

# Determinación de marcadores tumorales séricos (CEA, SCC y CA 125) en pacientes con cáncer de pulmón. I. Análisis pretratamiento

M. Díez\*, A. Torres†, M.D. Ortega††, M.L. Maestro\*\*, A. Gómez†, A. Cidoncha††, F. Hernando†, J. Granell† y J.L. Balibrea†

\*Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares y †Servicio de Cirugía General, ††Laboratorio de Análisis Clínicos y \*\*Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

Se analiza la información aportada por la batería de marcadores tumorales séricos formada por CEA, SCC y CA 125 en 76 pacientes quirúrgicos con cáncer de pulmón no-células pequeñas. Se incluyen como poblaciones control 139 sujetos sanos y 55 pacientes con procesos pulmonares benignos. Se han empleado los siguientes valores *cut-off*: CEA-5 ng/ml, SCC-1.5 U/ml y CA 125-15 U/ml.

Las concentraciones de los tres marcadores fueron superiores, significativamente, en la población con cáncer de pulmón frente a los dos grupos control. La sensibilidad del CEA fue 39 %, con una especificidad de 98 % frente a controles sanos y 83 % con patología benigna; para SCC estas mismas fueron: 51 %, 100 % y 93 %; para CA 125 fueron: 31 %, 100 % y 94 % respectivamente. La asociación de los tres marcadores permitió elevar la sensibilidad a 85 %, con una especificidad de 98 % frente a controles sanos y 76 % con patología benigna. Existió relación entre concentración de CEA, CA 125 y estadio TNM; de forma que, cuanto más avanzada se halló la enfermedad, mayor fue la concentración del marcador y la sensibilidad. Asimismo, se encontró relación entre marcador y tipo histológico tumoral: el CEA presentó concentración media y sensibilidad significativamente más elevadas en adenocarcinomas y carcinomas de células grandes; igual ocurrió con SCC en carcinomas epidermoides y con CA 125 en carcinomas de células grandes.

Los resultados obtenidos indican que CEA, SCC y CA 125 aportan una información complementaria en el inicio del tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón.

*Arch Bronconeumol* 1993; 29:22-26

## Introducción

En los últimos años se ha podido observar como ha aumentado el interés por conocer la información que pueden aportar los marcadores tumorales (MT) en el proceso diagnóstico/terapéutico de pacientes neoplásicos. Esto es especialmente cierto en el cáncer de pulmón. Para ello han debido coincidir dos hechos

Determination of serum tumoral markers (CEA, SCC and CA 125) in patients with lung cancer. I. Pre-treatment analysis

The information contributed by a battery of serum tumoral markers formed by CEA, SCC and CA 125 in 76 surgical patients with non small cell lung cancer was analyzed. One hundred thirty-nine healthy subjects and 55 patients with benign pulmonary processes were included as control populations. The following cut-off values were used: CEA-5 ng/ml, SCC-1.5 U/ml, and CA 125-15 U/ml.

The concentration of the three markers were significantly higher in the population with lung cancer versus the two control groups. The sensitivity of CEA was 39 % with a specificity of 98 % versus the healthy controls and 83 % with benign pathology; for SCC the same were 51 %, 100 % and 93 %; for CA 125: 31 %, 100 % and 94 %, respectively. The association of the three markers permitted sensitivity of be raised to 85 % with specificity of 98 % versus healthy controls and 76 % with benign pathology. There was a relation between the concentration of CEA, CA 125 and TNM stage, in that the more advanced the disease was the greater the concentration of the marker and sensitivity. Likewise, a relation between marker and the type of tumoral histology was found: CEA presented a medium concentration and significantly higher sensitivity in adenocarcinomas and large cell carcinomas; with the same occurring with SCC in epidermoid carcinoma and CA 125 in large cell carcinomas.

fundamentales: la facilidad para disponer en la clínica de MT basados en anticuerpos monoclonales<sup>1</sup> y un mejor conocimiento de la biología de la célula neoplásica y su valor pronóstico<sup>2</sup>.

Los MT no monoclonales han demostrado poseer limitaciones para no recomendar su empleo rutinario en pacientes con cáncer de pulmón<sup>1,3</sup>. Con el antígeno carcinoembrionario (CEA), hasta ahora el más rentable, se ha obtenido una sensibilidad de 30 % con una especificidad de 95 % y todo ello debido casi exclusi-

Recibido el 16-3-1992 y aceptado el 22-6-1992.



vamente a la aportación del grupo de pacientes con enfermedad avanzada<sup>3-6</sup>. De hecho, estos marcadores son incapaces de diferenciar patología pulmonar benigna de cáncer de pulmón de estadio inicial.

Las alternativas que se están barajando son el desarrollo de nuevos MT monoclonales y el estudio de baterías o asociaciones de éstos. Entre los primeros marcadores monoclonales disponibles para uso clínico, están los anticuerpos frente al antígeno de células escamosas (SCC) y al CA 125. El CA 125 es un antígeno glicoproteico de membrana de la línea celular OVCA 433 de carcinoma seroso de ovario y cuya utilidad en el preoperatorio y seguimiento de esas neoplasias ha sido ampliamente reconocida<sup>7,8</sup>. El SCC es una fracción purificada del antígeno TA-4 obtenido de células escamosas de carcinoma de cuello uterino<sup>9</sup>. Este test ha demostrado poseer una elevada sensibilidad y especificidad en neoplasias de células escamosas del aparato genital, tracto respiratorio y cabeza y cuello<sup>10</sup>. En el cáncer de pulmón, ambos marcadores han proporcionado resultados iniciales muy prometedores<sup>11-16</sup>.

En el presente trabajo hemos querido analizar los resultados proporcionados por la batería de marcadores tumorales formada por CEA, SCC y CA 125, en el estudio previo al inicio del tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de variedad no-células pequeñas, con especial atención a la relación entre tipo histológico tumoral, estadio TNM y número de marcadores positivos.

## Material y métodos

Se incluyen en este estudio 76 pacientes con cáncer de pulmón de no-células pequeñas (67 varones y 9 mujeres, con una edad media de  $62 \pm 9$  años). Todos los pacientes fueron enviados a nuestro servicio para ser sometidos a tratamiento quirúrgico; el estudio de extensión permitía sospechar en todos ellos que la enfermedad era reseccable con intención curativa. Ninguno había sido tratado por este motivo con anterioridad. Tres pacientes en estadio IV por metástasis cerebral, fueron sometidos, en primer paso, a resección de la metástasis, seguida en un segundo tiempo de resección del tumor primario. Presentaban carcinoma epidermoide 49 pacientes (64,5%), adenocarcinoma 21 (27,6%) y carcinoma de células grandes seis (7,9%) (tabla I). De acuerdo con la clasificación TNM<sup>17</sup> y en base a los hallazgos quirúrgicos, 32 (42,1%) pacientes se encontraban en estadio I, seis (7,9%) II, 23 (30,2%) IIIa, 11 (14,5%) IIIb y cuatro (5,2%) IV. Como grupos control se incluyeron: Controles sanos (139 sujetos, 82 varones y 57 mujeres, con una edad media de  $56 \pm 13$  años); patología pulmonar quirúrgica (55 pacientes, 48 varones y 7 mujeres, con edad media de  $52 \pm 12$  años) (empiema 6 pacientes, tuberculosis 6, bronquiectasias 4, absceso pulmonar 4, micetoma 6, hamartoma 5, hidatidosis 6, inflamatorio inespecífico 6, quiste broncogénico 1, fibrosis intersticial 4, neumotórax 7).

En todos estos sujetos se determinaron las concentraciones séricas de CEA, CA 125 y SCC. CEA y CA 125 fueron determinados por la técnica de enzimo-inmunoanálisis en fase sólida y mediante kits comerciales (Abbott). El SCC fue determinado por radioinmunoanálisis (Abbott). En todos los casos, el método se desarrolló siguiendo las instrucciones del fabricante.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante las técnicas de Mann-Whitney y análisis de la varianza. Para determinar la capacidad diagnóstica de cada marcador se estudiaron los habituales parámetros de sensibilidad y especificidad; para este propósito se eligió el valor *cut-off* que ofreció los mejores resultados en la curva de características operantes (ROC)<sup>18</sup>. Para el CEA, el valor elegido fue 5 ng/ml, para SCC fue 1,5 U/ml y para CA 125 fue 15 U/ml.

## Resultados

Las concentraciones séricas de cada MT en las tres poblaciones estudiadas se recogen en la tabla II. Observamos cómo en todos los casos, éstas fueron superiores en la población de cáncer de pulmón que en los controles sanos o patología pulmonar benigna.

Las concentraciones de los tres MT en la población de cáncer de pulmón, clasificadas según el estadio TMN, se muestran en la tabla III. Todos los subgrupos mostraron valores séricos de los tres MT superiores a los encontrados en los dos grupos control. Además, se detectó relación entre la concentración sérica de CEA y CA 125 y estadio TNM. Para estos dos marcadores las concentraciones fueron superiores, de forma significativa, en los estadios más avanzados. Por contra, la concentración de SCC fue similar en los cinco subgrupos TNM. A continuación se analizó la relación entre MT y tipo histológico tumoral (tabla IV). El CEA

TABLA I  
Estadio de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no-pequeña

	Epidermoide	Adenocarcinoma	Células grandes	Total
I	18	13	1	32
II	6	-	-	6
IIIa	15	5	3	23
IIIb	8	1	2	11
IV	3	2	-	4
Total	49	21	6	

TABLA II  
Concentraciones medias de marcadores tumorales en las poblaciones estudiadas

	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 95
Control sano				
SCC	0,42	0,45	0,17	1,4
CEA	2,1	1,1	2	4,23
CA 125	0,8	2	0,2	4,42
Patología benigna				
SCC	0,62	1,5	0,3	6
CEA	3**	2,2	2,3	7
CA 125	5,3**	7,7	2,6	22
Cáncer de pulmón				
SCC	3,1**	5,2	1,75	9,5
CEA	36**	110	3,9	200
CA 125	28**	67	8	218

\*Diferencia significativa  $p < 0,001$  frente a controles sanos;

\*\*diferencia significativa  $p < 0,001$  frente a patología benigna;

\*\*diferencia significativa  $p < 0,05$  frente a controles sanos;

\*\*diferencia significativa  $p < 0,05$  frente a patología benigna.

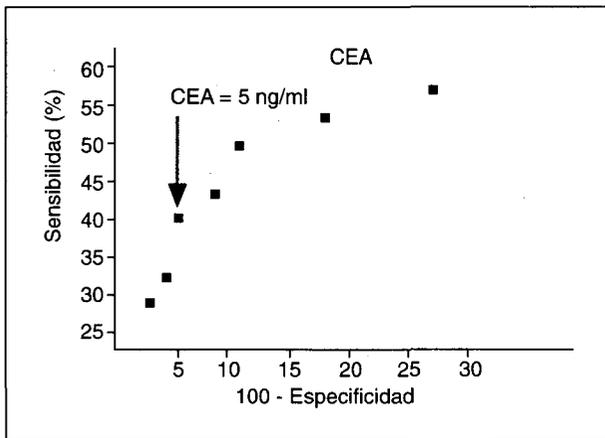
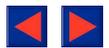


Fig. 1. Curva ROC para el CEA.

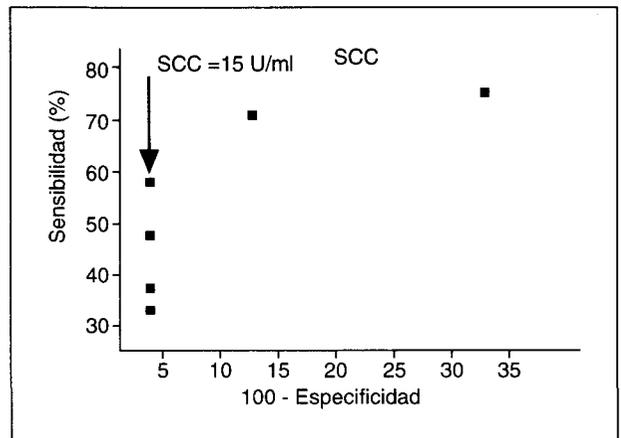


Fig. 3. Curva ROC para el SCC.

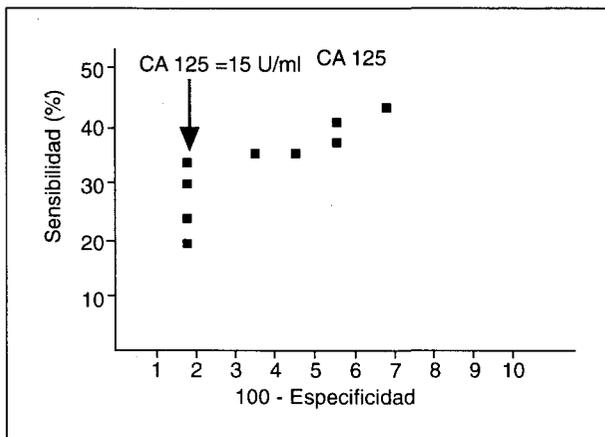


Fig. 2. Curva ROC para el CA 125.

presentó concentraciones significativamente más elevadas en adenocarcinoma y carcinoma de células grandes, el SCC lo hizo con el carcinoma epidermoide y el CA 125 en el carcinoma de células grandes.

En las figuras 1, 2 y 3 se muestran las curvas ROC de los tres MT. De acuerdo con éstas, escogimos los valores *cut-off* siguientes por presentar el mejor balance sensibilidad/especificidad: CEA 5 ng/ml; CA 125 15 U/ml y SCC 1,5 U/ml. Según éstos, el CEA ofreció una sensibilidad de 39 % con una especificidad de 98 % con control sano y 83 % con patología benigna; para el CA 125 éstas fueron 31 %, 100 % y 94 %, respectivamente y para el SCC 51 %, 100 % y 93 % respectivamente.

Las variedades histológicas de adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de células grandes presentaron con mayor frecuencia que la de carcinoma epidermoide valores de CEA superiores al *cut-off* utilizado (57 % y 59 % respectivamente) ( $p < 0,001$ ) (tabla IV). El carcinoma de células grandes presentó, con mayor frecuencia que las otras variedades, cifras elevadas de CA 125 (83 % de los casos) ( $p < 0,001$ ). El carcinoma epidermoide presentó elevación de SCC en el 61 % de los pacientes, más frecuentemente y de forma significativa, que los otros tipos histológicos ( $p < 0,05$ ).

A continuación examinamos la combinación de los marcadores en un test múltiple (tabla V). El 85 % de los casos de cáncer de pulmón presentaron al menos un MT alterado. En esta situación, la especificidad disminuyó a 98 % frente a controles sanos y a 76 % frente a patología benigna.

### Discusión

Los marcadores tumorales estudiados ofrecen individualmente una eficacia moderada en el diagnóstico del cáncer de pulmón, ya que ninguno ha superado un mínimo de sensibilidad del 60 %. La especificidad, por el contrario, ha sido elevada, pues cifras superiores al *cut-off* de sospecha diagnóstica únicamente pudieron ser detectadas en 0-2 % de los controles sanos y 7-17 % de los sujetos con patología benigna. La sensibilidad de estos tres MT se encuentra dentro del rango

TABLA III

	Media	Desviación estándar	Mediana	Casos (%) < <i>cut-off</i>
<i>Estadio I</i>				
CEA	18,5 <sup>++</sup>	46	3	10 (31 %)
SCC	4,1 <sup>++*</sup>	76	1,87	15 (46 %)
CA 125	9 <sup>§*</sup>	8,4	7,6	5 (15,6 %)
<i>Estadio II</i>				
CEA	4,9 <sup>§*</sup>	6,4	2,5	2 (33 %)
SCC	2,1 <sup>§*</sup>	1,9	1,42	3 (50 %)
CA 125	16 <sup>++*</sup>	29	5,7	1 (16 %)
<i>Estadio IIIA</i>				
CEA	70 <sup>++!</sup>	188	4,5	11 (47 %)
SCC	2,9 <sup>++*</sup>	2,7	2	14 (60 %)
CA 125	24 <sup>§*c</sup>	49	9	9 (39 %)
<i>Estadio IIIB</i>				
CEA	29 <sup>++&amp;</sup>	45	3	4 (36 %)
SCC	1,4 <sup>++*</sup>	1,5	1,1	3 (27 %)
CA 125	67 <sup>++c</sup>	109	18,2	6 (54 %)
<i>Estadio IV</i>				
CEA	45 <sup>++c</sup>	55	—	3 (75 %)
SCC	3,3 <sup>++*</sup>	2,2	—	4 (100 %)
CA 125	119 <sup>++c</sup>	183	—	2 (50 %)

<sup>+</sup>Diferencia significativa (DS)  $p < 0,01$  frente a patología benigna;

<sup>\*</sup>Diferencia significativa (DS)  $p < 0,05$  frente a patología benigna;

<sup>§</sup>Diferencia significativa (DS)  $p < 0,001$  frente a controles sanos;

<sup>c</sup>Diferencia significativa (DS)  $p < 0,001$  frente a estadio I y II;

<sup>&</sup>Diferencia significativa (DS)  $p < 0,05$  frente a estadio I y II;

<sup>!</sup>Diferencia significativa (DS)  $p < 0,01$  frente a estadio I y II.



**TABLA IV**  
**Relación entre marcador tumoral y tipo histológico tumoral**

	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 95	Casos (%) < cut-off
Epidermoide (n = 49)					
CEA	12,4	30	3	51	15 (30 %)
SCC	3,8	6,2	2	9,5	30 (61 %)
CA 125	25	66	7,6	85	15 (31 %)
Adeno-carcinoma (n = 21)					
CEA	57*	80	221	221	12 (57 %)*
SCC	2,2	2,5	1,1	6,6	7 (33 %)*
CA 125	9,6	13	6,5	45,5	3 (15 %)
Células grandes (n = 6)					
CEA	154*	352	6,5	874	3 (59 %)*
SCC	1,4	1,4	1,25	4,2	2 (33 %)*
CA 125	112**,**	116	69	287	5 (83 %)*,**

\*Diferencia significativa  $p < 0,01$  frente a carcinoma epidermoide;  
\*\*Diferencia significativa  $p < 0,001$  frente a adenocarcinoma;  
+Diferencia significativa  $p < 0,05$  frente a carcinoma epidermoide.

**TABLA V**  
**Determinación conjunta CEA + SCC + CA 125\***

	Sensibilidad	Especificidad	
		Control sano	Patología benigna
Global cáncer de pulmón	(85 %)	98 %	76 %
Tipo histológico			
Epidermoide	40/49 (81 %)		
Adeno-carcinoma	17/21 (80 %)		
Células grandes	6/6 (100 %)		
Estadio TNM			
I	25/32 (78 %)		
II	4/6 (78 %)		
IIIa	22/23 (95 %)		
IIIb	8/11 (72 %)		
IV	4/4 (100 %)		

\*Los resultados hacen referencia al número de pacientes con elevación de al menos un marcador.

de cifras publicadas<sup>17-21</sup>. Por el contrario, la especificidad, y sobre todo el balance sensibilidad/especificidad, es más elevado que en estos últimos. Podemos decir que ese es un dato fundamental que parece caracterizar a estos nuevos marcadores<sup>1</sup>. En este aspecto los tres han proporcionado resultados similares, aunque con ligera superioridad para SCC. En cualquier caso, no permiten atribuir a ningún MT un peso decisivo en el diagnóstico y/o *screening* y mucho menos en la toma de decisiones en un paciente determinado. Hay que tener en cuenta que la presente serie se ha elaborado a partir de enfermos seleccionados para tratamiento quirúrgico. Cabe pensar que en caso de haber incluido pacientes no seleccionados la sensibilidad habría sido superior.

Sin embargo, los MT sí han demostrado poder ofrecer una información complementaria útil. Por una parte, hemos encontrado relación entre tipo histológi-

co tumoral y MT. El SCC se asoció significativamente con el carcinoma epidermoide (concentración media y sensibilidad); el CEA lo hizo con el adenocarcinoma y carcinoma de células grandes y el CA 125 con carcinoma de células grandes. En lo que se refiere a SCC, este hecho está confirmado<sup>14, 15</sup>. Respecto a CEA y CA 125, existen observaciones iniciales en otros trabajos que coinciden con nuestros datos, aunque se precisa mayor información<sup>3, 6, 11</sup>. Sin embargo, debemos reconocer que el número de pacientes que se incluyen en esta serie es reducido, por lo que no podemos extraer conclusiones definitivas en relación a este punto.

No conocemos exactamente el significado de estas asociaciones. La relación entre tejido tumoral y MT séricos no está en estos momentos bien estudiada. En principio, habría que pensar en la existencia de un patrón antigénico específico y diferenciador para cada tipo histológico y que se caracterizaría por la expresión en suero y tejido de determinados MT. Los tumores pulmonares no son compartimentos estancos, por el contrario, puede existir cierto grado de heterogeneidad tumoral en el examen histológico, que se traduce en la existencia de cierto componente de las otras variedades<sup>22</sup>. De esta forma, se podría especular que la elevación de SCC en adenocarcinomas podría ser consecuencia de un componente de diferenciación escamosa. Incluso, la elevación de CA 125 en carcinomas epidermoides podría indicar una pobre diferenciación y por tanto un mal pronóstico. En este sentido debemos recordar estudios previos que han atribuido un peor pronóstico en carcinomas epidermoides y adenocarcinomas con concentraciones elevadas de CA 125 en suero<sup>11</sup>. Los estudios de inmunohistoquímica y de cuantificación de MT en tejido deben ayudar a aclarar este aspecto<sup>32, 24</sup>.

Por otra parte, detectamos la existencia de relación entre CEA y CA 125 y grado de extensión tumoral (estadio TNM): cuanto más avanzada se encontró la enfermedad, mayor fue la concentración y la sensibilidad. Este hecho se debe atribuir a la relación entre concentración de marcador y masa tumoral, por lo que indirectamente podrían proporcionar una información con capacidad pronóstica. En este sentido conviene recordar que algunos autores han encontrado relación entre concentración inicial de CEA o CA 125, reseabilidad tumoral y supervivencia<sup>3-5, 11</sup>. Para SCC, al igual que en otros trabajos, no pudimos encontrar datos equivalentes<sup>13</sup>. La producción de SCC pudiera depender más de las propiedades intrínsecas de la célula neoplásica que de la cantidad de masa tumoral.

La información aportada por cada MT ha demostrado ser complementaria y no redundante. En efecto, su asociación a una batería conjunta permitió detectar que el 85 % de los pacientes con cáncer de pulmón tienen al menos un MT alterado. Aunque esto se consiguió gracias a disminuir la especificidad al 76 % frente a PPB y 98 % frente a controles sanos. Estos datos son similares a los presentados por Pohl et al, con una batería formada por CEA, enolasa, CA 125 y CA 19,9<sup>12</sup>. En este estudio, la sensibilidad se incre-



mentó en el carcinoma de células pequeñas de 47 % a 77 % al asociar los marcadores y de 44 % a 86 % en NSCLC. Por otra parte, los datos son superiores a los publicados en el cáncer de pulmón con otras baterías de marcadores no monoclonales<sup>18-21</sup>. Entre éstos es especialmente interesante el trabajo de Gail et al<sup>25, 26</sup>. En él se desarrolló un análisis multidiscriminante con 10 MT. Los mejores resultados se obtuvieron con CEA y ferritina en estadios iniciales y CEA y ácido siálico en fases avanzadas. Para asegurar una especificidad del 95 %, la sensibilidad de la combinación se redujo al 30 %.

En conclusión, la gran variabilidad para cada MT dentro de cada grupo de pacientes, así como la amplia superposición de valores, impiden obtener conclusiones aplicables individualmente. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que el 98 % de los controles sanos y el 85 % de los pacientes con patología pulmonar benigna muestran todos los marcadores dentro de la normalidad. Los mejores resultados individuales se han obtenido con el SCC. Sin embargo, la información aportada por la batería conjunta de marcadores es más completa. La relación con el tipo histológico, el estadio TNM y la aportación de información complementaria entre los MT, son los datos más característicos de la batería conjunta. Todo ello contribuirá a aumentar la información previa al tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sell S. Cancer markers of the 1990s. Comparison of the new generation of markers defined by monoclonal antibodies and oncogene probes to prototypic markers. *Clin Lab Med* 1990; 10:1-37.
2. Carney DN. Lung cancer biology. *Eur J Cancer* 1991; 27:369-372.
3. Bates S, Longo D. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol* 1987; 14:102-138.
4. Diez M, Cerdán FJ, Ortega MD, Balibrea JL. Utilización de marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer de pulmón. Estudio comparativo entre CEA, CA 125, ferritina, B-HCG y B-2 microglobulina. *Cir Esp* 1989; 46:337-342.
5. Concannon JP, Dalbow M, Hodgson S et al. Prognostic value of preoperative CEA plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978; 42:1.477-1.483.
6. Romero S, Martín C, Senent C, López M, Padilla I, Hernández L. Utilidad de la determinación plasmática del antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico del carcinoma bronquial. *Med Clin* 1987; 88:529-533.
7. Bast RC, Feeny M, Zazarus H. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68:1.331-1.337.
8. Rustin G, Gennings J, Nelstrop A, Covarrubias H, Lambert HE, Bagshave KD. Use of CA 125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:1.667-1.671.
9. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40:1.621-1.628.
10. Mino N, Atsushi I, Hamamoto K. Availability of tumor antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs. *Cancer* 1988; 62:730-734.
11. Diez M, Cerdán FJ, Ortega MD, Torres A, Picardo A, Balibrea JL. Evaluation of serum CA 125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67:150-154.
12. Pohl AL, Worofka B, Dudezak R. Diagnostic efficacy of multiple markers in lung cancer. *J Tumor Marker Oncol* 1988; 3:387-391.
13. Mizushima Y, Hirata H, Izumi S et al. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple marker assay. *Oncology* 1990; 47:43-48.
14. Body J, Sculier JP, Raymarkers N et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990; 65:1.552-1.556.
15. Ebert W, Kayser K, Buelzebruck H, Vogt-Moykopf I. Diagnostic validity of the SCC antigen assay in squamous cell carcinoma of the lung. *J Tumor Marker Oncol* 1988; 3:35-44.
16. Molina R, Filella X, Torres M et al. SCC antigen measured in malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 1990; 36:251-254.
17. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89:225S-233S.
18. Makuch RW, Muenz LR. Evaluating the adequacy of tumor markers to discriminate among distinct populations. *Semin Oncol* 1987; 14:89-101.
19. Muller T, Marshall RJ, Cooper EH, Watson DA, Walker D, Mearns AJ. The role of serum tumour markers to aid the selection of lung cancer patients for surgery and the assessment of prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 12:1.461-1.466.
20. Lombardi C, Tassi GF, Pizzolo G, Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis. *Chest* 1990; 97:639-644.
21. Buccheri GF, Violante B, Sartoris M, Ferrigno D, Curcio A, Vola F. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57:2.389-2.396.
22. Minna JD, Pass H, Glatstein E, Ihde DC. *Cancer of the lung*. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer principles and practice of oncology* 3TH ED. Philadelphia: JB. Lippincott Company, 1989; 591-705.
23. Gazdar AF, Linnoila RI. The pathology of lung cancer. Changing concepts and newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 1988; 15:215-225.
24. Diez M, Torres A, Ortega MD et al. CEA, CA 50, CA 125 and SCC in non-small cell lung cancer tissue. *J Tumor Marker Oncol* 1991; 8:89 (abstract).
25. Gail MH, Muenz L, McIntire KR et al. Multiple markers for lung cancer diagnosis: Validation of models for localized lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:97-101.
26. Gail MH, Muenz L, McIntire KR et al. Multiple markers for lung cancer diagnosis: Validation of models for advanced lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:805-816.