



Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos

José Roberto Barba Evia

Palabras clave:

Cáncer,
marcadores
tumorales.

Key words:

Cancer,
tumor markers.

Subdirección de
Auxiliares de
Diagnóstico y
Tratamiento del
Hospital Regional de
Alta Especialidad de la
Península de Yucatán.
Secretaría de Salud.

Correspondencia:
José Roberto
Barba Evia
Calle 37 A núm. 318
por 24 y 26,
Fraccionamiento
Montealbán,
97114, Mérida,
Yucatán, México.
Tel: (01999)
9-10-05-94
E-mail: dr_barba@
hotmail.com

Recibido:
10/07/2013.
Aceptado:
08/08/2013.

RESUMEN

Si bien la mayoría de los cánceres pueden ser curables siempre y cuando sean detectados en sus estadios iniciales, existe desinformación acerca de la «verdadera» indicación para el uso de los marcadores tumorales. En mi práctica diaria he podido constatar que se les pretende dar uso como métodos de detección temprana en este tipo de enfermedades, cuando la realidad es que la mayoría de ellos sirven como medios de seguimiento al tratamiento una vez establecido el diagnóstico mediante otras modalidades de estudios, principalmente de gabinete, como lo son los estudios por imagen. El presente artículo tiene por objeto hacer una revisión de los principales marcadores tumorales conocidos en la actualidad, así como de las enfermedades de tipo maligno más comunes para conocer los métodos de diagnóstico más apropiados para estas enfermedades.

ABSTRACT

Although most of the cancers could be curable provided it detected in their initial stadiums, lacking knowledge about the «true» indication for the use of the tumor markers. I in my daily practice could have verified that seeks them to give use like methods of early detection in this type of illnesses, when the reality is that most of them serve like means of pursuit to the treatment once established the diagnosis by means of other modalities of studies mainly of cabinet like him is the studies for image. The present article considers object make a revision of the main well-known tumor markers at the present time as well as of the illnesses of wicked more common type in order to know the methods of diagnosis more appropriate for these illnesses.

INTRODUCCIÓN

En México como en otros países, los avances tecnológicos, la modernización, así como la cultura de fomentar la medicina preventiva, han llevado a cambios sustanciales en el estilo de vida de la población, lo que ha permitido aumentar en forma notable tanto el promedio como la calidad de la misma, dando como resultado una transición demográfica y epidemiológica. Entre los cambios más importantes que se han dado están la implementación de programas de vacunación, así como la aplicación de los conocimientos adquiridos al conocer la historia natural de las enfermedades, lo que se refleja en la disminución en los patrones de morbimortalidad de la población (particularmente la infantil), el abatimiento de

la fecundidad y el incremento de la esperanza de vida al nacimiento. Esto ha hecho posible reducir la frecuencia de enfermedades infecciosas; mientras que las patologías crónicas, como los padecimientos cardiovasculares y el cáncer, ocupan las primeras causas de muerte. Por citar un ejemplo, en el año 2008, de acuerdo con los registros del Instituto de Estadística Geografía e Informática (INEGI), hubo 539,530 defunciones a nivel nacional. De éstas, 13.17% fueron debidas a tumores malignos, posicionándose como la tercera causa de muerte; las dos primeras son, por orden de frecuencia, enfermedades del corazón y diabetes mellitus. Esto nos deja como enseñanza que, en los padecimientos malignos los esfuerzos realizados para disminuir su frecuencia han sido infructuosos en la inmensa mayoría de los cánceres, lo que deja

como única opción la detección temprana, en vista que algunos de ellos, cuando son descubiertos en sus etapas iniciales, permiten aplicar medidas terapéuticas antes de que el padecimiento avance y se disemine (se estima que 30% de los pacientes con cáncer se diagnostican en etapas tempranas y 70% en etapas tardías).¹⁻³

Este incremento en la incidencia del cáncer es consecuencia de factores modificables y no modificables.⁴

Tres son los factores modificables:

- a) Consumo de tabaco (afecta aquellas partes del cuerpo que tienen contacto directo con el humo: boca, laringe y pulmones) y de alcohol (ya que altera el ácido fólico del cuerpo).
- b) Hábitos en el estilo de vida relacionados con el desarrollo de obesidad abdominal (se presenta cuando la cantidad de grasa acumulada es mayor que la presente en los muslos o cadera), producto de dieta rica en grasa y pobre en fibra, sedentarismo o inactividad física.
- c) Enfermedades infecciosas, se estima que 20% de los tumores malignos está asociado con una infección viral, jugando diferentes papeles en la transformación celular mediante la codificación de oncoproteínas, las cuales interactúan con proteínas celulares, a partir de infecciones persistentes por mucho tiempo; por lo tanto, muchos años pueden pasar entre la infección inicial y el desarrollo de un tumor. Dentro de los principales patógenos virales asociados se encuentran los siguientes: *H. pylori* (5.5% de los casos), Papilumavirus humano (5.2%), virus de la hepatitis B y C (4.9%), Epstein Barr virus (1%), virus de la inmunodeficiencia humana, virus herpes 8, virus linfotrófico humano de células T tipo I y esquistosomas.^{1,5-10}

Solamente existe un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de cáncer, el cual se relaciona con el crecimiento demográfico, lo que conlleva a su vez al envejecimiento poblacional, por lo que la pirámide de población se ha modificado en los últimos años, presentando un estrechamiento relativo en su base y un mayor crecimiento de los grupos de personas en etapa postproductiva.^{3,5}

¿QUÉ ES EL CÁNCER?

Se caracteriza por el desarrollo y multiplicación celular de manera espontánea e incontrolada, y que es resultado de la transformación genética y fenotípica de la célula normal; tiende a invadir el tejido circundante y, por lo tanto, es capaz de producir metástasis. Cuando estas células impiden el funcionamiento normal de órganos vitales afectados o bien cuando se extiende por todo el cuerpo y dañan otros sistemas, pueden causar la muerte. Esta transformación puede tomar mucho tiempo, incluso años, y sólo aquellas células transformadas que logran escapar de los mecanismos regulatorios y de vigilancia del organismo pueden dar origen a lesiones cancerosas. La formación de nuevos vasos sanguíneos es una etapa esencial para el establecimiento y crecimiento de malignidades; por lo tanto, la angiogénesis ha adquirido importancia como un indicador pronóstico independiente en el caso de tumores sólidos.¹¹⁻¹⁴

Por otra parte, han sido descritos múltiples oncogenes y genes supresores tumorales que participan en la iniciación y progresión tumoral. En este sentido, se pueden distinguir dos posibles patrones de proliferación celular:¹⁵

Modelo estocástico: la célula somática es la que presenta la mutación y, de ésta, una división no controlada con acumulo de nuevas alteraciones genéticas hasta alcanzar el estado tumoral. Cada célula tumoral comparte las mismas características y puede formar nuevos tumores primarios.

Modelo jerárquico: la formación tumoral se inicia con una célula madre tumoral, lo cual explica la heterogeneidad celular presente en los procesos neoplásicos a partir de la diferenciación celular de las células hijas. Parece claro que la célula madre tumoral está presente en múltiples tipos histológicos de cáncer, entre ellos leucemia, tumores cerebrales, cáncer de mama y se propone que podría estar presente en todos los tipos celulares.¹⁵

Son muchos los factores que pueden inducir la acumulación de alteraciones y muchos los procesos celulares que se pueden alterar; por eso, el cáncer es una enfermedad multifactorial. En cuanto a la nomenclatura de las tumora- ciones malignas se refiere al tejido de origen:

carcinoma (derivan de tejido epitelial), sarcoma (derivan de tejidos y hueso), glioma (cerebro), leucemias y linfomas (tejido hematopoyético y linfático). Los carcinomas se constituyen como las malignidades más comunes.¹¹⁻¹⁵

¿ES EL CÁNCER UNA ENFERMEDAD PRODUCTO DE LA VIDA MODERNA?

El cáncer es una patología que nace desde el inicio de la vida misma, ya que existe evidencia de lesiones óseas compatibles con cáncer en estudios realizados en restos egipcios de 5,000 años de antigüedad (2700 a.C.); sin embargo, era una enfermedad poco frecuente, posiblemente porque la esperanza de vida era limitada. No obstante, los tumores son mencionados en la medicina egipcia, en el Papiro de Ebers (1500 a.C.). En el siglo IV a.C., en los escritos hipocráticos (*Corpus Hipocraticum*), se encuentran no sólo las primeras descripciones, sino también el origen etimológico de la palabra cáncer. En él se mencionan lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas que se desarrollaban progresivamente y sin control extendiéndose por todos los tejidos semejando las patas de un cangrejo, por lo que se le denominó con la palabra griega *καρκινοζ* (karkinos), dándole un significado técnico a la palabra griega cangrejo, de allí, el término pasa al latín como «cancer» (sin acento). Siglos después, al formarse el castellano se derivan de la palabra latina dos términos separados: cangrejo (para denominar al crustáceo) y cáncer (como término médico).^{16,17}

Posteriormente, Galeno (129-157 d.C.), publica un libro dedicado exclusivamente a los tumores. Dentro de su concepción considera que las tumoraciones cancerosas son resultado de la alteración del humor o «bilis negra».¹⁶

En los últimos años del Imperio Romano, no se registra incremento en los casos de cáncer, la enfermedad continúa siendo rara. Sin embargo, su frecuencia se incrementó a consecuencia de los cambios ambientales del siglo XVIII. Durante el Renacimiento, los reportes de cáncer son más precisos y se puede distinguir como una especie «morbose» diferenciada.¹⁶

Dentro de las teorías modernas se tienen las siguientes:¹⁶⁻¹⁹

- 1700, Bernardino Ramazzini registra el primer dato respecto a una observación epidemiológica, ya que observó que el cáncer de mama era más común entre las monjas que entre el resto de las mujeres, sugiriendo que esto se debía al celibato.
- 1775, Percival Pott señaló la relación entre cáncer de escroto y el polvo de carbón entre los deshollinadores.
- 1838, Canquoin aplica el principio terapéutico de cauterización de las lesiones cancerosas.
- 1855, Rudolph Virchow demostró que todas las células provienen de otra célula, sugiriendo que las células cancerosas debían derivar de otras células iguales. Este mismo autor en 1863 diagnostica por primera vez un caso de leucemia.
- 1911, Peyton Rous aisló el sarcoma de un pollo y lo trasplantó a otros por medio de un filtrado acelular, lo que dio inicio a la teoría de la etiología viral del cáncer. Esta teoría se reforzó con los hallazgos de Denis Burkitt en África Central, quien observa la presencia de un tipo de linfoma que sólo existía en ciertos climas y ambientes, por lo que sugirió que era transmitido por un virus inoculado por la picadura de un mosquito.
- 1925, Hans Hisselman introduce el uso de la colposcopia para el diagnóstico del cáncer cervicouterino.
- 1971, Richard Nixon firmó la *National Cancer Act*, lo que permitió un crecimiento exponencial de la investigación básica en oncología. Albert Sabin apoya dicho proyecto con el lema «un cáncer, un virus, una vacuna».
- 1975, Temin y Baltimore descubren a los retrovirus.
- 1978, zur Hausen descubre el virus del papiloma humano, así como la relación de éste con el desarrollo de cáncer cervicouterino.
- 1980, se identifican genes de predisposición de cáncer mediante secuenciamiento y análisis de ligamiento.
- 1981, se descubren el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual sólo induce neoplasias en relación con el grado de inmunodeficiencia.

- 2010, el uso de secuenciadores de última generación permitieron el secuenciamiento completo del genoma humano en un tiempo de seis semanas, identificando genes de alta y media penetrancia de predisposición para el desarrollo de cáncer.

¿ES NECESARIAMENTE EL CÁNCER UNA ENFERMEDAD DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA?

La etiología del cáncer es en la actualidad debate de intensa investigación, diversos factores ambientales e infecciosos han sido estudiados desde hace varios siglos; sin embargo, sigue siendo en gran parte desconocida. Básicamente, hoy en día se sabe que las neoplasias deben su origen a dos factores:

Ambiental o exógeno: algunos autores también le denominan «cáncer esporádico»; es causante de entre 70 a 90% de los casos y se caracteriza por presentarse generalmente entre los 40-50 años de edad y no existen antecedentes familiares.²⁰

Genético o endógeno: las primeras evidencias sobre una susceptibilidad genética para desarrollar cáncer surgieron a partir de estudios epidemiológicos realizados en los años cuarenta. Actualmente se sabe que la enfermedad puede ser el resultado de alteraciones en la secuencia o expresión del ADN, o bien lesiones a nivel de los genes o en ciertas proteínas, lo que provoca la proliferación incontrolada de un clon celular en un determinado tejido, el cual escapa a los procesos naturales de senescencia (apoptosis), inmortalizándose ese clon y haciéndose indefinido su crecimiento. Algunos autores también lo denominan como «cáncer hereditario o familiar»; representa entre 5 a 30% de los casos. El diagnóstico se

sustenta mediante: a) elaboración de una historia clínica óptima, b) características clínicas específicas, c) estudio familiar (*cuadro I*), d) estudio de genes de predisposición, o bien la evidencia de una mutación conocida en un gen de predisposición genética y e) patrones de herencia identificados de carácter autosómico dominante en personas menores de 50 años de edad. En la actualidad con esta característica se han descrito más de 200 tipos de síndromes de susceptibilidad hereditaria, los cuales incrementan el potencial de desarrollar cáncer, heredándose la mayor parte de ellos de modo autosómico dominante.²⁰⁻²³

En algunas ocasiones, una agregación de cáncer dentro de una misma familia puede deberse al azar o compartir factores ambientales, pero en otras puede que dicha agregación sea debido a un nexo de unión genético, con lo que nos hallaríamos ante una predisposición hereditaria al cáncer.²⁴

¿ES NECESARIAMENTE EL CÁNCER UNA ENFERMEDAD MORTAL?

El cáncer ha pasado de ser una enfermedad irremediamente mortal a ser potencialmente curable en muchos de los casos. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año, en el mundo, son diagnosticados entre 6 y 7 millones de nuevos casos, principalmente en países desarrollados; por lo tanto, es de vital importancia la detección oportuna de esta enfermedad.²⁵

El diagnóstico es a menudo difícil debido a que muchas de las herramientas diagnósticas disponibles no proporcionan un valor diagnóstico adecuado como ocurre, por ejemplo, en la citología de líquido pleural, el cual se encuentra positivo sólo en 60% de las malignidades pulmonares, comparada con la toracoscopia que permite establecer el diagnóstico en 95% de los pacientes; sin embargo, este procedimiento intervencionista no se encuentra disponible ampliamente.²⁶

Los grandes avances en el campo de la oncología generaron la necesidad de contar con pruebas de laboratorio fáciles y eficaces, orientadas a detectar neoplasias ocultas antes de que éstas se manifiesten, lo que dio como resultado el descubrimiento y desarrollo de

Cuadro I. Características familiares a considerar en pacientes que deben ser evaluados para diagnosticar la presencia de un cáncer de tipo hereditario.²⁰

- Dos o más familiares diagnosticados de cáncer.
- Un miembro de la familia diagnosticado de cáncer antes de los 50 años.
- Varios miembros de la familia afectados por el mismo tipo de cáncer.
- Un familiar afectado por más de un tipo de cáncer.
- Uno o más miembros de la familia afectados de un cáncer raro.

los marcadores tumorales (MT). La identificación de marcadores tumorales para el diagnóstico temprano de la enfermedad promete mejorar el resultado clínico de los pacientes, sobre todo en aquellos que se presentan sin síntomas, con sintomatología vaga o con tumores en sitios relativamente inaccesibles al examen físico. Los marcadores tumorales ofrecen un uso clínico putativo en el diagnóstico de la enfermedad, este diagnóstico mejora mediante la utilización de estos marcadores en combinación con otras modalidades diagnósticas.²⁵⁻²⁷

¿QUÉ ES EL CÁNCER DE PRIMARIO DESCONOCIDO?

Representa un grupo heterogéneo de tumores que se caracterizan por presentar metástasis de forma temprana sin identificación de un sitio primario al momento de su presentación tras la realización de una historia clínica completa, examen físico (incluye mama, testículo, tacto rectal y/o vaginal), paraclínica básica (hemograma, función renal, examen de orina, perfil hepático, búsqueda de sangre en heces), marcadores tumorales (CA-125 y CA15-3 en mujeres, antígeno prostático específico [PSA] en hombres y α -fetoproteína, β HGC, CA19-9, ACE, calcitonina, catecolaminas e inmunoglobulinas en ambos sexos), radiografía de tórax, tomografía de tórax, abdomen y pelvis, así como mamografía. Puede considerarse como un síndrome caracterizado por debilidad y metástasis generalizadas que involucran a múltiples órganos (frecuentemente pulmón, hígado y hueso), con mala respuesta al tratamiento con quimioterapia y supervivencia promedio de tres a cuatro meses una vez establecido el diagnóstico.²⁸⁻²⁹

Este síndrome constituye aproximadamente de 3 a 15% de todos los pacientes con cáncer y representa la cuarta causa de muerte entre este grupo de enfermos. La edad más frecuente de presentación oscila entre los 55 y 65 años (media de 59 años) con mayor incidencia en hombres en una relación de 2:1. Desde el punto de vista anatómico-patológico, el cáncer primario desconocido puede dividirse en cuatro subgrupos: adenocarcinoma bien a moderadamente diferenciado (60% de los ca-

sos), carcinoma o adenocarcinoma pobremente diferenciado (30%), carcinoma epidermoide (5%) y neoplasias poco diferenciadas (5%). De la presentación clínica de las metástasis, destacan los secundarismos ganglionares (40%), óseos (31%) y los viscerales (24%).^{28,29}

El paciente típicamente desarrolla síntomas o signos en relación con la localización de la lesión metastásica, siendo el deterioro generalizado y la pérdida de peso los síntomas más comunes.²⁸

Los métodos diagnósticos son variados y deben estar encaminados a corroborar la sospecha clínica. Sólo en 20% de los casos se llega al diagnóstico del tumor primario, mientras que la autopsia permite conocer el primitivo hasta en 70% de los casos. Los primitivos que más frecuentemente se manifiestan como primarios desconocidos son: páncreas (22%), pulmón (20%) y, con menor frecuencia, riñón (5%), colon y próstata (3%) y ovario (2%).^{28,29}

La supervivencia de estos pacientes se relaciona con el estado funcional, distribución anatómica de las metástasis, edad y otras variables más que la identificación del origen del tumor primario, pero en general, el pronóstico es malo con supervivencia media de cinco a 10 meses.²⁸

¿QUÉ SON LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS?

Como se ha mencionado, las manifestaciones clínicas del cáncer se presentan por lo general en relación con la localización del tumor primario o de sus metástasis. Sin embargo, no es rara la presencia de signos y síntomas a distancia sin que exista relación con la diseminación de las células tumorales, las cuales pueden preceder, acompañar o seguir el padecimiento neoplásico maligno. Estas manifestaciones se conocen como síndromes paraneoplásicos (SPN).³⁰

El primer reporte de síndrome paraneoplásico fue hecho en 1825 por Trousseau, quien describió un aumento en la incidencia de trombosis venosa en pacientes con cáncer, desde entonces se ha demostrado una frecuencia cada vez mayor entre la relación que existe entre ciertos tumores y síndromes paraneoplásicos particulares.³⁰

Hasta 50% de los pacientes con cáncer sufren un síndrome paraneoplásico en algún momento de su vida. Un tercio de éstos son de naturaleza endócrina, y los restantes, hematológicos, neuromusculares y reumáticos. El reconocimiento de los síndromes paraneoplásicos es importante, ya que su presencia puede preceder al diagnóstico de la enfermedad hasta por dos años, o bien pueden presentarse durante su curso clínico o como primer indicador de recurrencia. Es importante la identificación temprana y seguimiento, porque sus manifestaciones son potencialmente graves y capaces de comprometer la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.^{30,31}

Dada la diversidad de manifestaciones que pueden presentar y los diferentes sistemas que pueden verse afectados, el diagnóstico diferencial es difícil.³⁰⁻³²

Los síndromes paraneoplásicos pueden clasificarse de la siguiente manera:

Síndromes paraneoplásicos sistémicos:

- a. Caquexia asociada a síndrome de desgaste.
- b. Anorexia.
- c. Pérdida de peso.
- d. Astenia.
- e. Adinamia.
- f. Fiebre de origen neoplásico, la cual se relaciona a la capacidad de los tumores para producir cantidades elevadas de citosinas como IL-1, IL-6 y TNF- α .

Síndromes paraneoplásicos endocrino-metabólicos:

- a. Hipercalcemia. Aparece en 20-30% de todos los cánceres, se produce fundamentalmente por resorción ósea excesiva; generalmente es de instalación rápida y puede causar letargia, confusión mental, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, poliuria y polidipsia.
- b. Síndrome de secreción ectópica de ACTH.
- c. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (HAD) Los tumores asociados con el exceso en la secreción de hormona antidiurética son: pulmón, mesotelioma, timoma, linfoma de Hodgkin, nasofaríngeo, duodenal, pancreático,

uretra, próstata, útero, leucemia, gástrico y tumores cerebrales.

- d. Hipoglicemia.
- e. Hipofosfatemia.
- f. Ginecomastia.
- g. Síndrome paraneoplásico renal.
- h. Misceláneo.

Síndromes paraneoplásicos neurológicos:

- a. Neuropatía sensorial paraneoplásica/encefalomielitis paraneoplásica.
- b. Degeneración cerebelar paraneoplásica.
- c. Síndrome de Lambert-Eaton (debilidad progresiva con afección de la musculatura proximal, con disminución y ausencia de reflejos).
- d. Retinopatía.
- e. Opsoclonus/mioclonus (aparición súbita de movimientos oculares involuntarios y arrítmicos, mioclonus de extremidades y del tronco, ataxia, disartria e irritabilidad).

Síndromes paraneoplásicos cutáneos-conectivos-reumáticos:

- a. Hipocratismo digital.
- b. Osteoartropatía hipertrófica caracterizada por la tríada oligoartritis o poliartritis, hipocratismo digital y periostitis.
- c. Poliartritis carcinomatosa.
- d. Gota secundaria.
- e. Artropatía amiloide (se presenta en 3 a 5% de los pacientes con mieloma múltiple).
- f. Sinovitis simétrica seronegativa recurrente con edema con fovea o síndrome RS3PE.
- g. *Acantosis nigricans* (hiperplasia verrucosa pigmentada que se presenta en el área de flexión del cuello).
- h. Eritemas reactivos.
- i. Dermatomiositis-polimiositis.
- j. Síndrome miasténico de Eaton-Lambert (trastorno de la transmisión neuromuscular causado por anticuerpos que impiden la liberación presináptica de la acetilcolina).
- k. Eritema nodoso.
- l. Síndrome de paniculitis-artritis.
- m. Síndrome de fascitis palmar-poliartritis.
- n. Fascitis eosinofílica.
- o. Vasculitis.
- p. Fenómeno de Raynaud paraneoplásico.

- q. Eritromelalgia (dolor urente intenso, eritema y calor en los pies y, con menor frecuencia, en las manos).
- r. Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática.
- s. Síndrome de distrofia simpática refleja.
- t. Policondritis recurrente paraneoplásica.
- u. Síndrome similar al lupus.
- v. Otros: tilosis (aumento de la queratosis palmo-plantar), pénfigo, hipertrichosis lanuginosa, alteraciones vesiculoampollosas, esclerodermia.

Síndromes paraneoplásicos hematológicos:

- a. Anemia.
- b. Alteraciones leucocitarias.
- c. Alteraciones plaquetarias.
- d. Coagulopatías.

¿QUÉ SON LOS MARCADORES TUMORALES?

Originalmente los marcadores tumorales también denominados marcadores biológicos o biomarcadores de cáncer, fueron definidos como sustancias biológicas, moléculas o procesos que se alteran de manera cuali o cuantitativa en relación con la presencia de células tumorales, o bien son liberadas en el huésped por el tejido normal circundante en

respuesta a la lesión tumoral, y que pueden ser medidas de manera cuantitativa por métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos en tejidos y fluidos biológicos.^{13,25,33,34}

La labor fundamental que han desarrollado los marcadores tumorales ha sido su empleo como herramientas útiles para identificar la presencia de cáncer, así como establecer la extensión tumoral antes del tratamiento, monitorizar la respuesta a éste, o bien para predecir el pronóstico de la enfermedad, esto con base en que en general, existe una relación directamente proporcional entre los valores del marcador y la extensión de la enfermedad. En este campo, un número cada vez mayor de marcadores tumorales han sido estudiados con el propósito de evaluar su aplicación como método de tamizaje (*cuadro II*).³³⁻³⁵

¿QUÉ CARACTERÍSTICAS DEBE TENER UN MARCADOR TUMORAL PARA SER CONSIDERADO COMO IDEAL Y DE UTILIDAD?

Idealmente debe reunir las siguientes características:

- Estar presente en los tumores.
- Ser secretado por el tumor.
- Ser detectado en sangre.
- Ser cuantificable en forma fácil y reproducible.
- No estar regulado por procesos no tumorales.
- Correlacionarse con el desarrollo de la lesión maligna, tanto en presencia como en ausencia de tratamiento.^{36,37}

Los marcadores tumorales pueden ser utilizados en diferentes etapas del diagnóstico y tratamiento de cáncer. En el *cuadro II* se describen los principales usos clínicos de los marcadores tumorales.^{36,37}

Con base en su utilidad clínica, el marcador tumoral ideal sería aquel que sólo pudiera ser detectado en pacientes con cáncer (especificidad 100%), y que además esta detección pudiera llevarse a cabo en los estadios más precoces de la enfermedad (sensibilidad 100%). De acuerdo con este criterio (sensibilidad/especificidad), los marcadores tumorales pueden clasificarse en tres grandes grupos:

Cuadro II. Usos clínicos de marcadores tumorales.³⁶

- Determinar riesgo de desarrollar la enfermedad.
- *Screening* para la enfermedad.
- Establecer diagnóstico:
 - Diferenciar enfermedad benigna de maligna.
 - Determinar el tipo de malignidad.
- Determinar pronóstico:
 - Para enfermedad primaria, predecir recaída.
 - Para enfermedad metastásica, predecir progresión.
- Predecir supervivencia.
- Predictor de respuesta a la terapia:
 - Hormonal.
 - Quimioterapia.
 - Nuevas terapias.
- Monitorizar la enfermedad:
 - Para enfermedad primaria, predecir recaída.
 - Para enfermedad metastásica, seguimiento de enfermedad detectable.

1. *Marcadores tumorales de muy elevada especificidad y sensibilidad*: son aquellos que a pesar de que pueden ser detectados en diversas situaciones fisiológicas, en ausencia de éstas o ante incrementos importantes, indican siempre la existencia de un tumor maligno. Los máximos exponentes de este grupo son la β -HGC y la calcitonina.³⁸
2. *Marcadores tumorales de sensibilidad y especificidad variable*: son aquéllos con ambas características bajas en los estadios iniciales, con valores séricos en la mayoría de los casos indistinguibles de los hallados en sujetos sanos o en pacientes con enfermedades benignas. Mientras que en los estadios avanzados, las concentraciones de estos marcadores permiten asegurar que se trata de un tumor maligno. Dentro de este grupo se pueden incluir el antígeno prostático específico (PSA), tiroglobulina, alfa-fetoproteína, CA-19.9, CA-125, CA-15.3, CA-72.4, enolasa neuronal específica (NSE) y antígeno asociado a células escamosas (SCC).³⁸
3. *Marcadores tumorales de baja especificidad*: en este grupo se incluyen aquéllos cuya sensibilidad depende del estadio, pero su especificidad es baja, incluso en fases avan-

zadas de la enfermedad. Dentro de este grupo se incluyen la mayoría de las enzimas glucolíticas como la fosfohexosaisomerasa y la deshidrogenasa láctica (LDH). También pueden incluirse el antígeno polipeptídico tisular (TPA), el antígeno polipéptido tisular específico (TPS) o la citoqueratina 19 (CY-FRA 21-1).³⁸

BREVE HISTORIA DE LOS MARCADORES TUMORALES

La presencia de células malignas en sangre fue descrita desde los años sesenta y centenares de estudios en la última década han reportado sustancias metabólicas en sangre, producto del proceso de transformación maligna.¹³

Dentro de los primeros marcadores utilizados deben ser consideradas las tinciones histoquímicas como son: el ácido periódico de Sciff, el azul de alciano y el rojo Congo, cuyo principio es la reacción química practicada sobre cortes de tejidos que sirven para revelar la presencia o ausencia de sustancias producidas por el tumor.³⁹

El primer marcador tumoral fue identificado en 1846 por el doctor Bence Jones, quien encontró que la acidificación de la orina producía un fuerte precipitado lo cual se asociaba a reblandecimiento de los huesos en ciertos pacientes. Hoy en día se sabe que el doctor Jones describía la fisiopatología de lo que hoy conocemos como mieloma múltiple.³⁹

Posteriormente, entre los años de 1928 a 1963, se realizaron importantes descubrimientos de hormonas, enzimas e isoenzimas, lo cual fue aplicado para el diagnóstico del cáncer. Sin embargo, la verdadera aplicación de los marcadores tumorales ocurrió en el año de 1965, con el descubrimiento de la alfa-fetoproteína (AFP), así como del antígeno carcinoembrionario (ACE).³⁹

Entre 1975 y la década de los ochenta, con el desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales, se facilitó el descubrimiento de una nueva gama de marcadores como las glicoproteínas CA-125, CA15.3 y CA19.9, y antígeno prostático específico (PSA). A partir de la década de los ochenta, el desarrollo del ADN recombinante y las técnicas de análisis de los ácidos nucleicos (tales como la reacción en cadena de la polimerasa o PCR, secuenciación, microarreglos y espectrometría de masas), ha

Cuadro III. Corta historia de los marcadores tumorales.³⁹

Año	Autor	Marcador tumoral
1846	H. Bence Jones	Proteína de Bence Jones
1927		Hormona gonadotropina coriónica
1928	W. H. Brown	Síndrome de hormonas ectópicas
1930	B. Zondek	Gonadotropina coriónica humana
1932	H. Cushing	Hormona adrenocorticotrópica
1938		Fosfatasa ácida
1949	K. Oh-Util	Deleción de antígenos de grupos sanguíneos
1959	C. Markert	Isoenzimas
1960	P. Ncwell/D. Hungerford	Cromosoma Filadelfia, desarrollo de principios de producción de anticuerpos monoclonales
1963	G. I. Abelev	α -fetoproteína
1965	P. Gold/S. Freeman	Antígeno carcinoembrionario
1969	R. Heubner/G. Todaro	Oncogenes
1975	H. Kohler/C. Milstein	Anticuerpos
1979	Hilary Koprowski	Antígeno carbohidrato 19-9 (ca-19-9)
1980	G. Cooper/R. Weinbeg/M. Bishop	Prueba y transfección de oncogenes

permitido reconocer situaciones de susceptibilidad, precancerosas o de detección temprana.¹³

El *cuadro III* señala los principales aspectos históricos de los marcadores tumorales.³⁹

¿CÓMO SE CLASIFICAN LOS MARCADORES TUMORALES?

Existe una amplia variedad de sustancias que pueden ser clasificadas como marcadores tumorales, dentro de éstos se incluyen: *antígenos de superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas y hormonas*, esto debido a que su naturaleza es diversa y puede abarcar desde un ácido nucleico (ADN o ARN), un péptido, un antígeno asociado a tumor, una proteína específica o metabolitos, hasta procesos como apoptosis, angiogénesis y proliferación, entre otros.^{13,33,40,41}

En el *cuadro IV* se enlistan los marcadores tumorales séricos más utilizados actualmente en la clínica, así como sus propiedades químicas y aplicaciones clínicas.

¿CUÁLES SON LOS CÁNCERES MÁS COMUNES EN NUESTRO PAÍS?

Cáncer de próstata

En México, el carcinoma de próstata ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de las neoplasias del sexo masculino, superado por el cáncer de piel, y es la segunda causa de muerte en hombres después del cáncer de pulmón. Las modalidades de prevención primaria conocidas (tacto rectal y determinación del antígeno prostático específico, PSA) son insuficientes para el diagnóstico temprano de la enfermedad, ya que alrededor de 22% de los casos nuevos diagnosticados se presentan como enfermedad metastásica, principalmente de hueso en 65 a 80% de los pacientes. Sin embargo, debe recordarse que los niveles altos de PSA no son indicativos de cáncer prostático, ya que puede existir neoplasia con PSA normal. Por otra parte, se ha demostrado presencia de este antígeno en las glándulas periuretrales, perianales, en la glándula mamaria normal, fluidos de quistes mamarios, líquido amniótico, tejido endometrial, así como en un porcentaje de carcinomas de mama, parótida, pulmón, ovario, hígado, glándulas adrenales, riñón y colon.^{33,50-55}

Se ha descrito que los principales factores de riesgo asociados con el cáncer de próstata son: edad, predisposición familiar (80 a 90%), raza y dieta con alto contenido en grasas animales como las carnes rojas. El trabajo ligado a químicos industriales, infecciones de transmisión sexual y prostatitis crónicas han sido implicadas en diferentes grados. Algunos estudios sugieren como factores «protectores»: los ácidos grasos, las vitaminas antioxidantes y los alimentos ricos en carotenos (los cuales pueden modificar molecularmente la estructura de los andrógenos), el factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1) y a la vitamina D. Otros factores como alcoholismo, tabaquismo y actividad física no se han relacionado directamente; sin embargo, la disminución de éstos podría disminuir el riesgo.^{52,54,55}

El carcinoma de próstata se clasifica de la siguiente manera:⁵⁶

Adenocarcinoma acinar (convencional) es el causante de 95% de los casos.

Variantes especiales:

- a. Adenocarcinoma de conductos prostáticos (ductal).
- b. Adenocarcinoma mucinoso (coloide).
- c. Carcinoma de células en anillo de sello.
- d. Carcinoma adenoescamoso.
- e. Carcinoma escamoso.
- f. Carcinoma basaloide/adenoideo quístico.
- g. Carcinoma urotelial (de células transicionales).
- h. Carcinoma de células pequeñas.
- i. Carcinoma sarcomatoide.
- j. Carcinoma tipo linfopitelioma.
- k. Carcinoma indiferenciado.

El principal marcador tumoral utilizado para el diagnóstico de esta patología es el antígeno prostático específico (PSA), el cual es una serinaproteasa producida por las células epiteloides de la glándula prostática, presente en concentraciones elevadas en el esperma y está involucrado en la licuefacción del semen. Del total del PSA detectado en sangre, cerca de 15% está presente en forma libre, mientras que el resto está unido a α_1 -antiquimotripsina. Se ha señalado la importancia de la relación APE libre/APE total, la cual, si es inferior a 0.19, tiene una sensibilidad de 90% para el cáncer de próstata.³³

Cuadro IV. Propiedades bioquímicas y aplicaciones clínicas de los principales marcadores tumorales.^{12,33,35,38,41-50}

Sigla	Nombre	Propiedades	Localización	Principales aplicaciones clínicas	Valor biológico de referencia	Causas no neoplásicas de elevación
AFP	<i>a</i> -1-fetoproteína	*Antígeno oncofetal. Glicoproteína (4% hidratos de carbono). **PM 70 kDa. En el feto tiene función de transporte y oncofetal semejante a la albúmina, es secretada por las células del saco vitelino y el hígado en regeneración. Su nivel máximo en la semana 12 de gestación y valores normales del adulto a partir del primer año de vida. Vida media plasmática de cinco días.	Tumores de células germinales testiculares y de ovario. Carcinoma hepatocelular. Sensibilidad 39-65% Especificidad 76-94%	Diagnóstico Monitorización Pronóstico	< 15 ng/mL	Embarazo Cirrosis Hepatitis vírica Tirosinemia
CA-125	Antígeno hidrato de carbono 125 o antígeno asociado a tumor CA-125	Antígeno oncofetal Glicoproteína (mucina glicosilada) PM > 200 kDa Sintetizados en epitelios derivados de la cavidad celómica (pleura, peritoneo, pericardio, miocardio, trompa de Falopio, endometrio, endocervix y fondo vaginal).	Carcinoma de ovario. Adenocarcinomas (mama, pulmón, de origen digestivo). Linfomas Leiomiomas Melanomas Sensibilidad 75% Especificidad 95-99.9%	Monitorización Pronóstico postquimioterapia (carcinomas de ovario).	< 35U/mL	Menstruación. Embarazo. Inflamación pélvica (quistes de ovario, salpingitis, endometriosis). Hepatopatías (hepatitis alcohólica y vírica, cirrosis, ascitis). Pancreatitis, insuficiencia renal, tuberculosis peritoneal, procedimientos quirúrgicos y traumáticos que impliquen rotura de peritoneo, derrame pleural y pericardio.
CA-15.3	Antígeno hidrato de carbono 15.3	Mucina PM > 250 kDa	Carcinoma de mama (y otros carcinomas: ovario, pulmón, páncreas, hígado). Sensibilidad 50-70% Especificidad 97.5%	Monitorización	< 22U/mL	Insuficiencia renal, hepatopatía crónica o cirrosis hepática, tumores benignos de ovario, enfermedades benignas de mama, sarcoidosis, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico o disfunción tiroidea.
CA-19.9	Antígeno hidrato de carbono 19.9 (Antígeno sializado de Lewis)	Antígeno oncofetal. Glucolípido PM > 1,000 kDa Detecta una mucina que contiene sialato de Lewis, un epítipo pentasacárido (fucopentosa II).	Neoplasias de la enrucijada biliopancreático-duodenal. Adenocarcinoma de páncreas. Otros adenocarcinomas (gástrico, pulmonar o hepatobiliar).	Diagnóstico Monitorización	< 4 ng/mL	Patologías no neoplásicas de vía biliar intra/extrahepática (obstrucción biliar, cirrosis, fibrosis quística) o pancreática (pancreatitis).

Continúa Cuadro IV.

Sigla	Nombre	Propiedades	Localización	Principales aplicaciones clínicas	Valor biológico de referencia	Causas no neoplásicas de elevación
CA-195		Normalmente se produce en meconio, saliva, endometrio, bronquios y colon. Junto con el ACE, es el marcador tumoral más ampliamente estudiado.	Sensibilidad 70-90% Especificidad 68-91%			
ACE	Antígeno carcinoembrionario	Antígeno oncofetal. Glucoproteína (45-60% hidratos de carbono) PM 180 kDa. Pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Es sintetizado en el páncreas y tracto gastrointestinal del embrión.	Adenocarcinoma gastrointestinal. Carcinoma de mama, ovario, bronquios, esófago, estómago, páncreas e hígado. Sensibilidad 79.9% Especificidad 88.2%	Es el marcador tumoral sérico más útil para el cáncer colorrectal; sin embargo, no se recomienda la determinación de éste para los programas de tamizaje ni para el diagnóstico temprano de esta patología por su falta de sensibilidad y especificidad. Monitorización.	< 40 U/mL	Tabaco, cirrosis hepática, hepatitis, infecciones del tracto gastrointestinal, insuficiencia renal, EPOC, colitis ulcerosa, quiste de ovario.
HCG	Gonadotropina coriónica humana	***Antígeno placentario. Glucoproteína. PM 37 kDa formada por dos subunidades denominadas α (estructuralmente similar a las hormonas LH y FSH) y β (responsable de la actividad biológica de esta hormona). Esta hormona es producida y secretada por células sincitiotrofoblásticas, su vida media es de 24 horas. Su función es mantener el estado trófico del cuerpo lúteo en las primeras semanas de gestación; mientras que en el feto masculino estimula el desarrollo y funcionamiento de las células intersticiales del testículo.	Tumores de células germinales testiculares no seminomatosos, carcinoma, mola hidatídica, seminoma.	Diagnóstico Monitorización Pronóstico Sensibilidad 87% Especificidad 98%	< 5 U/mL	Embarazo
FA FAP	Fosfatasa ácida total Fosfatasa ácida prostática	+ Antígeno tisular. Enzima fosfohidrolasa, ya que tiene como función hidrolizar los enlaces fosfóricos a todo nivel. Se localiza en el epitelio prostático, hígado, hueso, placenta, eritrocitos, leucocitos y plaquetas en forma de múltiples isoenzimas.	Adenocarcinoma de próstata.	Diagnóstico	3-14 UI/L 0-3.5 UI/L	Cualquier proceso inflamatorio o traumático de próstata, enfermedad de Gaucher, enfermedades mieloproliferativas.

Continúa Cuadro IV.

Sigla	Nombre	Propiedades	Localización	Principales aplicaciones clínicas	Valor biológico de referencia	Causas no neoplásicas de elevación
FALC	Fosfatasa alcalina	Antígeno tisular. Enzima con varias isoenzimas, de las que la fracción ósea es utilizada como marcador tumoral.	Metástasis óseas			Enfermedad de Paget. Hepatopatía
PSA	Antígeno prostático específico	Antígeno tisular. Glucoproteína. Serinproteasa. PM 36 kDa	Carcinoma de próstata Sensibilidad 76.7% Especificidad 68.9%	Cribado. Diagnóstico. Monitorización. Relación PSA libre/Total ($\leq 10\%$ es libre = 55% de Ca de próstata). Incremento del valor PSA ≥ 0.75 ng/mL/año es predictor de cáncer.	< 4.6 ng/mL Forma libre es el 15% de la concentración total	Prostatitis, hipertrofia benigna prostática, trauma prostático, eyaculación.
	Calcitonina	⁺⁺ Secreción hormonal ectópica. Hormona hipocalcemiante. Producida en las células parafoliculares de tiroides (células C). Su función es aumentar la actividad osteoblástica en el hueso; a nivel digestivo disminuye la reabsorción de calcio; y a nivel renal disminuye la reabsorción tubular de calcio. Su acción final es disminuir la calcemia y la fosforemia.	Carcinoma medular tiroideo (90%) Sensibilidad 100% Especificidad 95%	Detección de recurrencias.	60 pg/mL (RIA) ≤ 27 ng/mL hombre ≤ 17 ng/mL en mujeres	Hiperparatiroidismo primario e insuficiencia renal aguda y crónica.
Tg	Tiroglobulina	Secreción hormonal ectópica. Glicoproteína. PM 660 kDa. Sintetizada en el RER de las células foliculares del tiroides.	Neoplasias foliculares y papilares de tiroides. Monitorización.		≤ 27 ng/mL	Falsos negativos en 15% de pacientes con carcinoma de tiroides en quienes existe presencia de anticuerpos antitiroglobulina.
NSE	Enolasa neuronal específica	⁺⁺⁺ Cambios inducidos. Enzima glicolítica neuroespecífica presente en las neuronas, tejido neuroendocrino periférico y tumores del sistema APUD	Cáncer de pulmón y neuroblastoma.	Cribado Sensibilidad 42-87% Especificidad 83% Monitorización	10-15 ng/mL	
B2M	Beta-2 microglobulina	Cambios inducidos. Polipéptido de bajo peso molecular que forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase I. Se cree participa en la respuesta inmune. La principal fuente es la renovación de la membrana celular.	Patologías malignas hematológicas (mieloma, linfomas de bajo grado, linfoma de células grandes, linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica con cromosoma <i>Philadelphia</i> positivo).	Monitorización Malignidades hematológicas		El aumento en sus niveles puede deberse a: Disminución en la filtración glomerular (útil en el seguimiento de pacientes con trasplante). Aumento en la síntesis por patologías inmunológicas, linfomas, infecciones virales y neoplasias.

Continúa Cuadro IV.

Sigla	Nombre	Propiedades	Localización	Principales aplicaciones clínicas	Valor biológico de referencia	Causas no neoplásicas de elevación
SCC	Antígeno de carcinoma de células escamosas.	Glucoproteína subfracción del antígeno tumoral T4. PM 48 kDa	Carcinoma de células escamosas de cabeza, cuello y cérvix.	Monitorización		
TPA	Antígeno polipeptídico tisular o hístico.	Primer marcador tumoral descrito. Fragmentos citoqueratínicos 8,18,19. PM 22 kDa	Carcinoma de pulmón.	Monitorización	≤ 80 U/mL	Procesos benignos, principalmente de tipo infeccioso, hepatopatías o insuficiencia renal.
TPS	Antígeno polipeptídico tisular o hístico específico.	Fragmentos citoqueratínicos 18. PM 22 kDa	Metástasis de carcinoma de mama.	Monitorización	≤ 100 U/mL	Igual que a los descritos para el antígeno polipeptídico tisular.
RE RP HER2/neu o c-erbB-2	Receptores hormonales: RE = Receptor de estrógenos. RP = Receptor de progesterona. HER2/neu = Proto-oncogén transmembrana receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano codifica una glicoproteína transmembrana (p185) y es expresada en muchos tejidos epiteliales normales; se sobreexpresa 20-40% de cáncer primario de mama.	Oncoproteína.	Cáncer de mama.	RE y RP Monitorización. HER2 positivo se asocia con alto grado de afectación ganglionar. Su amplificación, así como la sobreexpresión de p185 (25-30%) se asocian con pobre pronóstico en el cáncer de mama, por mayor riesgo de recaída y muerte.		
BRCA -1 y BRCA -2	Breast cancer 1 y 2. Genes que codifican fosfoproteínas nucleares que participan en procesos de reparación de ADN dañado, regulación de la transcripción, duplicación del centrosoma y regulación negativa del ciclo celular. El 80% de cáncer de mama se asocia a mutaciones de dos genes supresores: BRCA-1 (aislado en el cromosoma 17) y BRCA-2 (aislado en el cromosoma 13). Las mutaciones BRCA-1 se asocian con aparición de cáncer de mama en mujeres entre 40 y	Cáncer de mama en pacientes con mutaciones BRCA-1 tienen alto grado de mitosis y gran degradación del pleomorfismo nuclear, así como exceso de cáncer medular y medular atípico. Cáncer de mama causado por mutaciones BRCA-2 tienen también un alto grado, exhibiendo menor formación tubular.				

Continúa Cuadro IV.

Sigla	Nombre	Propiedades	Localización	Principales aplicaciones clínicas	Valor biológico de referencia	Causas no neoplásicas de elevación
B72.4	50 años, sobre todo cuando se asocia a la mutación del p53. BRCA-2 está asociado a la aparición de cáncer a edades entre 60 y 70 años.		Estómago, ovario, colorrectal.			
CA-242			Exócrinos de páncreas, mucinosos de ovario, colorrectal.			
Cifra 21.1	Antígeno tumoral.		Escamoso de pulmón. Carcinomas epiteliales.		≤ 3.3 ng/mL	Enfermedades hepáticas no malignas, insuficiencia renal y problemas pulmonares no malignos, especialmente infecciosos.
SCC	Antígeno asociado al carcinoma escamoso.	Inhibidor de las serinproteasas, existen dos isoformas: SCCA-1 y SCCA-2.	Escamoso de cérvix.	Monitorización	≤ 2,75 ng/mL	Insuficiencia renal, enfermedades ginecológicas benignas, psoriasis, pénfigo, eccema y neumopatías.
PIIINP	Polipéptido aminoterminar del procolágeno III.		Ovario			
TAG-72	Glucoproteína TAG-72.	Glucoproteína mucínica de elevado peso molecular.	Carcinoma gástrico Colorrectal, pulmonar y ovárico.		≤ 6 U/mL	
Ferr	Ferritina.	Cambios inducidos. Proteína almacenadora de hierro importante en enfermedades que involucran la cinética de hierro en el organismo, enfermedades inflamatorias, infecciones, injuria y reparación en las que se incluyen lesiones malignas y pacientes con cáncer.	Se ha demostrado un incremento de la Ferr total, así como de Ferr ácida en el suero de pacientes con distintos tipos de cáncer.			
TGFα	Factor de crecimiento transformable α.	Polipéptido que estimula la angiogénesis y proliferación celular, se encuentra sobreexpresado en cáncer de mama y en menores concentraciones en la mama lactante.				
	Mucinas.	Glucoproteínas (50 a 90% hidratos de carbono) de alto peso molecular. Se	Carcinoma de mama y ovario.		≤ 35 U/mL	Enfermedades hepáticas crónicas y en insuficiencia renal.

Continúa Cuadro IV.

Sigla	Nombre	Propiedades	Localización	Principales aplicaciones clínicas	Valor biológico de referencia	Causas no neoplásicas de elevación
Pro-GRP	Péptido asociado a la gastrina.	expresa en células normales y neoplásicas, siendo la más estudiada la MUC1 (glucoproteína transmembrana), cuyas funciones son: morfogénesis del epitelio, remodelación del citoesqueleto, así como regulación de diversas moléculas como la de adhesión. Comúnmente se detecta en sangre como CA-15.3 o CA-27.29 y ca-549.	Carcinoma pulmonar.	Se aconseja su empleo simultáneo con NSE	≤ 50 pg/mL	Insuficiencia renal.
MIA	Antígeno inhibidor del melanoma.	Proteína soluble de 11 kDa codificada por un gen localizado en el cromosoma 19. Es secretada por las células del melanoma y por los condrocitos. Proteína soluble de 11 kDa codificada por un gen localizado en el cromosoma 19. Es secretada por las células del melanoma y por los condrocitos.	Melanoma.	Monitorización		Insuficiencia renal. Hepatopatías.

* Antígeno oncofetal: Son sustancias cuya presencia a altas concentraciones es normal durante el desarrollo embrionario; su síntesis se reprime después del nacimiento. Algunos autores también los denominan proteínas no específicas o marcadores relacionados con células malignas.⁵¹

** PM: Peso molecular.

*** Antígenos placentarios: Son sustancias normalmente segregadas por la placenta y que fuera del periodo gestacional no se detectan en suero, pero aparecen cuando el paciente presenta determinado tipo de tumor.⁵¹

+ Antígeno o proteínas tisulares: Su concentración en suero es baja en condiciones normales y se eleva cuando existe un tumor en los tejidos de origen.⁵¹

++ Secreciones hormonales ectópicas: Son secreciones hormonales inadecuadas producidas por algunos tumores.⁵¹

+++ Cambios inducidos: Se refiere a los cambios que la presencia de tumores produce en determinadas sustancias que normalmente están presentes en el huésped.⁵¹

Proteínas tumorales específicas: Son sustancias de nueva creación producidas por el tumor debido a su proceso de indiferenciación. Un oncogén es traslocado y fusionado a un promotor activo de otro gen, lo que da por resultado la producción activa y constante de proteínas de fusión, lo cual lleva al desarrollo de una enfermedad maligna. Un ejemplo es el cromosoma Filadelfia de la leucemia mieloide crónica.⁵¹

Cáncer de mama

Este carcinoma se constituye como una de las neoplasias malignas crónicas más frecuentes en mujeres, el cual puede manifestarse después de 10 a 20 años. En México es la segunda causa de muerte (17%) por cáncer en mujeres, siendo la primera el cervicouterino (36%). En 1980, la enfermedad se presentaba en 6.4/100,000 mujeres mayores de 25 años; para el año 2007 se incrementó la incidencia a 16.4/100,000 mu-

eres. Es una neoplasia casi exclusiva de las mujeres, ya que sólo entre 0.8 a 1.0% de los casos se presentan en varones. Se manifiesta como un nódulo palpable localizado en cualquier parte de la glándula mamaria y con tendencia a crecer rápidamente de manera indolora. Hasta el momento no existe una causa específica; sin embargo, se conocen varios factores de riesgo, relacionados a cambios en los estilos de vida de la mujer, que sustentan esta relación, dentro de los que se encuentran:^{40,57,58}

- Edad mayor a 50 años (en México suele manifestarse a partir de los 20 años de edad y su frecuencia se incrementa entre los 40 y 54 años).
- Raza: es más frecuente en mujeres euro-americanas (cinco a siete veces más que en mujeres japonesas, esto debido a que sus niveles sanguíneos de estrógenos son menores).
- Factores dietéticos: se consideran dietas ricas en grasa, carbohidratos, bajos niveles de folatos y vitaminas A y D, así como el consumo de bebidas alcohólicas.
- Tabaquismo.
- Sobrepeso y obesidad (principalmente obesidad abdominal e índice de masa corporal superior a 27), así como sedentarismo.
- Menarca (primera menstruación) a edad temprana (antes de los 11 años de edad) o tardía (después de los 15 años), incrementa el riesgo de 10 a 20%.
- Nuliparidad, así como primer hijo vivo después de los 30 años de edad.
- Menopausia tardía (después de los 54 años de edad), por cada año que se incrementa la edad, el riesgo aumenta en 3%.
- Tamaño de la mama (mamas grandes hiperplásicas). La densidad de la mama varía según la edad debido a cambios en la proporción de estroma y tejido graso. Cuando se comparan mujeres con densidad menor a 10% en la mamografía con aquellas con densidad mayor de 75%, el riesgo de desarrollar cáncer es mayor en mujeres con senos más densos.
- Antecedentes de abultamientos benignos de mama (incrementa cinco veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama).
- Exposición a radiaciones ionizantes, las cuales producen lesiones en el genoma. Se incluye la exposición a radioterapia antes de los 30 años de edad.
- Uso de terapia hormonal de reemplazo por tiempo prolongado, así como el uso de anticonceptivos orales incrementa en 2% el riesgo anual (el riesgo disminuye luego de 10 años de suspenderlos),
- Genética e historia familiar de cáncer de mama: el riesgo aumenta 1.8 veces entre mayor sea el número de familiares de primer grado con antecedentes de cáncer de mama. La herencia está presente en 7

a 10% de los casos, de los cuales, 80% se da por alteraciones de los genes BRCA-1, BRCA-2 o ambos. En mujeres con antecedentes de enfermedad benigna, el riesgo se eleva cuando el resultado histopatológico es de hiperplasia de células ductales o lobulillares, mientras que cuando se reporta hiperplasia atípica, el riesgo aumenta cuatro a cinco veces.

- Uso frecuente de desodorantes, ya que contienen aluminio y la piel es permeable al aluminio.

Se han propuesto los siguientes factores «protectores»: actividad física, edad temprana de la madre en el primer embarazo, paridad alta, lactancia materna prolongada (más de 16 meses), dieta enriquecida con frutas, verduras, grasas polinsaturadas y omega-3, algunos agentes químicos (aromatasa, inhibidores de COX-2, tamoxifeno), así como la actividad física (30 a 60 minutos por día).^{11,41,59-65}

Noventa por ciento de los tumores son epiteliales (10% corresponden a carcinoma lobulillar y 90% son carcinomas ductales), el restante 10% son tumores no epiteliales (del estroma de soporte, angiosarcoma, sarcoma primario, tumor filoides y linfoma). Cada tipo histológico tiene predilección para el sitio de metástasis: el carcinoma ductal invasivo por parénquima pulmonar o pleura y el lobulillar infiltrante, por sistema gastrointestinal y ginecológico, peritoneo y retroperitoneo, médula ósea y leptomeninges.^{61,64}

Sin importar la edad, el carcinoma canalicular infiltrante es el más frecuente, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (tiende a ser multifocal y bilateral). Dentro de los criterios que afectan la supervivencia se encuentran: edad, tamaño del tumor (≥ 1 cm tienen mejor pronóstico), alta tasa de proliferación (7% son localmente avanzados y éstos se presentan con metástasis desde el momento del diagnóstico, es de mal pronóstico a corto plazo), sitio dominante de la metástasis (compromiso hepático, de los tejidos blandos o ambos es de mal pronóstico), así como alto grado histológico aumenta el riesgo de metástasis.⁶¹

Los datos reportados sobre detección muestran 6,000 nuevos casos en 1990 y se

estima que para el año 2020 se incrementen a 16,500 casos nuevos por año. Existen diversos estudios epidemiológicos, así como revisiones sistemáticas que han demostrado que el diagnóstico temprano incrementa el tiempo de supervivencia, reduciendo la mortalidad por esta malignidad. El cuadro V resumen los principales métodos de detección oportuna.^{60,66,67}

La mastografía, ultrasonido y resonancia magnética deben ser descritos con la terminología aceptada por el sistema BI-RADS (cuadro VI).

Los avances en biología molecular han permitido descubrir nuevos marcadores que ya se

han incorporado a la práctica clínica, los cuales brindan una importante información acerca del comportamiento biológico del tumor y la posible respuesta al tratamiento.⁴¹

Estos marcadores pueden clasificarse con base en sus características biológicas en:

- Marcadores de proliferación:* se encuentran presentes en determinadas fases del ciclo celular.
- Marcadores de crecimiento y hormonas:* estimulan el crecimiento tumoral.
- Receptores:* su sobreexpresión o su presencia alterada puede estar presente en algunos tipos de células tumorales.

Cuadro V. Métodos de detección oportuna de cáncer de mama.^{44,60,61}

Método	Sensibilidad y especificidad	Beneficios	Limitaciones
Autoexploración mamaria	*Sensibilidad 16-41%	Identifica abultamientos de 0.5 a 1 cm	Aumento de la ansiedad. Incremento en el número de visitas médicas. Aumento en la proporción de biopsias con resultado negativo.
Examen clínico de mama	Sensibilidad 40-69% **Especificidad 88-99%	Identifica abultamientos de 2 mm. Permite detección temprana de cánceres «perdidos» por mastografía. Permite proporcionar a la mujer la información educativa.	Aumenta la ansiedad. La posibilidad de error influye en el aumento de biopsias innecesarias.
Mastografía convencional y digital	Sensibilidad 77-95% con rango de 54-58% en mujeres menores de 40 años. Especificidad 94-95%	Identifica abultamientos de 2 mm. Contribuye a la disminución de la mortalidad por cáncer de mama.	Aumenta la ansiedad en la mujer. La posibilidad de errores influye en el aumento de biopsias innecesarias. Mastografías falsas negativas 10% en mujeres de 50 a 69 años, y de 25% entre 40 y 49 años. Mastografías falsas positivas 7% a 8% en mujeres de 40 a 59 años y de 4 a 5% entre 60 a 79 años.
Otras técnicas de imagen:		Sensibilidad	Especificidad
Ultrasonido		90-96%	65%
Resonancia magnética		100%	29-98%
Tomografía por emisión de positrones		64-100%	33-100%
Medicina nuclear		67-92%	87-94%
Doppler		75%	

* Sensibilidad: probabilidad de que una persona diagnosticada sea positiva dado que la persona está enferma.
** Especificidad: probabilidad de que una persona diagnosticada sea negativa dado que la persona no tiene la enfermedad.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}}$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}}$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos negativos}}$$

Cuadro VI. Clasificación BI-RADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*).^{1,68}

Categoría BI-RADS	Significado
BI-RADS0	Estudio técnicamente deficiente, amerita repetirse o está incompleto para llegar a un diagnóstico, requiere proyecciones complementarias u otros estudios. El 13% de los casos pueden ser malignos. Se sugiere comparar con estudios previos. Esta categoría es temporal y nunca definitiva.
BI-RADS1	Estudio normal, ningún hallazgo que comentar (negativa). La paciente deberá efectuarse control anual.
BI-RADS2	Hallazgos benignos, se incluyen quistes, fibroadenomas densamente calcificados, necrosis grasa, ganglios linfáticos, galactoceles, lipomas prótesis, etcétera. La paciente deberá continuar con mastografía anual.
BI-RADS3	Hallazgos probablemente benignos (2% de probabilidad de malignidad). Se requiere cotejar una imagen o lesión, por lo que se recomienda un seguimiento de imagen a corto plazo, el primero de los cuales se efectuará a los seis meses de manera unilateral y, posteriormente, anual bilateral. El seguimiento se continuará durante dos o tres años. La posibilidad de malignidad es menor a 2%.
BI-RADS4	Existe sospecha de cáncer, pero no tiene toda la signología clásica en la imagen. Esta categoría se subdivide de acuerdo con el grado de sospecha de malignidad en: 4A leve o baja sospecha, 4B moderada y 4C alta, pero la recomendación en todas es efectuar una biopsia para esclarecer el diagnóstico, ya que la probabilidad de malignidad varía entre 2 y 80%.
BI-RADS5	Hallazgos clásicamente malignos de 94 a 97% de los casos. Tiene que realizarse una acción determinada. Es indispensable un estudio histológico.
BI-RADS6	Existe un diagnóstico establecido de cáncer mamario, pero la paciente está en espera de un tratamiento definitivo.

- d) *Receptores para estrógenos*: su presencia es indicadora para instaurar una terapéutica hormonal.
- e) *Angiogénesis y factor del microambiente*: favorecen la progresión de la neoplasia. Dentro de este grupo se encuentra el factor de crecimiento transformante α (TGF α) y β (TGF β).
- f) *Moléculas de adhesión y expresión de proteasas*: su amplificación o sobreexpresión se asocia con la desregulación del crecimiento y la apoptosis.
- g) *Proteínas inducidas por estrógenos*: se incluyen Hsp27 o pS2.
- h) *Mucinas*: su detección se utiliza como índice de enfermedad residual y posibles recidivas.⁴¹

Aún no existe ninguna prueba o grupo de pruebas que puedan descartar por completo cáncer de mama en un paciente. Los marcadores tumorales séricos más utilizados en estas neoplasias son ACE, CA-15.3 y antígeno polipeptídico tisular. Sin embargo, en la actualidad, con los datos disponibles son insuficientes para justificar el uso sistemático de estos marcadores en esta patología, debido a que no son específicos; el más utilizado es el CA-15.3.^{33,68,69}

Otros marcadores tumorales que se pueden encontrar son: oncogenes y genes supresores de tumor (c-myc, Rb, proteínas del choque térmico, LEA 135, glycodelina). Los receptores hormonales permiten clarificar el pronóstico de la neoplasia. EGFR (receptor tirosina cinasa de transmembrana) cuya frecuencia de positividad varía de 14 a 91% y se relaciona con poca respuesta a terapia hormonal y por ende menor supervivencia libre de enfermedad; catepsina D (proteasa lisosomal), ocasiona proteólisis de membranas basales y se ha postulado que favorece el desarrollo de metástasis; HER 2 (factor de crecimiento epidérmico humano-2), son genes comprometidos con crecimiento y proliferación celular y se sobreexpresa en 25 a 30% de todos los cánceres (se determina con un ensayo inmunohistoquímico denominado Hercep test), lo que se relaciona con mal pronóstico, riesgo de recurrencia, mayor crecimiento y producción de metástasis con mayor rapidez.^{41,70}

Cáncer endometrio

El cáncer del cuerpo uterino se constituye como el más frecuente de los tumores infiltrantes del tracto genital femenino; ocupa el cuarto lugar en cuanto a frecuencia de cánceres en

la mujer, principalmente en aquéllas cuyas edades oscilan entre 55 y 65 años; 20 a 25% de los casos se diagnostican antes de la menopausia y, aproximadamente, en 5% se detecta en mujeres menores de 40 años (en etapa reproductiva). Se estima que hasta 18% de las mujeres que lo padecen fallecerán.^{71,72}

Se origina a partir de las glándulas de la mucosa endometrial, formando una lesión local, circunscrita, de aspecto polipode, ulcerativa o nodular. Son tres los tipos histológicos de este tumor:⁷¹⁻⁷³

- Adenocarcinoma endometroide (75% a 80%). Existen dos tipos:
 - a) *Adenocarcinoma endometrial tipo I*: tumor bien diferenciado de bajo grado. Su tipo histológico más frecuente es el endometroide; lo padecen mujeres jóvenes, obesas o durante la perimenopausia; tiene mínima invasión y surgen seguidos de una hiperplasia; es sensible a la progesterona y es de buen pronóstico.^{71,74}

- b) *Adenocarcinoma endometrial tipo II*: tumor mal diferenciado de alto grado, histológicamente son tumores de células claras o serosas, es muy agresivo, invade profundamente el endometrio, se presenta en mujeres de más edad, casi siempre de raza negra.^{71,74}

- Seroso papilar.
- Carcinoma de células claras (5 al 10%).

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estadifica al carcinoma de endometrio en cuatro estadios de acuerdo con la localización del tumor y en tres grados según sus características (*cuadro VII*).

El porcentaje de diagnóstico antes de la menopausia es de 20% y 5% antes de los 40 años; sin embargo, 72% de los casos de cáncer de endometrio se detectan en estadios I (con buen pronóstico en general y una tasa de supervivencia a cinco años mayor de 85%), 12% en estadio II, 13% en estadio III y 3% en estadio IV.^{74,75}

Dentro de los factores de riesgo asociados con la presencia de carcinoma de endometrio se encuentran:⁷¹

- a) Edad: 90% de los casos se presentan en mayores de 50 años.
- b) Obesidad: 13 a 22 kg por arriba del peso corporal ideal se vincula con esta patología, sobre todo cuando el índice de masa corporal es mayor a 40. El principio fisiopatológico se basa en la conversión periférica de androstenediona a estrona por los fibroblastos en el tejido graso.^{73,74}
- c) Nuliparidad: diversos estudios han demostrado que los embarazos a término proveen un efecto protector.
- d) Terapias hormonales: con estrógenos exógenos o endógenos sin oposición (sin progesterona). El uso de tamoxifeno (antiestrógeno no esteroideo) se relaciona con un incremento en el riesgo. El uso de anticonceptivos orales se ha vinculado con disminución de 50% en el riesgo, así como poliquistosis ovárica.^{71,72}
- e) Otros factores: se incluyen diabetes, hipertensión, presencia de tumores productores de estrógenos, cirrosis, infertilidad asociada

Cuadro VII. Estadificación y grados según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).⁷⁴

Estadio	Descripción
I	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	Limitado al endometrio
IB	50% invasivo al miometrio
IC	Más de 50% de invasión al miometrio
II	Tumor que afecta al útero y cuello uterino
IIA	Afectación de las glándulas endocervicales
IIB	Afectación del estroma cervical
III	Tumor fuera del útero limitado a la pelvis
IIIA	Tumor que invade las serosas o los anexos o citología peritoneal positiva
IIIB	Tumor que afecta la vagina
IIIC	Tumor que afecta los ganglios linfáticos, paraaórticos o pélvicos
IV	Tumor que afecta la mucosa vesical o rectal u origina metástasis a distancia
IVA	Incluye la mucosa de la vagina o del recto
IVB	Metástasis extra o intraabdominales o metástasis a ganglios linfáticos inguinales
Grado 1	5% o menos de tumor sólido
Grado 2	6-50% de tumor sólido
Grado 3	Más de 50% de tumor sólido

con anovulación, deficiencia de progesterona y presencia de hiperplasia endometrial atípica compleja.⁷⁴

La determinación y la utilidad de los marcadores séricos en el manejo de esta patología son limitadas y ninguno tiene aceptación completa. El principal marcador tumoral analizado es el CA-125; sin embargo, no es útil como método de diagnóstico temprano porque sólo se eleva en un porcentaje muy pequeño de pacientes.³³

Cáncer de ovario

Los tumores ováricos se constituyen como el tercer grupo de neoplasias en la mujer, ya que se estima que una de cada 10 féminas lo tendrá a lo largo de la vida. Se presenta como un cáncer de tipo insidioso y agresivo (malignidad ginecológica más letal). Existe una alta incidencia de presentación de esta patología entre los 35 y 65 años de edad. A pesar de los esfuerzos considerables para la detección temprana, a la fecha no han sido desarrolladas pruebas de tamizaje costo-efectivas, por lo que generalmente las mujeres afectadas con esta neoplasia se presentan con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, ya que más de 60% de los casos se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad por un lado y por el otro aproximadamente de 75 a 85% de los tumores son en principio benignos. Se desconocen los factores causales de riesgo para el desarrollo de esta patología.^{27,76}

Esta patología es relativamente rara en niñas y adolescentes, ya que su incidencia es de 2.4 casos por millón de personas. Es importante recordar que los ovarios derivan de tres primordios: células germinales primitivas, mesénquima del reborde urogenital y epitelio celómico. En niñas y mujeres jóvenes, 68% de los tumores son de células germinales y 16% de células epiteliales; mientras que en mujeres adultas, 90% son de origen epitelial o del estroma, los cuales presentan recurrencias tardías entre cinco y 10 años.⁷⁷

Los tumores de origen germinal son: disgerminoma, teratoma inmaduro, tumor de senos endodérmicos, carcinoma embrionario y tumores mixtos. Los de origen epitelial derivan del epitelio superficial del ovario o de la serosa

son: cistoadenoma, cistoadenoma mucinoso, cistoadenocarcinoma mucinoso y el seroso.⁷¹

El CA-125 se constituye como el marcador tumoral mejor caracterizado para el cáncer avanzado del epitelio ovárico; sin embargo, su utilización en la población abierta como herramienta de tamizaje para la detección temprana la impide su baja sensibilidad y especificidad. Recientemente se ha demostrado que la utilización del CA-125 en combinación con marcadores tumorales adicionales (AFP, β -HCG para tumores germinales e inhibina para los tumores del estroma) o de otras modalidades diagnósticas le permiten mejorar sustancialmente su sensibilidad y especificidad.^{27,33,77}

Cáncer cervicouterino (CaCu)

Patología descrita ampliamente en el año 460 a.C., por Hipócrates en su *Corpus Hippocraticum*. Se constituye como un problema de salud pública, ya que cada año alrededor de 500,000 casos nuevos son diagnosticados en todo el mundo. Representa la tercera enfermedad neoplásica en la población femenina mundial; el segundo entre las mujeres de 15 a 44 años de edad y la primera causa de muerte por neoplasias malignas en mujeres en el grupo de 25 a 64 años. En México es la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres.^{43,52,78-82}

El cérvix normal se compone de diferentes tipos de células epiteliales:

- a) El canal cervical medio y el cérvix superior están compuestos por epitelio columnar secretor. Existe un pequeño potencial neoplásico en este tipo celular.⁷⁹
- b) La vagina y el ectocérvix distal están compuestos de epitelio escamoso, el cual reemplaza a las células columnares. Existe un pequeño potencial neoplásico en este tipo celular.⁷⁹

La unión de estos dos epitelios (escamocolumnar) es el punto donde las células escamosas y columnares se encuentran (típicamente se localizan entre el ectocérvix central y el canal cervical inferior); sin embargo, esta localización puede modificarse hacia dentro o afuera, dependiendo si la mujer se encuentra en edad reproductiva.^{52,79}

Los carcinomas cervicales son el estadio final de un aspecto continuo de alteraciones epiteliales que se suceden de un estadio a otro de manera imperceptible. La evolución a cáncer invasor, a partir de la lesión inicial, puede durar hasta 20 años, lo que permite su detección oportuna.^{82,83}

El *cuadro VIII* plasma los diferentes sistemas de clasificación de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino.⁸³

Los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad son los siguientes:⁵²

- Edad (mujeres entre 25 a 64 años).
- Inicio de vida sexual activa (antes de los 18 años).
- Antecedentes de infecciones de transmisión sexual.
- Infección cervicovaginal por virus del papiloma humano (tipos oncogénicos 16 y 18).
- Múltiples parejas sexuales (del hombre y de la mujer).
- Tabaquismo.
- Desnutrición.
- Deficiencia de antioxidantes.
- Pacientes con inmunodeficiencias.
- Nunca haberse practicado el estudio citológico.

El desarrollo de la citología exfoliativa con tinción de Papanicolaou se sigue consideran-

do como la prueba idónea para el tamizaje de detección de CaCu. Sin embargo, se ha establecido que el frotis de Papanicolaou no es un método diagnóstico definitivo por sí solo, sino que requiere del apoyo de otros métodos diagnósticos de apoyo como la colposcopia (Hans Hinselmann 1925). Para esta patología no existe algún marcador tumoral de utilidad para el diagnóstico y/o seguimiento de la enfermedad.^{52,82-84}

El marcador tumoral más ampliamente utilizado es una fracción de un antígeno tumoral (TA-4) purificado del carcinoma escamoso de cérvix (se detecta en 53% de los tumores primarios y en 81% de las recurrencias).³³

Cáncer colorrectal

A nivel mundial, el carcinoma colorrectal es el tercero más frecuente de los cánceres en ambos sexos. Para enfatizar la importancia de la detección temprana, los rangos de supervivencia a cinco años son significativamente diferentes por estadio, siendo de 90% para enfermedad localizada y de 10% para enfermedad a distancia.⁸⁵

La clasificación histopatológica general del cáncer colorrectal se describe en el *cuadro IX*. La gran mayoría de las neoplasias del intestino grueso son adenocarcinomas epiteliales que derivan de las células epiteliales columnares de la capa mucosa del colon y recto (generalmente originados de pólipos).⁸⁵

Los cánceres de colon se clasifican como bien, moderadamente o pobremente diferenciados en función del grado de preservación de la arquitectura glandular normal y las características citológicas.⁸⁵

En la patogenia del cáncer colorrectal intervienen factores celulares y «humorales», por lo que debe de considerarse la interacción compleja entre la constitución genética del individuo y el entorno intraluminal (alimentos, vitaminas, minerales, sales biliares), así como el medio existente en los espacios vascular y extracelular (influencias hormonales). Dentro de los factores de riesgo se encuentran los siguientes:⁸⁵⁻⁸⁷

- Historia familiar: aproximadamente 5% tienen síndromes hereditarios asociados, principalmente poliposis adenomatosa

Cuadro VIII. Sistema de clasificación de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino.⁸³

Sistema Bethesda	Richart	OMS
LEIBG	IPVH	
	NIC I	Displasia leve
LEIAG	NIC II	Displasia moderada
	NIC III	Displasia severa o carcinoma <i>in situ</i>
ASCUS		

Abreviaturas: OMS = Organización Mundial de la Salud.
 LEIBG = Lesión intraepitelial de bajo grado.
 LEIAG = Lesión intraepitelial de alto grado.
 ASCUS = Células escamosas atípicas de significado indeterminado.
 IPVH = Infección por papiloma virus humano.
 NIC = Neoplasia cervical intraepitelial.

Cuadro IX. Clasificación histopatológica general del cáncer colorrectal.⁸⁵

Tumores epiteliales	Tumores no epiteliales	Tumores secundarios
Adenoma:	Lipoma	Pólipos:
Tubular, vellosos,	Leiomioma	Hiperplásicos
Tubulovellosos y serrados	Tumor estromal gastrointestinal	(metaplásicos)
Carcinoma:	Leiomiomasarcoma	Peutz-Jeghers y
Adenocarcinoma	Angiosarcoma	Juvenil
Adenocarcinoma mucinoso	Sarcoma de Kaposi	
Carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma medular y carcinoma indiferenciado	Melanoma maligno	
Carcinoide (neoplasia endocrina bien diferenciado)	Otros	
Células EC-neoplasia productora de serotonina, célula L-tumor productor de péptido glucagón.	Linfomas malignos:	
Adenocarcinoma-carcinoma mixto	Linfomas de células B	
	Zona marginal o tipo MALT	
	Linfoma de células del manto	
	Linfoma de células B largo y difuso	
	Linfoma de Burkitt	
	Otros	

familiar o cáncer de colon hereditario sin poliposis, y otro 20% tienen historia familiar no asociada a ningún síndrome hereditario conocido. La pérdida del brazo largo del cromosoma 18 se ha relacionado con peor pronóstico.

- Diabetes mellitus. Diversos estudios han demostrado que los diabéticos presentan 30 a 50% más de riesgo comparados con los no diabéticos.
- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Edad.
- Índice de masa corporal.
- Tabaquismo.
- Consumo de alcohol.
- Pobre ingesta de vegetales, vitaminas y cereales.

Los marcadores tumorales para el cáncer colorrectal pueden clasificarse de la siguiente manera:⁸⁷

- a. *Marcadores en heces*: su principal función es el diagnóstico. La determinación más utilizada es la búsqueda de sangre oculta en heces, la cual debe realizarse en tres muestras sucesivas obtenidas mediante el cumplimiento de una dieta establecida. Esta prueba posee sensibilidad de 40-80% y especificidad de 70%. Otra prueba utilizada es la determinación fecal de genes mutados tales como: K-ras, TP53, APC, L-DNA, BAT-26, genes metilados específicos e inestabilidad de los microsatélites, los cuales poseen sensibilidad de 60-90% y especificidad de 95%. También puede determinarse ADN fecal para cuantificar

- microRNAs como la sobreexpresión de miR-21 y de miR-106a.⁸⁷
- b. *Marcadores tisulares*: orientados principalmente a establecer el pronóstico de la enfermedad. Dentro de éstos se incluyen la timidilato sintetasa, dihidropirimidina deshidrogenasa y la timidina fosforilasa.⁸⁷
 - c. *Marcadores serológicos*: el ACE está presente en el colon fetal, así como en los adenocarcinomas de colon, pero no en el colon de adultos sanos. No se recomienda su empleo en el clivaje de las lesiones colorectales, ya que este marcador sólo aporta información pronóstica. El porcentaje de recidiva en esta patología es 60-80% en los dos primeros años y 90% en los cuatro primeros años. Se ha evidenciado que existe relación entre la elevación del ACE y la recidiva tumoral, con sensibilidad de 80% y especificidad de 70%.^{87,88}
 - d. *Otros marcadores*: CA-19.9 presenta una sensibilidad menor que el ACE. Sus concentraciones tienen valor pronóstico. No existe evidencia para recomendar su utilización en el cribaje poblacional, en el diagnóstico precoz, estadificación, seguimiento o monitorización del tratamiento.^{12,87}

La Sociedad Americana de Cáncer recomienda que después de los 50 años se deberán realizar una de las cinco pruebas siguientes:⁸⁵

- Prueba anual de sangre oculta en heces (prueba de Guayaco) o prueba de inmunohistoquímica fecal.
- Sigmoidoscopia flexible cada cinco años.
- Prueba anual de sangre oculta en heces o prueba de inmunohistoquímica fecal, más sigmoidoscopia flexible cada cinco años.
- Enema baritado doble contraste cada cinco años.
- Colonoscopia cada 10 años.
- Métodos de imagen de visión indirecta (tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonido, ultrasonido endorrectal, PET y PET-CT).

Cáncer de estómago

En México, esta enfermedad se constituye como una de las neoplasias más comunes,

siendo el cuarto cáncer en frecuencia, el segundo en cuanto a mortalidad por carcinoma y es la primera causa de mortalidad dentro de las neoplasias del tubo digestivo. Los tumores de estómago son malignos en 90% de los casos, siendo el carcinoma gástrico la causa de 95% del total de las neoplasias gástricas. Su incidencia varía en función al sexo en una proporción hombre-mujer de 5:3. La incidencia más alta de esta patología se encuentra en el Extremo Oriente (China, Corea y Japón).⁸⁹

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad son:

- Herencia: se ha relacionado las mutaciones en los genes p53 (síndrome de Li-Fraumeni), BRCA-2 y E-caderina (con riesgo de presentar cáncer de tipo difuso hasta en 67% en hombres y 83% en mujeres).
- Infección con *Helicobacter pylori*, el cual es considerado por la OMS como carcinógeno tipo I, debido a que es capaz de producir gastritis crónica activa, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma de tipo intestinal.
- Consumo de tabaco y, en menor medida, consumo de alcohol.
- Tipo de dieta, diversos estudios consistentemente han mostrado que las dietas ricas en frutas frescas y vegetales, así como la ingesta de vitamina C y β -carotenos ofrecen protección. Se ha especulado que la refrigeración de los alimentos se asocia con menor riesgo de cáncer gástrico, debido a una disminución en su contenido de sal para su conservación.
- Individuos con tipo sanguíneo A presentan 20% mayor incidencia de cáncer de tipo difuso que el resto de los grupos.^{90,91}

Se han propuesto varios sistemas de clasificación para el cáncer gástrico; el más utilizado es el propuesto por Lauren, el cual divide a las neoplasias en dos tipos histológicos:

- a) Difuso: caracterizado por proliferación de células neoplásicas en forma no cohesiva, en formación de glándulas. Su principal característica es su mayor infiltración de la pared gástrica, siendo

más habitual en personas jóvenes; tiene pobre pronóstico, su localización es más proximal.⁹¹

- b) Intestinal: caracterizado por la formación de glándulas similar a la mucosa colónica, que se disponen en diferentes patrones de crecimiento. Este tipo histológico está precedido por gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia. Predomina en el antro gástrico.^{91,92}

Por su parte, la clasificación de la OMS incluye cuatro variedades histológicas: tubular, papilar, mucinoso y de células en anillo de sello (equivalente al tipo difuso de Lauren).⁹¹

Los pacientes con cáncer gástrico pueden presentar elevaciones séricas de los siguientes marcadores tumorales: ACE, TAG-72, CA-19.9, CA-50, CA-195, CA-242, CA-125, AFP, β -HCG y CIFRA-21.1; sin embargo, ninguno de ellos parece tener valor para el cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados.³³

Cáncer de páncreas

Se constituye como el quinto lugar en frecuencia de neoplasias malignas en hombres y el séptimo en mujeres. La mayoría de los casos corresponden a adenocarcinomas ductales (85%), seguido de otros tumores del tejido exócrino y una pequeña proporción de células endocrinas. La gran mayoría de estos carcinomas se presentan como lesiones focales; hasta en 5% pueden presentarse como afectación difusa de la glándula. Entre 60 a 65% de las formas focales se localizan en la cabeza del páncreas, 20% en el cuerpo y 5% en la cola. Después de su diagnóstico, la supervivencia es de seis meses, siendo las causas de su mal pronóstico: estadio tardío de presentación, localización anatómica, patrón de diseminación y resistencia a los regímenes actuales de quimioterapia. Sólo 10 a 20% de los pacientes se diagnostican en estadios iniciales, siendo candidatos a cirugía. La detección de patología pancreática puede llevarse a cabo con métodos de imagen (invasivos y no invasivos) y mediante la utilización conjunta del CA-19.9 y CA-125 con sensibilidad de 97%.^{33,93}

Cáncer de hígado

Esta patología ha emergido como complicación importante y frecuente en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología (90% de los casos aparecen sobre tejido afectado por inflamación crónica y 75% en hígados cirróticos), aunque también puede ocurrir en pacientes no cirróticos con hígado normal. Es responsable de un millón de muertes por año. Los factores de riesgo más conocidos son los siguientes: infección crónica por el virus B (riesgo relativo más alto en portadores crónicos de HbsAg positivo y aun mayor en portadores de HbeAg positivo), infección crónica con virus de la hepatitis C (riesgo relativo mayor en seropositivos para HVC), algunas toxinas ambientales (aflatoxina y aguas contaminadas), enolismo (ingesta de alcohol = desarrollo de cirrosis = hepatocarcinoma), cirrosis hepática de otro origen (hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, etcétera), esteatohepatitis no alcohólica y diabetes mellitus. Histológicamente existe una amplia gama que van desde «bien diferenciados» a «pobremente diferenciados». La historia natural de la enfermedad está caracterizada por lesiones intrahepáticas; puede manifestarse con sitios de neoplasia simples o múltiples con infiltración de los conductos hepáticos o de la vena portal con trombosis venosa, lo que determina un pobre pronóstico. Las recomendaciones para el *screening* de esta patología son: varones asiáticos mayores de 40 años y mujeres con más de 50 años, portadores de VHB, pacientes cirróticos con VHB, historia familiar de carcinoma de hígado, africanos mayores de 20 años, pacientes cirróticos por alcohol, VHC, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria o cualquier hepatopatía inflamatoria como deficiencia de α -1-antitripsina, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis autoinmune, pacientes en lista de espera para trasplante hepático. La AFP se recomienda para el cribado y confirmación de la patología.^{33,94-97}

Cáncer de testículo

Es la neoplasia maligna más frecuente en hombres de 20 a 35 años y representa 1% de los tumores malignos de hombres. En México fue la cuarta causa de muerte en varones en el 2007.⁹⁸

Este tipo de neoplasia se origina a partir de células germinales (95%) y no germinales o del estroma (5%). La estirpe germinal proviene, como su nombre lo indica, de las células germinales y en su mayoría son malignos; éstos se pueden dividir en seminomatosos (50% son seminomas puros, 35% no seminomas puros y 15% son mixtos), los cuales aparecen más frecuentemente en la cuarta década de la vida, y en no seminomatosos (carcinoma embrionario, tumor del saco de Yolk, coriocarcinoma y teratoma), cuya presentación más frecuente es en la tercera década de la vida y son clínicamente más agresivos. Los tumores de células no germinales se pueden originar del: a) estroma (células de Leyding), constituyen de 1 a 3% de los tumores testiculares en el adulto y 3% de los tumores testiculares en niños, son malignos en 10% de los casos y b) cordón sexual (células de Sertoli), son menos frecuentes que los tumores de las células de Leyding y pueden ser malignos en 10 a 22% de los casos.^{99,100}

Dentro de los factores de riesgo se encuentran los siguientes: criptorquidia como factor de riesgo más importante, historia de cáncer testicular en familiar de primer grado, infertilidad, orquitis viral por sarampión, exposición a dietilestilbestrol durante la gestación, presencia de tumor contralateral, neoplasia intraepitelial testicular y síndrome de Klinefelter.⁹⁹⁻¹⁰¹

Entre los síntomas se encuentran: crecimiento indoloro (90%), sensación de pesadez testicular y dolor lumbar (hasta en 10%) secundario a metástasis lumbar.¹⁰¹

Los métodos de diagnóstico por laboratorio de esta patología son los siguientes: alfa-fetoproteína, β gonadotropina coriónica (se eleva en 80% de los tumores germinales no seminomatosos) y deshidrogenasa láctica (se eleva en 80% de los tumores seminomatosos y 60% de los no seminomatosos).^{98,101}

En la actualidad, este tipo de tumores presentan tasas de curación excelentes, debido principalmente al diagnóstico temprano y a su extrema quimio y radiosensibilidad.¹⁰⁰

Cáncer de pulmón

Considerado hasta mediados del siglo pasado como una enfermedad poco frecuente. A partir de 1930 su incidencia ha aumentado y en la

actualidad es el tumor maligno más frecuente en el mundo. Se estima que para el año 2020 habrán muerto por esta causa 10 millones de personas.¹⁰²⁻¹⁰⁴

En nuestro país se encuentra entre las tres principales causas de muerte por tumores malignos en adultos mayores de 35 años y es más frecuente en varones. Los factores de riesgo para esta malignidad son diversos, pero destacan:

- Tabaquismo (activo y pasivo), ya que alrededor de 20 a 90% de los grandes fumadores desarrollarán cáncer broncogénico. Se han identificado en el humo del cigarrillo más de 50 carcinógenos conocidos. Existe predisposición genética, los fumadores con antecedentes familiares de cáncer pulmonar tienen un riesgo relativo de 2 a 2.5 veces mayor en relación con fumadores sin antecedentes. También se sabe que el riesgo depende del tipo de cigarrillo fumado, de la frecuencia de su consumo y del tiempo de persistencia del hábito.^{103,104}
- Genéticos (se han demostrado entre 10 y 20 alteraciones celulares en células de cáncer pulmonar).
- Dieta alta en colesterol y consumo de grasa incrementan el riesgo; mientras que sobre las vitaminas A y C, así como los beta carotenos, se ha mencionado que tienen efector protector.¹⁰³
- Exposición a radiación por gas radón y a compuestos químicos tales como: asbesto, arsénico, alquitrán, cloruro de vinilo, cromato de níquel, berilio, sílice, cromo, cadmio, níquel, hidrocarburos aromáticos, clorometilo de éter, humo de leña o carbón, acrilonitrilo, humos de motor de diesel, etcétera.^{2,105-107}

El cáncer pulmonar se desarrolla a partir de células tanto pulmonares como bronquiales. Existen dos categorías de acuerdo con el origen y el comportamiento de las células cancerosas:

1. Cáncer pulmonar de células pequeñas o células en avena, el cual representa 25% de los casos y es de comportamiento agresivo, sin posibilidades quirúrgicas, de proliferación rápida y se relaciona con historia de

- tabaquismo. Generalmente se presenta en la zona central del pulmón, con compromiso ganglionar mediastínico extenso.¹⁰²⁻¹⁰⁶
2. Cáncer pulmonar de células no pequeñas, constituye 75% de los casos y se divide en tres subtipos mayores:
 - a) *Cáncer de células escamosas (epidermoide)*: representa 30% de los casos fuertemente relacionados con tabaquismo, también es de afectación central, pero de mejor pronóstico.¹⁰³
 - b) *Adenocarcinoma*: ocupa el primer lugar en frecuencia (50%) y es el más común en pacientes no fumadores, suele dar metástasis. Se clasifica en cuatro subtipos:¹⁰³
 1. Acinar.
 2. Papilar.
 3. Bronquioloalveolar.
 4. Variedad sólido secretora de mucina.
 - c) *Carcinoma indiferenciado*: involucra 5% de los casos, tiene pronóstico malo y se asocia a tabaquismo.

Hasta en 10% de los casos el cáncer de pulmón puede presentarse como un hallazgo casual en pacientes asintomáticos. La mayoría de los casos son sintomáticos, ya sea por síntomas relacionados al tumor primario (27%), síntomas inespecíficos generales (27%) o síntomas específicos de metástasis (32%). La hemoptisis (6 a 30% de los casos) es el signo de mayor sospecha, dolor torácico (45%), manifestaciones de metástasis extratorácicas (30%) como fiebre, dolor en epigastrio, anorexia, dolor óseo o accidente vascular cerebral.¹⁰⁶

El diagnóstico se basa en estudios por imagen, principalmente radiografía de tórax, así como citología de expectoración y mediastinoscopia.¹⁰⁶

Cáncer de vejiga

Se constituye como el cuarto tipo más común de cáncer en varones y el octavo más frecuente en mujeres. En los Estados Unidos se reportan 50,000 casos nuevos por año. El método de referencia para detectar esta malignidad es mediante cistoscopia. De 65 a 70% de estos cánceres se encuentran en el momento inicial

confinados al urotelio. En México se ha reportado que 30% de los pacientes presentaron enfermedad metastásica, siendo la incidencia de 2% con un promedio de edad de 60 a 70 años y relación hombre/mujer de 1.5:1. El elevado porcentaje de recurrencia y el riesgo de progresión hacen necesario el seguimiento regular de esta neoplasia.³⁹⁻¹⁰⁸

Dentro de los factores de riesgo se encuentran: tabaquismo, obesidad, uso de antihipertensivos, enfermedad de von Hippel-Lindau, carcinoma papilar renal hereditario y otros tumores hereditarios. Los tipos histológicos más frecuentes son: de células claras (80-90%), papilar (15%), cromóforo (4-5%) y tumor de conductos de Bellini (conductos colectores).¹⁰⁸

La citología urinaria es el marcador de referencia no invasivo; sin embargo, debido a su baja sensibilidad en el caso de los cánceres de bajo grado, este método no puede sustituir a la cistoscopia.⁴⁴

Otras pruebas diagnósticas son: Prueba ImmunoCyt/uCyt+ (ensayo de fluorescencia inmunocitológica en combinación con la citología urinaria de vaciado, el cual detecta un ACE glucosilado presente en las células tumorales), ensayo BTA TRAK y ensayo BTA stat (inmunoensayos enzimáticos que miden la proteína relacionada con el factor H del complemento humano en orina), pruebas NMP22 y NMP22 BladderChek (pruebas destinadas a la medición de la proteína 22 de la matriz nuclear, la cual es liberada en grandes cantidades en la orina por células tumorales) y prueba UroVysion (técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia multisonda útil para detectar aneuploidia de los cromosomas 3, 7 y 17 en células tumorales de vejiga exfoliadas).⁴⁴

Cáncer de tiroides

Es la neoplasia endocrina más frecuente. Representa menos de 1% de todas las neoplasias malignas. Se caracteriza por un curso lento y es potencialmente curable, cuando se descubre en etapas tempranas. La mayoría de los pacientes tiene bajo riesgo de muerte. Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentran:

- Edad del diagnóstico (< 16 años y > 45 años).

- Sexo masculino.
- Antecedentes de cáncer tiroideo familiar.
- Tumores grandes e infiltrantes.
- Presencia de atipia nuclear, necrosis tumoral, invasión vascular y compromiso ganglionar.¹⁰⁹

La clasificación que se sigue es la de la OMS, la cual contempla dos grupos:

1. Cáncer diferenciado (se relacionan con buen pronóstico):

- *Papilar*: forma más común con mayor incidencia en el sexo femenino, se caracteriza por ser una neoplasia de baja malignidad, se relaciona con exposición a radiaciones, son comunes las metástasis ganglionares, particularmente en pacientes jóvenes y es común la multicentricidad.
- *Folicular*: corresponde a 15% de los tumores tiroideos, común en regiones donde la dieta es escasa en yodo, es más frecuente en mujeres y usualmente en personas mayores de la quinta década de la vida. Se presenta como nódulos solitarios, rara vez se asocia a metástasis ganglionares, pero son comunes las metástasis a distancia. Se consideran dos variantes: carcinoma folicular oncocítico (células de Hürthle) y carcinoma folicular de células claras.

2. Cáncer indiferenciado:

- *Anaplásico*: se presenta en mayores de 60 años, es de baja incidencia, pero de alta mortalidad, con un índice de supervivencia después del diagnóstico de tres a seis meses. Su tratamiento casi siempre es paliativo.
- *Medular*.¹¹⁰⁻¹¹²

Los nódulos tiroideos constituyen un enigma diagnóstico. Dentro de las modalidades diagnósticas de esta patología se encuentran: biopsias por aspiración con aguja fina (BAAF), cuyos resultados definen tres categorías diferenciadas: tumores benignos (60 a 80%), malignos e indeterminados.¹¹³

Desde el punto de vista de laboratorio, los valores elevados de calcitonina son casi sinónimos de cáncer medular de tiroides.¹⁰⁹

Cáncer infantil

Es una patología rara, representa menos de 1% de todas las enfermedades malignas; sin embargo, es la enfermedad que origina más muertes entre los 0 y 14 años de edad, con una incidencia de 140/1'000,000 niños. A diferencia del cáncer del adulto, en la mayoría de carcinomas en el niño la histología es muy diversa, cuya distribución de acuerdo con su frecuencia es la siguiente: un tercio corresponde a leucemias (80% son linfoblásticas agudas, 15% son mieloides agudas y 5% son crónicas), tumores del sistema nervioso central (50% astrocitomas y 20% tumores primitivos neuroectodérmicos/meduloblastomas), linfomas, neuroblastoma, nefroblastoma (tumor de Wilms), sarcomas de tejidos blandos, tumores óseos, retinoblastoma, tumores germinales.²²

CONCLUSIONES

El siglo XXI se presenta como uno de los más importantes periodos en la historia, debido a los grandes cambios que se han suscitado: las expectativas de vida se han duplicado, la población mayor de 65 años supera 15% y el envejecimiento de la población ha impactado la salud pública en muchos países. Estos cambios demográficos, económicos y ambientales han repercutido en todos los aspectos de nuestra vida, entre ellos la incidencia de enfermedades.¹¹⁴

El cáncer representa en la actualidad uno de los mayores problemas de salud pública mundial junto con las enfermedades cardiovasculares y los traumas como las causas de muerte más frecuentes en la población. De acuerdo con datos de la OMS, se proyecta que para el año 2020 se incremente la incidencia del cáncer de 10 a 20 millones por año, así como la mortalidad por esta causa de 6 a 10 millones. Esto ha planteado nuevas estrategias de la lucha contra el cáncer, dirigiéndolo especialmente hacia el diagnóstico temprano y la prevención.¹¹⁵

Una práctica oncológica ideal debería de contener un simple ensayo que pudiera proveer información pronóstica y predictiva. La mayoría de los marcadores tumorales no pueden ser empleados con fines diagnósticos. No obstante, tras el diagnóstico se inicia una nueva fase en la historia de la neoplasia, en la que es necesario obtener la máxima información posible para establecer el pronóstico, fijar el tipo de terapia adecuada, controlar la evolución clínica y establecer la eficacia del tratamiento. Es en estas etapas donde los marcadores tumorales son de indudable utilidad, para suministrar el clínico de información fiable en la toma de decisiones terapéuticas.^{38,116}

Durante los últimos años, los grandes avances en biotecnología y cibernética están permitiendo la búsqueda y la caracterización funcional de muchos genes contenidos en la célula, lo que ha permitido entender los procesos moleculares básicos que producen la transformación de una célula normal a una tumoral, además de que permitirá el desarrollo de metodologías diagnósticas y terapéuticas altamente sofisticadas e individualizadas según el perfil biológico molecular del tumor del paciente.¹¹⁵

REFERENCIAS

- Lara TMC, Olmedo ZA. Detección temprana y diagnóstico del cáncer mamario. *Rev Fac Med UNAM*. 2011; 54 (1):4-17.
- Roesch DF, Jiménez GVA, Remes TJM, Rubio AJF, López SA, Ruiz JI, Grube PP, Silva CCF. Comportamiento epidemiológico de las neoplasias malignas del tracto digestivo en un periodo de 5 años en Veracruz, México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012; 77 (1): 3-8.
- Reyes CD. Dolor agudo en el paciente con cáncer. *Rev Mex Anestesiología*. 2005; 28 (supl 1): S175-S176.
- Barba EJR. Cáncer cervicouterino: ¿Qué papel etiológico juega la infección con el virus del papiloma humano? *Rev Mex Patol Clin*. 2009; 56 (2):83-104.
- Hano GOM, Wood RL, Galbán GE, Abreu VMR. Factores de riesgo para el cáncer colorrectal. *Rev Cub Med*. 2011; 50 (2): 118-132.
- Delvenne P, Renoux VM, Arafá M, Trimeche M, Christophe J, Kridelka F, Piérard GE. Virus induced cancers: interplay between genetics and environment. *Rev Med Liege*. 2012; 67 (5-6): 381-389.
- Butel JS. Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis*. 2000; 21 (3): 405-426.
- Dayaram T, Marriott SJ. Effect of transforming viruses on molecular mechanisms associated with cancer. *J Cell Physiol*. 2008; 216 (2): 309-314.
- zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Science*. 1991; 254 (5035): 1167-1173.
- Alonio LV, Picconi MA, Distefano AL, Teyssie AR. Mecanismos de oncogénesis viral. *Infectol Microbiol Clin*. 1997; 9 (1): 7-18.
- Bañuelos BP, Bañuelos BY, Esquivel RM, Moreno AV. Autoconcepto de mujeres con cáncer de mama. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc*. 2007; 15 (3): 129-134.
- Contreras CNA, Lugo AG, Martínez QJU. Introducción a los marcadores tumorales séricos. *Médica Sur*. 2006; 13 (3): 111-121.
- Cruz TPA, Villegas GVE, Ramírez CSR. Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos. *Rev Cienc Salud Bogotá*. 2008; 6 (2): 85-98.
- Baidas SM, Winer EP, Fleming GF, Harris L, Pluda JM, Crawford JG, Yamauchi H, Isaacs C, Hanfelt J, Tefft M, Flockhart D, Johnson MD, Hawkins MJ, Lippman ME, Hayes DF. Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2710-2717.
- Bosch BJ, López PGJM, García FLJ, Prósper CF. Célula madre y cáncer: dilucidando el origen de la célula madre tumoral. *Rev Med Univ Navarra*. 2007; 51 (2): 14-17.
- Salaverry O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Rev Peru Med Exp Sal Pub*. 2013; 30(1): 137-141.
- Lazcano PEC, Tovar GV, Alonso de Ruiz P, Romieu I, López CL. Cáncer de mama. Un hilo conductor histórico, presente y futuro. *Sal Pub Mex*. 1996; 38: 139-152.
- Hurtado EG, Ojeda OJ, Espinoza GA, Moreno CA, Cordero GCA, López CR. El cáncer de cervix: ¿Tendrá futuro? *Arch Inv Mat Inf*. 2012; II (1): 44-46.
- Dosne PC. La guerra contra el cáncer. *Medicina (Buenos Aires)*. 2011; 71: 496-499.
- Manrique JE, Sullcahuamán Y, Limache GA. Asesoría genética sobre cáncer en el Perú. *Rev Peru Med Exp Sal Pub*. 2013; 30 (1): 118-123.
- Sánchez JA, Castillo MA, Guzmán OA, García SR, Cardoza JP, Sorto DC, Bulnes R. Frecuencia de enfermedades neoplásicas en familiares de pacientes con cáncer. *Rev Med Hondur*. 2005; 73: 114-121.
- Cervera BA. Cáncer. Panorámica general. Aspectos básicos de la epidemiología, etiología, genética y diagnóstico. *Rev Padiat Aten Primaria*. 2005; 27 (VII): 423-439.
- Rangel AP. Dieta y cáncer. *Radiobiología* 2005; 5: 114-119.
- Ejarque I, García RM, Sorli JV, Arenas E, Martín V. Papel de la atención primaria ante el cáncer hereditario. *Aten Primaria*. 2008; 40(10): 525-529.
- Campuzano MG. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Med Laborat*. 2010; 16 (9-10): 411-445.
- Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Perez B, Rodriguez PF. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest*. 2004; 126 (6): 1757-1763.
- Rai AJ, Zhang Z, Rosenzweig J, Shih LM, Pham T, Fung ET, Sokoll LJ, Chan DW. Proteomic approaches to

- tumor marker discovery. Identification of biomarkers for ovarian cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126: 1518-1525.
28. Almeda VP, Pichardo BR. Cáncer de primario desconocido. Revisión basada en evidencias. *Médica Sur.* 2003; 10 (3): 115-121.
 29. Pérez C, Ganón J, López P. Cáncer metastásico de primitivo Desconocido. *Arch Med Int.* 2006; XXVIII (supl 1): S20-S26.
 30. Ochoa CFJ, Chávez MM, Green RD, Green SL. Síndromes paraneoplásicos. Su asociación con el carcinoma pulmonar. *Cir Cir.* 2003; 71: 150-161.
 31. González NLA. Síndromes reumáticos paraneoplásicos. *Iatreia.* 2011; 24 (1): 65-75.
 32. Forga L, Anda E, Martínez EJP. Síndromes hormonales paraneoplásicos. *An Sist Sanit Navar.* 2005; 28 (2): 213-226.
 33. Martín SA, L. Díaz A, Ordiz AI, Vázquez J, Vizoso PF. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. *Aten Primaria.* 2003; 32 (4): 227-39.
 34. Martínez E, Marcos M, Domínguez MA, Arias F, Villafranca E, Dueñas MT. Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico. *Anales Sis San Navarra.* 2000; 24 (supl 1): 53-61.
 35. Silvana GR, Arias SN, Ruiz MN, Soria GAG. Valores de referencia para marcadores tumorales séricos dosados por inmunoensayo. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2005; 39 (3): 315-22.
 36. Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2006; 11: 541-552.
 37. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RC, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1456-1466.
 38. Fernández PA, Gaspar MJ, Filella X, Molina R, Ballesta AM. Marcadores tumorales serológicos. *Quim Clin.* 2007; 26 (2): 77-85.
 39. Barba EJR. Marcadores tumorales. *Rev Mex Patol Clin.* 1996; 43 (4): 183-194.
 40. Romieu I, Lajous M. The role of obesity, physical activity and dietary factor on the risk for breast cancer: Mexican experience. *Sal Pub Mex.* 2009; 51 (S2): S172-S180.
 41. Coronato S, Lagunes GE, Spinelli OM, Di Girolamo W. Marcadores Tumorales en cáncer de mama. *Medicina.* 2002; 62:73-82.
 42. Ramírez H, Rodríguez JE, Palacio HM, Ardila E, López TAE, Fuentes E. Marcadores tumorales. *Acta Med Colomb.* 1990; 15 (3): 153-162.
 43. Sánchez-Muñoz A, García TAM, Martínez OE, Dueñas GR, Pérez-Regadera CJ, Ortega GAL, Sánchez-Rovira P, Lozano BA. Limitaciones al uso de los marcadores tumorales séricos en la práctica oncológica. *Oncología.* 2005; 28 (9): 443-447.
 44. Feil G, Stenzl A. Pruebas de marcadores tumorales en el cáncer de vejiga. *Actas Urol Esp.* 2006; 30 (1): 38-45.
 45. Hayes DF, Yamauchi H, Broadwater G, Cirrincione CT, Rodrigue SP, Berry DA, Younger J, Panasci LL, Millard F, Duggan DB, Norton L, Henderson IC. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: Cancer and leukemia group B study 8662. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 2703-2711.
 46. Sjögren S, Inganäs M, Lindgren A, Holmberg L, Bergh J. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncology.* 1998; 16 (2): 462-469.
 47. 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 (8): 2334-2356.
 48. Baselga J. Is circulating HER-2 more than just a tumor marker? *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 2605-2607.
 49. Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, Easton DF. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2310-2318.
 50. Ortiz HV, Chapa AO, Hernández MBI, Aguilera SAF, Cruz MR. Sensibilidad y especificidad del ca-19-9 para el diagnóstico de neoplasias pancreatobiliares en pacientes con ictericia de origen obstructivo. *Cir Gen.* 2011; 33: 14-20.
 51. González GE. Marcadores tumorales en dermatología. *Más Dermatol.* 2010; 11: 4-11.
 52. Torres RH, González VC, Bieletto TO. Detección de cáncer de próstata mediante biopsia guiada por ultrasonido transrectal: experiencia de 10 años. Hallazgos histopatológicos y correlación de variables. *An Radiol Mex.* 2011; 1: 11-20.
 53. Fernández NG, Martínez JA, Ahumada-Tamayo S, Santana-Ríos Z, Urdiales-Ortiz A, Fulda GS, Pérez BR, Hernández CV, Merayo CC, Saavedra BD, Sánchez TG, Cantellano OM, Morales MG, Pacheco GC. Características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de próstata que presenta metástasis óseas al momento del diagnóstico. *Rev Mex Urol.* 2011; 71 (4): 207-212.
 54. Jiménez RMA, Solares SM, Martínez CP, Aguilar PJJ, Martínez CJ, Hinojosa GJ, Rivera RL, Zamora MJ. Onco guía. Cáncer de Próstata. *Cancerología.* 2011; 6: 13-18.
 55. Estrada CCE, Flores TJE, Floriano SE, Castro MM, López SJL, Campos SJG, Zapata VMA, Mendoza ALA, Cárdenas RN. Regulación de enzimas antioxidantes como marcadores tumorales de la próstata. *Rev Mex Uro.* 2010; 70 (3): 157-163.
 56. Padilla RAL. Lineamientos para el manejo, diagnóstico y reporte de cáncer de próstata en especímenes de prostatectomía radical. *Patología.* 2008; 46 (3): 248-262.
 57. López RO, Lazcano PEC, Tovar GV, Hernández AM. La epidemia de cáncer de mama en México. ¿Consecuencia de la transición demográfica? *Sal Pub Mex.* 1997; 39 (4): 1-7.
 58. Novoa VA, Pliego AM, Malagón MB, Bustillos CR. Historia natural del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex.* 2006; 74: 115-120.

59. Aguilar CMJ, Neri SM, Padilla LCA, Pimentel RML, García RA, Sánchez LAM. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. *Nutr Hosp*. 2012; 27 (5): 1631-1636.
60. Torres ALP, Vladislavovna DS. Cáncer de mama. Detección oportuna en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007; 45 (2): 157-166.
61. Andrés AF, Andrés AS. Cáncer de seno: de la epidemiología al tratamiento. *Univ Med Bogotá*. 2008; 49 (3): 344-372.
62. Ortiz RSP, Torres MG, Mainero RF, Llerenas AA, López CAE, Lazcano PE, Romieu I. Actividad física y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Sal Pub Mex*. 2008; 50 (2): 126-135.
63. Romero FMS, Santillán AL, Olvera HPC, Morales SMA, Ramírez MVL. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex*. 2008; 76 (11): 667-672.
64. Elias S, Contreras A, Llanque C. Cáncer o carcinoma de mama. *Rev Pacea Med Fam*. 2008; 5 (7): 14-23.
65. Torres MG, Llerenas AA. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Sal Pub Mex*. 2009; 51 (supl 2): S165-S171.
66. Marie KF, Nigenda G, Lozano R, Arreola OH, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Sal Pub Mex*. 2009; 51 (2): S335-S344.
67. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez SV, Villarreal P. *Onco guía Cáncer de Mama*. *Cancerología*, 2011; 6: 77-86.
68. Aguilar SL, Reyes VOM. Pruebas de imagen en patología mamaria. Indicaciones y sistema BI-RADS. Lo que el médico de atención primaria debe conocer. *FMC*. 2013; 20 (3): 150-154.
69. Utrillas MAC, del Val GJM, López BMF, Rebollo LJ, Minguillón SA, Gonzalez PM, Bermejo ZA, Sanz GM, Muniesa SJA. ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y ca-15.3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos. *Cir Esp*. 2003; 74: 139-143.
70. Sánchez CR, Schneider BE, Martínez RG, Fonfach ZC. Cáncer de mama. Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuad Cir*. 2008; 22: 55-63.
71. Vélez CAL, Hurtado EG. Epidemiología de los factores de riesgo y de pronóstico en cáncer de endometrio. *Arch Inv Mat Inf*. 2010; II (3): 95-101.
72. Scucces M. Epidemiología del carcinoma de endometrio. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2010; 70 (1): 37-41.
73. Carreras R, Mancebo G. Obesidad y cáncer de endometrio. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128 (5): 176-177.
74. Fuentes DM, Arteaga GAC, Moreno VE, Aranda FCE. Embarazo después del tratamiento conservador de cáncer de endometrio. *Ginecol Obstet Mex*. 2009; 77 (9): 419-422.
75. Arteaga GAC, Castellanos BG, Colín VA, García VJ, Márquez AG, Reyes ME. Efecto de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas con antecedentes de cáncer de endometrio. *Ginecol Obstet Mex*. 2011; 79 (1): 11-17.
76. Pons PLM, García GO, Salmon CA, Macías NMM, Guerrero FCM. Tumores de ovario: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. *MEDISAN*. 2012; 16 (6): 920-931.
77. Quero HA, Pérez BA. Tumores del ovario en niñas y adolescentes, en un hospital general. *Rev Mex Pediatr*. 2005; 72 (4): 174-178.
78. Castañeda-Iñiguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Sal Pub Mex*. 1998; 40 (4): 330-338.
79. Chavaro VN, Arroyo HG, Alcázar LF, Muruchi GGW, Pérez ZI. Cáncer cervicouterino. *An Radiol Mex*. 2009; 1: 61-79.
80. Gallegos GV, Gallegos GM, Velázquez MGP, Escoto CSE. Cáncer cervicouterino. Causas de citología no útil. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2012; 59 (1): 23-27.
81. Allende PS, Flores CP, Castañeda LC. Cuidados paleativos domiciliarios en pacientes con cáncer cervicouterino en etapas avanzadas. *Rev Inst Nat Cancerol*. 2000; 46 (1): 10-16.
82. Acevedo RCG, Álvarez E, Zafra de la Rosa G, Álvarez NM, Gariglio P. Microarreglos de ADN y cáncer cervicouterino: identificación de marcadores tumorales. *Ginecol Obstet Mex*. 2007; 75: 205-213.
83. Dzul-Rosado CR, Puerto SM, González-Losa MR. Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su deyección. *Rev Biomed*. 2004; 15: 233-241.
84. Aguilar PJA, Leyva LAG, Angulo ND, Salinas A, Lazcano PEC. Tamizaje en cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. *Rev Salud Pública*. 2003; 37(1):100-6.
85. Calva AM, Acevedo TMT. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. *An Radiol Mex*. 2009; 1: 99-115.
86. Durán RO, González OA, Cisneros LFJ, Hermosillo SJM. Experiencia en el manejo del cáncer colorrectal en el Centro Médico Nacional de Occidente. *Cir Gen*. 2000; 22 (2): 153-158.
87. Méndez SP, Villarejo CP, Padilla VD, Menéndez RJM, Rodríguez MJA. Marcadores tumorales en el cáncer colorrectal. *Cir Cir*. 2013; 81: 169-175.
88. Diez AM, Pérez PJ, Martín DA. Marcadores tumorales de valor pronóstico en adenocarcinomas de colon y recto. *Gastroenterol Integ*. 2001; 2 (4): 207-221.
89. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Rev Colomb Cir*. 2011; 26: 111-117.
90. Corte MM et al. Marcadores tumorales en neoplasias gástricas. www.jano.es 2010: 45-52.
91. de la Torre BA, Kettenhofen EW, Roesch DF, Rodríguez ML, Mejía NA, Peniche BJ. Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Epidemiología, factores de riesgo, variedades histológicas e historia natural. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010; 75 (2): 237-239.
92. Espejo RH, Navarrete SJ. Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago. *Rev Gastroenterol Perú*. 2003; 23:199-212.
93. González HMS. Avances en el hepatocarcinoma. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010; 75 (supl 1): 226-229.
94. Bilbao AI, Lázaro FJL, Castells FL, Charco TR. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. www.jano.es 2010: 49-59.
95. Argüello PT, Albis R, Escovar J, Muñoz A, Gaitán J, Rey M, Villamizar J, Oliveros R. Hepatocarcinoma: patología maligna de mal pronóstico. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2003; 18: 153-157.

96. Rossi L, Zoratto F, Papa A, Iodice F, Minozzi M, Frati L, Tomao S. Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; 2 (9): 348-359.
97. Moral A, Magarzo J. Marcadores tumorales serológicos en cirugía hepatobiliopancreática. *Cir Esp.* 2004; 76 (5): 276-283.
98. Jaime Alejandro Saavedra Abril, Carmen Rocío Ramírez Carmona, Gerardo Alfonso Peña Mejía, Miguel Stoopan Rometti, Verónica Barois Boullard, Yukiyo Kimura Fujikami. Cáncer de testículo. *Anales de Radiología México.* 2009; 1:47-59.
99. Jiménez RMA, Solares SM, Martínez CJ, Martínez CP, Hinojosa GJ, Zamora MJ, Rivera RL. Onco guía. Tumores Germinales de Testículo. *Cancerología.* 2011; 6: 25-31.
100. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn CG, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP. Cáncer de Testículo. *Eur Urol.* 2008; 53 (3): 478-513.
101. Luizaga VPD, Luizaga VLA, Majia AB, Campuzano JS. Tumor canceroso testicular: Seminoma clásico. *Rev Cient Cienc Med.* 2011; 14 (1): 43-44.
102. Moctezuma VCR, Patiño ZM. Cáncer de pulmón. *An Radiol.* 2009; 1: 33-45.
103. Medina MF, Salazar FM. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. *Sal Pub Mex.* 2000; 42 (4): 333-336.
104. Tovar GV, López AFJ, Rodríguez SN. Tendencias de la mortalidad por cáncer pulmonar en México, 1980-2000. *Rev Panam Sal Pub.* 2005; 17(4): 254-261.
105. Medina MF, Salazar FM, García SMC, Franco MF. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2002; 15 (3): 149-152.
106. Undurraga PA. Cáncer pulmonar. *Rev Med Clin Condes.* 2007; 18 (2): 92-102.
107. Pérez de las Casas M, Fernández IB. Carcinoma de pulmón de origen laboral. *An Sist Sanit Navar.* 2005; 28 (supl 1): 101-106.
108. Jiménez RMA, Solares SM, Martínez CP, Aguilar PJJ, Martínez CJ, Hinojosa GJ, Zamora MJ, Rivera RL. Onco guía. Cáncer Renal. *Cancerología.* 2011; 6: 19-24.
109. González CC, Yaniskowski ML, Wyse EP, Giovannini AA, López MB, Wior ME. Cáncer de tiroides. Estudio descriptivo retrospectivo. *Medicina (Buenos Aires).* 2006; 66: 526-532.
110. Rigopoulou D, Gómez LI, Guadalix IS, Calatayud GM. Carcinoma de tiroides. Clasificación. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Actitudes terapéuticas. TSHrH y tiroglobulina sérica en el manejo del carcinoma diferenciado tiroideo. *Medicine.* 2008; 101 (14): 904-913.
111. Granados GM, Estrada LE, Apodaca CA. Cáncer diferenciado de la tiroides: Aspectos generales. *Cancerología.* 2009; 4: 65-71.
112. Moyano SI, Franco TC, Carreño TL, Robinson MP, Sánchez JG. HBME-1 y ciclina D1: marcadores diagnósticos de carcinoma folicular de tiroides. *Rev Med Chile.* 2004; 132: 279-284.
113. Kato MA, Fahey TJ. Marcadores moleculares en el diagnóstico del cáncer de tiroides. *Surg Clin N Am.* 2009; 89: 1139-1155.
114. Solidora SA. Cáncer en el Siglo XXI. *Acta Med Per.* 2006; 23 (2): 112-118.
115. Álvarez M, Galindo H, Sáez C, Risueño C. El cáncer en la era molecular: conceptos generales y aplicaciones clínicas. *Rev Chil Cir.* 2002; 54 (4): 417-423.
116. van't Veer LJ, Paik S, Hayes DF. Gene expression profiling of breast cancer: A New Tumor Marker. *J Clin Oncol.* 23: 1631-1635.

www.medigraphic.org.mx