

# Utilidad clínica de los marcadores tumorales

Germán Campuzano Maya<sup>1</sup>

*“Un resultado exacto de laboratorio será bueno sólo si lo son la interpretación de su significado y su impacto sobre las decisiones médicas” [1].*

**Resumen:** los marcadores tumorales, también denominados marcadores biológicos o biomarcadores, se definen como moléculas, sustancias o procesos que se alteran cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer, detectables mediante una prueba de laboratorio en sangre, en líquidos orgánicos o en tejidos. La naturaleza de los marcadores tumorales es muy variable: va desde ácido nucleico, ADN o ARN, una proteína o un péptido, hasta procesos complejos como un anticuerpo, la apoptosis, la amilogénesis y la proliferación. Desde el punto de vista de su origen, los marcadores tumorales se producen por el tumor mismo, como la gonadotropina coriónica en el coriocarcinoma, o como respuesta a la lesión tumoral en el tejido circundante, como el antígeno carcinoembrionario en el cáncer de mama. No hay un marcador tumoral ideal, definido como aquel con una sensibilidad y especificidad del 100%. Los marcadores tumorales pueden ser utilizados para el cribado en población con riesgo de presentar un cáncer para su detección precoz con enfermedad confinada y potencialmente curable, como parte del diagnóstico, en el diagnóstico diferencial, como prueba de valor pronóstico y predictivo, como herramienta para evaluar el tratamiento administrado, y para la detección de las recaídas cuando éstas se presentan y el paciente tiene una nueva oportunidad de tratamiento, antes de que las manifestaciones clínicas reaparezcan. En este módulo se analizan los principales marcadores tumorales disponibles en el medio, como el antígeno carcinoembrionario, la alfafetoproteína, el antígeno específico de próstata, el CA 15-3, el CA 125, el CA 19-9, el Cyfra 21-1, la gonadotropina coriónica, la calcitonina, la ferritina, la beta 2 microglobulina, entre otros marcadores. Además, se hará referencia a marcadores subrogados de cáncer, como la presencia de la infección por *Helicobacter pylori* y el virus del papiloma humano.

**Palabras clave:** cáncer, marcadores tumorales, antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína, CA 15-3, CA 125, CA 19-9, Cyfra 21-1, gonadotropina coriónica, calcitonina, ferritina, beta 2 microglobulina, *Helicobacter pylori*, virus del papiloma humano.

**Campuzano-Maya, G.** Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Medicina & Laboratorio 2010; 16: 411-445.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 82. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Recibido el 14 de septiembre, 2010; aceptado el 29 de septiembre, 2010.

<sup>1</sup> Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, *Ad Honorem*, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. E-mail: gcampuzano@hematologico.com

**E**l cáncer pasó de ser una enfermedad irremediablemente mortal a ser potencialmente curable en muchos de los casos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo se diagnostican anualmente entre 6 y 7 millones de nuevos casos de cáncer con liderazgo, en los países desarrollados, como sucede en Estados Unidos, en los hombres por el cáncer de próstata, seguido de cáncer de pulmón y bronquios y cáncer colorrectal, y en las mujeres, por el cáncer de mama, seguido de cáncer de pulmón y bronquios y cáncer colorrectal [2] y en los países en vía de desarrollo, como sucede en Colombia, en los hombres es liderado por el cáncer de estómago, seguido por el cáncer de próstata y el cáncer de pulmón, y en las mujeres, por el cáncer de cuello uterino, seguido por el cáncer de mama y el cáncer de estómago [3].

Los grandes avances alcanzados en el campo de la oncología a partir de la mitad de la segunda década del Siglo XX, generaron en la comunidad científica la necesidad de contar con pruebas de laboratorio fáciles y eficaces, al alcance de la mayoría de la población, orientadas a detectar neoplasias ocultas, antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, con enfermedad localizada, de utilidad en el diagnóstico y pronóstico, en el tratamiento y en el seguimiento a corto, mediano y largo plazo de los pacientes con cáncer. La respuesta a esta necesidad fue el descubrimiento y el desarrollo tecnológico de los marcadores tumorales y es así como los marcadores tumorales o biomarcadores de cáncer, como también se les conoce, representan uno de los logros más importantes en la lucha contra el cáncer [4]; infortunadamente, poco utilizados en nuestro medio, a pesar de que la mayoría de ellos está disponible en los laboratorios clínicos de alta complejidad e incorporados como beneficios del plan obligatorio de salud (POS) [5], que contempla la Ley 100 de 1993 [6]. La medición de marcadores tumorales en el laboratorio clínico es una área de constante expansión y tanto la comunidad médica, general, especializada y subespecializada, como los pacientes, están cada vez más familiarizados con ellos [7].

El objetivo de este módulo es poner a disposición de la comunidad médica los conceptos básicos sobre los marcadores tumorales e invitar a la comunidad médica para que los incluya en su práctica del día a día y a los laboratorios clínicos para que los provean con altos estándares de calidad, de tal manera que con resultados confiables los marcadores tumorales permitan mejorar los estándares de manejo del paciente con cáncer, aun desde el momento en que la enfermedad se encuentre localizada y confinada al órgano comprometido.

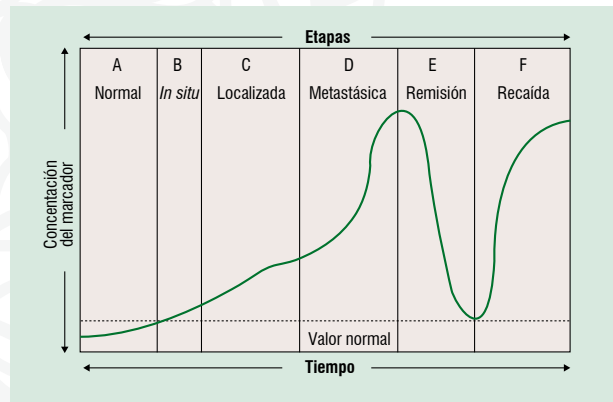
## Historia de los marcadores tumorales

Los marcadores tumorales no son nuevos en la práctica médica si se tiene en cuenta que su historia se remonta a mediados del siglo XIX, cuando Henry Bence-Jones informó la precipitación de una proteína en la orina acidificada de un paciente con mieloma múltiple [8], describiendo el primer marcador tumoral [9-10], que se conoce con su nombre: proteína de Bence-Jones, aún vigente en la práctica clínica. Entre 1928 y 1963 los científicos describieron numerosas hormonas, entre ellas la producción de hormonas ectópicas [11] y la gonadotropina coriónica [12], enzimas, como la fosfatasa alcalina [13] y otras proteínas que alteran sus concentraciones sanguíneas en presencia de enfermedades malignas [14]; por ejemplo, de esta época son la fosfatasa ácida que fue el primer marcador tumoral para el cáncer de próstata [15] descubierta a finales de la década del 30 del siglo pasado y utilizada hasta 1990, cuando fue reemplazada por su versión más avanzada, la fosfatasa ácido prostática, para, finalmente, ser desplazadas por el antígeno específico de próstata descubierto en 1979 por Wang y colaboradores [16]. En 1963 se descubrió la alfafetoproteína como marcador del hepatocarcinoma [17] y en 1965 el antígeno carcinoembrionario como marcador de las neoplasias colorrectales [18], marcadores que aún continúan vigentes en la práctica médica. Fueron los Premios Nobel por el descubrimiento del radioinmunoanálisis gracias a Berson y Yalow en 1958 [19], y a Köhler y Milstein por el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales

en 1975 [20], quienes, sin duda alguna, con la introducción de esta metodología abrieron el espacio para otros marcadores tumorales como el antígeno de cáncer 125 (CA 125), el antígeno de cáncer 15-3 (CA 15-3) y el antígeno de cáncer 19-9 (CA 19-9) para el cáncer de ovario, el cáncer de mama y el cáncer digestivo, respectivamente. En las décadas del 70 y del 80 se incorporaron con características de marcador tumoral los conceptos de oncogenes [21] y genes supresores de tumor y otras alteraciones cromosómicas [22] y a partir del amanecer del Siglo XXI los conceptos de *microarray* (palabra anglosajona, sin equivalente en español para definir un dispositivo que se utiliza para determinar cómo los genes interactúan unos con otros y cómo una célula es regulada mediante la expresión de un vasto número de genes), espectrometría de masa, redes neurales, análisis multiparamétricos y la bioinformática [4].

## Definición

El marcador tumoral, también denominado marcador biológico o biomarcador, se define como una molécula, una sustancia o un proceso que se altera cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer, detectable mediante una prueba de laboratorio en sangre, en líquidos orgánicos o en tejidos [4], como se esquematiza en la **figura 1** [23]. La naturaleza del marcador tumoral puede ser muy variable, va desde un ácido nucleico, ADN o ARN, una proteína o un péptido, hasta procesos como la apoptosis, la angiogénesis y la proliferación que pueden ser medidos con técnicas apropiadas [24]. Desde el punto de vista de su origen, los marcadores tumorales se producen por el tumor mismo como la gonadotropina coriónica en el coriocarcinoma o como respuesta a la lesión tumoral en el tejido circundante como el antígeno carcinoembrionario en el cáncer de mama [4]. También se pueden considerar como marcadores tumorales las células malignas circulantes que pueden ser observadas en estudios de sangre periférica como fue descrito desde 1961 [25] o las células leucémicas observadas en sangre periférica o en la medula ósea, en el caso de una leucemia o las alteraciones cromosómicas, como el cromosoma Filadelfia en los síndromes mieloproliferativos, incluida la leucemia mieloide crónica y los síndromes mieloproliferativos [26-27], y en la leucemia linfoblástica aguda [28]. En este módulo sólo se analizarán los marcadores tumorales serológicos, haciendo referencia a los demás marcadores tumorales solo en los casos en donde se hace necesario en el contexto de los primeros.



**Figura 1.** Comportamiento hipotético de un marcador tumoral en relación con los niveles séricos y el curso clínico de la neoplasia. (A) Normal: el marcador tumoral está en valores normales o es indetectable; (B) cáncer *in situ*: se detectan ligeras variaciones, sin alcanzar niveles críticos del marcador tumoral; (C) cáncer con enfermedad localizada: el marcador tumoral aumenta moderadamente; (D) cáncer con enfermedad avanzada (metastásica): el marcador tumoral se eleva significativamente; (E) remisión: el marcador tumoral desciende hasta niveles normales o se hace indetectable y (F) recaída: el marcador tumoral reaparece como en las posibilidades C o D, dependiendo de la extensión de la enfermedad [23].

## Marcador tumoral ideal

Desde el punto de vista clínico los marcadores tumorales son una herramienta que permite dar respuesta a una serie de interrogantes que el médico se hace frente a un paciente que pueda tener un cáncer o que tenga un diagnóstico conocido de cáncer, y en este sentido, el marcador tumoral debe dar respuesta a preguntas como [14]:

- ¿Tiene el paciente un cáncer?

Si el paciente tiene un cáncer:

- ¿En qué órgano u órganos está localizado o qué otros órganos o sistemas compromete?
- ¿El cáncer está localizado o está diseminado? ¿cuál es el grado de su extensión?
- ¿Qué tan agresivo es el cáncer?
- ¿Puede el paciente alcanzar o no alcanzar la remisión del cáncer?
- ¿Cuál es el mejor tratamiento?
- ¿Cuál ha sido la respuesta al tratamiento?
- ¿Puede el paciente responder mejor con uno u otro esquema de tratamiento?
- ¿Puede el paciente tener una recaída después haber logrado respuesta completa y ésta ser anticipada antes de que se haga clínica?
- Si es posible anticiparse a la recaída del cáncer ¿puede el paciente beneficiarse con un tratamiento temprano de la recaída?

A pesar de haberse estudiado varios cientos de candidatos a marcador tumoral son muy pocos los que han pasado el filtro de la prueba médica, al ser incorporados en los estándares y guías de las neoplasias con las cuales están relacionados. Desde el punto de la clínica, un marcador tumoral ideal debe cumplir con tres características:

- Debe ser altamente específico para un determinado tumor o grupo de tumores, de tal manera que se eviten resultados falsos positivos;
- Debe permitir la detección del cáncer aun con enfermedad oculta, antes de que se presenten las manifestaciones clínicas; y,
- Debe ser muy sensible, de tal manera que se eviten resultados falsos negativos.

Adicionalmente, deberá correlacionarse con la masa tumoral, con la agresividad del tumor, con la progresión o regresión del tumor, y que en la práctica, sea barato y fácil desde el punto de vista técnico, de tal manera que esté disponible para la mayoría de los pacientes con una buena relación costo-eficiencia [29]. Con relación a las características del marcador tumoral ideal, de los marcadores tumorales disponibles para la práctica médica, hasta el momento, ninguno de ellos llena las condiciones ideales y como tal deben utilizarse e interpretarse teniendo clara esta limitación [30], la cual no debe entenderse en ningún momento como si no tuviesen utilidad clínica.

Las características que definirían un marcador ideal, lo mismo que para cualquier otro procedimiento de diagnóstico o prueba de laboratorio clínico, se pueden clasificar en analíticas y en logísticas, como se analizará a continuación.

## Características analíticas de los marcadores tumorales

Las pruebas de laboratorio en general y los marcadores tumorales en particular, se enmarcan en el concepto universal de la medicina definida como una ciencia de probabilidades y un arte para manejar la incertidumbre. Una buena prueba (léase marcador tumoral) es aque-

lla que ofrezca resultados positivos en enfermos y resultados negativos en sanos, esto es, que cumpla con las siguientes condiciones:

- **Que sea válida:** corresponde al grado en que una prueba mide lo que se supone que debe medir. ¿Con qué frecuencia el resultado de la prueba es confirmado por procedimientos diagnósticos más complejos y rigurosos? Las medidas de validez de una prueba se determinan por la sensibilidad y la especificidad de la misma.
- **Que sea reproducible:** corresponde a la capacidad de la prueba para ofrecer los mismos resultados cuando se repite en circunstancias similares. La reproductividad está determinada por la variabilidad biológica del hecho observado, la introducida por el propio observador y la derivada de la propia prueba.
- **Que sea segura:** corresponde a la capacidad de la prueba para predecir la presencia o ausencia de una enfermedad. Ante un resultado positivo de una prueba ¿qué probabilidad existe de que este resultado indique presencia de la enfermedad? y, ante un resultado negativo de una prueba ¿qué probabilidad existe de que este resultado indique la ausencia de la enfermedad? Las medidas de seguridad de una prueba están dadas por el valor predictivo de un resultado positivo o negativo, respectivamente.

Los aspectos analíticos de las mediciones de los marcadores tumorales se definen por cinco aspectos, a saber:

- **Sensibilidad:** es la capacidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo la prueba logre un resultado positivo. La sensibilidad es por lo tanto, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad. La prueba ideal debe ser 100% sensible, esto es, no debe tener resultados falsos negativos.
- **Especificidad:** es la capacidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano la prueba logre un resultado negativo. La especificidad es, por lo tanto, la capacidad de la prueba para no equivocarse al detectar una enfermedad. La prueba ideal debe ser 100% específica, esto es, no debe tener resultados falsos positivos.

Con relación a la sensibilidad y a la especificidad, es importante aclarar que la una depende de la otra: cuando la sensibilidad aumenta, la especificidad disminuye, y en forma inversa, cuando la especificidad aumenta, la sensibilidad disminuye, como se esquematiza en la **figura 2**. A su vez, de la sensibilidad y la especificidad se derivan otros indicadores analíticos, como son:

- **Valor predictivo positivo:** es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la prueba. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba, que finalmente resultaron estar enfermos.
- **Valor predictivo negativo:** es la probabilidad de no padecer la enfermedad si se obtiene un resultado negativo en la prueba. El valor predictivo negativo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado negativo en la prueba que finalmente resultaron sanos.
- **Prevalencia:** es la proporción de individuos de un grupo o una población que presenta una característica o evento determinado en un momento o en un período de tiempo establecido. En el caso de la prevalencia de una enfermedad, se estima con el número total de los individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o duran-

te un período, dividido por la población en riesgo de tener el atributo o la enfermedad en ese punto en el tiempo. La prevalencia cuantifica la proporción de personas en una población que tiene una enfermedad (o cualquier otro suceso) en un determinado momento, y proporciona una estimación de la probabilidad (riesgo) de que un sujeto de esa población tenga la enfermedad en ese momento.

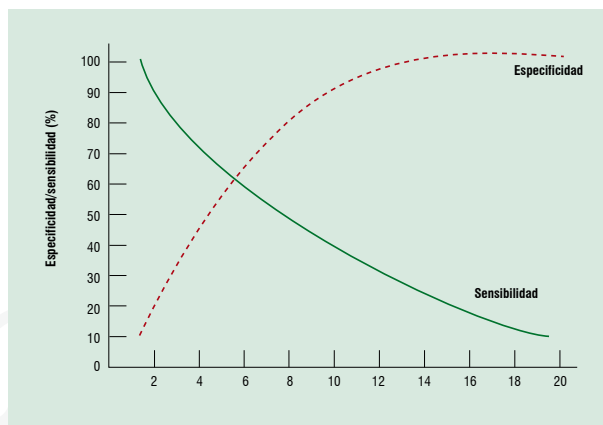
- La prevalencia no debe confundirse con la incidencia, que es una medida del número de casos nuevos de una enfermedad en un período de tiempo determinado. La prevalencia se refiere a todos los individuos afectados, independientemente de la fecha de contracción de la enfermedad. Una enfermedad de larga duración que se extiende ampliamente en una comunidad en 2002 tendrá una alta prevalencia en 2003 (asumiendo como duración larga un año o más), pero puede tener, sin embargo, una tasa de incidencia baja en 2003. Por el contrario, una enfermedad que se transmite fácilmente pero de duración corta, puede tener una baja prevalencia y una alta incidencia. La prevalencia es un parámetro útil cuando se trata de infecciones de larga duración, como por ejemplo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, pero la incidencia es más útil cuando se trata de infecciones de corta duración, como por ejemplo la varicela. Para una mejor comprensión de los conceptos de prevalencia e incidencia, las formulas para obtenerlas se expresan en el recuadro.

**Prevalencia** = 
$$\frac{\text{Número de casos con la enfermedad en un momento dado}}{\text{Total de la población en ese momento}}$$

**Incidencia** = 
$$\frac{\text{Número de casos nuevos de una enfermedad durante el seguimiento}}{\text{Total de la población en riesgo al inicio del seguimiento}}$$

Como se ha expresado hasta el momento, ningún marcador tumoral de los disponibles en el laboratorio clínico, aprobados para uso clínico, alcanza el calificativo de “marcador tumoral ideal”, entendiéndose como tal, aquél que demuestre alta sensibilidad y especificidad (idealmente de 100%), fuerte relación entre sus valores y la cantidad de tumor presente, y cuya determinación resulte fácil y económica. Como se observa en la **figura 3**, un marcador tumoral ideal sería aquel con una sensibilidad de 100%, esto es que identifique todos los casos de cáncer (ausencia de resultados falsos negativos), y especificidad de 100%, esto es que en todos los casos en que se encuentre corresponda a la presencia de cáncer (ausencia de resultados falsos positivos) [31]. En este punto se generan nuevos indicadores analíticos de la prueba, como:

- **Resultados falsos positivos:** es el resultado de una prueba que indica que una persona padece una enfermedad o afección determinada, que en el caso de los marcadores tumorales es un cáncer, cuando, en realidad, no la padece. Los resultados falsos positivos están



**Figura 2.** Relación de la sensibilidad con la especificidad. Como se observa, la sensibilidad y la especificidad de una prueba, en este caso del antígeno específico de próstata, son inversas: a mayor sensibilidad menor especificidad, y a mayor especificidad menor sensibilidad. El médico al momento de utilizar la prueba con fines de diagnóstico debe tener cuidado con esta característica a la cual no se escapa ninguno de los marcadores tumorales disponibles para uso clínico. Para reducir los resultados falsos positivos debe aumentar la especificidad y para reducir los resultados falsos negativos debe aumentar la sensibilidad.

relacionados con la sensibilidad de la prueba.

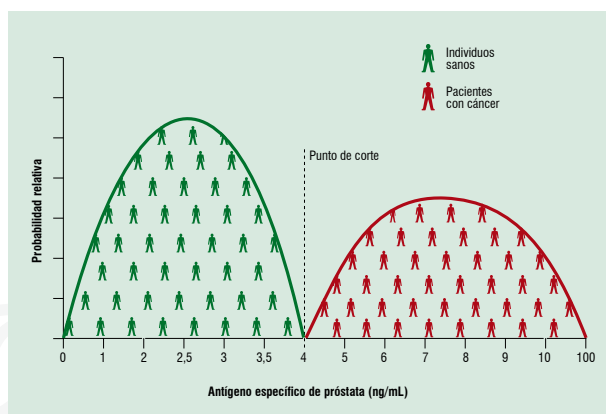
- **Resultados falsos negativos:** es el resultado de una prueba que indica que una persona no padece una determinada enfermedad o afección, que en el caso de los marcadores tumorales es un cáncer, cuando, en realidad, la padece. Los resultados falsos negativos están relacionados con la especificidad de la prueba.

En la **figura 4** se esquematiza lo que en la práctica es un marcador tumoral, utilizando para el ejemplo el antígeno específico de próstata [23].

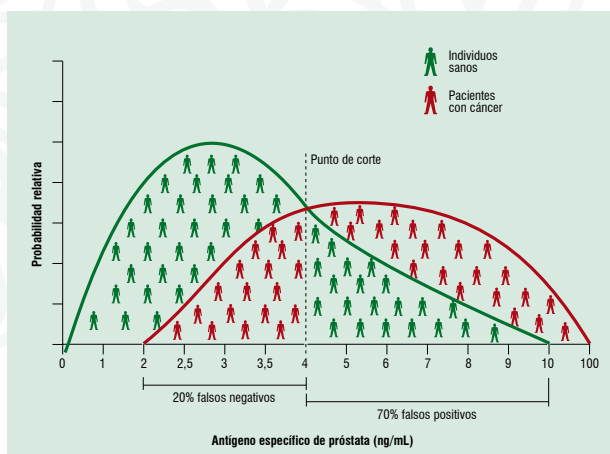
## Aspectos logísticos de los marcadores tumorales

Otros aspectos logísticos relacionados con los marcadores tumorales dependen del laboratorio clínico que los incluye dentro de su portafolio de pruebas, y la comunidad médica que los utiliza en el manejo de los pacientes que pueden tener cáncer, como prueba tamiz o con diagnóstico confirmado de cáncer, en el manejo y en el seguimiento de éste y en este sentido es importante enfatizar algunos aspectos logísticos relacionados con las pruebas:

- Es conveniente que la prueba sea sencilla de aplicar, aceptada por los pacientes o la población general, que tenga los mínimos efectos adversos y que económicamente sea soportable, y en este sentido, los marcadores tumorales bien utilizados son costo-efectivos en el manejo de los pacientes con cáncer [32];
- Relación costo-beneficio aceptable y para evaluar el presente punto, quizás el más complejo, se debe tener en cuenta no sólo el costo directo de la prueba, sino también los indirectos, producidos por la falta de especificidad, que, a su vez generan los resultados falsos



**Figura 3.** Marcador tumoral ideal. Se presenta el comportamiento ideal e hipotético del antígeno específico de próstata. Obsérvese que hay dos poblaciones claramente definidas: (A) la población libre de enfermedad en donde el marcador tumoral estaría por debajo del punto de corte, que para el cáncer de próstata en este ejemplo es de 4,0 ng/mL; y, (B) la población afectada por la enfermedad, en este caso en donde el marcador tumoral estaría por encima del punto de corte, que para el cáncer de próstata en este ejemplo es de 4,0 ng/mL [31].



**Figura 4.** Marcador tumoral en la realidad. Se presenta el comportamiento real del antígeno específico de próstata. Obsérvese que la población (A) sana se mezcla con parte de la población (B) enferma, y a la inversa, la población (B) enferma se mezcla con la población (A) sana, situación que se conoce en el primer caso como resultados «falsos positivos», y en el segundo caso como resultados «falsos negativos», que sin tener cáncer de próstata dan resultados (falsos) positivos o que teniendo cáncer de próstata dan resultados (falsos) negativos, respectivamente [16]. Como en la figura anterior, para el ejemplo se ha definido, arbitrariamente, el punto de corte para el antígeno específico de próstata en 4,0 ng/mL [23].

positivos y la sensibilidad, que, a su vez generan los resultados falsos negativos, los cuales a su vez llevan a costos secundarios, por ejemplo los que se hacen innecesariamente cuando hay un resultado falso positivo o los efectos adversos sobre los pacientes, incluidos los psicológicos, los traumáticos y los económicos en que deba incurrir, de ahí la enorme importancia de la calidad del laboratorio clínico que practique las pruebas [33]; y,

- Los costos de no-calidad que incurra la institución por calidad de los materiales empleados para hacer las pruebas y las variaciones de un fabricante a otro, por ejemplo.

## Uso de los marcadores tumorales en la práctica médica

A pesar de que no hay un marcador tumoral ideal, como claramente se ha explicado, en la literatura médica mundial hay suficiente soporte para el uso de los marcadores tumorales en las diferentes etapas del acto médico. De acuerdo con estándares internacionales de laboratorio, una prueba se puede utilizar en cinco escenarios clínicos a saber: (1) como prueba tamiz, (2) como prueba de diagnóstico, incluido el diagnóstico propiamente dicho, el diagnóstico diferencial y el pronóstico, (3) como prueba predictiva, (4) como prueba para seguir y evaluar el resultado del tratamiento, y (5) como prueba para detectar las recaídas, como se analizará detalladamente en los siguientes subtítulos.

### Marcadores tumorales como prueba tamiz

El papel de los marcadores tumorales como prueba tamiz se refiere a aquellos marcadores tumorales para la detección del cáncer (oculto) en población aparentemente sana, en donde las características más importantes de las pruebas deben ser la sensibilidad y la especificidad [24, 30, 34]. En términos generales, se acepta que los marcadores tumorales disponibles hasta el momento no tienen la sensibilidad y la especificidad que requiere una prueba con este fin [34]. En la práctica, el uso de marcadores tumorales como prueba tamiz, puede sugerir y apoyar la existencia de un cáncer, pero es claro que ninguno de ellos puede por sí mismo, en ausencia de una prueba histológica convencional, utilizarse para sustentar adecuadamente un diagnóstico definitivo de cáncer. La capacidad de los tumores para producir marcadores tumorales es variable y por tanto no puede excluirse la presencia de un cáncer porque los niveles séricos de un determinado marcador sean normales (resultados falsos negativos), así como tampoco se podrá establecer un diagnóstico definitivo cuando este marcador esté elevado (resultados falsos positivos) [34].

No obstante lo anterior, hoy se acepta que los marcadores tumorales tienen un papel importante en el diagnóstico precoz de algunas neoplasias en poblaciones de alto riesgo, ordenadas alfabéticamente, por ejemplo en los siguientes casos:

- En el cáncer colorrectal, la sangre oculta en materia fecal, sobre todo cuando se dispone de pruebas que solo detectan sangre humana y se evitan los molestos resultados falsos positivos, cuando la prueba se hace con métodos convencionales, como sucede cuando se hace con pruebas de guayaco en vez de utilizar anticuerpos monoclonales que solo detectan hemoglobina humana [35-36] y otros marcadores tumorales, como el antígeno carcinoembrionario, en pacientes con alto riesgo de cáncer colorrectal [37], en particular, los pacientes con antecedente familiar de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos diagnosticados antes de los 60 años [38-39], y más recientemente, un *microarray*, especialmente desarrollado como prueba tamiz para cáncer colorrectal [40]. En el caso del cáncer colorrectal, el uso de marcadores tumorales como los descritos, no excluye los otros métodos de tamización, en particular la colonoscopia, como claramente lo recomiendan los organismos internacionales [41];

- En el cáncer de cuello uterino, la citología vaginal [41], aunque en nuestro medio no ha sido suficiente para reducir la mortalidad por esta causa, como se ha informado recientemente [42] teniendo en cuenta que el cáncer de cuello uterino continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres con cerca de 3 mil muertes por año [3], lo que equivale a 8 muertes diarias por esta causa. Las limitaciones de la citología y el desarrollo tecnológico de los últimos años en relación a pruebas para detectar el papiloma virus [43-44], que ha mostrado ser más eficiente que la citología vaginal convencional, como se empieza a informar en la literatura médica mundial [43, 45-46], recientemente introducidas en el medio y disponibles en algunos laboratorios clínicos de alta complejidad, abren un nuevo espacio para la detección precoz del cáncer de cuello uterino;
- En el cáncer de estómago, se ha postulado como candidato la combinación del antígeno carcinoembrionario y el CA 19-9, determinados en jugo gástrico [47] y la combinación de antígeno carcinoembrionario con pepsinógeno y proteína C reactiva ultrasensible [48]. Más recientemente, la tamización para *Helicobacter pylori*, particularmente en los países en vía de desarrollo [49], teniendo en cuenta que esta infección está íntimamente relacionada con la carcinogénesis gástrica [50-53], sin olvidar que el cáncer de estómago es la primera causa de muerte por cáncer en Colombia, con cerca de 6 mil (3.455 hombres y 2.440 mujeres) muertes por año [3], lo que equivale a 16 muertes diarias por esta causa; y la erradicación ha probado ser efectiva para reducir el cáncer de estómago en otras regiones [54], con tasas de infección similares a las colombianas y para la tamización sería suficiente, como ya se ha propuesto, la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 [49, 55], disponible en el medio [56-58];
- En el cáncer de mama, la mamografía [59-62], especialmente la mamografía digital [63] y el estudio de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 cuando hay antecedentes familiares de cáncer de mama, debido a que los portadores de este gen tienen una posibilidad del 80% de desarrollar cáncer de mama, cáncer de ovario o ambos durante la vida [64-67] y más, cuando en nuestro medio, en mujeres con cáncer de mama, se ha identificado la mutación para BRCA1 y BRCA2 en el 4,2% de ellas, con una penetrancia a los 50 años de 33,3 para BRCA1 y de 32 para BRCA2 [68];
- En el cáncer de ovario, el CA 125 solo [69-73] o combinado con otros marcadores tumorales como el CA 15-3 y el TAG 72-3 (no disponible en el medio) u otros procedimientos, como ultrasonido transvaginal, para aumentar la sensibilidad y la especificidad, con excelentes resultados [73-75];
- En el cáncer de próstata, el antígeno específico de próstata, la fracción libre, la velocidad y la densidad del antígeno específico de próstata y el tacto rectal en personas de riesgo (mayores de 50 años y mayores de 40 años con antecedentes familiares de cáncer de próstata y en negros) [76-86]. Los problemas de sensibilidad y especificidad del antígeno específico de próstata, en el futuro se verán superados con nuevos marcadores tumorales como el antígeno 3 de cáncer de próstata (PCA3 por *prostate cancer antigen 3*) en orina [87-88], disponible para uso clínico, pero aún no introducido en el medio;
- En el cáncer de vesícula biliar, se ha postulado, la combinación del antígeno carcinoembrionario y el CA 19-9 [89];
- En el hepatocarcinoma, sobre todo en individuos de alto riesgo, la alfafetoproteína, sola [90-91] o combinada con el ultrasonido hepático [92], como puede ser en pacientes con antecedentes de hepatitis viral B [93], hepatitis viral C [94-95], en la coinfección de la hepatitis B y C [96] y en pacientes con hemocromatosis [97];

- En el neuroblastoma, el ácido vanilmandélico [98]; y,
- En enfermedades linfoproliferativas, como los linfomas MALT, íntimamente relacionados con la infección por *Helicobacter pylori* [99-101], similar a lo planteado para la tamización del cáncer de estómago, el estudio y erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* [99-100, 102] y en donde la reducción de la infección por esta bacteria se acompaña de reducción de estos linfomas [103].

Otra indicación no médica para el uso de marcadores tumorales como prueba tamiz, se da para individuos que solicitan seguros de vida o de cualquier otra modalidad, y de éstos, los más representativos son el antígeno específico de próstata [104-105] y el antígeno carcinoembrionario [106].

## Marcadores tumorales como prueba de diagnóstico

Como claramente se ha expresado, ningún marcador tumoral por sí solo es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo [14, 34], pero los marcadores tumorales en esta etapa son muy importantes debido a que pueden hacer parte integral del diagnóstico o son definitivos al momento de definir la extensión (clasificación) de la neoplasia, establecer el pronóstico y planear el tratamiento, como se analizará a continuación.

### Marcadores tumorales como parte del diagnóstico

El uso de los marcadores tumorales en la fase de diagnóstico es mayor que en el caso de la detección precoz del cáncer. Se podría asegurar que, al menos hipotéticamente, todas las neoplasias tendrían uno o varios marcadores tumorales, pero en la práctica sólo se han desarrollado para uso clínico unos pocos. Vale la pena empezar por aclarar que, con escasas excepciones, el aumento de un determinado marcador tumoral no es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo; el diagnóstico se deberá basar en todos los casos en los métodos convencionales, esto es en la histología o la citología, de acuerdo con el tipo de neoplasia.

Algunas neoplasias, ordenadas alfabéticamente, en donde los marcadores tumorales son importantes en la fase de diagnóstico del paciente con cáncer son los siguientes:

- En el adenocarcinoma de la pelvis renal, el antígeno carcinoembrionario [107];
- En el cáncer colorrectal, el antígeno carcinoembrionario [108-112]. En el cáncer colorrectal, además de las modificaciones del antígeno carcinoembrionario, también se puede encontrar elevado el CA 125 y el CA 19-9 [113-116];
- En el cáncer de cuello uterino (carcinoma de células escamosas), el antígeno carcinoembrionario [117] y en las etapas avanzadas, el CA 125 [118-119];
- En el cáncer de estómago, el antígeno carcinoembrionario, [120] y el CA 19-9 [114]. En los casos de cáncer de estómago con metástasis peritoneal, es útil la medición del CA 125 [121];
- En el cáncer de la trompa de Falopio, el CA 125 [122];
- En el cáncer de mama, el antígeno carcinoembrionario solo [123-125], o, usualmente, combinado con el CA 15-3 [126-137] u otros marcadores tumorales como C-erbB-2 [138] y HER-2/neu [139-140]. También el CA 125 solo [141] o en combinación con otros marcadores tumorales, como el CA 15-3 y el sHER2 (no disponible en el medio) [142], especialmente cuando hay metástasis de cáncer de mama a región peritoneal [141];

- En el cáncer de ovario, el CA 125 solo [143-144] o combinado con el antígeno carcinoembrionario [145-146];
- En el cáncer de páncreas, el antígeno carcinoembrionario solo [147], o, usualmente, combinado con CA 19-9 [148] o el CA 15-3 [149]. Además, el CA 125, el CA 19-9, el DUPAN-2 y el TAG-72, estos dos últimos no disponibles para uso clínico [150];
- En el cáncer de páncreas, el CA 19-9 [151-153];
- En el cáncer de próstata, el antígeno específico de próstata y los parámetros de él derivados, como el antígeno específico de próstata libre, la densidad del antígeno específico de próstata y la velocidad del antígeno específico de próstata [81, 154-155];
- En el cáncer de pulmón, el antígeno carcinoembrionario solo [156, 157, 158] o usualmente combinado con el Cyfra 21-1, el CA 125, el SCC y la enolasa neuroespecífica [159], y en la detección de sus metástasis a cerebro, cuando se mide en el líquido cefalorraquídeo, o se estudia la etiología de un derrame pleural y se sospecha la relación con este cáncer [160-170];
- En el cáncer de vejiga, el CA 125 [171] la citología urinaria y el antígeno tumoral de vejiga en orina, también conocido como BTA (por *Bladder Tumor Antigen*) [172-173] y otros en estudio no disponibles en el medio como el NMP-22 (por *Nuclear Matrix Protein-22*) [174];
- En el cáncer de vesícula biliar, el CA 125 solo [175] o combinado con otros marcadores tumorales como el CA242 (no disponible en clínica), el CA 19-9 y el CA 15-3 [176];
- En el carcinoma medular de tiroides, la calcitonina, usualmente combinada con el antígeno carcinoembrionario [177];
- En el quiste dermoide de ovario, el CA 19-9 [178];
- En los tecomas del ovario (tumores de las células que forman la parte interna de la teca del ovario), el CA 125, en donde también se eleva el CA 15-3 [179]; y
- En neoplasias linfoproliferativas, como la leucemia linfocítica crónica (con compromiso mesotelial) [180] o con la presentación clásica [181] y en linfomas con compromiso peritoneal [182-183], el CA 125 y más recientemente, en los linfomas tipo MAL, íntimamente relacionado con la infección por *Helicobacter pylori* [99-101], el estudio para *Helicobacter pylori*, en particular la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 [56].

## Marcadores tumorales en el diagnóstico diferencial

Una de las indicaciones de los marcadores tumorales es el diagnóstico diferencial, visto el diagnóstico diferencial desde dos ángulos: si la masa es benigna o maligna y el tipo de tumor.

A continuación se presentan algunos ejemplos en donde el uso de los marcadores tumorales puede ser de ayuda al clínico en el diagnóstico diferencial:

- En el diagnóstico diferencial de malignidad, el CA 125 es particularmente útil en mujeres posmenopáusicas [184-185] y es así como de acuerdo con un Panel de Expertos, las pacientes con un nivel por encima de 35 U/L deben ser remitidas al cirujano para una laparotomía exploratoria que incluya muestras de ganglios, omentectomía (extirpar el epiplón)

y cirugía citorreductora [186-188]. En las mujeres premenopáusicas con masas pélvicas, el CA 125 es menos útil debido a que el marcador tumoral frecuentemente se eleva en estas pacientes en condiciones benignas tanto ginecológicas como no ginecológicas [187]. Al momento del diagnóstico diferencial, los marcadores tumorales son útiles para distinguir entre dos formas histológicas de un mismo tumor, por ejemplo, la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica pueden ser útiles para diferenciar entre dos tumores de células germinales: los seminomas de los teratomas; en el caso de los teratomas la gonadotropina coriónica o la alfafetoproteína se elevan en el 40% a 80% de los casos y nunca en los seminomas [189-191];

- En el cáncer de primario desconocido, de acuerdo con el *National Cancer Center Network* (NCCN) y la *European Society of Medical Oncology* (ESMO), a todo hombre con cáncer de origen primario desconocido se le debe medir el antígeno específico de próstata y la gonadotropina coriónica y en las mujeres la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica [192-193];
- En el estudio de masas anexiales, combinaciones de marcadores tumorales que incluyen el antígeno carcinoembrionario, el CA 15-3, el CA 125, el CA 19-9 y la alfafetoproteína, entre otros, cuando los marcadores tumorales son medidos en sangre [184, 194] o en líquido ascítico [195-196];
- En el diagnóstico diferencial de masas pélvicas, el CA 125 [194] en particular en el diagnóstico diferencial de los tumores de ovario cuando se usa solo [197] o en combinación con otros marcadores tumorales como el TAG-72 (no disponible en el medio) y el CA 125, solos [184, 198] o combinados con tecnología como el ultrasonido [185];
- En el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas con tumores quísticos del páncreas, el CA 19-9 combinado con otros marcadores tumorales en donde se incluyen el antígeno carcinoembrionario, el CA 15-3 y el CA 125 [199-203];
- En el caso de diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares, el antígeno carcinoembrionario solo o combinado con otros marcadores tumorales como el CA 19-9 y el Cyfra 21-1 [204-205] y el CA 19-9, el CA 125, el CA 15-3, la alfafetoproteína y la beta gonadotropina coriónica [206]; y,
- En el cáncer de próstata, el antígeno específico de próstata, en particular la fracción libre del antígeno específico de próstata, cuando se utiliza en pacientes con antígeno específico de próstata total entre 2 y 10 ng/mL [207] en donde el porcentaje de antígeno específico de próstata libre es menor en hombres con cáncer de próstata que en aquellos sin enfermedad de la próstata o con hiperplasia prostática benigna [208], reduciendo, de paso, entre un 20% y un 30% las biopsias innecesarias de próstata, además de los costos y la morbilidad con ellas relacionados [207, 209-210].

## Marcadores tumorales en el pronóstico

Algunos marcadores tumorales dan información sobre la evolución del paciente y por lo tanto de la agresividad de la enfermedad [24]. Por lo general, los marcadores de pronóstico se deben medir al momento en que se establece el diagnóstico e inmediatamente antes de iniciar el tratamiento e idealmente deben hacer parte del plan de trabajo con el paciente con cáncer, además de que son útiles para predecir el curso futuro de la enfermedad individualmente [24].

Algunos ejemplos de neoplasias, ordenadas alfabéticamente, en donde del uso de marcadores tumorales permite establecer el pronóstico son los siguientes:

- En el cáncer colorrectal, el antígeno carcinoembrionario solo [111, 211-218], o combinado con otros marcadores tumorales como el CA 19-9 [219], la alfafetoproteína [220], la subunidad beta de la gonadotropina coriónica [221] y la ferritina [222];
- En el cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) [223];
- En el cáncer de cuello uterino, en particular el carcinoma de células escamosas, el antígeno carcinoembrionario [117]. También, el CA 125, explicable por el compromiso extrauterino de la enfermedad, cuando se encuentra elevado por encima de 35 UI/mL [118-119];
- En el cáncer de estómago, el CA 19-9 y el antígeno carcinoembrionario [224-225], además de la alfafetoproteína [226];
- En el cáncer de la trompa de Falopio, el CA 125 [122];
- En el cáncer de mama, además de los marcadores tumorales tisulares como los receptores hormonales [227-229] y los estudios para HER-2/neu [140, 230] y BR27-29 [231], entre otros, que claramente son de pronóstico al momento de la clasificación del paciente con cáncer de mama, los marcadores tumorales serológicos como el CA 15-3 solo [232-234] o habitualmente combinado con otros marcadores como el antígeno carcinoembrionario [126, 129, 235-240] y el CA 72-4 [241] u otros marcadores tumorales de pronóstico como el HER2/neu [242]. También se ha observado que son de mal pronóstico la elevación de la gonadotropina coriónica [243], la alfafetoproteína [226] y el antígeno específico de próstata, en particular la forma libre de éste, tanto en suero [244-245] como en el tejido mamario [244, 246]. También son de mal pronóstico la elevación del uPA (activador del plasminógeno tipo urocinasa) y del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) [228, 230, 247]; el PAI-1 [248] y del uPA (*urokinase plasminógeno activator*) [249];
- En el cáncer de ovario, el CA 125 [250-255];
- En el cáncer de páncreas, el CA 19-9 [256-258];
- En el cáncer de próstata, el antígeno específico de próstata [259-260] y la fracción libre del antígeno específico de próstata [261], y la beta gonadotropina coriónica [262-265];
- En el cáncer de pulmón, el antígeno carcinoembrionario [169], tanto de células pequeñas [166] como de células no-pequeñas [158, 164], el Cyfra 21-1 [266-268], el CA 19-9 [269] y el CA 125, en donde además de ser una ayuda en el diagnóstico diferencial de la histología, en combinación con otros marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario, el Cyfra 21-1, el SCC y la enolasa neuroespecífica, se correlaciona estrechamente con el pronóstico [159]. También se ha asociado con mal pronóstico en el cáncer de pulmón la presencia de gonadotropina coriónica elevada [243], especialmente en los tumores de células no-pequeñas [270];
- En el cáncer renal, la elevación de la gonadotropina coriónica es de mal pronóstico [243];
- En el cáncer de estómago, el antígeno carcinoembrionario solo [120] o combinado con otros marcadores tumorales como el CA 19-9 [225, 271] o el CA 19-9 y el CA 72-4 [272] y la alfafetoproteína [273-274];
- En el cáncer medular de tiroides, la calcitonina, usualmente combinada con el antígeno carcinoembrionario [177, 275];

- En el coriocarcinoma, la gonadotropina coriónica [276];
- En el hepatocarcinoma, la alfafetoproteína [277-282] y, más recientemente descrita, la vitamina B<sub>12</sub>, disminuida como un marcador tumoral [283];
- En enfermedades linfoproliferativas, como los linfomas no-Hodgkin, la beta 2 microglobulina, especialmente en pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia [284], en los linfomas foliculares [285], en el mieloma múltiple [286] y en la leucemia linfocítica crónica [287];
- En la enfermedad de Hodgkin, la ferritina [288] y el CA 125 [183]; y,
- En los tumores germinales, la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica [289-292].

## Marcadores tumorales predictivos

Ante todo, es importante diferenciar el concepto de marcador tumoral predictivo *versus* el de marcador tumoral pronóstico, previamente analizado: el marcador tumoral predictivo es aquel que predice la respuesta o resistencia a un tratamiento específico y de ahí la importancia antes de iniciar un determinado tratamiento, en tanto que un marcador tumoral pronóstico es aquel, que como se definió previamente, predice la progresión o la recaída de la enfermedad independientemente del resultado del tratamiento [293-295].

El concepto es confuso debido a que muchos marcadores tumorales pueden tener ambas características. Para comprender mejor el concepto, en el cáncer de mama los receptores hormonales son los mejores predictores de la respuesta y es por esto que el tratamiento depende de los receptores hormonales al momento del diagnóstico [296-299]. Las pacientes con cáncer de mama y concentraciones elevadas de HER-2/neu [7, 299].

Algunos ejemplos, ordenados alfabéticamente, en donde los marcadores tumorales tienen características predictivas son los siguientes:

- En el cáncer colorrectal, el antígeno carcinoembrionario es de valor predictivo de la respuesta (recurrencia) especialmente después de una cirugía curativa [109, 112, 217, 300-302];
- En el cáncer de estómago, el CA 72-4 preoperatorio [303];
- En el cáncer de mama, el CA 15-3 solo [304-306] o combinado con otros marcadores tumorales, en particular con el antígeno carcinoembrionario [307-314]. También se ha encontrado que tienen valor predictivo en el cáncer de mama, el antígeno específico de próstata y el antígeno p53 medidos en material de biopsia [315];
- En el cáncer de ovario, el CA 125 [69, 316-317];
- En el cáncer de páncreas, el CA 19-9 [258, 318-321];
- En el cáncer de próstata, el antígeno específico de próstata, en particular la velocidad del antígeno específico de próstata [322] y se están estudiando nuevos marcadores tumorales predictivos que permitan orientar mejor el tratamiento, como el antígeno 3 de cáncer de próstata (PCA3) [87] y la identificación del gen humano SIM2 en tejido prostático, aún no disponible para uso clínico [323];
- En el cáncer de pulmón, el antígeno carcinoembrionario [162, 165], especialmente en las formas de células no-pequeñas solo [157] o combinado con otros marcadores tumorales como el Cyfra 21-1 [324];

- En el cáncer de vejiga, el antígeno carcinoembrionario, cuando se mide en orina [325-326] y se están estudiando otros marcadores tumorales, como el p53 [327] y el HSP60 (proteína 60 de choque al calor) [328], con resultados prometedores para este fin;
- En el cáncer medular de tiroides, la calcitonina preoperatoria [329-330];
- En el cáncer testicular no-seminomatoso, la alfafetoproteína [289];
- En el carcinoma hepatocelular, la alfafetoproteína [281, 331] y más recientemente se ha descrito la vitamina B<sub>12</sub>, que se asocia con una mala respuesta [283]; y,
- En el mieloma múltiple, la beta 2 microglobulina [286, 332].

## Marcadores tumorales como prueba de seguimiento

El uso de los marcadores tumorales como prueba de seguimiento de los pacientes con cáncer se da en dos sentidos: (1) para tener idea de la progresión de la neoplasia cuando por alguna causa, que no es objeto de este módulo, al paciente no se le hace tratamiento de fondo, con objetivo curativo, de la neoplasia y lo único que se ofrece al paciente es un cuidado paliativo o en el mejor de los casos la neoplasia no requiere tratamiento en determinadas circunstancias, y (2) para evaluar la respuesta al tratamiento, como se analizará a continuación.

### Seguimiento de paciente con cáncer sin tratamiento de fondo

Como se ha expresado, un paciente con cáncer puede no recibir tratamiento por circunstancias ajenas a este módulo o porque no lo requiera en determinado momento. En estas condiciones, los marcadores tumorales son de utilidad, en el primer caso para seguir la evolución natural de la enfermedad, como puede ser en circunstancias como:

- En el cáncer colorrectal, el antígeno carcinoembrionario [333-335];
- En el cáncer de ovario, el CA 125 [336];
- En el cáncer de próstata, el antígeno específico de próstata [231, 337-338], especialmente cuando se utilizan las pruebas ultrasensibles;
- En el cáncer de pulmón, el antígeno carcinoembrionario [162];
- En el cáncer medular de tiroides, el antígeno carcinoembrionario conjuntamente con la calcitonina [177];
- En el hepatocarcinoma, la alfafetoproteína [331, 339];
- En el teratoma sacrococcígeo infantil (el tumor más frecuente en el período perinatal), la alfafetoproteína en combinación con el CA 125 y el CA 19-9 [340];
- En enfermedades linfoproliferativas como algunas formas de linfomas, particularmente los linfomas foliculares en las etapas tempranas, [285], en los linfomas no-Hodgkin sometidos a quimioterapia [284], en el mieloma múltiple y en la leucemia linfocítica crónica, la beta 2 microglobulina [287];
- En los tumores testiculares no-seminomatosos, la alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica [289-290];

- En el cáncer de mama, el CA 15-3 solo [341-342] o en combinación con otros marcadores tumorales, en particular con el antígeno carcinoembrionario [127, 130, 133-134, 136-137, 335, 343-344];
- En el cáncer de estómago, el CA 19-9 en combinación con otros marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario y el CA-50 [345-347]; y,
- En el cáncer de páncreas, el CA 19-9 [348-349].

## Seguimiento del paciente con cáncer sometido a tratamiento

El seguimiento de un marcador tumoral para la detección de recurrencia posterior a su resección quirúrgica constituye la segunda utilidad más frecuente de estas pruebas. En este sentido, lo deseable es seguir al paciente usando marcadores tumorales altamente sensibles para detectar la recurrencia de la forma más precoz posible. Sin embargo, en caso de sospecha, se deberán considerar períodos o intervalos más próximos. En el seguimiento de la recaída, la pendiente de los niveles séricos de marcadores tumorales es más importante que en el seguimiento del tratamiento debido a que en este último puede haber influencia o cambios subsidiarios al mismo proceso terapéutico. La pendiente definida como la tasa de incremento en las concentraciones del marcador puede llegar a ser el factor más significativo, determinando tanto la frecuencia del análisis como la estrategia terapéutica en caso de confirmarse un incremento del mismo.

Algunos ejemplos, ordenados alfabéticamente, en donde los marcadores tumorales son útiles en el seguimiento del tratamiento:

- En el cáncer colorrectal, el antígeno carcinoembrionario, sobre todo en los pacientes con tratamiento quirúrgico curativo [108, 350-351];
- En el cáncer de estómago, el antígeno carcinoembrionario, el CA 19-9 y el CA 125 [352];
- En el cáncer de mama, el CA 15-3 para monitoreo de la respuesta a la quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica solo [127, 130, 309, 341, 353] o combinado con el antígeno carcinoembrionario [127, 130, 237, 309];
- En el cáncer de ovario, los niveles de CA 125 [354-355];
- En el cáncer de páncreas, el CA 19-9 [349];
- En el cáncer de próstata, el antígeno específico de próstata para monitorear la respuesta y hacer seguimiento a largo plazo [338, 356];
- En el cáncer de pulmón, el Cyfra 21-1, la enolasa neuroespecífica y el antígeno carcinoembrionario para el seguimiento de la quimioterapia, en particular en la forma histológica de células pequeñas [357];
- En el cáncer de vejiga, el CA 125 [171] la citología urinaria y el antígeno tumoral de vejiga (BTA) [172-173] y otros en estudio, aun no disponibles en el medio, como el NMP-22 [174];
- En el cáncer testicular no-seminomatoso, la alfafetoproteína [289];
- En el carcinoma hepatocelular, la alfafetoproteína [278];

- En los linfomas no Hodgkin, el CA 125 en el monitoreo del tratamiento y el seguimiento a largo plazo [358]; y,
- En los tumores carcinoides, la serotonina y el 5 hidroxindolácetico en sangre [359].

## Seguimiento a mediano y largo plazo para detección de recaídas

El objetivo primario del tratamiento del cáncer debe ser erradicar la enfermedad. Si este objetivo no puede lograrse, el segundo es la paliación, la disminución de los síntomas y la conservación de la calidad de vida, al tiempo que se intenta prolongarla. El aforismo *primum non nocere* (lo primero es no hacer daño), no es necesariamente el principio que rige el tratamiento del cáncer. Cuando hay la posibilidad de curarlo, el cáncer debe tratarse pese a la certidumbre de efectos tóxicos graves y probablemente letales. Todo tratamiento del cáncer conlleva un potencial daño y es posible que su aplicación produzca efectos tóxicos sin ningún beneficio. El índice terapéutico de muchas intervenciones es muy estrecho y la mayor parte de los tratamientos se administran hasta el grado de ocasionar estados tóxicos. A la inversa, cuando el objetivo clínico es la paliación, la atención cuidadosa a la reducción de la toxicidad de los tratamientos potencialmente tóxicos se vuelve una meta importante. Sea cual sea el escenario clínico, el principio que guiará el tratamiento del cáncer será siempre *primum succurrere*, (primero ayudar) [360].

El uso de los marcadores tumorales para detectar recaídas a mediano y largo plazo se basa en que éstos pueden aparecer más temprano que cualquier otra manifestación o procedimiento como la radiología. Algunos ejemplos, ordenados alfabéticamente, en donde los marcadores tumorales son útiles en la detección temprana de las recaídas después de haber concluido un tratamiento exitoso incluyen:

- En el cáncer colorrectal, el antígeno carcinoembrionario [211, 334-335, 361];
- En el cáncer de células escamosas de la orofaringe, el Cyfra 21-1 [362-363];
- En el cáncer de mama, el CA 15-3 solo [342, 364] o combinado con el antígeno carcinoembrionario [335, 365]. Además, asociado con otras herramientas como la escintigrafía (gammagrafía) ósea en el seguimiento del cáncer de mama [366-367], o con otros marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario [131] es posible detectar la recaída muchos meses antes que ésta se torne clínicamente manifiesta con mejores posibilidades terapéuticas para el paciente [364]. También se ha mostrado de utilidad la medición de la ferritina [368-369];
- En el cáncer de ovario, el CA 125 [370];
- En el cáncer de próstata, el antígeno específico de próstata [82, 356];
- En el cáncer de estómago, especialmente cuando es reseccable, el antígeno carcinoembrionario, el CA 19-9 y el CA 72-4 [347];
- En el cáncer de pulmón, en las formas de células pequeñas, la enolasa neuroespecífica [371];
- En el cáncer de testículo, la gonadotropina coriónica y la alfafetoproteína [372];
- En el cáncer de vejiga, la citología urinaria y el antígeno tumoral de vejiga (BTA) [172-173] y otros en estudio no disponibles en el medio como el NMP-22 (por *Nuclear Matrix Protein-22*) [174];
- En el carcinoma diferenciado de tiroides, la tiroglobulina y la tiroperoxidasa [373];

- En el teratoma sacrococcígeo infantil (el tumor más frecuente en el período perinatal), la alfafetoproteína en combinación con el CA 125 y el CA 19-9 [340];
- En las enfermedades linforreticulares, como los linfomas no-Hodgkin y otras neoplasias linforreticulares, como la leucemia linfocítica crónica, el CA 125 solo [182, 358] o asociado con el CA 15-3 [374]; además, la ferritina [375-376], la deshidrogenasa láctica [377-378] y la beta 2 microglobulina [287];
- En la enfermedad de Hodgkin, el CA 125 [183], la beta 2 microglobulina [284], la ferritina [379] y la deshidrogenasa láctica [377-378]; y,
- En el cáncer de páncreas, el CA 19-9 [349].

## Conclusión

Son múltiples las sustancias y moléculas que pueden ser utilizadas como marcadores tumorales, identificando principalmente la transformación maligna, la proliferación, indiferenciación y diseminación de las células neoplásicas. El valor clínico de los marcadores tumorales dependerá de la sensibilidad y especificidad, pudiendo utilizarse en la búsqueda de cáncer oculto como prueba tamiz en población de alto riesgo, como prueba integral del diagnóstico de las neoplasias en donde se han identificado como criterios de clasificación, pronóstico y predictivos y para seguir el tratamiento y el curso de la enfermedad, incluida la posibilidad de detectar las recaídas oportunamente, cuando éstas se presentan.

**Abstract:** Tumor markers, also called biological markers or biomarkers, are defined as molecules, substances or processes that are qualitatively or quantitatively altered as a result of a precancerous condition or cancer, detectable by laboratory testing in blood, body fluids or in tissues. The nature of the tumor markers is highly variable, ranging from nucleic acid, DNA or RNA, a protein or peptide, to complex processes such as an antibody, apoptosis, proliferation or amylogenesis. From the point of view of their origin, tumor markers are produced by the tumor itself, such as the chorionic gonadotropin in choriocarcinoma, or in response to the tumor by the surrounding tissue, such as the carcinoembryonic antigen in breast cancer. There is no ideal tumor marker, defined as those with a sensitivity and specificity of 100%. Tumor markers may be used for screening people with risk of developing cancer, for early detection of confined and potentially curable disease, as part of the diagnosis, the differential diagnosis, as a prognostic and predictive value test, as a tool to assess the treatment administered, and for the detection of relapse if the patient has a new opportunity for treatment before clinical manifestations reappear. This module analyzes the main tumor markers available in our media, such as the carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, prostate specific antigen, CA 15-3, CA 125, CA 19-9, Cyfra 21-1, chorionic gonadotropin, calcitonin, ferritin and beta 2 microglobulin, among other markers. Furthermore, other subrogated markers, such as *Helicobacter pylori* and papillomavirus infection will be discussed.

**Key words:** Cancer, tumor markers, carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, prostate specific antigen, CA 15-3, CA 125, CA 19-9, Cyfra 21-1, chorionic gonadotropin, calcitonin, ferritin and beta 2 microglobulin, *Helicobacter pylori*, papillomavirus.

**Campuzano-Maya G.** Clinical utility of tumor markers. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 411-445.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 82. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Received on September 14, 2010; accepted on September 29, 2010.

## Bibliografía

1. **Freedman DB, Hooper J, Wood PJ, Worthington DJ, Price CP.** *Challenges at the Clinical Interface: Case Histories for Clinical Biochemists.* USA: AACC Press, 2001, p. 1-252.
2. **Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E.** Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
3. **Piñeros M, Ferlay J, Murillo R.** Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. *Salud Publica Mex* 2006;48:455-465.
4. **Chan DW, Schwartz MK.** Tumor markers: Introduction and general principles. In: *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications* edited by Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. Washington, D. C.: AACC Press, 2002, p. 9-17.
5. **República de Colombia, Comisión de Regulación en Salud.** Acuerdo 3 de 2009 (julio 30) por el cual se aclaran y se actualizan integralmente los Planes Obligatorios de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado.
6. **República de Colombia.** Ley 100 de 1993 (diciembre 23) por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones.
7. **Duffy MJ.** Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. *Eur J Intern Med* 2007;18:175-184.
8. **Bence-Jones H.** On a new substance occurring in the urine of a patient with "mollities ossium". *Philos Trans* 1848;138:55-62.
9. **Beetham R.** Detection of Bence-Jones protein in practice. *Ann Clin Biochem* 2000;37 ( Pt 5):563-570.
10. **Graziani M, Merlini G, Petrini C.** Guidelines for the analysis of Bence Jones protein. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:338-346.
11. **Brown WH.** A case of pruriglandular syndrome: diabetes of bearded women *Lancet* 1928;ii:1022-1023.
12. **Ascheim S, Zondek B.** Das Hormon Der Hypophysenvorderlappens: Testobjekt zum nachweis des hormons *Klin Wochenschr* 1927;6:248-252.
13. **Acid Phosphatase and Prostatic Cancer.** *Br Med J* 1943;1:571-572.
14. **Diamandis EP.** Tumor markers: Past, present, and future. In: *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications* edited by Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. Washington, D. C.: AACC Press, 2002, p. 3-8.
15. **Gutman AB, Gutman EB.** An " Acid " Phosphatase Occurring in the Serum of Patients with Metastasizing Carcinoma of the Prostate Gland. *J Clin Invest* 1938;17:473-478.
16. **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
17. **Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, Postnikova ZA, Irlin IS.** Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1963;1:174-180.
18. **Gold P, Freedman SO.** Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439-462.
19. **Berson SA, Yalow RS.** Isotopic tracers in the study of diabetes. *Adv Biol Med Phys* 1958;6:349-430.
20. **Köhler G, Milstein C.** Continuous culture of fused cells secreting antitumor antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-497.
21. **Huebner RJ, Todaro GJ.** Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1969;64:1087-1094.
22. **Yunis JJ.** Specific fine chromosomal defects in cancer: an overview. *Hum Pathol* 1981;12:503-515.
23. **Campuzano-Maya G.** Marcadores tumorales. Conceptos generales y aplicación clínica. *Laboratorio Al Día* 1995;5:143-160.
24. **Schrohl AS, Holten-Andersen M, Sweep F, Schmitt M, Harbeck N, Foekens J, et al.** Tumor markers: from laboratory to clinical utility. *Mol Cell Proteomics* 2003;2:378-387.
25. **Zeidman I.** The fate of circulating tumor cells. I. Passage of cells through capillaries. *Cancer Res* 1961;21:38-39.
26. **Keung YK, Beaty M, Powell BL, Molnar I, Buss D, Pettenati M.** Philadelphia chromosome positive myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia-retrospective study and review of literature. *Leuk Res* 2004;28:579-586.
27. **Zaccaria A, Testoni N, Valenti AM, Luatti S, Tonelli M, Marzocchi G, et al.** Chromosome abnormalities additional to the Philadelphia chromosome at the diagnosis of chronic myelogenous leukemia: pathogenetic and prognostic implications. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;199:76-80.
28. **Stock W.** Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive

- acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2010;51:188-198.
29. **Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L.** European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol* 2008;19:614-622.
30. **Roulston JE, Leonard RCF.** *Serological tumor markers: an introduction*. Singapore: Longman Singapore Publishers Ltd, 1993.
31. **Jain S, Bhojwani AG, Mellon JK.** Improving the utility of prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer: the use of PSA derivatives and novel markers. *Postgrad Med J* 2002;78:646-650.
32. **Bombardieri E, Massaron S, Martinetti A, Seregini E.** Cost-effectiveness of tumor marker detection in cancer patients. *Int J Biol Markers* 1997;12:47-48.
33. **Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al.** European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol* 2010;21:448-458.
34. **Roulston JE.** Limitations of tumour markers in screening. *Br J Surg* 1990;77:961-962.
35. **Dreyfuss JH.** Fecal occult blood testing has great potential as a screening tool for colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2010;60:275-276.
36. **Duffy MJ, van Rossum LGM, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al.** Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011;3-11.
37. **Lim YK, Kam MH, Eu KW.** Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go? *Singapore Med J* 2009;50:862-865.
38. **Mandel JS.** Screening of patients at average risk for colon cancer. *Med Clin North Am* 2005;89:43-59, vii.
39. **Agrawal J, Syngal S.** Colon cancer screening strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:59-63.
40. **Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Boland CR, et al.** Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1766-1774.
41. **Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW.** Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010;60:99-119.
42. **Choconta-Piraquive IA, Alvis-Guzman N, De la Hoz-Restrepo F.** How protective is cervical cancer screening against cervical cancer mortality in developing countries? The Colombian case. *BMC Health Serv Res* 2010;10:270.
43. **Shi JF, Belinson JL, Zhao FH, Pretorius RG, Li J, Ma JF, et al.** Human papillomavirus testing for cervical cancer screening: results from a 6-year prospective study in rural China. *Am J Epidemiol* 2009;170:708-716.
44. **Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al.** A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010;10:111.
45. **Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al.** Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492-501.
46. **Wong AK, Chan RC, Nichols WS, Bose S.** Human papillomavirus (HPV) in atypical squamous cervical cytology: the Invader HPV test as a new screening assay. *J Clin Microbiol* 2008;46:869-875.
47. **Harrison JD, Stanley J, Morris DL.** CEA and CA 19.9 in gastric juice and serum: an aid in the diagnosis of gastric carcinoma? *Eur J Surg Oncol* 1989;15:253-257.
48. **Chung HW, Kim JW, Lee JH, Song SY, Chung JB, Kwon OH, et al.** Comparison of the validity of three biomarkers for gastric cancer screening: carcinoembryonic antigen, pepsinogens, and high sensitive C-reactive protein. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:19-26.
49. **Wiwanitkit V.** *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: an economical analysis for a tropical developing country. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:571-572.
50. **Nomura A, Stemmermann GN.** *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:294-303.
51. **Nobuta A, Asaka M, Sugiyama T, Kato M, Hige S, Takeda H, et al.** *Helicobacter pylori* infection in two areas in Japan with different risks for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 1:1-6.
52. **Ferreccio C, Rollan A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al.** Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:662-667.

53. **Kato M, Asaka M.** Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:828-837.
54. **Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al.** *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
55. **Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, Blackhouse G, Bowen JM, Tarride JE, et al.** Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing *Helicobacter pylori* screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada. *J Am Coll Radiol* 2009;6:317-323.
56. **Campuzano-Maya G.** Prueba de aliento con <sup>13</sup>C-urea en el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. *Anales de la Academia de Medicina de Medellín* 1999;12:25-37.
57. **Campuzano-Maya G.** Diagnóstico no-invasivo de *Helicobacter pylori*: ¿serología, prueba de aliento con <sup>13</sup>C-urea o antígenos de *Helicobacter pylori* en materia fecal? . *Medicina & Laboratorio* 2007;13:211-232.
58. **Campuzano-Maya G.** An optimized <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *H pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:5454-5464.
59. **Snyder CF, Frick KD, Kantsiper ME, Peairs KS, Herbert RJ, Blackford AL, et al.** Prevention, screening, and surveillance care for breast cancer survivors compared with controls: changes from 1998 to 2002. *J Clin Oncol* 2009;27:1054-1061.
60. **Schmutzler RK, Engel C, Schreer I.** Screening in Women at Elevated Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010.
61. **Renshaw C, Jack RH, Dixon S, Moller H, Davies EA.** Estimating attendance for breast cancer screening in ethnic groups in London. *BMC Public Health* 2010;10:157.
62. **Petitti DB, Calonge N, LeFevre ML, Melnyk BM, Wilt TJ, Schwartz JS.** Breast cancer screening: from science to recommendation. *Radio-logy* 2010;256:8-14.
63. **Weigel S, Batzler WU, Decker T, Hense HW, Heindel W.** First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening. *Rofo* 2009;181:1144-1150.
64. **Szabo CI, King MC.** Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997;60:1013-1020.
65. **Jara L, Ampuero S, Santibanez E, Seccia L, Rodriguez J, Bustamante M, et al.** BRCA1 and BRCA2 mutations in a South American population. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;166:36-45.
66. **Fackenthal JD, Olopade OI.** Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007;7:937-948.
67. **Torres D, Rashid MU, Gil F, Umana A, Ramelli G, Robledo JF, et al.** High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:225-232.
68. **Torres d, Umaña A, Robledo JF, Caicedo JJ, Quintero E, Orozco A, et al.** Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia. *Univ Med Bogotá* 2009;50:297-301.
69. **Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Je-yerajah A, Weidemann P, et al.** Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355-1358.
70. **Bell R, Petticrew M, Sheldon T.** The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1136-1147.
71. **Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al.** Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-1210.
72. **Hakama M, Stenman UH, Knekt P, Jarvisalo J, Hakulinen T, Maatela J, et al.** CA 125 as a screening test for ovarian cancer. *J Med Screen* 1996;3:40-42.
73. **Rosenthal AN, Jacobs IJ.** The role of CA 125 in screening for ovarian cancer. *Int J Biol Markers* 1998;13:216-220.
74. **Roupa Z, Faros E, Raftopoulos V, Tzavelas G, Kotrotsiou E, Sotiropoulou P, et al.** Serum CA 125 combined with transvaginal ultrasonography for ovarian cancer screening. *In Vivo* 2004;18:831-836.
75. **Jacobs IJ, Oram DH, Bast RC, Jr.** Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol* 1992;80:396-399.
76. **De Koning HJ, Schroder FH.** PSA screening for prostate cancer: the current controversy. *Ann Oncol* 1998;9:1293-1296.
77. **Hernandez J, Thompson IM.** Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004;101:894-904.

78. Hara N, Kitamura Y, Saito T, Komatsubara S. Total and free prostate-specific antigen indexes in prostate cancer screening: value and limitation for Japanese populations. *Asian J Androl* 2006;8:429-434.
79. McDowell ME, Occhipinti S, Gardiner RA, Baade PD, Steginga SK. A review of prostate-specific antigen screening prevalence and risk perceptions for first-degree relatives of men with prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18:545-555.
80. Pienta KJ. Critical appraisal of prostate-specific antigen in prostate cancer screening: 20 years later. *Urology* 2009;73:S11-20.
81. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1325-1329.
82. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v129-133.
83. Wever EM, Draisma G, Heijnsdijk EA, Roobol MJ, Boer R, Otto SJ, et al. Prostate-specific antigen screening in the United States vs in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:352-355.
84. van Leeuwen PJ, van Vugt HA, Bangma CH. The implementation of screening for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:218-227.
85. Strobe SA, Andriole GL. Prostate cancer screening: current status and future perspectives. *Nat Rev Urol* 2010;7:487-493.
86. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98.
87. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer* 2009;115:3879-3886.
88. Ploussard G, de la Taille A. Urine biomarkers in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:101-109.
89. Strom BL, Maislin G, West SL, Atkinson B, Herlyn M, Saul S, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer* 1990;45:821-824.
90. Regan LS. Screening for hepatocellular carcinoma in high-risk individuals. A clinical review. *Arch Intern Med* 1989;149:1741-1744.
91. Tseng PL, Wang JH, Tung HD, Hung CH, Kee KM, Chen CH, et al. Optimal treatment increased survival of hepatocellular carcinoma patients detected with community-based screening. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1426-1434.
92. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S108-112.
93. Wiwanitkit V. Alpha fetoprotein for screening for hepatocellular cancer in populations with viral hepatitis B: an appraisal of Thai reports. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:535-536.
94. Tai WC, Hu TH, Wang JH, Hung CH, Lu SN, Changchien CS, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc* 2009;108:210-218.
95. Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2010.
96. Cho LY, Yang JJ, Ko KP, Park B, Shin A, Lim MK, et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011;128:176-184.
97. Ko C, Siddaiah N, Berger J, Gish R, Brandhagen D, Sterling RK, et al. Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int* 2007;27:1394-1401.
98. Woods WG, Tuchman M, Robison LL, Bernstein M, Leclerc JM, Brisson LC, et al. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 1996;348:1682-1687.
99. Campuzano-Maya G. *Helicobacter pylori* y los linfomas MALT del estómago. *Medicina & Laboratorio* 2006;12:111-142.
100. Suzuki H, Saito Y, Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: Updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis. *Gut Liver* 2009;3:81-87.
101. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009;20:1086-1093.
102. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Gunther A, Liu H, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter*

- pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
103. **Luminari S, Cesaretti M, Marcheselli L, Rashid I, Madrigali S, Maiorana A, et al.** Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-*Helicobacter pylori* interventions: results from a population-based study on extra-nodal marginal zone lymphomas. *Ann Oncol* 2010;21:855-859.
  104. **Milano AE.** Prostate cancer and life insurance. *J Insur Med* 2000;32:96-108.
  105. **Fedewa SA, Etzioni R, Flanders WD, Jemal A, Ward EM.** Association of insurance and race/ethnicity with disease severity among men diagnosed with prostate cancer, National Cancer Database 2004-2006. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2437-2444.
  106. **Stout RL, Fulks M, Dolan VF, Magee ME, Suarez L.** Increased mortality associated with elevated carcinoembryonic antigen in insurance applicants. *J Insur Med* 2007;39:251-258.
  107. **Ho CH, Lin WC, Pu YS, Yu HJ, Huang CY.** Primary mucinous adenocarcinoma of renal pelvis with carcinoembryonic antigen production. *Urology* 2008;71:984 e987-988.
  108. **Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C.** Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1063-1068.
  109. **Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM.** Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55-59.
  110. **Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG.** Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 1998;228:59-63.
  111. **Albanopoulos K, Armakolas A, Konstadoulakis MM, Leandros E, Tsiompanou E, Katsaragakis S, et al.** Prognostic significance of circulating antibodies against carcinoembryonic antigen (anti-CEA) in patients with colon cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1056-1061.
  112. **Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, Naghi JJ, Arnell TD, Kumar RR, et al.** Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg* 2003;138:962-966.
  113. **Quentmeier A, Moller P, Schwarz V, Abel U, Schlag P.** Carcinoembryonic antigen, CA 19-9, and CA 125 in normal and carcinomatous human colorectal tissue. *Cancer* 1987;60:2261-2266.
  114. **Safi F, Bittner R, Roscher R, Kubel R, Beger HG.** The value of CA 19-9 in gastric and colorectal carcinoma. *Cancer Invest* 1987;5:401-407.
  115. **Chester SJ, Maimonis P, Vanzuiden P, Finkleshtein M, Bookout J, Vezeridis MP.** A new radioimmunoassay detecting early stages of colon cancer: a comparison with CEA, AFP, and Ca 19-9. *Dis Markers* 1991;9:265-271.
  116. **von Kleist S, Hesse Y, Kananeeh H.** Comparative evaluation of four tumor markers, CA 242, CA 19/9, TPA and CEA in carcinomas of the colon. *Anticancer Res* 1996;16:2325-2331.
  117. **Chen SW, Liang JA, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Yang SN, et al.** Clinical implications of elevated pretreatment carcinoembryonic antigen in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Tumour Biol* 2008;29:255-261.
  118. **Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JL, Berman M.** Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997;90:441-447.
  119. **Jhang H, Chuang L, Visintainer P, Ramaswamy G.** CA 125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1195-1197.
  120. **Park SH, Ku KB, Chung HY, Yu W.** Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat* 2008;40:16-21.
  121. **Omar YT, al-Naqeeb N, el Nas SA, Awwad AH, Foudeh MO, Safadi NB, et al.** Serum levels of CA 125 in patients with gastrointestinal cancers. *Tumour Biol* 1989;10:316-323.
  122. **Rosen AC, Klein M, Rosen HR, Graf AH, Lahousen M, Reiner A, et al.** Preoperative and postoperative CA-125 serum levels in primary fallopian tube carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 1994;255:65-68.
  123. **Steward AM, Nixon D, Zamcheck N, Aisenberg A.** Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients: serum levels and disease progress. *Cancer* 1974;33:1246-1252.
  124. **Pathak KA, Khanna R, Khanna HD, Khanna S, Gupta S, Khanna NN.** Carcinoembryonic antigen: an invaluable marker for advanced breast cancer. *J Postgrad Med* 1996;42:68-71.
  125. **Sundblad AS, Pellicer EM, Ricci L.** Carcinoembryonic antigen expression in stages I and II breast cancer: its relationship with clinicopathologic factors. *Hum Pathol* 1996;27:297-301.
  126. **Colomer R, Ruibal A, Salvador L.** Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma.

ma correlate with the extent of metastatic disease. *Cancer* 1989;64:1674-1681.

127. **Pectasides D, Pavlidis N, Gogou L, Antoniou F, Nicolaides C, Tsikalakis D.** Clinical value of CA 15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen, tumor polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen in monitoring early breast cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1996;19:459-464.
128. **Duffy MJ.** CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Ann Clin Biochem* 1999;36 ( Pt 5):579-586.
129. **Seker D, Kaya O, Adabag A, Necipoglu G, Baran I.** Role of preoperative plasma CA 15-3 and carcinoembryonic antigen levels in determining histopathologic conventional prognostic factors for breast cancer. *World J Surg* 2003;27:519-521.
130. **Kurebayashi J, Yamamoto Y, Tanaka K, Kohno N, Kurosumi M, Moriya T, et al.** Significance of serum carcinoembryonic antigen and CA 15-3 in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: a large-scale retrospective study. *Breast Cancer* 2003;10:38-44.
131. **Nakamura T, Kimura T, Umehara Y, Suzuki K, Okamoto K, Okumura T, et al.** Periodic measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 15-3 levels as postoperative surveillance after breast cancer surgery. *Surg Today* 2005;35:19-21.
132. **Chourin S, Georgescu D, Gray C, Guillemet C, Loeb A, Veyret C, et al.** Value of CA 15-3 determination in the initial management of breast cancer patients. *Ann Oncol* 2009;20:962-964.
133. **Kataja V, Castiglione M.** Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:10-14.
134. **Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, et al.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1060-1096.
135. **Molina R, Auge JM, Farrus B, Zanon G, Pahisa J, Munoz M, et al.** Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15.3 (CA 15.3) in patients with primary locoregional breast cancer. *Clin Chem* 2010;56:1148-1157.
136. **Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M.** Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v9-14.
137. **Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M.** Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v15-19.
138. **Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Farrus B, Munoz M, et al.** C-erbB-2, CEA and CA 15.3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast cancer patients. *Anticancer Res* 1999;19:2551-2555.
139. **Ali SM, Leitzel K, Chinchilli VM, Engle L, Demers L, Harvey HA, et al.** Relationship of serum HER-2/neu and serum CA 15-3 in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem* 2002;48:1314-1320.
140. **Molina R, Auge JM, Escudero JM, Filella X, Zanon G, Pahisa J, et al.** Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. *Tumour Biol* 2010;31:171-180.
141. **Leonard GD, Low JA, Berman AW, Swain SM.** CA 125 elevation in breast cancer: a case report and review of the literature. *Breast J* 2004;10:146-149.
142. **Baskic D, Ristic P, Matic S, Bankovic D, Popovic S, Arsenijevic N.** Clinical evaluation of the simultaneous determination of CA 15-3, CA 125 and sHER2 in breast cancer. *Biomarkers* 2007;12:657-667.
143. **Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC.** Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:99-105.
144. **Bast RC, Jr.** CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer* 2010;116:2850-2853.
145. **Hill R, Daunter B, Khoo SK, Mackay EV.** Nature of carcinoembryonic antigen purified from malignant ascitic fluid of serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Mol Immunol* 1981;18:647-653.
146. **Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P.** Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21:215-245.
147. **Moore TL, Kupchik HZ, Marcon N, Zamcheck N.** Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Am J Dig Dis* 1971;16:1-7.
148. **Shah KJ, Malleo G, Low J, Skordilis K, Makin AJ, Siriwardena AK.** Duodenal duplication cyst with profound elevation of intracystic carbohydrate antigen (CA 19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA): a rare but important differential in the diagnosis of cystic tumours of the pancreas. *JOP* 2006;7:200-204.

149. Rubin D, Warshaw AL, Southern JF, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA 15.3 protein in the cyst contents distinguishes benign from malignant pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Surgery* 1994;115:52-55.
150. Tempero M, Takasaki H, Uchida E, Takiyama Y, Colcher D, Metzgar RS, et al. Co-expression of CA 19-9, DU-PAN-2, CA 125, and TAG-72 in pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13 Suppl 1:89-95.
151. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, McLean A, Podolsky DK. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1989;110:704-709.
152. Paris F, Kerschen A, Jaeck D. Antigen CA 19-9 and mucinous cystadenoma of the pancreas. *Br J Surg* 1990;77:1250-1251.
153. Atkins CD. CA 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2572-2573; author reply 2573.
154. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993;269:57-60.
155. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270:948-954.
156. Buccheri G, Ferrigno D. Identifying patients at risk of early postoperative recurrence of lung cancer: a new use of the old CEA test. *Ann Thorac Surg* 2003;75:973-980.
157. Kawachi R, Nakazato Y, Takei H, Koshi-ishi Y, Goya T. Clinical significance of preoperative carcinoembryonic antigen level for clinical stage I non-small cell lung cancer: can preoperative carcinoembryonic antigen level predict pathological stage? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:199-202.
158. Wang CY, Huang MS, Huang MH, Lee HC, Hsu HS. Persistently High Serum Carcinoembryonic Antigen Levels after Surgery Indicate Poor Prognosis in Patients with Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Surg Res* 2010.
159. Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol* 2003;24:209-218.
160. Sadoff L. The usefulness of carcinoembryonic antigen testing in the overall management of patients with non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21:284-286.
161. Hotta K, Segawa Y, Takigawa N, Kishino D, Saeki H, Nakata M, et al. Evaluation of the relationship between serum carcinoembryonic antigen level and treatment outcome in surgically resected clinical-stage I patients with non-small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000;20:2177-2180.
162. Yoshimasu T, Kokawa Y, Oura S, Hirai I, Sasaki R, Tanino H, et al. Time course of carcinoembryonic antigen after resection of lung cancer: a predictor of recurrence. *Cancer Sci* 2003;94:741-744.
163. Nonaka M, Kataoka D, Yamamoto S, Bito A, Matsuoka J, Kawada T, et al. Pre- and post-operative serum carcinoembryonic antigen in primary lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:281-284.
164. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease. *Ann Thorac Surg* 2004;78:216-221.
165. Sakao Y, Tomimitsu S, Takeda Y, Natsuaki M, Itoh T. Carcinoembryonic antigen as a predictive factor for postoperative tumor relapse in early-stage lung adenocarcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:520-522.
166. Sawabata N, Maeda H, Yokota S, Takeda S, Koma M, Tokunaga T, et al. Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with pathologic stage IA nonsmall cell lung carcinoma: subnormal levels as an indicator of favorable prognosis. *Cancer* 2004;101:803-809.
167. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:76-80.
168. Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer. *Chest* 2005;128:2298-2303.
169. Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Prognostic determinants for lung cancer patients with preoperative high serum carcinoembryonic antigen levels. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:300-304.
170. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Carcinoembryonic antigen level in serum and pleural lavage fluid in non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:350-353.

171. Kouba EJ, Lentz A, Wallen EM, Pruthi RS. Clinical use of serum CA-125 levels in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 2009;27:486-490.
172. Babjuk M, Soukup V, Pesl M, Kostirova M, Drncova E, Smolova H, et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTapT1 bladder urothelial carcinoma. *Urology* 2008;71:718-722.
173. Raitanen MP. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies. *World J Urol* 2008;26:45-50.
174. Abd El Gawad IA, Moussa HS, Nasr MI, El Gemae EH, Masooud AM, Ibrahim IK, et al. Comparative study of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of bladder cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2005;17:193-202.
175. Chaube A, Tewari M, Singh U, Shukla HS. CA 125: a potential tumor marker for gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:665-669.
176. Shukla VK, Gurubachan, Sharma D, Dixit VK, Usha. Diagnostic value of serum CA242, CA 19-9, CA 15-3 and CA 125 in patients with carcinoma of the gallbladder. *Trop Gastroenterol* 2006;27:160-165.
177. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:534-542.
178. Coskun A, Kiran G, Ozdemir O. CA 19-9 can be a useful tumor marker in ovarian dermoid cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008;35:137-139.
179. Renaud MC, Plante M, Roy M. Ovarian thecoma associated with a large quantity of ascites and elevated serum CA 125 and CA 15-3. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:963-965.
180. Acin P, Besses C, Centelles M, Machengs I, Sans-Sabrafen J. Elevated serum CA 125 tumor marker in chronic lymphocytic leukemia with mesothelial involvement. *Am J Hematol* 1996;53:281.
181. Bairey O, Shaklai M. Serum CA 125 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lab Haematol* 2005;27:57-60.
182. Dilek I, Ayakta H, Demir C, Meral C, Ozturk M. CA 125 levels in patients with non-Hodgkin lymphoma and other hematologic malignancies. *Clin Lab Haematol* 2005;27:51-55.
183. Russo F, Lastoria S, Svanera G, Capobianco G, de Chiara A, Francia R, et al. Long-term follow-up study on the role of serum CA-125 as a prognostic factor in 221 newly diagnosed patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:723-730.
184. Jacobs IJ, Rivera H, Oram DH, Bast RC, Jr. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3 and TAG 72.3. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1120-1124.
185. Schutter EM, Kenemans P, Sohn C, Kristen P, Crombach G, Westermann R, et al. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer* 1994;74:1398-1406.
186. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:1413-1416.
187. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:679-691.
188. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180.
189. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-253.
190. Von Eyben FE. Laboratory markers and germ cell tumors. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:377-427.
191. Gori S, Porrozzio S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U, Marangolo M. Germ cell tumours of the testis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:141-164.
192. Briasoulis E, Tolis C, Bergh J, Pavlidis N. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:i75-76.
193. NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.1.2005, Occult Primary. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/occult.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf) Accessed 19 Sep, 2010.
194. Schutter EM, Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P, Verheijen RH. The differential diagnostic potential of a panel of tumor markers (CA 125, CA 15-3, and CA 72-4 antigens) in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:385-392.
195. Sari R, Yildirim B, Sevinc A, Bahceci F, Hilmioğlu F. The importance of serum and ascites fluid

- alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, CA 19-9, and CA 15-3 levels in differential diagnosis of ascites etiology. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1616-1621.
196. **Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Perez B, Rodriguez-Panadero F.** 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;126:1757-1763.
  197. **Asher V, Hammond R, Duncan TJ.** Pelvic mass associated with raised CA 125 for benign condition: a case report. *World J Surg Oncol* 2010;8:28.
  198. **Einhorn N, Knapp RC, Bast RC, Zurawski VR, Jr.** CA 125 assay used in conjunction with CA 15-3 and TAG-72 assays for discrimination between malignant and non-malignant diseases of the ovary. *Acta Oncol* 1989;28:655-657.
  199. **Bassi C, Salvia R, Gumbs AA, Butturini G, Falconi M, Pederzoli P.** The value of standard serum tumor markers in differentiating mucinous from serous cystic tumors of the pancreas: CEA, Ca 19-9, Ca 125, Ca 15-3. *Langenbecks Arch Surg* 2002;387:281-285.
  200. **Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, Krzyzanowski M, Ciechajnski A, Madro P.** Elevated tumor marker CA 19-9 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2004;59:213-218.
  201. **Fernandez-del Castillo C, Alsasser G, Targarona J, Brugge WR, Warshaw AL.** Serum CA 19-9 in the management of cystic lesions of the pancreas. *Pancreas* 2006;32:220.
  202. **Duraker N, Hot S, Polat Y, Hobek A, Gencler N, Urhan N.** CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol* 2007;95:142-147.
  203. **Bedi MM, Gandhi MD, Jacob G, Lekha V, Venugopal A, Ramesh H.** CA 19-9 to differentiate benign and malignant masses in chronic pancreatitis: is there any benefit? *Indian J Gastroenterol* 2009;28:24-27.
  204. **Molina R, Agusti C, Mane JM, Filella X, Jo J, Joseph J, 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.
  205. **Yenisey C, Yenice S, Guner G, Guner S.** Quantitation of MCA, CA 19.9, CA 125 and TSA levels in lung cancer. *Biochem Soc Trans* 1995;23:530S.
  206. **Bekci TT, Senol T, Maden E.** The efficacy of serum carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in determining the malignancy of solitary pulmonary nodules. *J Int Med Res* 2009;37:438-445.
  207. **Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al.** Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-399; discussion 398-389.
  208. **Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O.** A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-226.
  209. **Partin AW, Brawer MK, Subong EN, Kelley CA, Cox JL, Bruzek DJ, et al.** Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1:197-203.
  210. **Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al.** Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 1999;54:220-224.
  211. **Beatty JD, Romero C, Brown PW, Lawrence W, Jr., Terz JJ.** Clinical value of carcinoembryonic antigen: diagnosis, prognosis, and follow-up of patients with cancer. *Arch Surg* 1979;114:563-567.
  212. **Sener SF, Imperato JP, Chmiel J, Fremgen A, Sylvester J.** The use of cancer registry data to study preoperative carcinoembryonic antigen level as an indicator of survival in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 1989;39:50-57.
  213. **Huh JW, Oh BR, Kim HR, Kim YJ.** Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:396-400.
  214. **Gobbi PG, Valentino F, Berardi E, Tronconi C, Brugnattelli S, Luinetti O, et al.** New insights into the role of age and carcinoembryonic antigen in the prognosis of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008;98:328-334.
  215. **Moreno Garcia V, Cejas P, Blanco Codesido M, Feliu Batlle J, de Castro Carpeno J, Beldaniesta C, et al.** Prognostic value of carcinoembryonic antigen level in rectal cancer treated

- with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:741-748.
216. **Nazato DM, Matos LL, Waisberg DR, Souza JR, Martins LC, Waisberg J.** Prognostic value of carcinoembryonic antigen distribution in tumor tissue of colorectal carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2009;46:26-31.
217. **Park JW, Lim SB, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, et al.** Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:810-817.
218. **Duffy MJ.** Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2010;47:624-630.
219. **Herszenyi L, Farinati F, Cardin R, Istvan G, Molnar LD, Hritz I, et al.** Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2008;8:194.
220. **Yachida S, Fukushima N, Nakanishi Y, Akasu T, Kitamura H, Sakamoto M, et al.** Alpha-fetoprotein-producing carcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2003;46:826-831.
221. **Fujimoto S, Ohyama Y, Shrestha RD, Ohta M, Kokubun M, Koike S, et al.** The presence of an aberrant type of human chorionic gonadotropin in patients with gastric or colorectal cancer. *Jpn J Surg* 1987;17:382-387.
222. **Lorenzi M, Lorenzi B, Vernillo R.** Serum ferritin in colorectal cancer patients and its prognostic evaluation. *Int J Biol Markers* 2006;21:235-241.
223. **Speleman L, Kerrebijn JD, Look MP, Meeuwis CA, Foekens JA, Berns EM.** Prognostic value of plasminogen activator inhibitor-1 in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29:341-350.
224. **Duraker N, Celik AN.** The prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 in patients with resectable gastric carcinoma: comparison with CEA. *J Surg Oncol* 2001;76:266-271.
225. **Dilege E, Mihmanli M, Demir U, Ozer K, Bostanci O, Kaya C, et al.** Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in resectable gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2010;57:674-677.
226. **Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu Y, Long Z, et al.** Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010;102:249-255.
227. **Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al.** Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1284-1291.
228. **Duffy MJ.** Estrogen receptors: role in breast cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006;43:325-347.
229. **Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al.** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907-922.
230. **Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al.** The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8:307-325.
231. **Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, et al.** National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.
232. **Duffy MJ, Shering S, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N.** CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:330-333.
233. **McLaughlin R, McGrath J, Grimes H, Given HF.** The prognostic value of the tumor marker CA 15-3 at initial diagnosis of patients with breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:340-342.
234. **Martin A, Corte MD, Alvarez AM, Rodriguez JC, Andicoechea A, Bongera M, et al.** Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *Anticancer Res* 2006;26:3965-3971.
235. **Canizares F, Sola J, Perez M, Tovar I, De Las Heras M, Salinas J, et al.** Preoperative values of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis. *Tumour Biol* 2001;22:273-281.
236. **Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny GE, Schmitt UM, et al.** Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1217-1222.
237. **Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevelde U, Altorjai G, et al.** Prognostic value of monitoring tumour markers CA 15-3 and CEA during fulvestrant treatment. *BMC Cancer* 2006;6:81.

238. **Tampellini M, Berruti A, Bitossi R, Gorzegno G, Alabiso I, Bottini A, et al.** Prognostic significance of changes in CA 15-3 serum levels during chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:241-248.
239. **Vrdoljak DV, Knezevic F, Ramljak V.** The relation between tumor marker Ca 15-3 and metastases in interpectoral lymph nodes in breast cancer patients. *Saudi Med J* 2006;27:460-462.
240. **Uehara M, Kinoshita T, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Iwamoto E, Fukutomi T.** Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13:447-451.
241. **Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Cramer C, Pahl H, et al.** Prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:2903-2906.
242. **Fehm T, Jager W, Kramer S, Sohn C, Solomayer E, Wallwiener D, et al.** Prognostic significance of serum HER2 and CA 15-3 at the time of diagnosis of metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2004;24:1987-1992.
243. **Kuida CA, Braunstein GD, Shintaku P, Said JW.** Human chorionic gonadotropin expression in lung, breast, and renal carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:282-285.
244. **Yu H, Levesque MA, Clark GM, Diamandis EP.** Prognostic value of prostate-specific antigen for women with breast cancer: a large United States cohort study. *Clin Cancer Res* 1998;4:1489-1497.
245. **Black MH, Gai M, Ponzone R, Sismondi P, Yu H, Diamandis EP.** Serum total and free prostate-specific antigen for breast cancer diagnosis in women. *Clin Cancer Res* 2000;6:467-473.
246. **Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ.** Immuno-reactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994;27:75-79.
247. **Duffy MJ.** Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem* 2002;48:1194-1197.
248. **Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al.** Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:116-128.
249. **Stephens RW, Brunner N, Janicke F, Schmitt M.** The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:99-111.
250. **Mogensen O.** Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;44:207-212.
251. **Fayers PM, Rustin G, Wood R, Nelstrop A, Leonard RC, Wilkinson P, et al.** The prognostic value of serum CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the Medical Research Council Working Party on Gynaecological Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:285-292.
252. **Board RE, Bruijns CT, Pronk AE, Ryder WD, Wilkinson PM, Welch R, et al.** Stage- and CA125-related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:18-24.
253. **Riedinger JM, Bonnetain F, Basuyau JP, Eche N, Larbre H, Dalifard I, et al.** Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumour outcome. *Ann Oncol* 2007;18:881-885.
254. **Zorn KK, Tian C, McGuire WP, Hoskins WJ, Markman M, Muggia FM, et al.** The prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2009;115:1028-1035.
255. **Kolwijck E, Span PN, Thomas CM, Bulten J, Sweep FC, Massuger LF.** Prognostic value of CA 125 in ovarian cyst fluid of patients with epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2010;23:579-584.
256. **Katz A, Hanlon A, Lanciano R, Hoffman J, Coia L.** Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with carcinoma of the pancreas treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:393-396.
257. **Ziske C, Schlie C, Gorschluter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, et al.** Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer* 2003;89:1413-1417.
258. **Rudnicki J, Agrawal AK, Grzebieniak Z, Zukrowski P, Zysko D, Jelen M, et al.** Prognostic value of CA 19-9 level in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2010;48:249-261.
259. **Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT.** A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
260. **Diblasio CJ, Kattan MW.** Use of nomograms to predict the risk of disease recurrence after defi-

- native local therapy for prostate cancer. *Urology* 2003;62 Suppl 1:9-18.
261. **Pannek J, Partin AW.** The role of PSA and percent free PSA for staging and prognosis prediction in clinically localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1998;16:100-105.
262. **Sheaff MT, Martin JE, Badenoch DF, Baitun SI.** beta hCG as a prognostic marker in adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Pathol* 1996;49:329-332.
263. **Grande M, Carlstrom K, Rozell BL, Stege R, Pousette A.** Prognostic value of serial tissue prostate-specific antigen measurements during different hormonal treatments in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:1790-1795.
264. **Huang SP, Huang LC, Ting WC, Chen LM, Chang TY, Lu TL, et al.** Prognostic significance of prostate cancer susceptibility variants on prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:3068-3074.
265. **Ide H, Nakashima J, Kono H, Kikuchi E, Nagata H, Miyajima A, et al.** Prognostic stratification in patients who received hormonal therapy for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:177-180.
266. **Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R, Gries P, Kreisman H, et al.** Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest* 1995;108:163-169.
267. **Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, Barlesi F, Buccheri G, et al.** CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097-2105.
268. **Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T.** Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2010;30:3099-3102.
269. **Niklinski J, Furman M, Laudanski J, Kozlowski M.** Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1992;1:401-406.
270. **Szturmowicz M, Slodkowska J, Zych J, Rudzinski P, Sakowicz A, Rowinska-Zakrzewska E.** Frequency and clinical significance of beta-subunit human chorionic gonadotropin expression in non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biol* 1999;20:99-104.
271. **Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, Mori M, Kamakura T, Minagawa S, et al.** Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1995;52:483-486.
272. **Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, Diez-Alonso M.** Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol* 2001;22:318-322.
273. **Nakajima K, Ochiai T, Suzuki T, Shimada H, Hayashi H, Yasumoto A, et al.** Impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and alpha fetoprotein levels in gastric cancer patients. *Tumour Biol* 1998;19:464-469.
274. **Ucar E, Semerci E, Ustun H, Yetim T, Huzmeli C, Gullu M.** Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Adv Ther* 2008;25:1075-1084.
275. **Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF.** Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-6084.
276. **Seki K, Matsui H, Sekiya S.** Advances in the clinical laboratory detection of gestational trophoblastic disease. *Clin Chim Acta* 2004;349:1-13.
277. **Qin LX, Tang ZY.** The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:193-199.
278. **Chan SL, Chan AT, Yeo W.** Role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: prognostication, treatment monitoring or both? *Future Oncol* 2009;5:889-899.
279. **Carr BI, Pancoska P, Branch RA.** Low alpha-fetoprotein hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1543-1549.
280. **Zhang XF, Qi X, Meng B, Liu C, Yu L, Wang B, et al.** Prognosis evaluation in alpha-fetoprotein negative hepatocellular carcinoma after hepatectomy: comparison of five staging systems. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:718-724.
281. **Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, et al.** Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010;24:521-528.
282. **Hsieh CB, Chen TW, Chu CM, Chu HC, Yu CP, Chung KP.** Is inconsistency of alpha-fetoprotein level a good prognosticator for hepatocellular carcinoma recurrence? *World J Gastroenterol* 2010;16:3049-3055.
283. **Lin CY, Kuo CS, Lu CL, Wu MY, Huang RF.** Elevated serum vitamin B(12) levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients

- with hepatocellular carcinoma. *Nutr Cancer* 2010;62:190-197.
284. Vassilakopoulos TP, Nadali G, Angelopoulou MK, Dimopoulou MN, Siakantaris MP, Kontopidou FN, et al. beta(2)-microglobulin in Hodgkin's lymphoma: prognostic significance in patients treated with ABVD or equivalent regimens. *J BUON* 2005;10:59-69.
  285. Canovas A, Alonso JJ, Barreiro G, Aguirre C. Prognostic factors in follicular lymphoma: the importance of beta-2 microglobulin. *Tumori* 2010;96:117-121.
  286. Rossi D, Fangazio M, De Paoli L, Puma A, Riccomagno P, Pinto V, et al. Beta-2-microglobulin is an independent predictor of progression in asymptomatic multiple myeloma. *Cancer* 2010;116:2188-2200.
  287. Berrebi A, Bassous L, Haran M, Shtalrid M, Shvidel L. The significance of elevated beta 2-microglobulin (b2-m) in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Evidence of in vitro secretion following activation of CLL cells. *Leuk Res* 2010;34:e248-249.
  288. Hann HW, Lange B, Stahlhut MW, McGlynn KA. Prognostic importance of serum transferrin and ferritin in childhood Hodgkin's disease. *Cancer* 1990;66:313-316.
  289. Lange PH, McIntire KR, Waldmann TA, Hakala TR, Fraley EE. Serum alpha fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *N Engl J Med* 1976;295:1237-1240.
  290. De Bruijn HW, Sleijfer DT, Schraffordt Koops H, Suurmeijer AJ, Marrink J, Ockhuizen T. Significance of human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein, and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in the detection of tumor relapse and partial remission in 126 patients with non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1985;55:829-835.
  291. Droz JP, Kramar A, Ghosn M, Piot G, Rey A, Theodore C, et al. Prognostic factors in advanced nonseminomatous testicular cancer. A multivariate logistic regression analysis. *Cancer* 1988;62:564-568.
  292. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
  293. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritzsche H, Jr., Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1456-1466.
  294. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001;6:375-392.
  295. Hayes DF, Ethier S, Lippman ME. New guidelines for reporting of tumor marker studies in breast cancer research and treatment: REMARK. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:237-238.
  296. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:1-15.
  297. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:71-85.
  298. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
  299. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 10:x59-62.
  300. Oussoultzoglou E, Rosso E, Fuchshuber P, Stefanescu V, Diop B, Giraudo G, et al. Perioperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases: a prospective study. *Arch Surg* 2008;143:1150-1158; discussion 1158-1159.
  301. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, Nagano Y, Kunisaki C, Yamagishi S, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3433-3439.
  302. Lin JZ, Zeng ZF, Wu XJ, Wan DS, Chen G, Li LR, et al. Phase II study of pre-operative radiotherapy with capecitabine and oxaliplatin for rectal cancer and carcinoembryonic antigen as a predictor of pathological tumour response. *J Int Med Res* 2010;38:645-654.
  303. Cidon EU, Bustamante R. Gastric Cancer: Tumor Markers as Predictive Factors for Preoperative Staging. *J Gastrointest Cancer* 2010.
  304. Duffy MJ, Duggan C, Keane R, Hill AD, McDermott E, Crown J, et al. High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. *Clin Chem* 2004;50:559-563.

305. **Huang Y, Zimmerman RL, Bibbo M.** Diagnostic value of CA 15-3 antibody in detecting metastatic adenocarcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 2004;26:259-262.
306. **Al-azawi D, Kelly G, Myers E, McDermott EW, Hill AD, Duffy MJ, et al.** CA 15-3 is predictive of response and disease recurrence following treatment in locally advanced breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6:220.
307. **Sutterlin M, Bussen S, Trott S, Caffier H.** Predictive value of CEA and CA 15-3 in the follow up of invasive breast cancer. *Anticancer Res* 1999;19:2567-2570.
308. **Given M, Scott M, Mc Grath JP, Given HF.** The predictive of tumour markers CA 15-3, TPS and CEA in breast cancer recurrence. *Breast* 2000;9:277-280.
309. **Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, Mouridsen H, Dombrowsky P.** Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA and TPA. *Eur J Cancer* 2004;40:481-486.
310. **Laessig D, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, et al.** Importance of CEA and CA 15-3 during disease progression in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 2007;27:1963-1968.
311. **Premkumar VG, Yuvaraj S, Vijayarathy K, Gangadaran SG, Sachdanandam P.** Effect of coenzyme Q10, riboflavin and niacin on serum CEA and CA 15-3 levels in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy. *Biol Pharm Bull* 2007;30:367-370.
312. **Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Lee KS.** Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol* 2008;19:675-681.
313. **Kim MJ, Park BW, Lim JB, Kim HS, Kwak JY, Kim SJ, et al.** Axillary lymph node metastasis: CA-15-3 and carcinoembryonic antigen concentrations in fine-needle aspirates for preoperative diagnosis in patients with breast cancer. *Radiology* 2010;254:691-697.
314. **Lumachi F, Basso SM, Bonamini M, Marzano B, Milan E, Waclaw BU, et al.** Relationship between preoperative serum markers CA 15-3 and CEA and relapse of the disease in elderly (>65 years) women with breast cancer. *Anticancer Res* 2010;30:2331-2334.
315. **Yu H, Levesque MA, Clark GM, Diamandis EP.** Enhanced prediction of breast cancer prognosis by evaluating expression of p53 and prostate-specific antigen in combination. *Br J Cancer* 1999;81:490-495.
316. **Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Negri S, Cristofani R, Genazzani AR.** The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:131-136.
317. **Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, Eche N, Larbre H, Basuyau JP, et al.** CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol* 2006;17:1234-1238.
318. **Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Ridge JA, Eisenberg BL.** Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1997;4:551-556.
319. **Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mossner J, Keim V.** Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1013-1016.
320. **Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP.** CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1286-1292.
321. **Berger AC, Garcia M, Jr., Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al.** Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918-5922.
322. **Ulmert D, Serio AM, O'Brien MF, Becker C, Eastham JA, Scardino PT, et al.** Long-term prediction of prostate cancer: prostate-specific antigen (PSA) velocity is predictive but does not improve the predictive accuracy of a single PSA measurement 15 years or more before cancer diagnosis in a large, representative, unscreened population. *J Clin Oncol* 2008;26:835-841.
323. **Halvorsen OJ, Rostad K, Oyan AM, Puntervoll H, Bo TH, Stordrange L, et al.** Increased expression of SIM2-s protein is a novel marker of aggressive prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:892-897.
324. **Chen F, Luo X, Zhang J, Lu Y, Luo R.** Elevated serum levels of TPS and CYFRA 21-1 predict poor prognosis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Med Oncol* 2010;27:950-957.
325. **Wahren B, Edsmyr F.** Carcinoembryonic antigen in serum, urine and cells of patients with bladder carcinoma. *Urol Res* 1978;6:221-224.
326. **Saied GM, El-Metenawy WH, Elwan MS, Des-souki NR.** Urine carcinoembryonic antigen determination in urinary bladder bilharziasis predicts carcinoma in patients with premalignant

- lesions: observation of 43 cases in Egypt. *Tanzan Health Res Bull* 2006;8:122-127.
327. **George B, Datar RH, Wu L, Cai J, Patten N, Beil SJ, et al.** p53 gene and protein status: the role of p53 alterations in predicting outcome in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5352-5358.
  328. **Urushibara M, Kageyama Y, Akashi T, Otsuka Y, Takizawa T, Koike M, et al.** HSP60 may predict good pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:56-61.
  329. **Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H.** Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2029-2034.
  330. **Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al.** Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:450-455.
  331. **Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, Shen YC, Hsu CH, Cheng AL.** Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010.
  332. **Stella-Holowiecka B, Czerw T, Holowiecka-Goral A, Giebel S, Wojnar J, Holowiecki J.** Beta-2-microglobulin level predicts outcome following autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Transplant Proc* 2007;39:2893-2897.
  333. **Martin EW, Jr., Cooperman M, King G, Rinker L, Carey LC, Minton JP.** A retrospective and prospective study of serial CEA determinations in the early detection of recurrent colon cancer. *Am J Surg* 1979;137:167-169.
  334. **Desch CE, Benson AB, 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al.** Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312.
  335. **Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, et al.** 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-1878.
  336. **Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD, et al.** Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:3919-3926.
  337. **Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F.** The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-1825.
  338. **Small EJ, Roach M, 3rd.** Prostate-specific antigen in prostate cancer: a case study in the development of a tumor marker to monitor recurrence and assess response. *Semin Oncol* 2002;29:264-273.
  339. **Tsai MC, Wang JH, Hung CH, Kee KM, Yen YH, Lee CM, et al.** Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:605-612.
  340. **Pauniah SL, Tatti O, Lahdenne P, Lindahl H, Pakarinen M, Rintala R, et al.** Tumor markers AFP, CA 125, and CA 19-9 in the long-term follow-up of sacrococcygeal teratomas in infancy and childhood. *Tumour Biol* 2010;31:261-265.
  341. **Safi F, Kohler I, Rottinger E, Beger H.** The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1991;68:574-582.
  342. **Kokko R, Holli K, Hakama M.** Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002;38:1189-1193.
  343. **Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al.** American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-5312.
  344. **Cardoso F, Castiglione M.** Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:15-18.
  345. **Pectasides D, Mylonakis A, Kostopoulou M, Papadopolou M, Triantafillis D, Varthalitis J, et al.** CEA, CA 19-9, and CA-50 in monitoring gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997;20:348-353.
  346. **Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K, et al.** National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin Chem* 2010;56:e1-48.
  347. **Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F.** Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2010;181:16-19.
  348. **Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, Steinberg SM, Sindelar WF.** Evaluation of the utility

- of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988;6:462-468.
349. **Micke O, Bruns F, Schafer U, Kurowski R, Horst E, Willich N.** CA 19-9 in the therapy monitoring and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy. *Anticancer Res* 2003;23:835-840.
350. **Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C.** An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270:943-947.
351. **Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH.** Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3087-3093.
352. **Yamao T, Kai S, Kazami A, Koizumi K, Handa T, Takemoto N, et al.** Tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:550-555.
353. **Wu SC, Chou FF, Rau KM.** Clinical significance of a serum CA 15-3 surge and the usefulness of CA 15-3 kinetics in monitoring chemotherapy response in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010.
354. **Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P.** Serum tumour marker CA 125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy. *Br J Cancer* 2001;84:1301-1307.
355. **Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K.** CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. *Oncology* 2010;78:1-2.
356. **McIntosh HM, Neal RD, Rose P, Watson E, Wilkinson C, Weller D, et al.** Follow-up care for men with prostate cancer and the role of primary care: a systematic review of international guidelines. *Br J Cancer* 2009;100:1852-1860.
357. **Holdenrieder S, von Pawel J, Dankelmann E, Duell T, Faderl B, Markus A, et al.** Nucleosomes, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1, and CEA in monitoring first-line chemotherapy of small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:7813-7821.
358. **Zidan J, Hussein O, Basher W, Zohar S.** Serum CA125: a tumor marker for monitoring response to treatment and follow-up in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2004;9:417-421.
359. **Allen KR, Degg TJ, Anthoney DA, Fitzroy-Smith D.** Monitoring the treatment of carcinoid disease using blood serotonin and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid: three case examples. *Ann Clin Biochem* 2007;44:300-307.
360. **Sausville EA, Longo DL.** Principles of cancer treatment: surgery, chemotherapy, and biologic therapy. In: *Harrison's principles of internal medicine*, edited by Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. New York: McGraw-Hill, 2005, p. 465-482.
361. **Mach JP, Vienny H, Jaeger P, Haldemann B, Egely R, Pettavel J.** Long-term follow-up of colorectal carcinoma patients by repeated CEA radioimmunoassay. *Cancer* 1978;42:1439-1447.
362. **Al-Shagahin H, Alkotyfan K, Muller HH, Sesterhenn AM, Werner JA.** Cyfra 21-1 as a serum tumor marker for follow-up of patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2009;29:3421-3425.
363. **Alkotyfan K, Wiegand S, Muller HH, Windfuhr JP, Werner JA, Sesterhenn AM.** Cyfra 21-1 as a tumor marker for follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Anticancer Res* 2010;30:2291-2296.
364. **Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP.** Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992;70:493-496.
365. **Mariani L, Miceli R, Michilin S, Gion M.** Serial determination of CEA and CA 15.3 in breast cancer follow-up: an assessment of their diagnostic accuracy for the detection of tumour recurrences. *Biomarkers* 2009;14:130-136.
366. **Younsi N, Montravers F, Philippe C, Seddiki M, Uzan S, Izrael V, et al.** CA 15-3 and bone scintigraphy in the follow-up of breast cancer. *Int J Biol Markers* 1997;12:154-157.
367. **Begic A, Kucukalic-Selimovic E, Obralic N, Duric O, Lacevic N, Begovic S, et al.** Role of bone scintigraphy and tumor marker-Ca 15-3 in detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci* 2005;5:23-26.
368. **Marcus DM, Zinberg N.** Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: results in normal individuals and patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:791-795.
369. **Jacobs A, Jones B, Ricketts C, Bulbrook RD, Wang DY.** Serum ferritin concentration in early breast cancer. *Br J Cancer* 1976;34:286-290.
370. **Prat A, Parera M, Adamo B, Peralta S, Perez-Benavente MA, Garcia A, et al.** Risk of recurrence during follow-up for optimally treated

advanced epithelial ovarian cancer (EOC) with a low-level increase of serum CA-125 levels. *Ann Oncol* 2009;20:294-297.

371. **Pinson P, Joos G, Watripont P, Brusselle G, Pauwels R.** Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer. *Respiration* 1997;64:102-107.
372. **Saller B, Clara R, Spottl G, Siddle K, Mann K.** Testicular cancer secretes intact human choriogonadotropin (hCG) and its free beta-subunit: evidence that hCG (+hCG-beta) assays are the most reliable in diagnosis and follow-up. *Clin Chem* 1990;36:234-239.
373. **Franke WG, Zophel K, Wunderlich GR, Mat R, Kuhne A, Schimming C, et al.** Thyroperoxidase: a tumor marker for post-therapeutic follow-up of differentiated thyroid carcinomas? Results of a time course study. *Cancer Detect Prev* 2000;24:524-530.
374. **Battle M, Ribera JM, Oriol A, Pastor C, Mate JL, Fernandez-Aviles F, et al.** Usefulness of tumor markers CA 125 and CA 15.3 at diagnosis and during follow-up in non-Hodgkin's lymphoma: study of 200 patients. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1471-1476.
375. **Sacchi S, Curci G, Piccinini L, Manenti E, Bursi R, Torelli U.** Serum ferritin concentration in malignant lymphomas. *Panminerva Med* 1985;27:29-31.
376. **Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, Rybicki L, Pohlman B, Dean R, et al.** Elevated ferritin is associated with relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1239-1244.
377. **Schwartz MK.** Lactic dehydrogenase. An old enzyme reborn as a cancer marker? *Am J Clin Pathol* 1991;96:441-443.
378. **Watson NC, Heard SO.** The use of lactate as a biomarker. *J Intensive Care Med* 2010;25:301-302.
379. **Ohnishi K, Shimizu K, Yamada H.** Serum ferritin and non-Hodgkin's lymphoma. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1984;47:1012-1016.



Dubai, Emiratos Arabes  
**Ana Isabel Toro Montoya**