378). La quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia *versus* la radioterapia sola en el cáncer de cuello de útero localmente avanzado ha demostrado resultados desalentadores en términos de sobrevida. Sin embargo, un metaanálisis sugirió que tanto la intensidad de dosis de la cisplatina como la duración del intervalo entre los ciclos de la quimioterapia podrían ser de crucial importancia, aunque se requiere profundizar esos estudios (380). En la actualidad, la *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Gynecologic Cancer Group* (protocolo 55994) lleva a cabo una comparación entre quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía *versus* quimiorradiación en pacientes con cáncer de cuello de útero estadio IB2, estadio IIA >4 cm o estadio IIB. En las pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, la quimioterapia es meramente paliativa, a pesar de que se hayan informado tasas de respuesta de hasta 34%. Entre los agentes que tienen mayor actividad se encuentran el paclitaxel, la ifosfamida, la bleomicina y el topotecan (381). La sobrevida media luego del tratamiento con quimioterapia para cáncer de cuello de útero recurrente o metastático es de 4 a 17 meses (381).

Las pacientes con enfermedad en estadio IB o IIA (enfermedad en estadio temprano) tienen una tasa de sobrevida general a 5 años entre 66% y 95% (358). Las pacientes con enfermedad en estadio más avanzado (estadio IIB o más alto) tienen una tasa de sobrevida a 5 años entre 9% y 64% (358).

El procedimiento de clasificación FIGO no detecta las metástasis de nódulos linfáticos en aproximadamente el 15% al 20% de las pacientes con cáncer de cuello de útero en estadio temprano (358). Sin embargo, la presencia de metástasis en nódulos linfáticos es el factor pronóstico más importante asociado con enfermedad recurrente y sobrevida pobre (358), (374) (382-384). La tasa de sobrevida a 5 años de las pacientes con cáncer de cuello de útero estadio IB o IIA disminuye abruptamente de alrededor de 80%-95% en pacientes sin metástasis de nódulo linfático a aproximadamente 50%-65% en pacientes con nódulos linfáticos positivos (358).

El seguimiento de las pacientes luego del tratamiento primario consiste en el estudio ginecológico. Dependiendo de los síntomas clínicos y de los hallazgos físicos, se pueden realizar investigaciones citológicas o histológicas adicionales, tomografía computarizada, o ultrasonido. El seguimiento luego del tratamiento inicial tiene como objetivo detectar la enfermedad recurrente en una fase temprana para mejorar el pronóstico. Se ha sugerido que los marcadores tumorales pueden llegar a ser útiles para el manejo de las pacientes con cáncer de cuello de útero (por ejemplo, para predecir el pro-

nóstico, seleccionar a las pacientes de alto riesgo que necesitan tratamiento adyuvante y para monitorear luego de los tratamientos primarios). El objetivo de este informe es presentar guías sobre la posible utilidad clínica de los marcadores tumorales de cáncer de cuello de útero, especialmente el cáncer escamoso.

Para elaborar estas guías, se revisó la literatura relevante con respecto al uso de los marcadores tumorales en el cáncer de cuello de útero. Se prestó especial atención a las revisiones, incluyendo las revisiones sistemáticas, las pruebas prospectivas aleatorias que incluían el uso de marcadores, y las guías emitidas por paneles de expertos. Cada vez que fue posible, las recomendaciones consensuadas del panel de la NACB se basaron en evidencias disponibles (es decir, fueron basadas en la evidencia).

Marcadores disponibles para el cáncer de cuello de útero

Los marcadores tumorales que pueden ser de utilidad para el manejo de los pacientes con cáncer de cuello de útero se presentan en la Tabla IV, junto con la fase de desarrollo para cada marcador y el LOE para uso clínico. En la lista se enumeran solamente los marcadores tumorales que se ha demostrado que tienen una posible utilidad clínica. El antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC) es el marcador de elección para el cáncer escamoso de cuello de útero. Se ha descubierto que las concentraciones en suero de SCC se correlacionan con el estadio del tumor, el tamaño del mismo, el tumor residual luego del tratamiento, con enfermedad recurrente o progresiva y con la sobrevida en pacientes con cáncer escamoso de cuello de útero (385-415). El antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA125 han demostrado una posible utilidad para las pacientes con adenocarcinoma de cuello de útero (414-419). Estas guías centran su atención en el uso de SCC en el cáncer escamoso de cuello de útero, el tipo histológico más prevalente.

Marcadores tumorales en cáncer de cuello de útero: recomendaciones de la NACB

La Tabla V sintetiza las guías de la NACB para el uso de SCC en el cáncer de cuello de útero de células escamosas. A pesar de que se han investigado otros marcadores (Tabla IV), basados en la evidencia disponible en la actualidad, el SCC parece ser el marcador de mayor utilidad para el cáncer de cuello de útero de células escamosas (420). Aquí se presenta una discusión detallada de su uso.

Antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC)

BIOQUÍMICA DEL SCC

El SCC es una subfracción de TA-4, un antígeno asociado al tumor descrito por primera vez en 1977 (421). El SCC pertenece a la familia de los inhibidores de las serinas-proteasas (422). En la mayoría de los estudios que evalúan la utilidad clínica se ha medido el SCC total.

La clonación molecular de la región genómica del SCC ha revelado la presencia de dos genes, el SCC1 y el SCC2, los que se encuentran ubicados en el cromosoma 18q21.3 organizados en *tándem*. El SCC1 codifica para la isoforma neutra de SCC y el SCC2 codifica para la isoforma ácida (423). La isoforma neutra se detecta tanto en las células epiteliales normales como en los tejidos malignos, mientras que la isoforma ácida se encuentra solamente en las células tumorales, especialmente en aquellas localizadas en la periferia del tumor. La forma ácida también podría encontrarse en los sueros de las pacientes con carcinomas de células escamosas bien diferenciadas (424). Se ha sugerido que el SCC1 y SCC2 pueden regular los eventos proteolíticos implicados tanto en los procesos normales (por ejemplo, la remodelación tisular, el procesamiento proteico) como los patológicos (por ejemplo, la progresión del tumor) (425). Con respecto a su estructura, el SCC1 y el SCC2 son casi idénticos aunque sólo difieren en sus sitios reactivos. Ambas formas, sin embargo, pueden tener funciones biológicas diferentes (423)(425)(426).

INTERVALOS DE REFERENCIA PARA EL SCC

En mujeres aparentemente sanas, el percentil 99 del SCC circulante se encuentra en una concentración de 1,9 µg/L. La mayoría de los estudios han adoptado un corte entre 2,0 y 2,5 µg/L. El SCC no es específico para un órgano (para el cuello de útero) ni específico para un tipo de carcinoma maligno. Se han encontrado concentraciones elevadas en pacientes con carcinomas de células escamosas de vulva, vagina, cabeza y cuello, esófago y pulmón (390)(427)(428), así como en pacientes con enfermedades benignas de la piel (por ejemplo, psoriasis, eczema), del pulmón (por ejemplo, sarcoidosis), del hígado y del riñón. En pacientes con falla renal, enfermedad pulmonar y tumores en la cabeza y el cuello se han encontrado valores muy altos (hasta 18 µg/L) (427). No existe un corte que sea específico para carcinoma maligno de cuello de útero.

UTILIDAD CLÍNICA DEL SCC EN CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO POR CÉLULAS ESCAMOSAS: SCREENING Y DIAGNÓSTICO

El SCC no es lo suficientemente sensible (particularmente en el estadio inicial de la enfermedad) o

Tabla IV. Marcadores en suero para cáncer de cuello de útero actualmente disponibles y potencialmente útiles

Marcador de cáncer	Uso propuesto	Fase de desarrollo	LOE	Referencia
SCC	Identificación pre-tratamiento de grupo de alto riesgo con metástasis de nódulo linfático en cáncer de cuello de útero de células escamosas	Necesita mayor evaluación para utilidad clínica.	III	385, 391, 393, 395, 399, 408, 410, 430-434.
	Predicción pre-tratamiento para pronóstico en cáncer de cuello de útero de células escamosas.	Valor pronóstico independiente en varios estudios, no validado para tratamiento individualizado.	III	385, 389, 393, 399, 408.
	Predicción de respuesta al tratamiento en cáncer de cuello de útero de células escamosas.	Necesita mayor evaluación.	IV	389, 399, 404, 405, 408, 412, 430.
	Control de enfermedad y detección de enfermedad recurrente en cáncer de cuello de útero de células escamosas.	Fuerte correlación con el curso de la enfermedad, en uso clínico en algunos centros.	III	386 -388, 392, 396-398, 400-403, 405-407
CA125	Predicción de pronóstico pre-tratamiento, en particular en adenocarcinoma de cuello de útero.	Necesita mayor evaluación	III-IV	385, 417
	Predicción pre-quirúrgica de la presencia de metástasis en nódulo linfático, en particular en adenocarcinoma de cuello de útero.	Necesita mayor evaluación.	III-IV	385, 417, 433
	Control de la enfermedad, en particular en adenocarcinoma de cuello de útero.	Necesita mayor evaluación.	IV	415, 416, 418, 419
CEA	Predicción de pretratamiento de pronóstico.	Resultados conflictivos, necesita mayor evaluación.	III-IV	385, 407, 415, 417, 430, 567
	Predicción pre-quirúrgica de presencia de metástasis en ganglio linfático, en particular en adenocarcinoma de cuello de útero.	Necesita mayor evaluación.	III-IV	385, 417, 433
	Predicción pretratamiento de respuesta clínica a quimioterapia neoadyuvante.	Necesita mayor evaluación.	IV	430
Citoqueratinas (TPA, TPS, cyfra 21-1)	Predicción del pronóstico. Pretratamiento	Necesita mayor evaluación, resultados en conflicto.	III-IV	385, 395, 406, 568, 569
	Control de la enfermedad luego del tratamiento primario.	Necesita mayor evaluación, resultados en conflicto.	III-IV	419, 389, 567, 570, -574

Tabla V. Recomendaciones de la NACB para el uso clínico de SCC en cáncer de cuello de útero de células escamosas

Marcador	Aplicación	Recomendaciones de la NACB (2009)	LOE	Fuerza de la Recomendación
SCC	Screening y diagnóstico.	No	III	A
	Identificación pre-tratamiento de pacientes en alto riesgo de tener metástasis de nódulo linfático.	Posiblemente útil, se necesita mayor estudio.	IV/V	C
	Predicción del pronóstico	Posiblemente útil, se necesita estudio mayor.	III	C
	Control de enfermedad y detección de enfermedad recurrente.	Posiblemente útil, se necesita mayor estudio	III	C

específico para el cáncer de cuello de útero para ser usado como *screening*.

El diagnóstico en todos los casos se basa en los hallazgos histopatológicos.

En el diagnóstico inicial se encuentran concentraciones elevadas del SCC en suero en aproximadamente el 60% de las pacientes con cáncer de cuello de útero, cuando se incluyen todos los estadios (429). Más específicamente, el SCC en suero se encuentra elevado aproximadamente en el 24% a 53% de las pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas en estadio IB o IIA, y en aproximadamente 75% al 90% de las pacientes con enfermedad en estadio avanzado (FIGO IIB y más avanzada) (390) (393-395) (399) (409) (413) (414). Las concentraciones de SCC en suero anteriores al tratamiento se correlacionan de manera significativa con el estadio del tumor (388) (391-395) (409) (412-414) y el tamaño del tumor (393-395) (408) (410) (413) (414).

RECOMENDACIÓN 1 DEL PANEL DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO DE LA NACB.

USO DE MARCADORES TUMORALES PARA EL SCREENING Y DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO.

Los marcadores en suero disponibles en la actualidad, entre los que se incluye el SCC, no se recomiendan para el uso en el *screening* o el diagnóstico del cáncer de cuello de útero (LOE, III; SOR, A).

PREDICCIÓN DE LAS METÁSTASIS DE GANGLIO LINFÁTICO Y PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Ciertos estudios han examinado la utilidad del SCC elevado pretratamiento como marcador para la presencia de metástasis de ganglios linfáticos (385) (391)

(393-395) (399) (408) (410) (413) (430-434). En las pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas estadio IB o IIA, la sensibilidad de una concentración de SCC pretratamiento elevada para detectar metástasis en ganglios linfáticos variaba de 60% a 87%, con una especificidad que oscilaba entre 41% y 91% (385) (391) (393) (395) (408) (434). En una amplia serie de 414 pacientes con cáncer de cuello de útero en estadio temprano, el SCC elevado pretratamiento, el tamaño del tumor y el compromiso del espacio linfocelular fueron factores de riesgo independientes para la presencia de metástasis en ganglios linfáticos (393). En otro estudio (n=402), luego de controlar el estadio, solamente las concentraciones altas de SCC (es decir, >10 µg/L) estuvieron asociadas con agrandamiento de ganglios linfáticos visibles por TC (399). Al combinar el SCC (corte 2,5 µg/L) con CA125 en 81 mujeres con cáncer de cuello de útero en estadio IB//IIA que incluía todos los tipos histológicos, se halló un valor predictivo positivo de 76% para detectar metástasis en ganglios linfáticos o compromiso del espacio linfocelular (433).

Varios autores han sugerido usar valores de corte más altos para el SCC para identificar a las pacientes con carcinoma de cuello de útero de células escamosas que se ha expandido a los ganglios linfáticos. En 148 pacientes con carcinoma de cuello de útero de células escamosas estadio IB se informó una sensibilidad del 59% y una especificidad del 94% con el uso de un corte de 4 µg/L (410). Los valores predictivos correspondientes positivos y negativos fueron 65% y 92%, respectivamente. Se informaron sensibilidades para metástasis de ganglios linfáticos de 58%, 45%, y 23% utilizando cortes de 2, 4 y 8,6 µg/L, respectivamente, en un estudio de 171 pacientes con carcinoma de cuello de útero de células escamosas o adenoescamosas (431). Los valores predictivos positivos correspondientes fueron de 51%, 70% y

100%. Los valores predictivos negativos variaron entre 84% y 89% (431). Alrededor del 86% de las pacientes en una amplia serie de 284 con carcinoma de cuello de útero de células escamosas estadio IB y IIA con concentraciones del SCC por debajo de 8 µg/L no mostraron metástasis de ganglios linfáticos, mientras que alrededor del 65% de las pacientes con concentraciones en suero por encima de 8 µg/L exhibieron metástasis nodales (432).

El desempeño clínico del SCC a través de un rango de niveles de decisión resultó ser pobre a la hora de identificar metástasis de ganglios linfáticos, tal como lo demuestra la apariencia diagonal de la curva ROC (395). Los autores concluyeron que una concentración del SCC normal pretratamiento no puede excluir la presencia de metástasis de ganglios linfáticos y diseminación extracervical, por lo cual es de uso limitado en la planificación del tratamiento. Sin embargo, estos estudios confirman que una concentración del SCC en suero pretratamiento alta (>4 µg/L) aumenta de manera significativa la posibilidad de metástasis de ganglios linfáticos o diseminación extracervical en las pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas (399) (430-432).

Se ha sugerido que la concentración del SCC pretratamiento puede identificar a las pacientes que requieren un tratamiento intensivo o adicional y, por lo tanto, puede ser valiosa para planificar el tratamiento en cada paciente en particular (393) (399) (433). Para prevenir la morbilidad asociada con un tratamiento doble, por ejemplo, se debería sugerir una cirugía solamente cuando exista una baja probabilidad de necesitar radioterapia adyuvante. La concentración del SCC pretratamiento, junto con el tamaño del tumor, demostró ser útil para predecir la recurrencia y la necesidad de terapia adyuvante post-quirúrgica en una serie de 99 pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas en estadio IB y IIA (389). También se ha investigado el valor del SCC pretratamiento en la toma de decisiones para 337 pacientes con cáncer de cuello de útero en estadio IB/IIA tratadas con cirugía (435). La frecuencia de la radioterapia adyuvante post-quirúrgica también se encontró relacionada con el estadio FIGO, el tamaño del tumor, y las concentraciones del SCC pre-quirúrgicas. En las pacientes con concentraciones del SCC pre-quirúrgicas normales, el 16% de las pacientes de IB1 y el 29% de las pacientes IB2/IIA tuvieron indicaciones post-quirúrgicas para radioterapia adyuvante, contrario a los que sucedió con el 57% de las pacientes IB1 y el 74% de las pacientes IB2/IIA con concentraciones del SCC elevadas. El SCC en suero fue el único predictor independiente para indicación de radioterapia post cirugía. Los autores sugirieron que el SCC posibilita una estimación pro-quirúrgica más refinada de la posibilidad de indicar radioterapia adyuvante que los parámetros clínicos (435).

No resulta sorprendente que una concentración del SCC elevada pre-tratamiento esté asociada con la necesidad de una terapia adyuvante post quirúrgica, debido a que las concentraciones elevadas se correlacionan estrechamente con el estadio del tumor, su tamaño, y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Por consiguiente, las concentraciones del SCC pueden utilizarse para personalizar la planificación del tratamiento, en particular en las pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas en estadio bajo, pero ninguna prueba aleatoria se ha realizado todavía que pueda confirmar esta hipótesis.

RECOMENDACIÓN 2 DEL PANEL DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO DE LA NACB.

CONCENTRACIONES DEL SCC EN SUERO EN LA PREDICCIÓN DE LAS METÁSTASIS EN GANGLIOS LINFÁTICOS Y PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Las concentraciones del SCC pre-tratamiento pueden proporcionar información adicional debido a que sus altas concentraciones se encuentran asociadas con la presencia de metástasis de ganglios linfáticos y la necesidad de tratamiento adyuvante (LOE III) y podrían utilizarse para personalizar la planificación del tratamiento en las pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas de estadio bajo, aunque no se las recomienda para el uso de rutina en este momento (LOE, IV/V; SOR, C).

PRONÓSTICO

En distintos estudios se halló que la concentración del SCC elevada pre-tratamiento es un factor de riesgo independiente de pobre sobrevida (385) (393) (399) (408) (436-438). La concentración del SCC pre-tratamiento fue el único factor de riesgo independiente de sobrevida pobre en un análisis de resultados para 260 pacientes con enfermedad en estadio IB o IIA (393). Sin embargo, a diferencia de otras investigaciones, el estado de los ganglios linfáticos no mostró ningún valor pronóstico independiente en este estudio (393).

Otro grupo halló que el SCC y el CA125, además del estadio, estaban significativamente relacionados con la sobrevida en el análisis multivariado de 142 pacientes con cáncer de cuello de útero que variaba entre estadio IA a IVB (385). Se concluyó, a partir de un análisis multivariado de 102 mujeres con cáncer de células escamosas localmente avanzado o adenocarcinoma del cuello de útero, que una concentración del SCC mayor que 5 µg/L era un predictor independiente de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y de pobre sobrevida (408). Una concentración de SCC pretratamiento mayor que 10 µg/L (pero no entre 2 y 10 µg/L) tuvo un impacto significativo sobre la sobrevida en un análisis multivariado en 401 pacientes con cáncer de cuello de útero escamoso estadio IVA, tratado de ma-

nera primaria con radioterapia (399). Una concentración de SCC elevada pretratamiento $> 3 \mu\text{g/L}$ fue un factor pronóstico independiente tanto de sobrevida libre de recurrencia como de sobrevida general en una serie de 129 pacientes con cáncer escamoso de cuello de útero (436). Una concentración de SCC media $> 6,0 \mu\text{g/L}$ y las metástasis de ganglios linfáticos tuvieron efectos independientes significativos sobre la sobrevida absoluta y la sobrevida libre de enfermedades en 352 pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas estadio IIB a IVA (437). Finalmente, una concentración elevada de SCC pretratamiento ($> 5 \mu\text{g/L}$) identificó un subgrupo de pacientes de alto riesgo, positivo para ganglios en el cáncer de cuello de útero en estadio temprano, en comparación con las pacientes positivas para ganglios con concentraciones de SCC normales (438). El análisis multivariado demostró que una concentración elevada de SCC pretratamiento y una fracción de fase S mayor que 20% se correlacionaba de manera significativa con una peor sobrevida libre de enfermedad (438). Sin embargo, se requiere realizar pruebas formales para sustanciar estos argumentos y establecer que un tratamiento agresivo desencadenado por concentraciones de SCC elevadas pretratamiento realmente mejora el control y la sobrevida pélvica.

RECOMENDACIÓN 3 DEL PANEL DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO DE LA NACB.

CONCENTRACIONES DE SCC EN SUERO EN LA PREDICCIÓN DEL PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Se ha hallado que una concentración de SCC elevada pretratamiento es un factor de riesgo independiente para un pronóstico pobre en distintos estudios, pero es incierta su utilidad clínica en la planificación del tratamiento. Por lo tanto, no se recomienda el SCC para la determinación de rutina del pronóstico en mujeres con cáncer de cuello de útero en este momento (LOE, III; SOR, C).

USO DE SCC PARA CONTROLAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y PARA DETECCIÓN TEMPRANA DE RECURRENCIA

Los resultados de distintos estudios han indicado que el SCC en suero es potencialmente útil para controlar el curso del cáncer de cuello de útero de células escamosas luego de una terapia primaria (386-388), (391) (392) (397-399) (403) (405) (407-409) (412) (428). Concentraciones de SCC en suero persistentemente elevadas y/o en aumento, posteriores al tratamiento, sugieren persistencia del tumor o enfermedad progresiva (387) (398) (399) (408) (412-414) (428). En un estudio, las concentraciones de los marcadores CEA y SCC medidas un mes luego del tratamiento primario con quimiorradioterapia fueron mejores predictores del resultado clínico que las concentraciones pretratamiento (413).

Concentraciones de CEA y SCC normales un mes después del tratamiento se correlacionaban con remisión completa a los 3 meses (413). En otro estudio, los pacientes con induración residual y/o concentración de SCC persistentemente elevada a los 2-3 meses posteriores a la radioterapia tuvieron una incidencia alta de falla en el tratamiento (399). Los autores sugirieron que, junto con un examen pélvico, las concentraciones de SCC pueden indicar la necesidad de un mayor seguimiento y manejo (399). Se informó que una concentración de SCC pretratamiento $> 5 \mu\text{g/L}$ constituía un predictor independiente de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en una serie de 102 pacientes con cáncer de cuello de útero avanzado localmente (399). Las pacientes que no respondieron a la quimioterapia tuvieron valores de SCC pretratamiento significativamente más altos que aquellas que mostraron una respuesta completa o parcial (408). Existió una correlación entre las concentraciones de SCC post tratamiento y la respuesta a la quimioterapia (408). Ninguna de las pacientes con respuesta completa tuvo concentraciones de SCC en suero post-tratamiento $> 5 \mu\text{g/L}$, mientras que el 82% de las pacientes sin respuesta tuvieron valores de marcadores anormales (concentraciones de SCC $> 2,5 \mu\text{g/L}$) (408). La correlación general entre el curso clínico de la enfermedad y la variación de concentraciones de SCC fue del 83% (408). Los autores sugirieron que el SCC podría proporcionar información útil para mejorar la caracterización pronóstica y el control de la enfermedad en las pacientes con cáncer de cuello de útero localmente avanzado y que estén bajo una quimioterapia neoadyuvante (408). También se informó que una concentración del SCC y/o CEA pretratamiento elevada fue útil para predecir la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante en una serie de 67 pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas en estadio IB2, IIA, o IIB (408).

La concentración de SCC en suero tiene una sensibilidad entre 56% y 86%, y una especificidad entre 83% y 100% para detectar el cáncer de cuello de útero de células escamosas recurrente (386) (388) (392) (396) (398) (401) (407) (409) (412). Con el uso del SCC, se ha informado un tiempo de hasta 14 meses para detectar la enfermedad recurrente, con un promedio entre 2 y 6 meses (386) (388) (396-398) (400) (401) (403) (405) (407). A pesar de que el SCC es apropiado para controlar el curso de la enfermedad y muestra una fuerte correlación con el curso clínico, no se sabe todavía si la detección temprana de la enfermedad recurrente influye en el resultado y el pronóstico del tratamiento. Como mucho, el 10% de las pacientes con enfermedad recurrente pueden curarse. Además, la mayoría de las pacientes (80%) con enfermedad recurrente tienen síntomas clínicos (439) (440). La mayoría de las recurrencias (cerca del 95%) son detectadas por la presencia de síntomas clínicos o por un examen clínico (439) (440).

Se ha revisado el rol del seguimiento de rutina luego de un carcinoma ginecológico maligno (441). Solamente 2 de 6 de los informes publicados acerca del rol del seguimiento después de un cáncer de cuello de útero hallaron que beneficiaba la sobrevida. Todos fueron estudios de serie de casos retrospectivos. También se ha estudiado cuánto contribuye controlar el SCC para detectar la recurrencia y la sobrevida en el seguimiento de 225 pacientes con cáncer de cuello de células escamosas en estadio temprano (441). En cinco (14%) de 35 pacientes, el aumento del SCC en suero fue el único signo de enfermedad recurrente. Desafortunadamente, estas cinco pacientes murieron a causa de la enfermedad. Los autores concluyeron que el análisis de SCC dio lugar a una detección de recurrencia más temprana en una pequeña proporción (14%) de las pacientes, pero no mejoró la sobrevida. Se halló que el control post-tratamiento con SCC no era costo-efectivo en el cáncer de cuello de útero debido a que el control no altera el manejo clínico y no tiene ninguna ventaja sobre el examen clínico para detectar la recurrencia local (442), en primer lugar debido a que la mayoría de las enfermedades recurrentes se detectan demasiado tarde para lograr un tratamiento curativo. No obstante, se necesita realizar una investigación más profunda para determinar si el control del SCC es realmente útil o no en la práctica clínica. En una serie pequeña de pacientes con cáncer de cuello de útero recurrente se ha informado que agregarle tomografía de emisión de positrones al control con SCC aumentaba significativamente la sobrevida en general, en comparación con un grupo histórico de pacientes que tenían elevadas concentraciones de SCC como un signo primario de enfermedad recurrente (443).

RECOMENDACIÓN 4 DEL PANEL DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO DE LA NACB.

CONCENTRACIONES DE SCC EN SUERO EN EL CONTROL POST-TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

El control del SCC luego del tratamiento primario se correlaciona muy fuertemente con el curso clínico de la enfermedad en las pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas pero todavía no existe evidencia clara de que la detección temprana mejore el resultado. Por lo tanto no se recomienda el control con SCC para un uso de rutina en este momento (LOE, III; SOR, C).

PUNTOS CLAVE: MARCADORES TUMORALES EN CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Las recomendaciones de la NACB para el uso de los marcadores tumorales en el cáncer de cuello de útero se presentan en la Tabla V. El SCC no es conveniente para el *screening* o diagnóstico del cáncer de cuello de

útero; las concentraciones de SCC en suero se correlacionan con el estadio del tumor, el tamaño del mismo, el tumor residual luego del tratamiento, con enfermedad recurrente o progresiva, y con la sobrevida. Las concentraciones de SCC pretratamiento elevadas pueden indicar la presencia de metástasis de ganglios linfáticos o extensión extracervical, pero una concentración normal de SCC no excluye la presencia de metástasis en ganglios linfáticos.

Las concentraciones del SCC pretratamiento pueden utilizarse para personalizar la planificación del tratamiento, en particular en las pacientes con cáncer de cuello de útero de células escamosas en estadio bajo, pero no se ha realizado ninguna prueba aleatoria todavía que pueda confirmar esta hipótesis. En varios estudios se halló que una concentración del SCC pretratamiento elevada era un factor de riesgo independiente para sobrevida pobre. Todavía sigue siendo incierto si las concentraciones del SCC pretratamiento son realmente útiles en la práctica clínica. No existe evidencia de que un tratamiento más agresivo mejore el control pélvico y la sobrevida en las pacientes con concentraciones de SCC elevadas pretratamiento. El SCC muestra una fuerte correlación con el curso clínico y es aconsejable para controlar la enfermedad luego de un tratamiento primario y por lo tanto puede ser útil en el manejo de los pacientes. Sin embargo, no existe evidencia todavía de que la detección temprana de la enfermedad recurrente utilizando el control de SCC influya en el resultado o el pronóstico del tratamiento luego del tratamiento primario.

Referencias bibliográficas

358. Hacker NF, Berek JS. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF, eds. Practical gynecologic oncology. Vol. 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 345-405.
359. Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E, eds. Patterns of cancer on five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer. New York: Oxford University Press, 1990. ISBN 9283221028. IARC scientific publications no. 102.
360. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.
361. Campion M. Preinvasive disease. In: Berek JS, Hacker NF, eds. Practical gynecologic oncology. Vol. 3. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 271-343.
362. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet 2004; 364: 249-56.
363. Sellors JW, Sankaranarayanan RE. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual. Lyon, France, IARC Press; 2003.

364. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsag X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
365. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
366. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metanálisis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-32.
367. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632-9.
368. Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ, *et al.* Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* 2006; 94: 171-5.
369. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24: S326-34 (suppl 3).
370. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26: K1-16 (suppl 10).
371. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, *et al.* Human papillomavirus DNA versus.
- 46 Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579-88.
372. Dunne EF, Datta SD, L EM. A review of prophylactic human papillomavirus vaccines: recommendations and monitoring in the US. *Cancer* 2008; 113: 2995-3003.
373. Heideman DA, Snijders PJ, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008; 115: 938-46.
374. Kesic V. Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 832-7.
375. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
376. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, *et al.* Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 721-8.
377. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Munderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169-76.
378. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, *et al.* Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002225.
379. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, *et al.* Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 203-12.
380. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470-86.
381. Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1194-1204.
382. Fuller AF Jr, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 34-9.
383. Hale RJ, Wilcox FL, Buckley CH, Tindall VR, Ryder WDJ, Logue JP. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: a clinicopathological analysis. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 19-23.
384. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, *et al.* Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69: 181-6.
385. Avall-Lundqvist EH, Sjovall K, Nilsson BR, Eneroth PH. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1695-1702.
386. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, Day TG Jr, Rao CV, Owens K, *et al.* Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 169-73.
387. Bonfrer JM, Gaarenstroom KN, Korse CM, Van Bunnigen BN, Kenemans P. Cyfra 21-1 in monitoring cervical cancer: a comparison with tissue polypeptide antigen and squamous cell carcinoma antigen. *Anticancer Res* 1997; 17: 2329-34.
388. Brioschi PA, Bischof P, Delafosse C, Krauer F. Squamous-cell carcinoma antigen (SCC-A) values related to clinical outcome of pre-invasive and invasive cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1991; 47: 376-9.
389. Chou CY, Wang ST, Kuo HC, Tzeng CC, Yao BL. Serum level of squamous cell carcinoma antigen and tumor size are useful to identify preoperatively patients at high risk of cervical cancer. *Cancer* 1994; 74: 2497-2501.
390. Crombach G, Scharl A, Vierbuchen M, Wurz H, Bolte A. Detection of squamous cell carcinoma antigen in normal squamous epithelia and in squamous cell carcinoma

- mas of the uterine cervix. *Cancer* 1989; 63: 1337-42.
391. Crombach G, Wurz H, Herrmann F, Kreienberg R, Mobus V, Schmidt-Rhode P, *et al.* The importance of the SCC antigen in the diagnosis and follow-up of cervix carcinoma. A cooperative study of the Gynecologic Tumor Marker Group (GTMG). *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 700-5.
 392. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, Hollema H, ten Hoor KA, Krans M, *et al.* Cancer of the uterine cervix. Sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 186-94.
 393. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AG, *et al.* Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen. A newly identified prognostic factor in earlystage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 111-8.
 394. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Kenter GG, Korse CM, Hart AA, Trimpos JB, Helmerhorst TJ. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995; 76: 807-13.
 395. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, Korse CM, van dV, Fleuren GJ, *et al.* Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol* 2000; 77: 164-70.
 396. Gitsch G, Kainz C, Joura E, Frohlich B, Bieglmayer C, Tatra G. Squamous cell carcinoma antigen, tumor associated tripsina inhibitor and tissue polypeptide specific antigen in follow up of stage III cervical cancer. *Anticancer Res* 1992; 12: 1247-9.
 397. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and ovarian carcinoma antigen (CA 125) in patients with benign and malignant diseases of the uterine cervix. *Oncology* 1994; 51: 430-4.
 398. Holloway RW, To A, Moradi M, Boots L, Watson N, Shingleton HM. Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 944-9.
 399. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, Wang CC, Lai CH, Lee SP, *et al.* The prognostic significance of pre- and post-treatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 823-30.
 400. Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya T, Torigoe T. Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1544-6.
 401. Lozza L, Merola M, Fontanelli R, Stefanon B, Seregini E, Bombardieri E, De PG. Cancer of the uterine cervix: clinical value of squamous cell carcinoma antigen (SCC) measurements. *Anticancer Res* 1997; 17: 525-9.
 402. Maiman M, Feuer G, Fruchter RG, Shaw N, Boyce J. Value of squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 312-6.
 403. Neunteufel W, Tatra G, Bieglmayer C. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in women with neoplasms of the lower genital tract and in healthy controls. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 246: 243-50.
 404. Neunteufel W, Tatra G, Bieglmayer C. Squamous cell carcinoma (SCC) antigen in patients with invasive cervical carcinoma during primary irradiation. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 154-7.
 405. Ngan HY, Chan SY, Wong LC, Choy DT, Ma HK. Serum squamous cell carcinoma antigen in the monitoring of radiotherapy treatment response in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 260-3.
 406. Ngan HY, Cheng GT, Yeung WS, Wong LC, Ma HK. The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 63-8.
 407. Pectasides D, Economides N, Bourazanis J, Pozadzizou P, Gogou L, Koutsidouba P, *et al.* Squamous cell carcinoma antigen, tumor-associated trypsin inhibitor, and carcinoembryonic antigen for monitoring cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 307-12.
 408. Scambia G, Benedetti PP, Foti E, Amoroso M, Salerno G, Ferrandina G, *et al.* Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2309-16.
 409. Schmidt-Rhode P, Schulz KD, Sturm G, Hafner H, Prinz H, Kunzig HJ. Squamous cell carcinoma antigen for monitoring cervical cancer. *Int J Biol Markers* 1988; 3: 87-94.
 410. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, Yano K, Yamauchi K, Hasumi K. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 263-6.
 411. Tsai SC, Kao CH, Wang SJ. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the cervix, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Neoplasma* 1996; 43: 27-9.
 412. Yazigi R, Munoz AK, Richardson B, Risser R. Correlation of squamous cell carcinoma antigen levels and treatment response in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 135-8.
 413. Yoon SM, Shin KH, Kim JY, Seo SS, Park SY, Kang S, *et al.* The clinical values of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 872-8.
 414. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 10-20.
 415. Borrás G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias J. Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 205-11.
 416. Crombach G, Scharl A, Wurz H. CA 125 in normal tissues and carcinomas of the uterine cervix, endometrium and Fallopian tube, II: immunoradiometric determination in secretions, tissue extracts and serum. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244: 113-22.
 417. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, Fleuren GJ, Aalders JG. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prog-

- nostic significance of pretreatment serum CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer* 1990; 65: 1830-7.
418. Leminen A. Tumor markers CA 125, carcinoembryonic antigen and tumor-associated trypsin inhibitor in patients with cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 358-63.
 419. Ngan HY, Cheung AN, Lauder IJ, Cheng DK, Wong LC, Ma HK. Tumour markers and their prognostic value in adenocarcinoma of the cervix. *Tumour Biol* 1998; 19: 439-44.
 420. Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radtke M, Segurado O, Torre GC, Van Dalen A, *et al.* Tumour markers in gynaecological cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2807-10.
 421. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 1621-8.
 422. Suminami Y, Kishi F, Sekiguchi K, Kato H. Squamous cell carcinoma antigen is a new member of the serine protease inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 51-8.
 423. Schneider SS, Schick C, Fish KE, Miller E, Pena JC, Treter SD, *et al.* A serine proteinase inhibitor locus at 18q21.3 contains a tandem duplication of the human squamous cell carcinoma antigen gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3147-51.
 424. Kato H, Suehiro Y, Morioka H, Torigoe T, Myoga A, Sekiguchi K, Ikeda I. Heterogeneous distribution of acidic TA-4 in cervical squamous cell carcinoma: immunohistochemical demonstration with monoclonal antibodies. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 1246-50.
 425. Silverman GA, Bartuski AJ, Cataltepe S, Gornstein ER, Kamachi Y, Schick C, *et al.* SCCA1 and SCCA2 are proteinase inhibitors that map to the serpin cluster at 18q21.3. *Tumour Biol* 1998; 19: 480-7.
 426. Schick C, Kamachi Y, Bartuski AJ, Cataltepe S, Schechter NM, Pemberton PA, *et al.* Squamous cell carcinoma antigen 2 is a novel serpin that inhibits the chymotrypsin-like proteinases cathepsin G and mast cell chymase. *J Biol Chem* 1997; 272: 1849-55.
 427. Molina R, Filella X, Torres MD, Ballesta AM, Mengual P, Cases A, *et al.* SCC antigen measured in malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 1990; 36: 251-4.
 428. Montag TW. Tumor markers in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 94-105.
 429. Farghaly SA. Tumor markers in gynecologic cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 65-72.
 430. Bae SN, Namkoong SE, Jung JK, Kim CJ, Park JS, Kim JW, *et al.* Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 418-24.
 431. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 309-13.
 432. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Tseng CW, Eng HL, Huang CC. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 140-4.
 433. Massuger LF, Koper NP, Thomas CM, Dom KE, Schijf CP. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 473-6.
 434. Patsner B, Orr JW Jr, Allmen T. Does preoperative serum squamous cell carcinoma antigen level predict occult extracervical disease in patients with stage Ib invasive squamous cell carcinoma of the cervix? *Obstet Gynecol* 1989; 74: 786-8.
 435. Reesink-Peters N, van der Velden J, Ten Hoor KA, Boezen HM, de Vries EG, Schilthuis MS, *et al.* Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1455-62.
 436. Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1987-91.
 437. Ogino I, Nakayama H, Okamoto N, Kitamura T, Inoue T. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen level in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1094-100.
 438. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Eng HL, Huang CC. The role of radical surgery followed by adjuvant therapy for high-risk early-stage cervical carcinoma patients with pelvic lymph node metastasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 85-90.
 439. Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 759-63.
 440. Zola P, Fuso L, Mazzola S, Piovano E, Perotto S, Gadducci A, *et al.* Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S150-S154.
 441. Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 413-9.
 442. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol Oncol* 2002; 84: 7-11.
 443. Chang TC, Law KS, Hong JH, Lai CH, Ng KK, Hsueh S, *et al.* Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer* 2004; 101: 164-71.

Capítulo 5

Marcadores tumorales en cáncer de estómago

Antecedentes

El cáncer gástrico es una afección importante que afecta a las poblaciones de todo el mundo y que continúa siendo el segundo cáncer del tracto digestivo más común, a pesar de que su incidencia es decreciente (360) (444). La incidencia es más alta en aquellos pacientes mayores de 60 años, y se han observado marcadas variaciones geográficas. Entre los factores de riesgo se pueden mencionar a la infección por *Helicobacter pylori*, la gastritis atrófica, el sexo masculino, el tabaquismo, la alta ingesta de sal y algunos de los factores genéticos asociados con una predisposición al cáncer colorrectal (por ejemplo, historia familiar de cáncer colorrectal hereditario no poliposo, poliposis adenomatosa familiar y Síndrome de Peutz-Jeghers). Frecuentemente el cáncer gástrico no se diagnostica hasta una etapa relativamente avanzada, cuando los síntomas pueden incluir disfagia, vómitos recurrentes, anorexia, pérdida de peso y pérdida gastrointestinal de sangre. Un diagnóstico definitivo requiere de una biopsia gástrica o quirúrgica, y un informe histológico de un patólogo experimentado siguiendo los criterios de la OMS. El único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía, pero inclusive cuando una resección quirúrgica es posible, se presenta sobrevida a largo plazo en una minoría de los pacientes, con una sobrevida general a 5 años de menos del 30% luego de la gastrectomía (445) (446).

El factor pronóstico más importante que influye en la sobrevida de los pacientes con cáncer de estómago es la magnitud de la enfermedad tal como la evalúa el estadio del tumor (447) (448). De los pacientes a los que se les practica gastrectomía, el 80% con enfermedad en estadio I limitada al estómago sobreviven 5 años, pero solamente el 7% de los pacientes con enfermedad en estadio IV que se ha extendido a otros órganos llegan a los 5 años de sobrevida. La proporción de ganglios linfáticos involucrados y extirpados tiene también significancia pronóstica (449). Los pacientes con una localización proximal del tumor generalmente tienen un pronóstico peor que aquellos con cáncer en la sección distal o media (450).

El tipo histológico de tumor a menudo se considera un factor pronóstico esencial en el cáncer gástrico. Cuando se diferencian lesiones difusas y de tipo intestinal con más lesiones nodulares, se da por sentado que este último tipo tiene un mejor pronóstico (451) (452). Solamente una minoría de los pacientes lograrán una cura del cáncer gástrico sólo con cirugía. El desarrollo

de enfermedad metastásica a partir de remanentes tumorales microscópicos no extirpados es la principal causa de muerte para quienes la extirpación curativa no es posible. Varios estudios clínicos aleatorios prospectivos han demostrado que la extirpación quirúrgica de estómago, ganglios linfáticos perigástricos y el omento (D1) arroja las mismas cifras de sobrevida que otros procedimientos quirúrgicos más extensivos (D2), como la *bursa omentalis* y las extirpaciones de ganglios linfáticos extensivos, debido a una mayor morbilidad (453-455).

La quimioterapia en forma aislada no ha demostrado proporcionar ningún beneficio, pero se aboga por un tratamiento post-quirúrgico que combine quimio- y radioterapia (quimiorradioterapia) (456). Desde que Moertel informó por primera vez una sobrevida prolongada en un grupo de pacientes tratados con 5-fluorouracilo y con terapia de radiación, en comparación con un grupo de pacientes a los que sólo se les administró 5-fluorouracilo (457), otros estudios han demostrado que la quimio- y la radioterapia concurrentes son superiores a la quimioterapia sola, a pesar de que la terapia de combinación ha demostrado más morbilidad (458) (459). En los Estados Unidos se considera a la quimiorradioterapia con 5-fluorouracilo / leucovorina el tratamiento estándar en la actualidad, avalados por los resultados de un estudio clínico intergrupo (460) (461). En la mayor parte de Europa, el tratamiento perioperativo con quimioterapia ha pasado a ser el tratamiento estándar, a partir de que se informaron los resultados de la prueba MAGIC (UK Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy), el primer estudio clínico en fase III para quimioterapia perioperativa (462), en las guías NCCN (463). En otro amplio estudio se observó que la quimioterapia adyuvante post-quirúrgica y la quimiorradioterapia ofrecían mejor sobrevida libre de enfermedad y mejores tasas de sobrevida (464). El uso de cetuximab, bevacizumab y trastuzumab en combinación con la quimioterapia está siendo investigado actualmente por medio de distintas pruebas clínicas, pero el tratamiento con estos agentes que apuntan a moléculas todavía es experimental (456) (466).

Existen varias guías muy buenas que se refieren al manejo clínico del cáncer gástrico (456) (463) (467-470), pero pocas hacen referencia a los marcadores tumorales circulantes.

Este panel de la NACB tuvo como objetivo revisar la evidencia disponible para el uso de los marcadores tumorales en suero en el manejo de los pacientes con cáncer gástrico y presentar nuevas guías de la NACB para este fin.

Para elaborar estas guías, se revisó la literatura relevante al uso de los marcadores tumorales en el cáncer de vejiga. Se prestó especial atención a las revisiones, incluyendo las revisiones sistemáticas, los estudios prospectivos aleatorios que incluían el uso de marcadores, y las guías emitidas por paneles de expertos. Cada vez

que fue posible, las recomendaciones consensuadas del Panel de la NACB se basaron en evidencias disponibles (es decir, estuvieron basadas en la evidencia).

Marcadores de cáncer gástrico disponibles en la actualidad

Los marcadores tumorales en suero para cáncer de estómago que más se han investigado se presentan en la Tabla VI. También se presenta la fase de desarrollo de cada marcador, así como el LOE para su uso clínico.

Marcadores tumorales en cáncer gástrico: recomendaciones de la NACB

A continuación se presentan las recomendaciones de la NACB para el uso de los marcadores tumorales en el cáncer gástrico y se revisa sintéticamente su utilidad para el manejo de cáncer de estómago.

Aplicación clínica de los marcadores tumorales en cáncer gástrico

SCREENING Y DIAGNÓSTICO

En el hemisferio occidental, la baja y decreciente incidencia del cáncer gástrico junto con la invasividad de la gastroscopía diagnóstica y la inexistencia de otra prueba alternativa conveniente ha imposibilitado el *screening* para el cáncer gástrico. En ciertos países de Asia donde la in-

cidencia del cáncer gástrico es alta, es común el *screening* de los individuos de alto riesgo (471). En Japón, donde el cáncer gástrico es la principal causa de muerte por cáncer, se ha estado realizando el *screening* de todos los sujetos ≥ 40 años de edad en todo el país desde 1983 (472). Uno de los pocos marcadores tumorales que han experimentado la evaluación para el *screening* de cáncer gástrico en Japón es el pepsinógeno. En un análisis combinado de 42 conjuntos de datos que incluían alrededor de 300.000 individuos, la sensibilidad de esta prueba para cáncer gástrico fue del 77% y la especificidad del 73% (473).

Se ha atribuido la relación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y un riesgo mayor (riesgo relativo 2-5) de cáncer gástrico a la gastritis crónica resultante (474). La revisión retrospectiva de los registros histológicos de 92.250 pacientes en Holanda, a quienes se les habían diagnosticado lesiones gástricas pre-malignas por primera vez entre 1991 y 2004, confirmó que estos pacientes se encontraban en un riesgo importante de desarrollar cáncer gástrico e indicaban la necesidad de consensuar sobre la mejor práctica (475). Recientemente, el *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology* ha propuesto estrategias óptimas para detectar y erradicar la infección por *Helicobacter pylori* (476). La realización de pruebas para detectar infección por *Helicobacter pylori* y un tratamiento conveniente es parte de la evaluación inicial de los pacientes con cáncer gástrico (463).

Los integrantes de aquellas familias con una historia fuerte de cáncer gástrico difuso, que son portadores de las mutaciones truncadas en el gen *E-caderina* pueden beneficiarse con un asesoramiento genético, siendo la gastrectomía profiláctica una posibilidad (477). En un amplio estudio sueco, un resultado negativo casi excluyó

Tabla VI. Marcadores en suero para cáncer gástrico disponibles en la actualidad.

Marcador	Uso propuesto	Fase de desarrollo	LOE	Referencia
CEA	Pronóstico, control post-quirúrgico	Datos que están en conflicto; necesita pruebas más detalladas	III, IV	484-488, 501, 502, 504, 506-508
CA 19.9	Pronóstico, control post-quirúrgico	Datos que están en conflicto; necesita más evaluación	III, IV	484, 485, 487, 488, 501, 502, 504, 506-508
CA 72.4	Pronóstico, control post-quirúrgico	Necesita más evaluación	III, IV	484, 485, 501-505, 507
Citoqueratinas (CYFRA 21.1, TPA, TPS)	Pronóstico	Necesita más evaluación	IV	489, 492, 493
Subunidad beta de HCG	Pronóstico	Necesita mayor evaluación	IV	494, 495

condiciones precancerosas en una instancia de *screening* (478).

Un problema más importante con relación a la endoscopia es la baja detección de cáncer gástrico en estadio temprano (479). De modo similar, la baja sensibilidad de los marcadores tumorales actualmente disponibles en suero para la enfermedad en estadio temprano (<35%, Tabla VII) imposibilita su uso en el *screening* y el diagnóstico temprano.

RECOMENDACIÓN 1 DEL PANEL DE CÁNCER GÁSTRICO DE LA NACB.

MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNÓSTICO Y SCREENING DEL CÁNCER GÁSTRICO

Los marcadores en suero disponibles en la actualidad no se recomiendan para el uso en el *screening* o el diagnóstico del cáncer gástrico (LOE, III/IV; SOR, A).

Pronóstico

El factor pronóstico más importante que influye sobre la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico es, tal como se describió anteriormente, la extensión de la enfermedad. Si no se realiza una resección D2 existe un riesgo importante de subclasificación (448) (453) (480).

Los informes acerca de la sensibilidad de los marcadores tumorales se encuentran de manera inevitable influidos por la precisión de los procedimientos de clasificación, mientras que el uso de las distintas concentraciones de corte hace difícil comparar los resultados de los diferentes estudios. Las sensibilidades informadas de los distintos marcadores para enfermedad temprana y avanzada se presentan en la Tabla VII. El análisis univariado indica que CEA, CA19-9, y CA72-4 (481-483) tienen valor pronóstico. En el análisis multivariado, sin embargo, su impacto no siempre es independiente del estadio (484-489). En ge-

neral, las concentraciones crecientes de marcadores tumorales están inversamente relacionadas con una sobrevida post-quirúrgica decreciente (486) (488). Entre los marcadores adicionales que se han estudiado en relación al pronóstico se encuentran AFP (490), citoqueratinas (TPA CYFRA 21-1, y TPS; (485) (489) (491-493), y la subunidad beta libre de HCG (494) (495). No obstante, cuando las concentraciones en suero de marcadores tumorales circulantes pre-quirúrgicos están relacionadas con la recurrencia, ninguno de estos marcadores parece tener valor pronóstico independiente (485) (496).

La diseminación peritoneal es una causa importante de recurrencia y muerte en los pacientes con cáncer gástrico. Es útil realizar un examen citológico convencional del fluido del lavado peritoneal intraoperativo para detectar células cancerígenas libres en la cavidad peritoneal, las que a su vez contribuyen a la diseminación peritoneal, pero su sensibilidad es baja. Las concentraciones de CEA elevadas en el fluido de lavado peritoneal han demostrado correlacionarse con recurrencia peritoneal y una pobre sobrevida (497) (498). Además, el ARNm de CEA ARNm medido por RT-PCR en sangre y en los lavados peritoneales ha demostrado estar relacionado con la carga tumoral y predecir la recurrencia (499) (500). La medición del CEA intraperitoneal puede resultar ser relevante desde el punto de vista clínico en el futuro con el desarrollo de regímenes de terapia adyuvante, pero se necesita mayor confirmación.

RECOMENDACIÓN 2 DEL PANEL DE CÁNCER GÁSTRICO DE LA NACB

MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNÓSTICO Y SCREENING DEL CÁNCER GÁSTRICO

Los marcadores tumorales en suero disponibles en la actualidad no tiene ningún valor pronóstico independiente en el cáncer gástrico y no se los recomienda para pronóstico o predicción (LOE, III/IV; SOR, B).

Tabla VII. Sensibilidad pretratamiento informada para los marcadores en suero del cáncer gástrico.

Marcador	Nivel de corte	Estadio temprano	Enfermedad avanzada	Referencia
CEA	5 µg/L	< 20%	40-50	484-488, 501, 504, 505, 575
CA19.9	37 kU/L	< 20%	20-50	484-488, 501, 504, 505, 575
CA72.4	6 kU/L	< 20%	30-40	484, 485, 489, 501, 504, 505, 575
Citoqueratinas (cyfra 21.1, TPA, TPS)	Variable	15-25	30-50	485, 489, 491, 492
Subunidad β de HCG	4 µg/L	20-35	30-50	494, 576

CONTROL POST-QUIRÚRGICO DE LOS PACIENTES

En principio, el seguimiento post-quirúrgico de los pacientes puede ser útil para realizar una detección temprana de recurrencia. La mayoría de los estudios acerca del uso de CEA, CA19,9, o CA72,4 para la detección temprana de relapso indican una alta sensibilidad y un tiempo empleado de hasta 10 meses, especialmente para recurrencia en el hígado. Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido retrospectivos y los métodos de detección clínica han variado (501-505), lo que hace difícil comparar los resultados de los distintos estudios. En un estudio prospectivo de alcance nacional, CEA y CA19,9 detectaron recurrencia de manera más temprana que el diagnóstico por imágenes, con un tiempo promedio de 3 meses, en algunos casos, arrojando un tiempo de más de 1 año (506). Controlar la respuesta a la terapia es una herramienta importante que les puede evitar a los pacientes que no responden a las terapias los serios efectos adversos de la quimioterapia y/o la terapia de radiación. A pesar de que la cantidad de investigaciones es limitada, los resultados sugieren que los marcadores tumorales se correlacionan con las respuestas tal como las miden las técnicas de diagnóstico por imagen convencionales (507)(508), y pueden ser útiles para detectar la recurrencia.

Las mediciones de CEA y CA19,9 han demostrado tener un valor potencial en la detección temprana de recurrencia posterior a la cirugía (506)(509), pero no es posible determinar qué marcador es superior para esta aplicación y no existe evidencia de que el control con ninguno de ellos sea beneficioso. De acuerdo con otros investigadores (456)(510), el panel de la NACB no recomienda la medición regular de los marcadores tumorales en suero en el seguimiento de los pacientes con cáncer gástrico, excepto en el contexto de los estudios clínicos.

RECOMENDACIÓN 3 DEL PANEL DE CÁNCER GÁSTRICO DE LA NACB

MARCADORES TUMORALES PARA EL CONTROL DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO

La medición de rutina de CEA o CA19,9 no está recomendada (LOE, III/IV; SOR, B).

PUNTOS CLAVE: MARCADORES TUMORALES EN CÁNCER GÁSTRICO

La mayoría de los estudios relativos al uso de marcadores tumorales en el cáncer gástrico han estado dirigidos hacia la capacidad pronóstica de las concentraciones pre-quirúrgicas en suero. La naturaleza retrospectiva de los estudios, las diferencias en el diseño de los mismos

y la inadecuación de la información estadística disponible hacen difícil arribar a conclusiones acerca de los méritos relativos de los distintos marcadores en la identificación de los pacientes de los grupos en alto riesgo ya sea para una corta sobrevida libre de enfermedad o sólo la supervivencia. Las diferencias en los procedimientos quirúrgicos y diagnósticos hacen difícil comparar la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales en relación al estadio. Sin embargo, no se puede recomendar ningún marcador de los disponibles en la actualidad para su uso en el cáncer gástrico debido a que la especificidad y sensibilidad de los marcadores disponibles actualmente no son lo suficientemente claras. Los resultados que surgen de los pocos estudios acerca del uso de CEA o CA 19,9 en el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad sugieren que la medición de estos marcadores puede ser beneficiosa para detectar recurrencia, pero este hallazgo requiere ser confirmado dentro de pruebas clínicas diseñadas de manera apropiada.

Referencias bibliográficas

360. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, *et al.* Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
361. Campion M. Preinvasive disease. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical gynecologic oncology*. Vol. 3. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 271-343.
362. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364: 249-56.
363. Sellors JW, Sankaranarayanan RE. *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual*. Lyon, France, IARC Press; 2003.
364. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
365. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
366. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-32.
367. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632-9.
368. Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozen-daal L, van Kemenade FJ, *et al.* Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* 2006; 94: 171-5.

369. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24: S326-34 (suppl 3).
370. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26: K1-16 (suppl 10).
371. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, *et al.* Human papillomavirus DNA versus 46 Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579-88.
372. Dunne EF, Datta SD, L EM. A review of prophylactic human papillomavirus vaccines: recommendations and monitoring in the US. *Cancer* 2008; 113: 2995-3003.
373. Heideman DA, Snijders PJ, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008; 115: 938-46.
374. Kesic V. Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 832-7.
375. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
376. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, *et al.* Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 721-8.
377. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Munderspach LI, *et al.* A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169-76.
378. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, *et al.* Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002225.
379. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, *et al.* Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 203-12.
380. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470-86.
381. Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1194-204.
382. Fuller AF Jr, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 34-9.
383. Hale RJ, Wilcox FL, Buckley CH, Tindall VR, Ryder WDJ, Logue JP. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: a clinicopathological analysis. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 19-23.
384. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, Nakano H. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69: 181-6.
385. Avall-Lundqvist EH, Sjoval K, Nilsson BR, Eneroth PH. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1695-702.
386. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, Day TG Jr, Rao CV, Owens K, *et al.* Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 169-73.
387. Bonfrer JM, Gaarenstroom KN, Korse CM, Van Bunningen BN, Kenemans P. Cyfra 21-1 in monitoring cervical cancer: a comparison with tissue polypeptide antigen and squamous cell carcinoma antigen. *Anti-cancer Res* 1997; 17: 2329-34.
388. Brioschi PA, Bischof P, Delafosse C, Krauer F. Squamous-cell carcinoma antigen (SCC-A) values related to clinical outcome of pre-invasive and invasive cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1991; 47: 376-9.
389. Chou CY, Wang ST, Kuo HC, Tzeng CC, Yao BL. Serum level of squamous cell carcinoma antigen and tumor size are useful to identify preoperatively patients at high risk of cervical cancer. *Cancer* 1994; 74: 2497-501.
390. Crombach G, Scharl A, Vierbuchen M, Wurz H, Bolte A. Detection of squamous cell carcinoma antigen in normal squamous epithelia and in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 1989; 63: 1337-42.
391. Crombach G, Wurz H, Herrmann F, Kreienberg R, Mobus V, Schmidt-Rhode P, *et al.* The importance of the SCC antigen in the diagnosis and follow-up of cervix carcinoma. A cooperative study of the Gynecologic Tumor Marker Group (GTMG). *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 700-5.
392. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, Hollema H, ten Hoor KA, Krans M, *et al.* Cancer of the uterine cervix. Sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 186-94.
393. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AG, Aalders JG. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen. A newly identified prognostic factor in earlystage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 111-8.
394. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Kenter GG, Korse CM, Hart AA, Trimboos JB, *et al.* Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and

- squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995; 76: 807-13.
395. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, Korse CM, van dV, Fleuren GJ, *et al.* Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol* 2000; 77: 164-70.
 396. Gitsch G, Kainz C, Joura E, Frohlich B, Bieglmayer C, Tatra G. Squamous cell carcinoma antigen, tumor associated trypsin inhibitor and tissue polypeptide specific antigen in follow up of stage III cervical cancer. *Anticancer Res* 1992; 12: 1247-9.
 397. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and ovarian carcinoma antigen (CA 125) in patients with benign and malignant diseases of the uterine cervix. *Oncology* 1994; 51: 430-4.
 398. Holloway RW, To A, Moradi M, Boots L, Watson N, Shingleton HM. Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 944-9.
 399. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, Wang CC, Lai CH, Lee SP, *et al.* The prognostic significance of pre- and post-treatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 823-30.
 400. Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya T, Torigoe T. Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1544-6.
 401. Lozza L, Merola M, Fontanelli R, Stefanon B, Seregini E, Bombardieri E, De PG. Cancer of the uterine cervix: clinical value of squamous cell carcinoma antigen (SCC) measurements. *Anticancer Res* 1997; 17: 525-9.
 402. Maiman M, Feuer G, Fruchter RG, Shaw N, Boyce J. Value of squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 312-6.
 403. Neunteufel W, Tatra G, Bieglmayer C. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in women with neoplasms of the lower genital tract and in healthy controls. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 246: 243-50.
 404. Neunteufel W, Tatra G, Bieglmayer C. Squamous cell carcinoma (SCC) antigen in patients with invasive cervical carcinoma during primary irradiation. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 154-7.
 405. Ngan HY, Chan SY, Wong LC, Choy DT, Ma HK. Serum squamous cell carcinoma antigen in the monitoring of radiotherapy treatment response in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 260-3.
 406. Ngan HY, Cheng GT, Yeung WS, Wong LC, Ma HK. The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 63-8.
 407. Pectasides D, Economides N, Bourazanis J, Pozadzizou P, Gogou L, Koutsidou P, Athanassiou A. Squamous cell carcinoma antigen, tumor-associated trypsin inhibitor, and carcinoembryonic antigen for monitoring cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 307-12.
 408. Scambia G, Benedetti PP, Foti E, Amoroso M, Salerno G, Ferrandina G, *et al.* Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2309-16.
 409. Schmidt-Rhode P, Schulz KD, Sturm G, Hafner H, Prinz H, Kunzig HJ. Squamous cell carcinoma antigen for monitoring cervical cancer. *Int J Biol Markers* 1988; 3: 87-94.
 410. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, Yano K, Yamauchi K, Hasumi K. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 263-6.
 411. Tsai SC, Kao CH, Wang SJ. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the cervix, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Neoplasma* 1996; 43: 27-9.
 412. Yazigi R, Munoz AK, Richardson B, Risser R. Correlation of squamous cell carcinoma antigen levels and treatment response in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 135-8.
 413. Yoon SM, Shin KH, Kim JY, Seo SS, Park SY, Kang S, *et al.* The clinical values of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 872-8.
 414. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 10-20.
 415. Borrás G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias J. Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 205-11.
 416. Crombach G, Scharl A, Wurz H. CA 125 in normal tissues and carcinomas of the uterine cervix, endometrium and Fallopian tube, II: immunoradiometric determination in secretions, tissue extracts and serum. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244: 113-22.
 417. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, Fleuren GJ, Aalders JG. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance of pretreatment serum CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer* 1990; 65: 1830-7.
 418. Leminen A. Tumor markers CA 125, carcinoembryonic antigen and tumor-associated trypsin inhibitor in patients with cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 358-63.
 419. Ngan HY, Cheung AN, Lauder IJ, Cheng DK, Wong LC, Ma HK. Tumour markers and their prognostic value in adenocarcinoma of the cervix. *Tumour Biol* 1998; 19: 439-44.
 420. Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radtke M, Segurado O, Torre GC, Van Dalen A, *et al.* Tumour markers in gynaecological cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2807-10.
 421. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 1621-8.

422. Suminami Y, Kishi F, Sekiguchi K, Kato H. Squamous cell carcinoma antigen is a new member of the serine protease inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 51-8.
423. Schneider SS, Schick C, Fish KE, Miller E, Pena JC, Treter SD, *et al.* A serine proteinase inhibitor locus at 18q21.3 contains a tandem duplication of the human squamous cell carcinoma antigen gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 3147-51.
424. Kato H, Suehiro Y, Morioka H, Torigoe T, Myoga A, Sekiguchi K, *et al.* Heterogeneous distribution of acidic TA-4 in cervical squamous cell carcinoma: immunohistochemical demonstration with monoclonal antibodies. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 1246-50.
425. Silverman GA, Bartuski AJ, Cataltepe S, Gornstein ER, Kamachi Y, Schick C, Uemura Y. SCCA1 and SCCA2 are proteinase inhibitors that map to the serpin cluster at 18q21.3. *Tumour Biol* 1998; 19: 480-7.
426. Schick C, Kamachi Y, Bartuski AJ, Cataltepe S, Schechter NM, Pemberton PA, *et al.* Squamous cell carcinoma antigen 2 is a novel serpin that inhibits the chymotrypsin-like proteinases cathepsin G and mast cell chymase. *J Biol Chem* 1997; 272: 1849-55.
427. Molina R, Filella X, Torres MD, Ballesta AM, Mengual P, Cases A, Balaque A. SCC antigen measured in malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 1990; 36: 251-4.
428. Montag TW. Tumor markers in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 94-105.
429. Farghaly SA. Tumor markers in gynecologic cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 65-72.
430. Bae SN, Namkoong SE, Jung JK, Kim CJ, Park JS, Kim JW, *et al.* Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 418-24.
431. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 309-13.
432. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Tseng CW, Eng HL, Huang CC. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 140-44.
433. Massuger LF, Koper NP, Thomas CM, Dom KE, Schijf CP. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 473-6.
434. Patsner B, Orr JW Jr, Allmen T. Does preoperative serum squamous cell carcinoma antigen level predict occult extracervical disease in patients with stage Ib invasive squamous cell carcinoma of the cervix? *Obstet Gynecol* 1989; 74: 786-88.
435. Reesink-Peters N, van der Velden J, Ten Hoor KA, Boezen HM, de Vries EG, Schilthuis MS, *et al.* Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1455-62.
436. Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1987-91.
437. Ogino I, Nakayama H, Okamoto N, Kitamura T, Inoue T. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen level in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1094-100.
438. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Eng HL, Huang CC. The role of radical surgery followed by adjuvant therapy for high-risk early-stage cervical carcinoma patients with pelvic lymph node metastasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 85-90.
439. Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 759-63.
440. Zola P, Fuso L, Mazzola S, Piovano E, Perotto S, Gadducci A, *et al.* Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S150-S154.
441. Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 413-9.
442. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol Oncol* 2002; 84: 7-11.
443. Chang TC, Law KS, Hong JH, Lai CH, Ng KK, Hsueh S, *et al.* Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer* 2004; 101: 164-71.
444. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-62.
445. An JY, Ha TK, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Proposal to subclassify stage IV gastric cancer into IVA, IVB, and IVM. *Arch Surg* 2009; 144: 38-45; discussion 45.
446. Enzinger PC, Benedetti JK, Meyerhardt JA, McCoy S, Hundahl SA, Macdonald JS, Fuchs CS. Impact of hospital volume on recurrence and survival after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 426-34.
447. Gospodarowicz M, Mackillop W, O'Sullivan B, Sobin L, Henson D, Hutter RV, Wittekind C. Prognostic factors in clinical decision making: the future. *Cancer* 2001; 91: 1688-95.
448. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94: 2511-6.
449. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-61.
450. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1: 125-33.

451. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind C. Prognostic factors in cancer. New York, NY, Wiley-Liss, 2001.
452. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
453. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, *et al.* Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group*. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
454. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, *et al.* Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069-77.
455. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van dV, Welvaart K, Songun I, *et al.* Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
456. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): SIGN 87. Management of oesophageal and gastric cancer. www.sign.ac.uk
457. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr., Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-7.
458. Leong T. Evolving role of chemoradiation in the adjuvant treatment of gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4: 585-94.
459. The Gastrointestinal Tumor Study Group. The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990; 66: 2324-30.
460. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
461. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Estes N, Haller DG, Ajani JA. Post-operative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2004 (abstract 6).
462. Chua YJ, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2687-90.
463. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. V. 2.2009. http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/gastric.pdf
464. Macdonald JS. Adjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 19-25.
465. Hamilton JP, Meltzer SJ. A review of the genomics of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 416-25.
466. Ohtsu A. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43: 256-64.
467. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002; 50: v1-23 (suppl 5).
468. Jackson C, Cunningham D, Oliveira J, On behalf of the EGWG. Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: iv34-36.
469. Ychou M, Bouche O, Marchal F, Merrouche Y, Gory-Delabaere G. Recommendations for clinical practice: management of stomach adenocarcinoma. *Bull Cancer* 2006; 93: 192-6.
470. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, *et al.* Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 416-30.
471. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, *et al.* Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279-87.
472. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, *et al.* The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 259-67.
473. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004; 11: 141-7.
474. Marshall BJ, Windsor HM. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005; 89: 313-44, viii.
475. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions. A nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-52.
476. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
477. Norton JA, Ham CM, Van Dam J, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, *et al.* CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 873-9.
478. Fitzgerald RC, Caldas C. E-cadherin mutations and hereditary gastric cancer: prevention by resection? *Dig Dis* 2002; 20: 23-31.
479. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-95.
480. Hundahl SA, Peeters KC, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJ. Improved regional control and survival with "low Maruyama Index" surgery in gastric cancer: autopsy findings from the Dutch D1-D2 Trial. *Gastric Cancer* 2007; 10: 84-6.

481. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colon carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-62.
482. Ritts RE Jr, Del Villano BC, Go VL, Herberman RB, Klug TL, Zurawski VR Jr. Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. *Int J Cancer* 1984; 33: 339-45.
483. Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, Bennett J, Magnani JL, Colcher D. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res* 1986; 46: 850-7.
484. Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, ez-Alonso M. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol* 2001; 22: 318-22.
485. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1157-60.
486. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, Boku T, Okusa T, Tanaka K, *et al.* Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994; 73: 2703-8.
487. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, *et al.* The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 49-53.
488. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Che X, Tokuda K, Nakajo A, *et al.* Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 41-4.
489. Wobbes T, Thomas CM, Segers MF, Nagengast FM. Evaluation of seven tumor markers (CA 50, CA 19-9, CA 19-9 TruQuant, CA 72-4, CA 195, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pre-treatment sera of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2036-41.
490. Webb A, Scott-Mackie P, Cunningham D, Norman A, Andreyev J, O'Brien M, Bensted J. The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 63-8.
491. Hsieh MC, Wu CW, Tsay SH, Lui WY, P'Eng FK. Preoperative serum levels of tissue polypeptide antigen in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 60-5.
492. Nakata B, Chung YS, Kato Y, Ogawa M, Ogawa Y, Inui A, *et al.* Clinical significance of serum CYFRA 21-1 in gastric cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:1529-32.
493. Kornek G, Schenk T, Raderer M, Djavarnmad M, Scheithauer W. Tissue polypeptide-specific antigen (TPS) in monitoring palliative treatment response of patients with gastrointestinal tumours. *Br J Cancer* 1995; 71: 182-5.
494. Louhimo J, Kokkola A, Alfthan H, Stenman UH, Haglund C. Preoperative hCGbeta and CA 72-4 are prognostic factors in gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 111: 929-33.
495. Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, Ghillani P, Ribrag V, Escudier B, *et al.* Free human chorionic gonadotropin beta subunit in gonadal and nongonadal neoplasms. *Cancer Res* 1992; 52: 3901-7.
496. Tocchi A, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, Cianetti A, *et al.* The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19.9 and CA72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 450-5.
497. Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagamachi Y. Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991; 68: 44-7.
498. Nishiyama M, Takashima I, Tanaka T, Yoshida K, Toge T, Nagata N, *et al.* Carcinoembryonic antigen levels in the peritoneal cavity: useful guide to peritoneal recurrence and prognosis for gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 133-7.
499. Wang JY, Lin SR, Lu CY, Chen CC, Wu DC, Chai CY, *et al.* Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett* 2005; 223: 129-35.
500. Seo JH, Choi CW, Kim BS, Shin SW, Kim YH, Kim JS, *et al.* Follow-up study of peripheral blood carcinoembryonic antigen mRNA using reverse transcription-polymerase chain reaction as an early marker of clinical recurrence in patients with curatively resected gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 24-9.
501. Marrelli D, Roviello F, De SA, Farnetani M, Garosi L, Messano A, Pinto E. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999; 57: 55-62.
502. Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Perri P, Casale V, *et al.* CA 72-4 measurement of tumor-associated glycoprotein 72 (TAG-72) as a serum marker in the management of gastric carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 1222-7.
503. Gonzalez Vitores AM, Duro GE, Fraile BB, Carrasco MA. Prognostic value of the glycoprotein TAG-72 in patients with gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 121-5.
504. Safi F, Kuhns V, Beger HG. Comparison of CA 72-4, CA 19-9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 100-6.
505. Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995; 169: 595-9.
506. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, *et al.* The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients. A prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6: 142-5.
507. Yamao T, Kai S, Kazami A, Koizumi K, Handa T, Takemoto N, *et al.* Tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in

- patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 550-5.
508. Pectasides D, Mylonakis A, Kostopoulou M, Papadopoulos M, Triantafyllis D, Varthalitis J, *et al.* CEA, CA 19-9, and CA-50 in monitoring gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 348-53.
509. Martin EW Jr, James KK, Hurtubise PE, Catalano P, Minton JP. The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second-look procedures. *Cancer* 1977; 39: 440-6.
510. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002; 5: 1-5.

AGRADECIMIENTOS

Miembros del Subcomité de la NACB: Cáncer de hígado: Rolf Lamerz (Presidente), Peter Hayes, Ralf-Thorsten Hoffmann, Florian Løhe y Kazuhisa Taketa; *Cáncer de vejiga:* Herbert A. Fritsche (Presidente), Thorsten H. Ecke, H. Barton Grossman, Seth P. Lerner e Ihor Sawczuk; *Cáncer de cuello de útero:* Katja Gaarenstroom (Presidente), Johannes Bonfrer; *Cáncer gástrico:* Johannes Bonfrer (Presidente), Johanna Louhimo.

Miembros del Subcomité de Cáncer de Hígado de la NACB: Rolf Lamerz (Presidente), Peter Hayes, Ralf-Thorsten Hoffmann, Florian Løhe y Kazuhisa Taketa.

Miembros del Subcomité de Cáncer de Vejiga de la NACB: Herbert A. Fritsche (Presidente), Thorsten H. Ecke, H. Barton Grossman, Seth P. Lerner, Ihor Sawczuk.

Miembros del Subcomité de Cáncer de Cuello de Útero de la NACB: Katja N. Gaarenstroom (Presidente), Johannes Bonfrer.

Miembros del Subcomité de Cáncer Gástrico de la NACB: Johannes Bonfrer (Presidente), Johanna Louhimo.

Los autores agradecen a los siguientes revisores expertos: Prof. John Iredale, Prof. Heather Cubie, y Prof. Hextan Ngan.

APÉNDICE

Antecedentes de las Guías de Marcadores Tumorales de la NACB

Aquí se informa acerca de la actualización y extensión de las guías de práctica propuestas por primera vez en 2002 (1). Bajo la dirección de un comité directivo designado por la NACB, el proceso involucró 16 sitios específicos de cáncer y de requerimientos de calidad para los marcadores tumorales bien establecidos y para aquellos que estaban siendo desarrollados utilizando nuevas tecnologías. Los borradores de las guías se subieron al sitio web de la NACB en julio de 2005 y se los presentó como EduTrak en la Reunión Conjunta Anual de la AACC/IFCC de 2005 en Orlando. Se procuró también activamente obtener comentarios por parte de particulares, organizaciones y otras partes interesadas.

Grupo de desarrollo de guías de marcadores tumorales de la NACB

Diecinueve subcomités desarrollaron borradores de guías. Entre los miembros del subcomité se contaba con personas con amplia experiencia en la práctica clínica, científica y tecnológica en el área de los marcadores tumorales dentro del ámbito universitario, en hospitales y/o en la industria. En las guías en las que se incorpora la "opinión de los expertos" como parte de las recomendaciones, probablemente interfieran sesgos, entre ellos los conflictos de interés (2). Representantes de la industria del diagnóstico *in Vitro* fueron deliberadamente incorporados como miembros del subcomité para obtener un corte transversal representativo de expertos y perspectivas en este campo. Este emprendimiento de envergadura ha traído aparejados importantes aportes de aproximadamente 100 científicos y médicos de más de diez países y con diversos antecedentes.

Enfoque metodológico

Existe vasta literatura sobre la preparación (3)(4) y evaluación (5) de las guías de práctica. Muchos expertos han puesto énfasis en la importancia de una buena "base en la evidencia" al desarrollar tales guías (3)(6) y en los desafíos de su implantación efectiva (6-9). Es altamente deseable tener una buena metodología durante el desarrollo de las guías, a pesar de que se ha notado recientemente que informar correctamente la calidad de la metodología no necesariamente trae aparejadas más recomendaciones válidas o *vice versa* (10).

La evaluación reciente de nueve guías de prácticas clínicas oncológicas ha demostrado heterogeneidad significativa en el desarrollo, la estructura, el uso y los criterios de punto final de estas guías, lo que, según concluyen los autores, no es perjudicial aunque sí necesario para cumplir con demandas divergentes (11). Ninguna guía disponible puede llegar a ser perfecta en todas las situaciones y todas ellas tienen limitaciones, como así también las guías de la NACB que se presentan aquí. No obstante, las características identificadas como críticas para la efectividad de las guías de práctica son: una clara definición del propósito y de los destinatarios, adherencia a los estándares metodológicos y evaluación (auditoría) sistemática de su impacto clínico luego de su introducción (11).

Aquí se adoptó un abordaje metodológico relativamente informal y a los presidentes del subcomité se les dio considerable libertad. Mientras que parte de la diversidad evidente en las guías que aquí se presentan, sin lugar a dudas, reflejan la predilección e idiosincrasia de los subcomités en particular, la mayor parte de ella surge de distintos marcadores tumorales descriptos para

cada cáncer específico y de la madurez variable de la validación clínica y de la evidencia para estos marcadores disponible en la actualidad. Por lo tanto, no es realista esperar consistencia en los abordajes entre el espectro de cánceres examinados.

A los subcomités, no obstante, se les pidió seguir una estructura recomendada al desarrollar y formular las guías y considerar cada una de las aplicaciones clínicas potenciales más importantes de los marcadores tumorales (*screening*/detección temprana, diagnóstico, pronóstico, control del tratamiento y vigilancia) para lograr una presentación razonablemente homogénea a través de todos los tipos de cáncer. A los subcomités se les pidió estrictamente que realicen una completa revisión de la literatura, tanto como sea posible, centrandose particularmente la atención en las revisiones (entre ellas las sistemáticas), pruebas aleatorias prospectivas que incluyan el uso de marcadores y guías existentes.

Es importante notar que a cada subcomité se le solicitó comparar sus guías con las de otros grupos y presentar estas comparaciones en forma de tabla, marcando las diferencias y también realizando estimaciones

tanto del nivel de evidencia (LOE) (7) como de la fuerza o grado de la recomendación (SOR) (12) (Tabla A) atribuible a cada recomendación de la NACB. El LOE y el SOR respectivamente reflejan la fuerza de la evidencia publicada que avala las recomendaciones realizadas y el grado de consenso dentro del grupo de desarrollo de la guía; mientras que las tablas relacionadas con los carcinomas malignos constituyen un resumen conveniente de las guías relevantes de la NACB. Cada vez que no se pudo lograr consenso dentro de un subcomité se lo explica y se describen los puntos de vista en conflicto y las razones que llevaron a eso.

El resultado final es un conjunto de guías de práctica que siguen un estilo y un enfoque razonablemente homogéneos. La fuerza y el tipo de la evidencia que subyacen a cada recomendación se establecen claramente, junto con una estimación de la confianza con la que se ha realizado cada una de ellas, de modo tal que el lector pueda discernir de manera inmediata cuáles están basadas en evidencia clínica incontrovertible y cuáles están basadas en el consenso de expertos del comité.

Tabla A. Niveles de evidencia y fortalezas de la recomendación usada para regular las guías de la NACB para marcadores tumorales.

Evaluación	Criterios
<i>Nivel de evidencia (8)</i>	
<i>I</i>	Evidencia de un estudio controlado, individual, de alta potencia, prospectivo que está específicamente diseñado para evaluar el marcador, o evidencia de un meta-análisis, un análisis combinado o un panorama general de estudios de nivel II o nivel III.
<i>II</i>	Evidencia de un estudio en el que los datos de los marcadores están determinados en relación con una prueba terapéutica prospectiva que se lleva a cabo para examinar una hipótesis terapéutica pero que no está específicamente diseñado para examinar la utilidad del marcador.
<i>III</i>	Evidencia de amplios estudios prospectivos.
<i>IV</i>	Evidencia de pequeños estudios retrospectivos.
<i>V</i>	Evidencia de pequeños estudios piloto.
<i>Opinión de los expertos</i> <i>Fuerza de la recomendación (12)</i>	
A. Alta	Es altamente improbable que investigaciones más profundas cambien la confianza del Panel en la estimación del efecto.
B. Moderada	Es probable que investigaciones más profundas tengan algún impacto en la confianza del Panel en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
C. Baja	Es muy probable que investigaciones más profundas tengan algún efecto importante en la confianza del Panel en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
D. Muy baja	Resulta muy incierta cualquier estimación del efecto.
NOTA. Adaptado de Hayes <i>et al</i> (8) y Atkins <i>et al</i> (12).	

Revisión y corrección de las guías de marcadores tumorales de la NACB

Los presidentes de los subcomités revisaron y respondieron a sugerencias y correcciones recibidas luego de subir las guías al sitio de la NACB. Estas guías de la NACB inevitablemente requerirán actualización, corrección y modificaciones en el futuro, a medida que se sepa y se comprenda más sobre los marcadores tumorales y su rol biológico. Tal como se lo sugirió en el documento AGREE de tanta utilidad (5), y para reflejar el trabajo en curso para un número de marcadores tumorales, cuando a las guías se las actualice próximamente, es posible que se incluyan algunas de las estimaciones del costo-efectividad del uso de los marcadores tumorales, para tener en cuenta las opiniones de los pacientes y para informar acerca de los estudios de auditoría de su efectividad. Con este propósito, sería conveniente usar un formulario de consulta similar a aquél desarrollado por la Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) [ver por ej. (13)].

Implementación de las Guías de Marcadores Tumorales de la NACB

La adopción de estas guías es voluntaria, algunas recomendaciones pueden no ser apropiadas para todos los entornos (por ejemplo, las pruebas clínicas) y para que se puedan implementar de manera efectiva es probable que necesiten ser traducidas y/o se las modifique en algún entorno. Existe buena evidencia de que las guías "que pertenecen al lugar" tienen muchas más posibilidades de ser adoptadas de manera exitosa en la práctica clínica de rutina (4). Además, sería altamente deseable tener estudios de auditoría cuidadosamente diseñados antes y después de la introducción de las guías (11).

Estas recomendaciones, que, para facilitar su difusión, están siendo publicadas en formato electrónico en el sitio web de la NACB, deberían fomentar un mejor uso de las pruebas de marcadores tumorales por parte de los médicos y del personal de laboratorio, por medio de las cuales se logrará informar mejor las decisiones médicas que tienen como objetivo mejorar los resultados clínicos y/o la calidad de vida de un número creciente de pacientes con cáncer.

Referencias del apéndice

1. Fleisher M, Dnistrian A, Sturgeon C, Lamerz R, Witliff J. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. *Tumor Markers: Physiology, pathobiology, technology and clinical applications*, Vol. Washington: AACC Press, 2002: 33-63.
2. Detsky AS. Sources of bias for authors of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J* 2006; 175: 1033-5.
3. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. *Clin Chem* 2004; 50: 806-18.
4. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002; 48: 1151-9.
5. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18-23.
6. Price CP, Christenson RH, eds. Evidence-based laboratory medicine: Principles, practice and outcomes. 2nd ed. Washington DC: AACC Press, 2007.
7. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Jr., Kemeny NE, Jessup JM, *et al.* Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1456-66.
8. Hayes DF. Prognostic and predictive factors for breast cancer: translating technology to oncology. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1596-7.
9. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2334-56.
10. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS, *et al.* Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. *Clin Chem* 2006; 52: 65-72.
11. Pentheroudakis G, Stahel R, Hansen H, Pavlidis N. Heterogeneity in cancer guidelines: should we eradicate or tolerate? *Ann Oncol* 2008.
12. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): SIGN 28. Management of adult testicular germ cell tumours. 1998. <http://www.sign.ac.uk/> (Accessed 18th October 2007).