

Consideracions sobre la utilitat diagnòstica dels marcadors tumorals

M. Alsina Donadeu¹, A. Bedós Balsach², X. Filella Pla³, L. Juan Pereira⁴, J. Trapé Pujol⁵

¹Hospital Mútua de Terrassa- Egar Lab

²General Lab

³Hospital Clínic de Barcelona

⁴Hospital Sant Joan de Déu de Martorell

⁵Hospital Sant Joan de Déu de Manresa. Althaia. Xarxa Assistencial de Manresa

Introducció

Els marcadors tumorals són substàncies produïdes per les cèl·lules tumorals, o en estreta relació amb el seu desenvolupament, que ens ofereixen, mitjançant la mesura de la seva concentració en el plasma o altres líquids biològics, informació d'interès clínic en l'avaluació dels malalts amb càncer. No són tanmateix substàncies específiques de càncer, sinó que també són produïdes per les cèl·lules normals. Per tant, les persones sanes tenen en el plasma certes concentracions de la majoria dels marcadors tumorals que han de ser considerades com fisiològiques. Preferentment, les concentracions dels marcadors tumorals s'utilitzen una vegada el tumor ja ha estat diagnosticat per efectuar el diagnòstic precoç de la recidiva i per monitoritzar la resposta al tractament. La utilitat diagnòstica de les concentracions dels marcadors tumorals tan sols ha estat definida —sense que hi hagi unanimitat— per a alguns tumors.

L'automatització dels procediments immunoquímics ha permès que, actualment, les concentracions de la majoria de marcadors tumorals siguin mesurades en gairebé tots els laboratoris d'una certa complexitat. La concreció d'un valor discriminant és una de les qüestions inicials que sorgeix quan es posa en marxa un procediment per mesurar la concentració d'un marcador tumoral. S'obren així diversos interrogants: com decidir quin és el valor discriminant adequat? És possible adoptar el valor recomanat pel fabricant del sistema de mesura? El valor discriminant adoptat és adequat per l'ús clínic que se'n farà? És possible la seva transferència entre diversos laboratoris? Hi ha factors fisiològics (edat, cicle menstrual, menopausa) que influeixen en el valor discriminant? Són les línies de reflexió que delimiten aquest article i que exemplifiquem amb la revisió bibliogràfica dels valors discriminants per a l'alfa-fetoproteïna, l'antigen CA-125 i l'antigen específic de la pròstata.

L'ús seriati de la concentració de l'a-fetoproteïna en el plasma pel diagnòstic de l'hepatocarcinoma en malalts d'alt risc per desenvolupar aquesta malaltia ens mostrarà que l'estudi de la variabilitat biològica intraindividual pot ser una eina més eficient que l'adopció d'un valor discriminant. D'altra banda, la utilització de les concentracions d'antigen CA-125 i d'antigen específic de la pròstata en el plasma en el diagnòstic del càncer d'ovari i del de pròstata, respectivament, ens permetrà posar de manifest els problemes que sorgeixen en l'establiment d'un valor discriminant per a la concentració d'un marcador tumoral. En el cas de la concentració d'antigen CA-125 s'evidencia l'existència d'importants diferències en funció de la metodologia utilitzada en la seva mesura i també la influència que poden tenir certes condicions fisiològiques en la concentració d'un marcador tumoral en el plasma. Igualment, farem èmfasi, a propòsit del càncer de pròstata, en les dificultats de disposar d'una població de referència estrictament seleccionada i en la necessitat d'adequar el valor discriminant en relació a les seves repercussions en la morbiditat i mortalitat de la malaltia, més que no tan sols en funció de la sensibilitat i especificitat diagnòstiques.

a-Fetoproteïna

L'a-fetoproteïna és una molècula d'uns 68 Kg/mol, amb mobilitat electroforètica en la zona a_1 i una estructura similar a l'albumina que es troba en gran concentració en el plasma del fetus. Durant la vida fetal és sintetitzada pel sac vitel·lí i pel fetge, arriba a un màxim a les 16 setmanes de gestació i disminueix la seva síntesi setmanes més tard fins a desaparèixer poc abans del naixement. El seu paper en el fetus és similar al de l'albumina en l'adult: el manteniment de la pressió oncòtica i transport de substàncies (1).

L'aplicació clínica de la mesura de la concentració d'a-fetoproteïna en el plasma es troba en dos camps, en el diagnòstic oncològic i en el diagnòstic prenatal (malformacions del tub neural i obtenció de risc de la síndrome de Down). En el diagnòstic oncològic té utilitat per als tumors germinals, tant de testicle com d'ovari, i als hepatocarcinomes. La principal causa d'increments en les concentracions d'aquest marcador en el plasma són les hepatopaties a causa dels processos de necrosi i regeneració hepàtica (2).

Diversos estudis avalen la utilitat de la concentració de l'a-fetoproteïna i l'ecografia en el cribratge de l'hepatocarcinoma en la població amb risc. La majoria utilitzen un valor discriminant per sobre del qual es considera l'existència de tumor. Aquest valor oscil·la entre 20 i 500 $\mu\text{g/L}$ (2-6), depenent de l'especificitat que vulguem obtenir i del procediment de mesura utilitzat. En la taula 1 es mostra un estudi recent en què s'analitza la sensibilitat i l'especificitat diagnòstiques per a diversos valors discriminants, que només són vàlids per al procediment de mesura emprat (7). Cal recordar que al voltant del 35% dels hepatocarcinomes no presenten elevacions significatives d'a-fetoproteïna ($>20 \mu\text{g/L}$) (8).

En els programes de cribratge tenim la possibilitat d'obtenir valors de concentracions d'a-fetoproteïna en el plasma en condicions estables dels

pacients; aquest fet permet avaluar les variacions entre mesures consecutives d'aquesta magnitud i, per tant, obtenir informació sobre la variabilitat biològica intraindividual (amplitud de la variació al voltant d'un "punt homeostàtic" per a cada individu en condicions estables). L'amplitud d'aquesta variació permet obtenir referències per avaluar, com de gran ha d'ésser la diferència entre dos resultats consecutius per considerar que hi ha hagut un canvi en l'estat de salut del pacient. Aquestes diferències s'han descrit en la literatura com a *diferències crítiques* o canvis de referència. Aquestes diferències crítiques basades en la variabilitat biològica intraindividual (9), permeten obtenir referències entre resultats consecutius per tal d'avaluar si s'ha produït una modificació en l'estat de salut del pacient (en aquest cas la detecció d'un hepatocarcinoma).

La variabilitat biològica s'ha determinat en moltes magnituds biològiques (10-16). Quan s'estudien malalties que poden modificar el "punt homeostàtic" i l'amplitud de l'oscil·lació d'una determinada magnitud biològica, la variabilitat biològica pot ésser molt diferent a la dels individus sans (16-18). El paradigma d'aquesta situació s'observa en el cribratge de l'hepatocarcinoma en pacients amb hepatopaties, doncs en aquests pacients s'han descrit no tan sols concentracions superiors a la dels individus sans, sinó també patrons d'alliberament anormal d'a-fetoproteïna degut a processos de necrosi i regeneració hepàtica. Així el coneixement de la variabilitat biològica en els seus components intraindividual (S_{Bw}) i interindividual (S_{Bb}) permet determinar la relació entre elles i calcular l'índex d'individualitat (I):

$$I = S_{M+Bw} / S_{Bb}$$

On S_{M+Bw} és la variabilitat metrològica més la variabilitat biològica intraindividual.

Quan el valor d'aquest índex és superior a 1,4, la S_{Bw} és molt superior a la S_{Bb} i per tant es recomana la utilització d'un valor discriminant poblacional. En canvi, si la relació és inferior a 0,6 la variabilitat interindividual és molt més gran que la intraindividual i, per tant, la utilització del valor discriminant poblacional pot emascarar canvis individuals. En els casos intermedis entre 0,6 i 1,4 la magnitud presentarà similar rendibilitat diagnòstica, tant si s'utilitza un únic valor discriminant com la mesura de canvis intraindividuals (19-20).

En un estudi recent (21), s'ha estimat la variabilitat biològica intraindividual i interindividual de la concentració de l'a-fetoproteïna en el plasma en subjectes sense hepatopaties i en pacients amb hepatopaties cròniques. La variabilitat biològica intraindividual mitjana en els hepatòpates és del 38%, mentre que en pacients no hepatòpates és del 12%, els índexs d'individualitat són inferiors a 0,6 en ambdós grups. Per tant, no es detectarien canvis en l'estat patològic d'alguns pacients si únicament s'utilitza una mesura única. Utilitzant criteris dinàmics, la sensibilitat i l'especificitat diagnòstiques van ser similars a les obtingudes emprant un valor discriminant de 20 µg/L en el conjunt dels pacients. Tanmateix, quan es van considerar només els pacients amb una concentració d'a-fetoproteïna en el plasma superior a 20 µg/L es produïa un increment de la sensibilitat diagnòstica (89% en front de 60%) i de l'especificitat diagnòstica (94 en front de 91%). En el mateix estudi quan s'utilitza un punt valor discriminant de 200 µg/L s'obté una sensibilitat diagnòstica del 33% i una

especificitat diagnòstica del 100%.

Així doncs, en els laboratoris clínics hauríem d'aprofundir en el coneixement de les magnituds biològiques per tal de poder interpretar les seves variacions i aconsellar quina és la millor estratègia per a cada magnitud biològica i per a cada grup de pacients i optar entre utilitzar un valor discriminant únic o bé el seguiment i aplicació d'un canvi de referència. L'objectiu final serà establir la màxima eficàcia diagnòstica i donar la informació més escaient en el seguiment dels pacients, sobre tot en aquells casos que com en el cribratge de l'hepatocarcinoma presenten trets tan especials.

Antigen CA-125

La magnitud bioquímica més sensible per a les neoplàsies ovàriques és la concentració d'antigen CA-125 en el plasma. L'antigen CA-125 té una massa molar d'uns 200 kg/mol i és reconegut per l'anticòs monoclonal OC 125 (22). Es detecten concentracions d'antigen CA-125 en el plasma superiors a 35 karb u/L entre el 40 i el 50% en els tumors en estadi I i entre el 75-90% en els estadis tumorals II, III i IV (23, 24). Alguns autors han demostrat en estudis retrospectius que els increments de la concentració d'antigen CA-125 en el plasma es produeixen de 12 a 18 mesos abans del diagnòstic clínic dels tumors (25, 26). Aquests resultats suggereixen la possible utilitat d'aquesta magnitud en el diagnòstic precoç del càncer d'ovari.

L'antigen CA-125 no és un marcador tumoral específic. S'observen increments de la seva concentració en diverses malalties benignes, principalment associades a lesions en els mesotelis, en vessaments o retencions líquides d'hepatopaties i d'endometriosis (27-30). També hi ha increments en altres neoplàsies com les pulmonars i les de l'endometri (31-32).

El càncer d'ovari és la principal causa de mort per càncer en la dona en la majoria de països industrialitzats (33-34). La raó principal d'aquesta elevada mortalitat és que el diagnòstic en més del 70% dels casos es fa en fases tardanes de la malaltia (35). El 80-95% dels càncers d'ovari en estadi I són curables. És per això que és important disposar d'un valor discriminant, el més acurat possible, que ens permeti diferenciar entre un increment per un tumor ovàric o per altres malalties.

En la bibliografia (36) hi ha descrits valors discriminants diferents en funció de la fase menstrual de les pacients. Els valors de la concentració d'antigen CA125 en el plasma són més alts en les mostres obtingudes durant la menstruació que en la resta del cicle ovàric, per aquesta raó en les dones premenopàusiques es recomana obtenir la mostra de plasma en la fase fol·licular, entre els dies 8 i 10 del cicle ovàric. Es postulen diferents causes per explicar aquestes fluctuacions, entre elles: l'endometriosis no diagnosticada (37), la menstruació retrògrada i la irritació pèlvica. Les concentracions de l'antigen CA-125 en el plasma són marcadament més baixes en les pacients postmenopàusiques (38).

També està descrita la variabilitat de les concentracions d'aquest marcador en el plasma en funció del procediment emprat. Els sistemes de mesura de primera generació fan servir el mateix anticòs monoclonal MoAb OC125 tant de captura com de traçador, mentre que els de segona generació utilitzen l'anticòs MoAb M11 murí per captura i el MoAb OC125 com a traçador (39). L'anàlisi de regressió lineal ens mostra que entre els diferents sistemes de mesura de segona generació comercialitzats es poden trobar considerables diferències pel que fa a la mesura de la concentració d'antigen CA-125 en un mateix plasma. Donat que molts d'aquests sistemes de mesura utilitzen el mateix antiserum, les diferències han d'estar relacionades amb altres factors de variació (matriu i cinètica de la reacció) així com amb l'heterogenicitat de l'antigen CA-125 (40).

En un estudi multicèntric realitzat recentment en laboratoris del nostre país (41) s'han trobat grans diferències en els resultats depenent del sistema de mesura utilitzat. L'estudi, portat a terme en deu hospitals catalans, vol demostrar la utilitat de la mesura de la concentració d'aquest marcador en el plasma pel cribratge en la població de risc elevat. Aquestes diferències tenen encara més importància quan es tracta d'utilitzar la mesura d'aquesta magnitud en el cribratge de la neoplàsia ovàrica.

Comparant resultats entre els dos sistemes de mesura més introduïts en el nostre àmbit, s'han obtingut els següents resultats: en el grup de dones premenopàusiques la mediana en un instrument és de 9,2 karb u/L, mentre que amb l'altre és de 16,7 karb u/L. En el grup de dones postmenopàusiques amb el primer instrument la mediana és de 6,0 karb u/L i en el segon de 11,9 karb u/L. Cal remarcar que els dos fabricants d'ambdós sistemes recomanen el mateix valor discriminant (35 karb u/L).

Com a conclusió de tot l'exposat en aquest apartat, creiem que el laboratori hauria d'aplicar diferents valors discriminants en funció de la fase del cicle menstrual i del sistema de mesura utilitzat i hauria de fer sempre l'extracció en la fase fol·licular, entre els dies 8-10 del cicle.

Antigen específic de la pròstata

La calicreïna 3, més coneguda per *antigen específic de la pròstata*, és una glicoproteïna d'una massa molar d'uns 33 kg/mol, produïda majoritàriament, encara que no específicament, per les cèl·lules epitelials de la pròstata i secretada al líquid seminal on intervé en la líquefacció del coàgul seminal. En condicions fisiològiques la cèl·lula epitelial i la membrana basal conformen una veritable barrera que impedeix l'accés de l'antigen específic de la pròstata a la sang.

En condicions fisiològiques, l'antigen específic de la pròstata s'acumula en el líquid seminal i únicament passa a la circulació general en petites quantitats. L'any 1986 Myrtle *et al.* (42), utilitzant el sistema de mesura Tandem-R d'Hybritech (Beckman, San Diego, CA, EUA), van publicar que el 97% d'un grup de 207 homes de més de 40 anys tenien una concentració d'antigen específic de la pròstata inferior a 4 µg/L. La majoria de grups i fabricants de

sistemes de mesura ha adoptat posteriorment aquest valor discriminant, encara que cal fer algunes precisions a aquest respecte. D'entrada, s'ha d'indicar que, malgrat la tendència a l'estandardització dels sistemes de mesura, hi ha certes diferències inherents a les tècniques en què es basen els procediments de mesura de la concentració d'aquest marcador tumoral. D'altra banda, cal subratllar que l'establiment d'un valor discriminant per a l'antigen específic de la pròstata és summament difícil a causa de la dificultat d'establir una mostra de referència adequada. En el treball de Myrtle *et al.*, la selecció de la mostra de referència es va realitzar únicament en base a preguntar a cada un dels subjectes inclosos en l'estudi si tenien alguna malaltia prostàtica. S'estima que un terç dels homes de més de 50 anys tenen un càncer de pròstata microscòpic i que aquesta proporció s'eleva als dos terços per als homes de més de 80 anys. Per tant, tan sols l'extirpació de la pròstata i el seu examen histopatològic permeten excloure l'existència d'un càncer de pròstata. La impossibilitat de practicar aquest procediment dificulta la disponibilitat d'un mètode rigorós de selecció dels individus de referència sans per establir el valor discriminant. Fins i tot la mostra d'individus de referència millor seleccionada pot incloure un cert nombre de casos amb càncer de pròstata.

Així les coses, el valor discriminant de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma només es pot establir de forma aproximada a través d'una estricta selecció dels individus de referència sans que hauria d'incloure no tan sols la presumpció d'absència de malaltia prostàtica, sinó també el rigorós estudi d'aquells casos en què hi ha, segons els criteris actualment admesos, sospita de càncer de pròstata. En aquest sentit, a més d'una correcta anamnesi, caldria realitzar en tots els casos un tacte rectal, una biòpsia guiada per ecografia transrectal en aquells casos en què el tacte rectal sigui sospitós o en què la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma sigui superior a 4 µg/L.

Cal considerar, d'altra banda, la influència del volum de la pròstata, i en definitiva de l'edat, en la concentració de l'antigen específic de la pròstata en el plasma. Oesterling *et al.* (43) han proposat diferents valors discriminants en relació a l'edat, tot establint que un valor màxim de 2,5 µg/L entre els 40 i 49 anys, de 3,5 µg/L entre 50 i 59 anys, de 4,5 µg/L entre 60 i 69 anys i de 6,5 µg/L entre 70 i 79 anys. Altres autors (44,45) també han descrit la relació entre la concentració de l'antigen específic de la pròstata en el plasma i l'edat, encara que amb certes diferències que podrien ser atribuïdes a factors racials. La utilització d'un valor discriminant ajustat per edat permet augmentar el nombre de càncers en malalts de menys de 60 anys, però per contra redueix el nombre de tumors detectats en malalts més grans (46).

L'establiment d'un valor discriminant permet una segona consideració en què es valora l'eficàcia diagnòstica d'una determinada concentració. La majoria d'estudis de cribratge han utilitzat el valor de 4 µg/L com a valor discriminant per decidir realitzar una biòpsia de la pròstata. Recentment, Bunting (47) ha assenyalat, en base a l'anàlisi de nou estudis previs, que un valor discriminant de 4 µg/L permet obtenir una sensibilitat diagnòstica del 71 % i una especificitat diagnòstica del 75 %. Aquests resultats han avalat, tot i la controvèrsia que existeix a aquest respecte, la utilització de la concentració d'antigen específic

de la pròstata en el plasma per al cribratge en el càncer de pròstata. Tanmateix, l'anàlisi de Bunting també assenjala que un significatiu nombre de càncers no són diagnosticats quan s'usa el valor discriminant de 4 µg/L. Cal considerar igualment el millor pronòstic de la malaltia en relació a la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma. Carter i Pearson (48) assenyalen que quan la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma és inferior a 4 µg/L hi ha una probabilitat del 94 % que el tumor sigui curable, mentre que aquesta probabilitat disminueix fins al 89 % si la concentració està entre 4 i 5 µg/L i al 70 % si és superior a 5 µg/L.

No ha d'estranyar, per tant, que diversos treballs hagin avaluat l'eficàcia diagnòstica de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma inferior a 4 µg/L. És evident, tanmateix, que si bé l'adopció d'un valor discriminant inferior a 4 µg/L permet augmentar la detecció de càncers de pròstata potencialment curables, també incrementa el nombre de biòpsies a realitzar. S'ha assenyalat que la mesura de la concentració d'altres marcadors tumorals addicionals podria permetre identificar quins malalts amb una concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma entre 2,6 i 4 µg/L caldria biopsiar (49,50).

En definitiva, doncs, hi ha una dificultat insuperable en la selecció correcta d'individus de referència sans per a establir un valor discriminant de l'antigen específic de la pròstata. Així les coses, la valoració de la sensibilitat i l'especificitat diagnòstiques d'aquesta magnitud només pot ser aproximada i sempre dependent del mètode de selecció utilitzat en la definició de la població control. En resum, en el cas de la determinació plasmàtica de l'antigen específic de la pròstata s'hauria de seleccionar el valor discriminant en funció de la seva eficàcia diagnòstica i de les repercussions en la mortalitat i morbiditat de la malaltia. En aquest sentit, té més interès l'establiment d'un valor de decisió a partir del qual realitzar una biòpsia que no la definició d'un valor de referència a partir d'una població control.

Conclusions

La definició d'un valor discriminant per a la concentració d'un marcador tumoral és un tema polèmic i sotmès a múltiples variables. En primer lloc, tanmateix, cal indicar que la seva delimitació té, en molts casos, un interès merament orientatiu. És el cas d'aquells marcadors tumorals que no s'utilitzen amb la finalitat de diagnosticar un tumor primari. Per a aquests casos, en què estan inclosos la majoria de marcadors tumorals, el nostre objectiu és el de diagnosticar precoçment la recidiva del tumor un cop realitzat el tractament del tumor primari o bé monitoritzar el tractament i valorar la resposta. En tots dos supòsits, la valoració s'ha de fer mitjançant mesures successives de la concentració del marcador en qüestió, tot tenint en compte, per tant, l'augment de la concentració en relació a la seva concentració prèvia.

En alguns casos, tanmateix, la concentració dels marcadors tumorals en el plasma s'utilitza en el diagnòstic del càncer. En aquesta revisió n'hem presentat tres casos, corresponents al càncer de fetge, d'ovari i de pròstata. L'ús de la

concentració de l'a-fetoproteïna en el diagnòstic de l'hepatocarcinoma ens mostra que l'estudi de la variabilitat biològica intraindividual pot ser una eina més eficaç que l'adopció d'un valor discriminant d'ús general. Per la seva banda, la utilització de les concentracions d'antigen CA-125 i d'antigen específic de la pròstata en el plasma per al diagnòstic del càncer d'ovari i de pròstata, respectivament, permet evidenciar els problemes que sorgeixen en l'establiment d'un valor discriminant per aquestes magnituds. En el cas de la concentració d'antigen CA-125 en el plasma hem subratllat l'existència d'importantes diferències en funció del sistema de mesura utilitzat. Aquestes diferències no tan sols produeixen importants interferències en el seguiment de la malaltia, sinó que també comporten modificacions en els valors discriminants en relació al mètode utilitzat.

Hem ressaltat que hi ha la tendència a utilitzar el mateix valor discriminant de forma generalitzada. Al nostre entendre, en el cas de l'antigen CA-125 és particularment necessari que cada laboratori estableixi el valor discriminant tenint en compte el mètode utilitzat. El cas de l'antigen CA-125 ens ha permès també mostrar la influència que poden tenir certes condicions fisiològiques en els resultats d'un marcador tumoral. Per a l'antigen CA-125 hem assenyalat que la seva concentració en el plasma en les dones postmenopàusiques és inferior a les dones premenopàusiques on varia segons el cicle menstrual, i que, per tant, caldria tenir en compte aquesta diferència a l'hora d'establir el valor discriminant.

En un sentit semblant, hem descrit que en condicions fisiològiques la concentració d'antigen específic de la pròstata varia en relació a l'edat i que, per tant, podria ser interessant, com assenyalen alguns grups, disposar de valors discriminants estratificats segons l'edat. D'altra banda, respecte a l'antigen específic de la pròstata hem deixat constància de la dificultat de seleccionar una població estrictament sana i la necessitat d'establir criteris de consens per delimitar una població de referència. Igualment, hem constatat que, en casos com el càncer de pròstata, pot ser més adequat definir el valor discriminant en relació a la seva repercussió en la morbiditat i mortalitat de la malaltia. En definitiva, creiem que, per tot el que hem exposat, és necessari subratllar la importància de contrastar sempre els valors discriminants bibliogràfics i adequar-los, en la mesura del possible, a les circumstàncies pròpies de cada laboratori. Els criteris per fer-ho haurien d'estar basats conjuntament en els següents punts: la metodologia utilitzada, els criteris clínics de morbiditat i mortalitat, l'existència de certes condicions fisiològiques en el pacient com són l'edat, la menopausa i el cicle menstrual, i per últim, la variabilitat biològica intraindividual dels diferents marcadors. Aquest pot ser el nou repte per al laboratori del futur.

Bibliografia

1. Chan DW, Sell S. Tumor Markers. A: Tietz textbook of Clinical Chemistry. Burtis CA, Ashwood ER. Editors. W.B. Saunders Company Philadelphia 1994,897-927.

2. Kuwahara T, Sakai T, Majima Y, Hirai Y, Tanikawa K. Serial changes in serum alpha-fetoprotein prior to detection of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1993;40:347-51.
3. Imberti D, Fornari F, Sbolli G, *et al.* Hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:540-4.
4. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-6.
5. Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, Wright TL, Keeffe EB. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:410-7.
6. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, *et al.* Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-6.
7. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, *et al.* Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1654-8.
8. Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S, Ashihara H, Hirata R, Tomita Kimio. Tumor markers in early diagnosis, follow-up and management of patient with hepatocellular carcinoma, *Oncology* 2002;63 (suppl 1) 57-63.
9. Harris EK, Brown SS. Temporal changes in the concentration of serum constituents in healthy men. Distributions of within-person variances and their relevance to the interpretation of differences between successive measurements. *Ann Clin Biochem* 1979;16:169-76.
10. Queraltó JM, Boyd JC, Harris EK. On the calculation of reference change values, with examples from long-term study. *Clin Chem* 1993;39:1398-403.
11. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983;29:25-30.
12. Philipou G, Philips PJ. Intraindividual variation of glycohemoglobin: implications for interpretation and analytical goals. *Clin Chem* 1993;39:2305-8.
13. Hölzel WGE, Beer R, Deschner W, Griesmacher A, Müller MM. Individual reference ranges of CA15-3, MCA and CEA in recurrence of breast cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55 Supp 221:93-101.
14. Panteghini M, Pagani F, Bonora R. Pre-analytical and biological variability of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in serum from patients with prostatic pathology. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:135-9.
15. Mora J, Queraltó JM. Within-subject variation of carcinoembryonic antigen in colorectal cancer- application of reference change values and individual reference ranges to patient follow-up. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;36:453-7.
16. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998;21:261-4.

17. Trapé J, Aliart M, Brunet M, Dern E, Abadal A, Queraltó JM. Reference change value for HbA_{1c} in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1283-7.
18. Biosca C, Ricós C, Jimenez CV, Lauzurica R, Galimany R. Model for establishing biological variation in non-healthy situation: renal posttransplantation data. *Clin Chem* 1997;11:2206-8.
19. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27:409-37.
20. Harris EK, Boyd JC. Statistical bases of reference change values in laboratory medicine. New York, NY: Marcel Dekker Inc. 1995,221-58.
21. Trapé J, Botargues JM, Porta JM, Ricós C, *et al.* Reference change value for alpha-fetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease. *Clin Chem* 2003;49:1209-11.
22. Bast Jr RC, Feeney M, Lazarus H, *et al.* Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-7.
23. Molina R, Ojeda B, Filella X, *et al.* A prospective study of tumor markers CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas. *Tumor Biology* 1992;13:278-86.
24. Brioshi PA, Irion O, Bischof P, *et al.* Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1987;94:196-201.
25. Zurawki VR, Orjaseter H, Andersen A, *et al.* Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988;42:677-80.
26. Bast RC, Siegal FP, Runowicz C, *et al.* Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;22:115-20.
27. Halila H, Stenman UH, Sápala M, *et al.* Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986 57:1327-9.
28. Molina R, Filella X, Bruix J, *et al.* Cancer Antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem* 1991;37:1379-83.
29. Cases A, Filella X, Molina R, *et al.* Tumor markers in chronic renal failure and haemodialysis patients *Nephron* 1991;57:183-6.
30. Molina R, Filella X, Jo J, *et al.* Cancer Antigen 125 in serum and ascitic fluid. *Anticancer Res* 1993;13:1685-90.
31. Molina R, Agustí C, Mañé JM, *et al.* CYFRA 21-1 in lung cancer: comparison with CEA, CA 125, SCC and NSE serum levels. *Int J Biol Markers* 1994;9:96-101.
32. Borràs G, Molina R, Xercavins J, *et al.* Tumor antigens CA 19.9, CA 125 and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 1995;57:205-11.
33. Cramer D. Epidemiology of gynecologic cancer. A: Knapp RC, Berkowitz RS, editors. *Gynecologic oncology*. 2nd ed. New York, McGraw Hill 1993;139-49.
34. Silverberg E. Cancer statistics for the US population. *CA* 1994;44:4-8.
35. MacDonald ND, Jacobs IJ. Is there a place for screening in ovarian cancer? *Obstetrics & Gynecology* 1999;82:155-7.

36. Hompes P, Koninckx PR, Kenenedy S, *et al.* Serum CA-125. Concentrations During Midfollicular Phase, a Clinically Useful and Reproducible Marker in Diagnosis of Advanced Endometriosis. *Clin Chem* 1996;42:1871-3.
37. Grover S, Koh H, Weideman P, *et al.* The effect of the menstrual cycle on serum CA 125 levels: A population study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1379-81.
38. Bon G, Kenemans P, Verstraeten R, *et al.* Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: Establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:107-14.
39. Davelaar E, van Kamp G, Verstraeten R, *et al.* Comparison of seven immunoassays for the quantification of CA125 antigen in serum. *Clin Chem* 1998;44:1417-22.
40. Fritsche HA, Bast RC. CA 125 in Ovarian Cancer: Advances and Controversy. [Editorial] *Clin Chem* 1998;44:1379-80.
41. Igualà I, Alsina M, Martí I, *et al.* Discrepances in the normal interval of CA125 according to the method used. VIII International Symposium of Biology and Clinical Usefulness of Tumor Markers. Barcelona 2001-9-29.
42. Myrtle JF, Klimley PG, Ivor LP, Bruni JF. Clinical utility of prostate specific antigen in the management of prostate cancer. *Advances in Cancer Diagnostics*. San Diego, Hybritech, Inc, 1986.
43. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute GG, *et al.* Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
44. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic cancer. *J Urol* 1993;150:1837-9.
45. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WE, *et al.* Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in African American men *N Engl J Med* 1996;335:304-6.
46. Partin AW, Criley SR, Subong ENP, *et al.* Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. *J Urol* 1996;155:1336-41.
47. Bunting PS. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: beware the biases. *Clin Chim Acta* 2002;315:71-97.
48. Carter HB, Person JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulations of guide-lines. *Urology* 1999;54:780-6.
49. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-5.
50. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000;55:791-5.

Taula 1. Utilitat de la concentració d'a-fetoproteïna en el plasma en el diagnòstic de l'hepatocarcinoma (7).

Valor discriminant (µg/L)	Sensibilitat diagnòstica (%)	Especificitat diagnòstica (%)	Valor predictiu positiu (%)
10	76,0	77,6	47,5
13	70,3	83,3	53,1
20	55,4	88,1	55,4
50	35,1	94,1	70,3
100	25,7	97,8	76,0
200	20,3	98,6	88,2

Citació recomanada per a aquest document:

Alsina M, Bedós A, Filella X, Juan L, Trapé J. Consideracions sobre la utilitat diagnòstica dels marcadors tumorals. In vitro veritas 2004;5, art. 66:<www.acclc.cat/>