

REVISIONES DE CONJUNTO

Alfa-1-antitripsina y neoplasias

J. MILLAN NUÑEZ-CORTES *

Cátedra de Patología General y Propedéutica Clínica.
Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

(Recibido, 8 de septiembre de 1983.)

RESUMEN

Se revisan las modificaciones que la alfa-1-antitripsina sérica sufre en enfermos portadores de un tumor maligno. El cáncer de pulmón y el hepatocarcinoma han sido los dos tumores más estudiados, en los que se ha podido comprobar la elevación de esta proteína en el suero. Se analiza el papel que los macrófagos puedan tener en la producción de alfa-1-antitripsina en el tejido tumoral. Asimismo se revisa la incidencia de hepatocarcinoma en enfermos con déficit de alfa-1-antitripsina.

Se describen las modificaciones encontradas en enfermos con tumores derivados del seno endodérmico, tumores de intestino grueso, estómago y cuello uterino, lo que ha sido utilizado por algunos autores como parámetro de seguimiento de la enfermedad, junto con el CEA o la alfa-fetoproteína.

WUHRMANN y WUNDERLY, ante el éxito obtenido con la determinación del espectro electroforético en el plasmocitoma, concibieron la idea de encontrar un patrón electroforético del cáncer específico de los tumores malignos y basado en la disproteinemia, identificable ante todo, y fundamentalmente, en el espectro de las globulinas.

En lo que se refiere a la actividad antiproteásica de las proteínas plasmáticas existe un antecedente remoto de CLARK y cols. en 1948¹, sugiriendo que niveles elevados de actividad inhibitoria de las proteasas puede usarse como diagnóstico de neoplasias. Años después los primeros trabajos que describen una elevación de la alfa-1-antitripsina en las neoplasias malignas son los que corresponden a SIMMONDS y cols.² y LITVIN y cols.³, demostrándose asimismo elevación de las alfa-1-globulinas en el animal canceroso, en experimentación con tumores inducidos con 3-metilcolantreno (ZACHARIA y cols.)⁴, alcanzándose cifras normales después de las tres semanas siguientes a la extirpación, especialmente normalización de la fracción alfa-2. No existía hasta este momento precedente de la elevación de alfa-1-globulinas, y sí del aumento de las alfa-2-globulinas: SARCIONE⁵ y EL-GHAFFAR y cols.⁶.

En este mismo sentido, MUNDO FUERTES⁷ estudia las variaciones de las proteínas séricas en función de la estimulación que produce el suero de enfermos cancerosos sobre el crecimiento celular del *Sacharomyces cerevisiae* (el suero desproteinizado carece de tal efecto); lo más típico encontrado es el aumento de las alfa-globulinas, en especial de la fracción alfa-2.

En otro aspecto, un aumento de las glicoproteínas séricas en enfermos neoplásicos fue demostrado por BACCHUS⁸, y en concreto elevación de la alfa-1-antitripsina en enfermos cancerosos, considerados globalmente ha sido señalado,

en especial en el cáncer de pulmón, por APICELA y cols.⁹ y por SIMO-CAMPS y cols.¹⁰, habiendo apuntado ROSENBERG¹¹ que la glicosilación de la alfa-1-antitripsina en estos enfermos es alterada. MIESCH y cols.¹² observaron la elevación de la alfa-1-antitripsina sérica en 8 pacientes con distinto tipo anatomoclínico de tumor.

Dado que, como se conoce, es la patología respiratoria la más frecuentemente asociada a modificaciones en los niveles séricos de alfa-1-antitripsina, resultó ser el cáncer de pulmón uno de los primeros en que se estudió la concentración sérica de dicha proteína. Así, se pudo comprobar (HARRIS y cols.¹³ que en un conjunto de 73 casos de enfermos con cáncer broncopulmonar no reseca se encontraban tasas elevadas de alfa-1-antitripsina. En esta serie de enfermos todos los tipos histológicos se comportaban igual, si bien en el carcinoma anaplásico la elevación es más llamativa. Estos hallazgos fueron confirmados de manera rápida y repetida por el mismo HARRIS y cols.¹⁴, DADDI y MANCINI¹⁵, DADDI y cols.¹⁶, KURGAN y cols.¹⁷ y DADDI y cols.¹⁸. Se pudo comprobar que esta elevación no iba acompañada de elevación de la alfa-2-macroglobulina, el segundo gran inhibidor sérico de proteasas (MICKSCHE y cols.¹⁹), pero a veces se asociaba a incremento de la cifra de IgA sérica (NASH y cols.²⁰).

TUTTLE y cols.²¹ demostraron inmunofluorescencia específica con antisuero anti-alfa-1-antitripsina en zonas peritumorales de cáncer de pulmón; dicha fluorescencia se localizaba en los macrófagos. Esta localización en los macrófagos es importante y lo resaltan DOLOVICH y cols.²², poniendo énfasis en señalar que los dos órganos con más riesgo de alteraciones en presencia de déficit de alfa-1-antitripsina, esto es, pulmón e hígado, son precisamente aquellos que contienen mayor proporción de macrófagos.

De hecho, REMOLD y cols.²³ al estudiar la potenciación que tienen los inhibidores séricos plasmáticos sobre la inhibición de la migración de los macrófagos, sostienen la teoría

* Profesor adjunto de Patología General.

de la interacción con los enzimas macrofágicos, sugiriendo que estos inhibidores pueden jugar cierto papel en la respuesta de los macrofagos dentro de la inmunidad celular. DOLOVICH y cols.²⁴ intentaron demostrar la captación de complejos proteasa-inhibidor por parte del macrofago, pero lo lograron sólo con complejos proteasa-macroglobulina, pero no así con proteasa-alfa-1-antitripsina. La demostración, nuevamente, de alfa-1-antitripsina en los macrofagos por parte de ISAACSON y cols.²⁵ le hace preguntarse si la alfa-1-antitripsina no será un marcador de cáncer y, dado que se localiza en los macrofagos, ¿ha sido sintetizada allí o la han captado? Sus ensayos experimentales le permiten afirmar que la alfa-1-antitripsina, que se puede demostrar en los monocitos y en los macrofagos, ha sido sintetizada por ellos.

El otro tumor más frecuentemente estudiado en relación con la alfa-1-antitripsina ha sido, en función de lo dicho, el hepatoma. En 1968 NORKIN y cols.²⁶ encuentran unas inclusiones eosinofílicas citoplasmáticas, PAS positivas, en casos de hepatoma, que, retrospectivamente, podemos pensar se trataba de las mismas inclusiones vistas posteriormente en los déficit congénitos de alfa-1-antitripsina. GANROT y cols.²⁷ corroboran este hallazgo, aportando por vez primera la confirmación de un hepatoma primario que se presenta en un grupo de pacientes con fenotipo deficitario ZZ. En 1972 BERG y ERIKSSON²⁸ señalan dos carcinomas hepáticos y un colangiocarcinoma en 13 pacientes con fenotipo homocigótico deficitario PiZZ.

En 1974 LIEBERMAN²⁹ describe la asociación frecuente, más que fortuita, entre déficit de alfa-1-antitripsina y hepatoma, deduciéndola más que comprobándola, ya que se basa en el alto porcentaje (10 %) de inclusiones hepáticas típicas de los individuos con alelo Z, en los hepatomas, frecuencia superior a la del alelo Z en la población general (3,5 %). Este hallazgo lo confirman ERIKSSON y cols.³⁰, RAWLING y cols.³¹, LIEBERMAN y cols.³², PALMER y cols.³³, THEODOROPoulos y cols.³⁴, CLERC y cols.³⁵, BLENKINSOPP y cols.³⁶, KEW y cols.³⁷ y KELLY y cols.³⁸. Resulta lógico, por lo tanto, que algunos autores piensen que la presencia del alelo Z predispone al carcinoma hepático^{39,40}. A pesar de ello hay quien piensa que se trata de una asociación fortuita⁴¹. Paralelamente se ha venido demostrando elevación sérica de la alfa-1-antitripsina al analizar el perfil proteico de enfermos con hepatitis crónica, cirrosis y cáncer hepático primitivo^{42,43}, lo que ha inducido a pensar que puede servir como monitorización de la evolución de la enfermedad en este tipo de tumor (CHIO y cols.⁴⁴). Por métodos inmunohistoquímicos se ha logrado la demostración de alfa-1-antitripsina en los hepatocitos tumorales⁴⁰, hecho quizá en relación con la secreción de alfa-1-antitripsina por las células tumorales, como ha demostrado TURNER en una línea experimental de células tumorales hepáticas⁴⁵. A este hallazgo hay que sumar el que los depósitos de alfa-1-antitripsina se han encontrado también en células de sarcoma embrionario indiferenciado hepático, en un niño de 14 años (ABRAMOWSKY y cols.⁴⁶), mientras que en otros tejidos de animales de experimentación existen antecedentes similares (SHIBASHI y cols.⁴⁷).

Otro grupo de tumores estudiados han sido los derivados del seno endodérmico, en los que se ha demostrado elevación sérica de la alfa-1-antitripsina y de la alfa-fetoproteína^{48,49}, que han sido considerados como marcadores biológicos, y asimismo se ha constatado la presencia de alfa-1-antitripsina en el tejido tumoral mediante fluorescencia específica (SHIRAI y cols. y PALMER y cols.^{33,50}).

Esporádicamente se han descrito otros tipos histológicos

de tumor que se han acompañado de modificaciones de la cifra de alfa-1-antitripsina. De esta manera disponemos de los datos que demuestran elevación de alfa-1-globulinas en los epitelomas (GRENEY y cols.⁵¹), déficit de alfa-1-antitripsina en un caso de linfoma linfocítico acompañado de cirrosis hepática y enfisema (GUARDIA y cols.⁵²), elevación de alfa-1-antitripsina en los tumores de intestino grueso, utilizada como ayuda al seguimiento, de forma paralela al CEA (WARD y cols.⁵³), elevación de alfa-1-antitripsina en el cáncer gástrico (MUÑOZ y cols.⁵⁴) y elevación de dicha proteína en enfermas con carcinoma de cérvix, incluso en estadios precoces de la enfermedad (LATNER y cols.⁵⁵).

En otro sentido, se ha demostrado en homogeneizado de tejidos, y mediante inmunodifusión radial, la presencia de alfa-1-antitripsina en tejido tumoral y en adyacente en casos de cáncer de mama, colon, pulmón y estómago (TWINING y cols.⁵⁶). Por otra parte, se han invocado los estados deficitarios de alfa-1-antitripsina como responsables de una mayor susceptibilidad al cáncer de páncreas (MOROSCO y cols.⁵⁷). También existe un estudio amplio de enfermos con tumores intracraneales, en los que se determina la alfa-1-antitripsina en sangre y en líquido cefalorraquídeo, encontrando cifras elevadas en los dos medios, pero sólo difiere en el líquido cefalorraquídeo entre los tumores malignos y benignos, y no así en el suero.

CHILD y cols.⁵⁸ han demostrado la elevación de la alfa-1-antitripsina en leucemias crónicas, aunque esta elevación es muy moderada. EGBRING y cols.⁵⁹ demuestran complejos alfa-1-antitripsina-proteasa granulocítica like-elastasa en enfermos con leucemias agudas, septicemias y trastornos de la coagulación. Los autores interpretan que los trastornos de la coagulación se deben, más que a consumo, a un efecto proteolítico del enzima granulocítico, el cual puede ser inhibido por la alfa-1-antitripsina. COTROPIA y cols.⁶⁰ también han estudiado la presencia de inhibidores de proteasas en la superficie de los blastos de enfermos con leucemia aguda.

Todos estos hechos han conducido a pensar que la alfa-1-antitripsina puede ser considerada, en cierta medida, como un marcador biológico de cáncer y que, junto con la alfa-1-glicoproteína, constituyen los reactantes de fase aguda de la fracción alfa-1 del espectro electroforético. Estos reactantes de fase aguda tienen una respuesta que, temporal y cuantitativamente, puede diferir dependiendo de la naturaleza del estímulo.

El interés de considerar a la alfa-1-antitripsina como reactante de fase aguda tiene dos fundamentos: a) el reactante de fase aguda puede servir como marcador biológico o marcador genético, y b) el reactante de fase aguda puede modificar la respuesta inmunológica y la función de otras proteínas, tales como el sistema de complemento, con lo que se puede conseguir una modificación de la conducta de las células tumorales.

BIBLIOGRAFIA

1. CLARK, D. G.; CLIFFTON, E. E., y NEWTON, B. L.—Antiproteolytic activity of human serum with particular reference to its changes in the presence and considerations of its use for detection of malignant neoplasia.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 69, 276, 1948.
2. SIMMONDS, P.; PENNY, R., y GOLLER, I.—Plasma proteins. A review.—*Med. J. Australia*, 2, 494, 1969.
3. LITVIN, S. D., y BEARN, A. C.—Alpha-1-antitrypsin deficiency.—*Amer. Rev. Resp. Dis.*, 100, 886, 1969.
4. ZACHARIA, T. P., y POLLARD, M.—Elevated levels of alpha-globulins in sera from germ free rats with 3-methylcholanthrene induced tumors.—*J. Natl. Cancer Inst.*, 42, 35, 1969.
5. SARCIONES, E. J.—Hepatic synthesis and secretory release of plasma alpha-2 (acute phase) globulin appearing in malignancy.—*Cancer Res.*, 27, 2025, 1967.

6. EL-GHAFFAR, Y. A., y ASSAD, S.—Serum glycoprotein level at different stages of tumour growth.—*Brit. J. Cancer*, 21, 601, 1967.
7. MUNDO FUERTES, A.—Relaciones entre el estímulo sobre el crecimiento celular en la levadosedimetria y las variaciones de las fracciones electroforéticas de las proteínas en el suero de los enfermos cancerosos.—*Rev. Clin. Esp.*, 104, 21, 1967.
8. BACCHUS, H.—Serum glycoproteins and malignant neoplastic disorders.—*Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 8, 333, 1977.
9. APICELA, C.; CARNIATO, A.; IPPOLITI, F.; ROMANO, V.; TOMAI, A., y FERRARI, S.—Relations between serum alpha-antitrypsin level and neoplasms.—*Arch. Sci. Med.*, 133, 103, 1976.
10. SIMO-CAMPS, E.; HUGUET, J., y SALA-AUBI, F.—Niveles elevados de alfa-1-antitripsina en el suero de pacientes afectos de cáncer.—*Med. Clín.*, 70, 111, 1978.
11. ROSTENBERG, I.; GUIZAR-VAZQUEZ, J., y PEÑALOZA, R.—Altered carbohydrate content of alpha-1-antitrypsin in patients with cancer.—*J. Natl. Cancer Inst.*, 61, 961, 1978.
12. MIESCH, F.; BIETH, J., y METAIS, P.—The alpha-1-antitrypsin and macroglobulin content and the protease inhibiting capacity of normal and pathological sera.—*Clin. Chim. Acta*, 31, 231, 1971.
13. HARRIS, C. C.; PRIMACK, A., y COHEN, M. H.—Elevated alpha-1-antitrypsin levels in lung cancer patients.—*Cancer*, 34, 280, 1974.
14. HARRIS, C. C.; COHEN, M. H.; CONNOR, R.; PRIMACK, A.; SACCOMANNO, G., y TALAMO, R. C.—Serum alpha-1-antitrypsin in patients with lung cancer or abnormal sputum cytology.—*Cancer*, 38, 1655, 1976.
15. DADDI, G., y MANCINI, A.—Increase of the alpha-1-antitrypsin in lung cancers.—*Boll. Inst. Sieroter. Milan*, 55, 262, 1976.
16. DADDI, G.; MANCINI, P. A.; PAROLA, D., y CONTINI, A.—Alpha-1-antitrypsin increase in lung cancer.—*Boll. Inst. Sieroter. Milan*, 55, 510, 1976.
17. KURGAN, J., y SZCZEPANSKI, Z.—Serum levels of alpha-1-antitrypsin in patients with lung cancer.—*Pneumonol. Pol.*, 45, 549, 1977.
18. DADDI, G.; MANCINI, P. A.; PAROLA, D., y MATZEU, M.—Behaviour of alpha-1-antitrypsin in lung cancer.—*Scand. J. Resp. Dis. (suppl.)*, 102, 205, 1978.
19. MICKSCHE, M., y KOKRON, O.—Serum levels of alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin in lung cancer.—*Osterr. Z. Onkol.*, 3, 116, 1977.
20. NASH, D. R.; MCLARTY, J. W., y FORTSON, N. G.—Pretreatment, pre-diagnosis immunoglobulin, and alpha-1-antitrypsin levels in patients with bronchial carcinoma.—*J. Natl. Cancer Inst.*, 64, 721, 1980.
21. TUTTLE, W. C., y JONES, R. K.—Fluorescent antibody studies of alpha-1-antitrypsin in adult human lung.—*Amer. J. Clin. Pathol.*, 64, 477, 1975.
22. DOLOVICH, J.; DEBANNE, M. T., y BELL, R.—The role of alpha-1-antitrypsin and alpha-macroglobulin in the uptake of proteinase by rabbit alveolar macrophages.—*Amer. Rev. Resp. Dis.*, 112, 521, 1975.
23. REMOLD, H. G., y ROSENBERG, R. D.—Enhancement of migration inhibitory factor activity by plasma esterase inhibitors.—*J. Biol. Chem.*, 250, 6608, 1975.
24. DOLOVICH, J.; DEBANNE, M. T., y BELL, R.—The role of alpha-1-antitrypsin and alpha-macroglobulin in the uptake of proteinase by rabbit alveolar macrophages.—*Amer. Rev. Resp. Dis.*, 112, 521, 1975.
25. ISAACSON, P.; JONES, D. B., y JUDD, M. A.—Alpha-1-antitrypsin in human macrophages.—*Lancet*, 2, 964, 1979.
26. NORKIN, S. A., y CAMPAGNA-PINTO, D.—Cyttoplasmic hyaline inclusions in hepatoma.—*Arch. Pathol.*, 86, 25, 1968.
27. GANROT, P. O.; LAURELL, C. B., y ERIKSSON, S.—Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha-1-antitrypsin deficiency.—*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 19, 205, 1967.
28. BERG, N. O., y ERIKSSON, S.—Liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency.—*New Engl. J. Med.*, 287, 1264, 1972.
29. LIEBERMAN, J.—Emphysema, cirrhosis and hepatoma with alpha-1-antitrypsin deficiency.—*Ann. Intern. Med.*, 81, 850, 1974.
30. ERIKSSON, S., y HAGERSTRAND, I.—Cirrhosis and malignant hepatoma in alpha-1-antitrypsin deficiency.—*Acta Med. Scand.*, 195, 451, 1974.
31. RAWLINGS, W.; MOSS, H. J.; COOPER, H. S., y HAMILTON, S. R.—Hepatocellular carcinoma and partial deficiency of alpha-1-antitrypsin (MZ).—*Ann. Intern. Med.*, 81, 771, 1974.
32. LIEBERMAN, J.; SILTON, R. M.; AGLIOZZO, C. M., y MCMAHON, J.—Hepatocellular carcinoma and intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency (MZ phenotype).—*Amer. J. Clin. Pathol.*, 64, 304, 1975.
33. PALMER, P. E., y WOLFE, H. J.—Alpha-antitrypsin deposition in primary hepatic carcinomas.—*Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100, 232, 1976.
34. THEODOPOULOS, G.; FERTAKIS, A.; ARCHIMANDRITIS, A.; KAPORDELIS, C., y ANGELOPOULOS, B.—Alpha-1-antitrypsin phenotypes in cirrhosis and hepatoma.—*Acta Hepatogastroenterol.*, 23, 114, 1976.
35. CLERC, M.; LE BAS, M.; LOUBIERE, R., y HOUVET, D.—Primary liver carcinoma: deficiency of alpha-1-antitrypsin.—*Nouv. Presse Med.*, 6, 3061, 1977.
36. BLENKINSOPP, W. K., y HAFFENDEN, G. P.—Aetiology of cirrhosis, hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma.—*J. Clin. Pathol.*, 30, 579, 1977.
37. KEW, M. C.; TURNBULL, R., y PRINSLOO, I.—Alpha-1-antitrypsin deficiency and hepatocellular cancer.—*Brit. J. Cancer*, 37, 635, 1978.
38. KELLY, J. K.; DAVIES, J. S., y JONES, A. W.—Alpha-1-antitrypsin deficiency and hepatocellular carcinoma.—*J. Clin. Pathol.*, 32, 373, 1979.
39. CHARLIONET, R.; MARTIN, J. P.; SESBOUE, R., y ROPARTZ, C.—Is there a relationship between alpha-1-antitrypsin Pi MZ phenotype and hepatoma.—*Biomedicine*, 25, 125, 1976.
40. REINTOFT, I., y HAGERSTRAND, I. E.—Does the Z gene variant of alpha-1-antitrypsin predispose to hepatic carcinoma?—*Hum. Pathol.*, 10, 419, 1979.
41. BEAUGRAND, M.; GARNIER, J. P.; FERRIER, J. P.; BUFFET, C.; VERCAIGNE, D., y MARTIN, J. P.—L'association hépato-carcinome et déficit en alpha-1-antitrypsine existe-t-elle? A-t-elle un intérêt diagnostique?—*Nouv. Presse Med.*, 7, 939, 1978.
42. HIRAMATSU, S.; KOJIMA, J.; OKADA, T. T.; INAI, S., y OHMORI, K.—The serum protein profile in chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer.—*Acta Hepatogastroenterol.*, 23, 177, 1976.
43. THEODOPOULOS, G.; ARCHIMANDRITIS, A.; TSOMI, A.; CHLOROS, G.; RIGATOS, G., y ANGELOPOULOS, B.—Serum trypsin inhibitory capacity and alpha-1-antitrypsin levels in liver cirrhosis and hepatoma.—*Acta Hepatogastroenterol.*, 26, 195, 1979.
44. CHIO, L. F., y OON, C. J.—Changes in serum alpha-1-antitrypsin, alpha-1-acid glycoprotein and beta-2-glycoprotein in patients with malignant hepatocellular carcinoma.—*Cancer*, 43, 596, 1979.
45. TURNER, B. M., y TURNER, V. S.—Secretion of alpha-1-antitrypsin by an established human hepatoma cell line and by human mouse hybrids.—*Somatic Cell Genet.*, 6, 1, 1980.
46. ABRAMOWSKY, C. R.; CEBELIN, M.; CHOUDHURY, A., y IZANT, R.—Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver with alpha-1-antitrypsin deposits.—*Cancer*, 45, 3108, 1980.
47. ISHIBASHI, H.; SHIBATA, K.; OKUBO, H.; TSUDA-KAWAMURA, K., y YANASE, Y.—Distribution of alpha-1-antitrypsin in normal, granuloma, and tumor tissues in rats.—*J. Lab. Clin. Med.*, 91, 576, 1978.
48. TALERMAN, A.; HAIJE, W. G., y BAGGERMAN, L.—Alpha-1-antitrypsin (AAT) and alphafoetoprotein (AFP) in sera of patients with germ-cell neoplasms: value as tumour markers in patients with endodermal sinus tumour (yolk sac tumour).—*Int. J. Cancer*, 19, 741, 1977.
49. TSUCHIDA, Y.; KANEKO, M.; YOKOMORI, K.; SAITO, S.; URANO, Y.; ENDO, Y.; ASAKA, T., y TAKEUCHI, T.—Alpha-fetoprotein, prealbumin, albumin, alpha-1-antitrypsin and transferrin as diagnostic and therapeutic markers for endodermal sinus tumors.—*J. Pediatr. Surg.*, 13, 25, 1978.
50. SHIRAI, T.; ITOH, T.; YOSHIKI, T.; NORO, T., y TOMINO, Y.—Immunofluorescent demonstration of alpha-fetoprotein and other plasma proteins in yolk sac tumor.—*Cancer*, 38, 1661, 1976.
51. GRENEY, H.; GRENEY, J.; SPEHLER, H., y LEGAL, Y.—Augmentation des alpha-1-globulines sériques dans les épithéliomas.—*Presse Med.*, 79, 1238, 1971.
52. GUARDIA, J.; MORAGAS, A.; LATORRE-ARTECHE, F. J.; VILLAGRASA, M.; MARTINEZ-VAZQUEZ, J. M.; GALLART, M. T., y BENASCO, C.—Déficit de alfa-1-antitripsina, cirrosis hepática y enfisema en un adulto afecto de linfoma linfocítico. Estudio familiar de un caso.—*Med. Clín.*, 66, 294, 1976.
53. WARD, A. M.; COOPER, E. H.; TURNER, R.; ANDERSON, J. A., y NEVILLE, A. M.—Acute phase reactant protein profiles: an aid to monitoring large bowel cancer by CEA and serum enzymes.—*Brit. J. Cancer*, 35, 170, 1977.
54. MUÑOZ, M.; AMIGUET, J. A.; HERNANDEZ, J. L.; CONCHILLO, F., y LISO, P.—Estudio de la haptoglobina y otros componentes alfa-globulinas en el cáncer gástrico. XXV Reunión Extraordinaria de la Sociedad Española de Patología Digestiva, 1979.
55. LATNER, A. L.; TURNER, G. A., y LAMIN, M. M.—Plasma alpha-1-antitrypsin levels in early and late carcinoma of the cervix.—*Oncology*, 33, 12, 1976.
56. TWINING, S. S., y BRECHER, A. S.—Isolation and identification of alpha-1-antitrypsin as a component of normal and malignant human breast and other tissues.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 150, 98, 1975.
57. MOROSCO, G. J., y GOERINGER, G. C.—Pancreatic elastase and serum alpha-1-antitrypsin levels in beagle dogs smoking high and low-nicotine cigarettes: possible mechanism of pancreatic cancer in cigarette smokers.—*J. Toxicol. Environ. Health*, 5, 879, 1979.
58. CHILD, J. A.; ROBERTS, B. E.; ILLINGWORTH, S., y COOPER, E. H.—Acute phase reactant proteins in chronic leukaemia.—*Biomedicine*, 27, 188, 1977.
59. EGBRING, R.; SCHMIDT, W.; FUCHS, G., y HAVEMANN, K.—Demonstration of granulocytic proteases in plasma of patients with acute leukemia and septicemia with coagulations defects.—*Blood*, 49, 219, 1977.
60. COTROPIA, J. P.; GUTTERMAN, J. U.; HERSH, E. M., y MAVLIGIT, G. M.—Surface immunoglobulins and protease inhibitors of human acute leukemia blasts.—*Int. J. Cancer*, 20, 520, 1977.