



RINCÓN DEL RESIDENTE

El antígeno carcinoembrionario: a propósito de un viejo conocido

Félix Ignacio Téllez-Ávila,* Sandra Minerva García-Osogobio**

Departamentos de * Medicina Interna y ** Cirugía General.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

***The carcinoembryonic antigen:
by the way a well-known friend***

ABSTRACT

The carcinoembryonic antigen (CEA) is glycoprotein localized in the apical surface of mature enterocytes. The members of the CEA gene family are clustered on chromosome 19q13.2. It is formed by 29 genes, of which 18 are expressed. Many functions of CEA have been known in healthy individuals, however its role as cell adhesion molecule is the most studied. Besides the colon, CEA is expressed in the stomach, tongue, oesophagus, cervix, and prostate. The most important clinical function is in colorectal, gastric and ovary cancer. It is used as prognosis marker, staging system, recurrence, treatment response and liver metastases. There are many no neoplastic-diseases that enhance CEA value. Actually, the CEA is being studying as target of immunotherapy.

Key words. *Carcinoembryonic antigen. Colorectal cancer. Immunotherapy.*

Han pasado cuatro décadas desde que Gold y Freedman¹ descubrieron en 1965 el primer marcador tumoral, el antígeno carcinoembrionario (ACE). Hasta el momento continúan realizándose estudios para evaluar su papel en el individuo sano y su utilidad clínica en el enfermo, principalmente en relación con el carcinoma colorrectal (CCR). La presente revisión está dirigida a los aspectos básicos del ACE y a sus usos clínicos.

RESUMEN

El antígeno carcinoembrionario (ACE) es una glucoproteína localizada en el polo apical de los enterocitos. Los genes que codifican para el ACE se localizan en el cromosoma 19q13.2. El grupo total está constituido por 29 genes, divididos en tres subgrupos de los cuales se expresan sólo 18. En el individuo sano existen múltiples funciones del ACE que han sido ampliamente estudiadas, su función como molécula de adhesión ha sido la más ampliamente difundida. En pacientes sanos además de expresarse a nivel de colon el ACE se expresa en células de la lengua, esófago, estómago, cervix y próstata. Los pacientes que reciben una mayor utilidad clínica son aquellos con cáncer colorrectal (CCR), cáncer gástrico y cáncer de ovario. Su uso más amplio es en el CCR, actualmente se utiliza como marcador pronóstico, estadiaje, marcador de recurrencia, de respuesta al tratamiento y como indicador de metástasis a nivel hepático. Existen algunas patologías no neoplásicas que causan elevación de las cifras séricas de ACE. Actualmente se estudia al ACE como blanco de inmunoterapia dirigida a tumores que contengan células que expresen esta molécula.

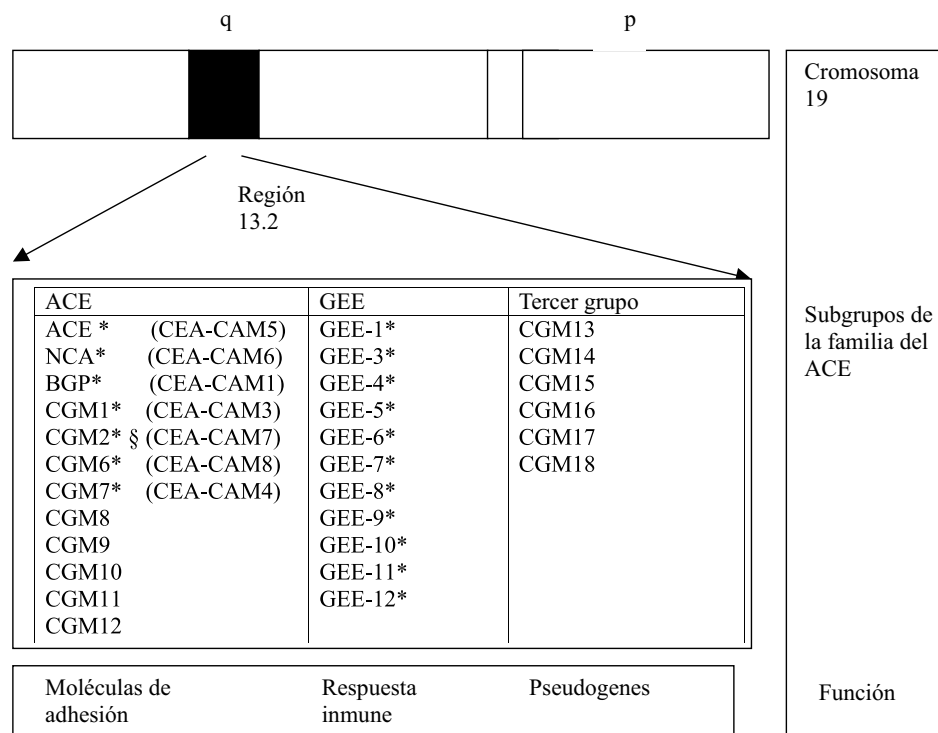
Palabras clave. Antígeno carcinoembrionario. Cáncer colorrectal. Inmunoterapia.

ASPECTOS BÁSICOS

El ACE es una glucoproteína de superficie compuesta en 50-75% por carbohidratos y el resto por proteínas; tiene un peso molecular con rangos entre 180 kDa y 370 kDa.²⁻³ Con anticuerpos monoclonales se ha evidenciado que se localiza en el polo apical de los enterocitos y con técnicas de secuenciación genética se ha caracterizado el grupo de genes que codifi-

can para el ACE, el cual está formado por 29 miembros localizados en el cromosoma 19q13.2. El grupo se encuentra dividido en tres subgrupos: el subgrupo del ACE con 12 miembros, el subgrupo de la glucoproteína específica del embarazo β -1 (GEE) con 11 miembros y un tercer subgrupo de seis miembros. De todos ellos sólo son expresados 18 genes, siete del subgrupo del ACE y todos los del subgrupo de la GEE.^{4,5} Las moléculas expresadas del subgrupo del ACE son: el ACE, el antígeno no-específico de reacción cruzada (NCA), la glucoproteína biliar (BGP) y cuatro miembros de la familia genética del ACE (CGM1, CGM2, CGM6 y CGM7). Debido a lo confuso de la nomenclatura, se ha propuesto una nueva clasificación para el subgrupo del ACE, renombrando a los miembros como moléculas de adhesión celular relacionados al ACE (CEA-CAM) 1 al 8, el CEA-CAM 2 no se utilizó debido al parecido con CEACAM2, un gen de roedor.^{6,7} Los miembros del subgrupo del ACE se encuentran adheridos a la superficie celular, a diferencia de las moléculas del subgrupo de la GEE. El ACE pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, su secuencia de aminoácidos contiene dos tipos de dominios de inmunoglobulinas: un dominio N-terminal de 108 aminoácidos homólogo del dominio variable Ig (IgV-like) y entre cero a seis dominios homólogos al dominio constante del grupo C2

(IgC2-like). El IgC2-like puede ser de tipo A o B, con 93 y 85 aminoácidos, respectivamente.⁴ Se sabe que el ACE, NCA y BGP pueden actuar *in vitro* como moléculas de adhesión, mientras que CGM2 no tiene esta propiedad.^{4,8} En los humanos ocho de los 11 miembros del subgrupo de la GEE tienen una secuencia idéntica de tres aminoácidos (arginina-glicina-aspartato) en el sitio expuesto del dominio-N, esta secuencia sirve de señal de reconocimiento entre proteínas de la matriz extracelular y algunas integrinas. Por lo anterior, se ha postulado que actúan como inhibidores de las interacciones célula-matriz extracelular, y que la función de la GEE es atenuar la respuesta inmune de la madre hacia el feto. Los estudios que apoyan esta función se han llevado a cabo con células tumorales en suspensión en las cuales la GEE se encuentra en toda la superficie celular; sin embargo, en el individuo sano esta función se debe cuestionar, ya que normalmente estas moléculas se encuentran únicamente en el polo apical.⁴ Por otro lado, el ACE en aquellas células que han perdido su polaridad, promueve una mayor adhesión intercelular que le da un papel importante en progresión, invasión y metástasis de neoplasias que lo expresen. Como promotor de metástasis, existen modelos animales a los cuales se les aplicó ACE sistémico y después células tumorales, el grupo pretratado con



*: Genes expresados. §: No funciona como molécula de adhesión. (:): Nueva nomenclatura.

Figura 1. Características de la familia del antígeno carcinoembrionario. La familia del ACE se encuentra en el cromosoma 19q13.2.^{4,6,8}

ACE mostró una mayor presencia de metástasis hepáticas, mientras que cuando se utilizó en animales que recibieron una línea celular no metastásica (HC 2998), no hubo modificación. Se considera que esto se debe a su papel como molécula de adhesión.^{9,10} La localización, división, miembros y funciones de la familia del ACE se ilustran en la figura 1.

El ACE se expresa en los tejidos de adultos sanos así como durante el desarrollo fetal, siendo su principal origen el colon. Otros sitios donde se ha encontrado expresión del ACE son las células del estómago, células epiteliales escamosas de la lengua, esófago y cervix, el epitelio secretor y las células epiteliales de la próstata.⁶ La expresión del ACE en estos tejidos inicia entre las semanas nueve a 14 de la vida fetal y persiste por el resto de la vida.⁴ Matsuoka, *et al.*,¹¹ encontraron que adultos sin neoplasia producen ACE de manera habitual, 90% se encuentra ligado a la membrana celular del enterocito en su polo apical y es liberado hacia la luz a través de una fosfolipasa-C específica, por lo que diariamente se eliminan por las heces de individuos sanos entre 50 mg y 70 mg. Sin embargo, se cree que la cantidad real liberada por día es mayor, y que gran parte se degrada hacia fragmentos más pequeños no detectables en el lumen del intestino, por lo cual esta cantidad determinada en las heces subestima la cantidad producida.¹¹

La elevación del ACE en pacientes con CCR no se debe a una mayor producción, sino que en las células malignas el ACE se encuentra distribuido en toda la superficie celular por la pérdida de su polaridad y al desprenderse se libera directamente al torrente sanguíneo, detectando así cifras superiores a las normales. Sólo se ha demostrado mayor producción en el adenocarcinoma gástrico.⁸ Hasta el momento no se ha encontrado diferencia entre el ACE producido en las células normales y el producido en las células neoplásicas.¹² Para estudiar el metabolismo del ACE se ha utilizado marcaje con material radiactivo, se ha determinado que a los cinco minutos se metaboliza en el hígado, 12 horas después de su aplicación, aproximadamente 5% se detecta en la circulación y después de 24 horas se ha recuperado 95% en la orina.³ Existen reportes de la vida media plasmática del ACE hasta de 10 días.⁴

La función del ACE en el individuo sano es incierta. Se ha catalogado como molécula de adhesión,^{4,8} receptor molecular de superficie celular,⁸ regulador de la señal de transducción,⁴ y como parte de la inmunidad innata.¹³ A favor del papel como parte de la inmunidad innata, está su localización en la superficie apical, lo que permitiría actuar como barrera.

Esta misma situación apoya su papel como receptor de superficie y está en contra de su función como molécula de adhesión; sin embargo, existen estudios que apoyan esta última.^{4,8} Por el momento continúa la espera de más investigaciones que identifiquen mejor el papel real del ACE.

UTILIDAD CLÍNICA

Se han realizado estudios para evaluar su aplicación práctica, la mayoría en relación con CCR. Se ha estudiado el ACE antes del tratamiento quirúrgico como método de tamizaje, correlación con la etapa anatomopatológica, con el pronóstico de supervivencia y con presencia de metástasis al momento del diagnóstico. Después del tratamiento se ha valorado como marcador de aparición de metástasis, de persistencia de enfermedad, de recurrencia local y también, como blanco en inmunoterapia.

Se ha demostrado que el ACE no tiene valor como método de tamizaje, ya que su sensibilidad es baja en estadios tempranos (menor al 25%) y por lo tanto no se recomienda para escrutinio.¹⁴⁻¹⁷ Antes del tratamiento existe correlación entre los niveles del ACE con el estadio anatomopatológico del CCR. En 1978 Wanebo HL, *et al.*¹⁷ encontraron que el porcentaje de pacientes con ACE anormal (> 5 ng/mL) según los estadios de Dukes A, B, C y D fueron 4, 25, 44 y 65%, respectivamente. En general se acepta que a mayor nivel de ACE preoperatorio, el paciente tendrá un estadio anatomopatológico más avanzado, aunque no existen puntos de corte que correlacionen. Los valores altos de ACE se asocian con menor supervivencia en pacientes con CCR.^{18,19} Algunos estudios han reportado a los niveles de ACE con valor pronóstico independiente del estadio.^{19,20}

Un estudio a cinco años mostró una adecuada correlación con la presencia de metástasis ocultas cuando el valor de ACE es > 15 ng/mL al momento del diagnóstico.²¹ Con base en ello y otros estudios, la ASCO (Sociedad Americana de Oncología Clínica), AJCC (Comité Americano para el Cáncer), CAP (Colegio Americano de Patólogos) y SOR (Modelos, Opciones y Recomendaciones) han propuesto la medición del ACE en el periodo preoperatorio para complementar el estadiaje TNM, principalmente por su asociación con el pronóstico de supervivencia.^{14,22-25} Se propone que con base en las cifras de ACE se adicione a los estadios TNM I-IV, las siglas CX/C0/C1 en los cuales: CX ACE no disponible, C0 ACE < 5 ng/mL y C1 ACE > 5 ng/mL.^{14, 23,24} No existe suficiente evidencia del beneficio de proporcionar terapia adyuvante con base en los niveles preoperatorios de

Cuadro 1. Resumen de las recomendaciones para la determinación del ACE en pacientes con CCR.

| | AJCC ²³ | ASCO ¹⁴ | EGTM ²⁶ | SOR ²⁵ |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Método de tamizaje | No | No | No | No |
| Diagnóstico | - | No | No | No |
| Estadaje/ Pronóstico | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Recurrencia | - | Sí | Sí | Sí |
| Respuesta al tratamiento | - * | Sí | Sí | Sí |
| Metástasis hepáticas | - | Sí | Sí | Sí |

* Beneficio incierto.

Cuadro 2. Condiciones no neoplásicas que elevan el ACE.^{3,22}

| |
|------------------------------------|
| Enfermedades hepáticas |
| Cirrosis |
| Hepatitis crónica activa |
| Hepatitis viral |
| Ictericia obstructiva |
| Enfermedades gastrointestinales |
| Diverticulitis |
| Enfermedad inflamatoria intestinal |
| Úlcera péptica |
| Pólipos |
| Pancreatitis |
| Otras enfermedades |
| Enfermedad pulmonar crónica |
| Insuficiencia renal crónica |
| Tabaquismo |

ACE.^{14,22-24} No obstante, se ha considerado que pacientes en estadio Dukes B y ACE elevado se podría administrar quimioterapia adyuvante, ya que hasta 50% tienen un comportamiento agresivo.²⁶

Se espera que 4-6 semanas posterior a la resección completa del tumor se normalice la cifra de ACE, no obstante se ven elevaciones transitorias hasta por seis meses en pacientes que además del tratamiento quirúrgico reciben oxaliplatino, las cuales, al parecer, no están relacionadas con recurrencia de la enfermedad.²⁷ Se requieren al menos de dos determinaciones por arriba del valor normal para considerarlo dato de recurrencia, ya que existen variaciones normales en las cifras del ACE.²⁸ Se ha comparado el uso de ACE con otros marcadores (CA 242, CA 19-9, CA 72-4 y hCGbeta) para el diagnóstico de CCR recurrente, la mayor área bajo la curva fue para el ACE.²⁹ Se ha reportado al ACE como el estudio con mayor costo-efectividad en detectar metástasis.²⁸ En el cuadro 1 se da

un resumen de las recomendaciones de diferentes asociaciones dedicadas al estudio del cáncer.

Después del tratamiento, existe buena correlación entre cifras elevadas de ACE y la presencia de metástasis hepáticas, siendo el primer signo de recurrencia en 76% de los casos.³⁰ Se ha mencionado que el ACE tiene su mayor utilidad para el diagnóstico de metástasis hepáticas o enfermedad retroperitoneal, y que es poco sensible para recurrencia local, peritoneal o pulmonar.²⁶ La falta de sensibilidad como indicador de recurrencia local ha sido debatido; en un estudio aleatorizado controlado, se evidenció al ACE como el primer indicador de recurrencia local en pacientes asintomáticos.³¹ Algunos autores consideran una elevación lenta como indicador de recurrencia local, y una elevación rápida como sugerente de metástasis hepáticas.²⁶ Un metaanálisis mostró mejoría de la supervivencia a cinco años con el seguimiento que incluya ACE.³²

En la inmunoterapia un método utilizado para crear vacunas anti-ACE es el uso de virus como vectores de genes que codifican para el antígeno.¹² Una vacuna viral recombinante anti-ACE, conocida como cepa rV-NYC se aplicó a animales de laboratorio junto con células de CCR con expresión de ACE humano.

Se obtuvo respuesta humoral y celular con reducción importante o eliminación de las células tumorales, sin efectos adversos.³³ En 1995 se realizó el primer estudio en humanos, el objetivo fue determinar si rV-CEA (vacuna viral recombinante anti-ACE) podía provocar una respuesta de células T con un HLA específico. Se obtuvieron células T periféricas de pacientes con carcinoma metastásico antes y después de aplicar rV-CEA, se analizó la respuesta contra péptidos de ACE humano en HLA I-A2. En las muestras obtenidas después de la aplicación se evidenció respuesta citotóxica, a diferencia de las muestras obtenidas antes de aplicar la vacuna. Otro estudio, además de utilizar vacuna anti-ACE agregó B7.1, una molécula estimuladora de células T antígeno independiente, que al unirse a las células CD28 estimula

una respuesta TH₁.¹² Además se han utilizado combinaciones de rV-CEA y ALVAC-CEA (vacuna con menor potencial de provocar infecciones) con esquema de “sensibilización-refuerzo”, observando una mayor respuesta que las obtenidas con un solo tipo de vacuna.³⁴ A estos esquemas se agregaron GM-CSF e IL-2 para aumentar la respuesta de células T citotóxicas con resultados prometedores.³⁵ También se ha utilizado la combinación de rV-CEA con moléculas estimuladoras de células T (TRICOM, triad of costimulatory molecules) observando una mayor estabilidad de la enfermedad.³³

En inmunidad humoral se han hecho estudios con anticuerpos monoclonales que simulan epitopos específicos del ACE humano, generando respuesta específica débil, probablemente debido a la tolerancia normal al ACE.³⁶ En un estudio realizado en ratones transgénicos se administró anticuerpos monoclonales asociados a GM-CSF para magnificar la respuesta, los resultados iniciales son alentadores.³⁷

Existe elevación del ACE en neoplasias diferentes al CCR: el adenocarcinoma pulmonar, cáncer pulmonar de células pequeñas, adenocarcinoma de endometrio, carcinoma gástrico, páncreas, vesícula biliar, de vejiga, de mama y carcinoma seroso del ovario.⁴ El EGTM (Grupo Europeo para Marcadores Tumorales) y SOR recomiendan el uso de ACE en cáncer de mama después del tratamiento, y por su parte SOR específica que sólo en caso de que el CA 15-3 sea normal al diagnóstico; mientras que la ASCO recomienda que en ausencia objetiva de enfermedad, se considere falla del tratamiento con elevación del ACE.^{14,22,25} En tumores de ovario, SOR recomienda ACE en seguimiento al tratamiento de tumores mucinosos o endometrioides, esto en caso de que el CA-125 sea normal al diagnóstico.³⁸ En cáncer gástrico, se recomienda para seguimiento del tratamiento con mediciones seriadas como dato de recurrencia, o bien, en pacientes que al inicio tengan cifras elevadas, como medición de respuesta.³⁹ Además, existe elevación del ACE en condiciones no neoplásicas, las cuales se mencionan en el cuadro 2.

CONCLUSIONES

El ACE participa como molécula de adhesión, así como en la respuesta inmune. En la clínica su principal uso está en relación con el CCR, principalmente en cuanto a pronóstico, estadiaje, respuesta al tratamiento y recurrencia, no obstante tiene un importante papel en otras neoplasias. Su papel en la inmunoterapia ha mostrado resultados alentadores.

REFERENCIAS.

1. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-81.
2. Baranov V, Hammarström S. Carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1), apically expressed on human colonic M cells, are potential receptors for microbial adhesion. *Histochem Cell Biol* 2004; 121: 83-9.
3. Freedman SO. Antigens in tumours. In: Symington T, Carter RL (Ed.). *Scientific Foundations of Oncology*. 1a Ed. Chicago: William Hainemann Medical Books; 1976, pp. 509-11.
4. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen CEA family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Sem Cancer Biol* 1999; 9: 67-81.
5. Olsen A, Teglund S, Nelson D, Gordon L, Copeland A, Georgescu A, Carrano A, Hammarström S. Gene organization of the pregnancy-specific glycoprotein region on human chromosome 19: Assembly and analysis of a 700-kb cosmid contig spanning the region. *Genomics* 1994; 23: 659-68.
6. Beauchemin N, Draber P, Dveksler G, et al. Redefined nomenclature for members of the carcinoembryonic antigen family. *Exp Cell Res* 1999; 252: 243-9.
7. Crawford N, Colliver D, Galandiuk S. Tumors markers and colorectal cancer: Utility in management. *J Surg Oncol* 2003; 84: 239-48.
8. Öbrink B. CEA adhesion molecules: multifunctional proteins with signal-regulatory properties. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 171-7.
9. Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, Chi KF, Fan D, Toth C, Thomas P, Jessup JM. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(5): 380-5.
10. Hostetter RB, Campbell DE, Chi KF, Kerckhoff S, Cleary KR, Thomas P, Jessup JM. Carcinoembryonic antigen enhances metastatic potential of human colorectal carcinoma. *Arch Surg* 1990; 125(3): 300-4.
11. Matsuoka Y, Matsuo Y, Okamoto N, Kuroki M, Ikehara Y. Highly effective extraction of carcinoembryonic antigen with phosphatidylinositol-specific phospholipase C. *Tumor Biol* 1991; 12: 91-8.
12. Berinstein NL. Carcinoembryonic antigen as a target for therapeutic anticancer vaccines: a review. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2197-207.
13. Hammarström S, Baranov V. Is there a role for CEA in innate immunity in the colon? *Trends Microbiol* 2001; 9: 119-25.
14. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations or the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-78.
15. Longo W, Johnson F. The preoperative assesment and postoperative surveillance of patents with colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82(5): 1091-108.
16. Walsh J, Terdiman J. Colorectal cancer screening. *JAMA* 2003; 289(10): 1288-96.
17. Wanebo HL, Rao B, Oettgen H, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299(9): 448-51.
18. Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, Naghi JJ, Arnell TD, Kumar RR, Stamos MJ. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg* 2003; 138(9): 962-6.
19. Lindmark G, Bergström R, Pählman L, Glimelius B. The association of preoperative serum tumor markers with Duke's stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1090-4.
20. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Int Med* 1986; 104: 66-73.

21. Wiratkapun S. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(2): 231-5.
22. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002; 48: 1151-9.
23. Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88(7): 1739-57.
24. Hammond MEH, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, et al. College of American Pathologist conference XXXV: solid tumor prognostic factors-which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 958-65.
25. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, Daver A, Buecher B, Conroy T, Dieu L, Bidart JM, Deneux L. Groupe de travail Nicole Eche (coordonateur), oncobiologiste. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer* 2001; 88(12): 1177-206.
26. European Group for Tumors Markers (EGTM). Consensus recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2785-820. [Http://egtm.web.med.uni-muenchen.de](http://egtm.web.med.uni-muenchen.de) (acceso junio/05).
27. Sorbye H, Dahl O. Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: implications for tumor marker monitoring and guidelines. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4466-7.
28. Meyerhardt J, Mayer R. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Seminars in Oncology* 2003; 30(3): 349-60.
29. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Jarvinen H, Haglund C. CEA, CA 242, CA 19-9, CA 72-4 and hCGbeta in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumour Biol* 2004; 25(5-6): 228-34.
30. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, et al. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 1998; 228: 59-63.
31. Pietra N, Costi R, Ouchemi C, Peracchia A. Role of follow-up in the management of local recurrence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127-33.
32. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Habbema DF, Van de Velde CH. Follow-up of patients with colorectal cancer, a meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-82.
33. Marshall JL. Carcinoembryonic antigen-based vaccines. *Semin Oncol* 2003; 30(Suppl 8): 30-6.
34. Marshall JL, Tsang K, Arlen P, et al. Phase I trial to determine the toxicity and immunologic efficacy of the addition of GM-CSF (GM) and IL-2 to the combination of vaccinia-CEA (V) and ALVAC-CEA (A) administered as a prime and boost in patients with advanced CEA-bearing cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20(Abstr 1087): 272A.
35. Ullenhag GJ, Frodin JE, Jeddi-Tehrani M, Mellstedt H, et al. Durable carcinoembryonic antigen (CEA)-specific humoral and cellular immune responses in colorectal carcinoma patients vaccinated with recombinant CEA and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 2004; 10(10): 3273-81.
36. Garambois V, Glaussel F, Pèlegri A, et al. Fully human IgG and IgM antibodies directed against the carcinoembryonic antigen (CEA) Gold 4 epitope and designed for Radioimmunotherapy (RIT) of colorectal cancers. *BMC Cancer* 2004; 4: 75-85.
37. Schwegler C, Dorn-Beineke A, Nittka S, Neumaier M. Monoclonal anti-idiotypic antibody 6G6.C4 fused to GM-CSF is capable of breaking Tolerance to Carcinoembryonic Antigen (CEA) in CEA-Transgenic Mice. *Cancer Res* 2005; 65(5): 1925-33.
38. Kerbrat P, Lhommé C, Fervers B, Thomas L, Tournemaine N, et al. Standards, options and recommendations: ovarian cancer. *Electronic J Oncol* 2001; 1: 32-42. <http://www.elecjoncol.org> (acceso abril/05)
39. Abdalla EK, Ahmad SA. Gastric cancer. In: Feig B, Berger D, Fuhrman G. The M. D. Anderson surgical oncology Handbook. 3rd Ed. Houston: Lippincott Williams Wilkins; 2003, pp. 158-92.

Reimpresos:

Dr. Félix Ignacio Téllez-Ávila

Medicina Interna
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
 Salvador Zubirán
 Vasco de Quiroga No. 15,
 Col. Sección XVI
 Tlalpan
 14080, México, DF.
 Tel.: 5666-3408
 Correo electrónico: felixtelleza@gmail.com

Recibido el 16 de diciembre de 2004.

Aceptado el 8 de julio de 2005.