

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer colo-rectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama y cáncer de pulmón

García Barcina, María
Martín Bueno, Ana E.
Bujanda Fernández de Piérola, Luis
Hernández Hernández, José Julio
Ortíz de Zárate Tercero, Alberto
Suárez Torre, María José
Amézaga Asensio, Cristian
Loizate Totorikaguena, Alberto

abril-2002

**Utilización de marcadores tumorales séricos
en cáncer colo-rectal, carcinoma
hepatocelular, cáncer de mama y cáncer de
pulmón**

García Barcina, María
Martín Bueno, Ana E.
Bujanda Fernández de Piérola, Luis
Hernández Hernández, José Julio
Ortíz de Zárate Tercero, Alberto
Suárez Torre, María José
Amézaga Asensio, Cristian
Loizate Totorikaguena, Alberto

Proyecto de Investigación Comisionada

abril-2002

Este documento debe ser citado como:

García-Barcina, M., Martín-Bueno, A. E., Bujanda Fernández de Piérola, L., Hernández Hernández, J.J., Ortiz de Zárate Tercero, A., Suárez Torre, M.J., Amézaga Asensio, C., Loizate Totorikaguena, A. Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer colo-rectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama y cáncer de pulmón. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe n°: **Osteba** D-02-01.

Edita: Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria.

C/Donostia-San Sebastián, 1 01010- Vitoria-Gasteiz

Tel.: 945 019250

Fax: 945 01 9280

e-mail: osteba-san@ej-gv.es

web: www.euskadi.net/sanidad

Financiación: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Depósito Legal: VI-457-02

© Copyright: Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, **Osteba**. Osasun Saila-Departamento de Sanidad. Eusko Jaurilaritza-Gobierno Vasco. 2.002.

Las conclusiones y recomendaciones de este documento reflejan exclusivamente la opinión de los investigadores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos o por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Equipo de Investigación:

Investigador principal:

Maria García-Barcina

[Unidad de Genética, Hospital de Basurto, Bilbao]

Investigadores:

Ana E. Martín Bueno

(Fundación INBIOMED, San Sebastián)

Luis Bujanda Fernández de Piérola

[Servicio de Digestivo. Hospital San Eloy, Barakaldo]

José Julio Hernández Hernández

(Servicio de Hematología. Hospital San Eloy, Barakaldo)

Alberto Ortiz de Zárate Tercero

(Servicio de Atención al paciente, Gipuzkoa)

María José Suárez Torre

(Servicio de Nefrología, Hospital de Cruces, Barakaldo)

Cristian Amezaga Asensio

(Servicio de Urgencias, Comarca Interior, Bizkaia)

Alberto Loizate Totorikaguena

(Servicio de Cirugía Digestiva. Hospital de Basurto, Bilbao)

Revisión Externa:

D. José Genollá, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de Cruces. Bizkaia.

D. Ramón Colomer, Servicio de Oncología Médica, Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Coordinación del Proyecto en Osteba:

José Asua

ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo
AFP	Alfa Fetoproteína
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research Evaluation in Europe
ANAES	Agence Nationale d'Accreditation et d'évaluation en Sante
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CA 15.3	Antígeno carbohidrato 15.3
CA125	Antígeno carbohidrato 125
CA19.9	Antígeno carbohidrato 15.3
CA50	Antígeno carbohidrato 50
CAPV	Comunidad Autónoma del País Vasco
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CSA	Antígeno específico de colon
CT	Tomografía Computerizada
Dco	Diagnóstico
EIA	Enzyme immunoassay
ELISA	Enzyme linked immunoabsorbent assay
EPB	Enfermedad pulmonar benigna
Esp	Especificidad
HCC	Carcinoma Hepato-Celular
HCG	Gonadotropina coriónica humana
HTA	Health Technology Assessment
IRMA	"Immunoradiometric assay"-Técnica inmunoradiométrica
LCC	"Large-cell cancer"- Carcinoma indiferenciado de células grandes
LDH	Lactato deshidrogenasa
NSCLC	"Non-small cell lung cancer"- Carcinoma de células no pequeñas
NSE	Enolasa neuron-específica
Pco	Pronóstico
PSA	Antígeno prostático
Pto	Punto
RIA	Radio immunoassay
SCC	Antígeno asociado a carcinoma escamoso
SCLC	"Small-cell lung cancer"-Carcinoma indiferenciado de células pequeñas
Sen	Sensibilidad
SQC	"Squamous-cell cancer"- Carcinoma escamoso
TPA	Antígeno polipeptídico tisular
US	Ultrasonografía
VHC	Virus hepatitis C
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
vs	Versus

ÍNDICE

ABSTRACT	ix
----------	----

LABURPENA	xiii
-----------	------

RESUMEN	xvii
---------	------

1. INTRODUCCIÓN	3
-----------------	---

2. OBJETIVOS	7
2.1. Neoplasias objeto de estudio	7
2.2. Marcadores tumorales objeto de estudio	9

3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1. Localización de estudios similares	17
3.2. Identificación de la evidencia	18
3.3. Selección de la evidencia	18
3.4. Evaluación de la evidencia	19

4. RESULTADOS	23
4.1. Antígeno CA 19.9 en cáncer de colon y recto	23
4.2. Antígeno CEA en cáncer de colon y recto	24
4.3. Alfa-fetoproteína en carcinoma hepatocelular	30
4.4. Antígeno CA15.3 en cáncer de mama	35
4.5. Antígeno carcinoembrionario (CEA) en cáncer de mama	40
4.6. Antígeno polipeptídico tumoral (TPA) en cáncer de mama	43
4.7. Antígeno CA125 en cáncer de pulmón	45
4.8. Antígeno carcinoembrionario en cáncer de pulmón	49
4.9. CYFRA 21.1 en cáncer de pulmón	55
4.10. Enolasa neurón-específica (NSE) en cáncer de pulmón	59
4.11. Antígeno asociado a carcinomas escamosos (SCC) en cáncer de pulmón.	

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	65
5.1. Cáncer colo-rectal	65
5.2. AFP en carcinoma hepatocelular	68
5.3. Cáncer de mama	69
5.4. Cáncer de pulmón	72

6. BIBLIOGRAFIA	77
-----------------	----

7. Anexos	105
7.1. Direcciones Web de los centros de documentación clínica	105
7.2. Guías de Práctica Clínica	106
7.3. Estrategia de búsqueda	108
7.4. Revistas que no aparecen en el JCR 1999	109
7.5. Evaluación del factor de impacto	110
7.6. Artículos excluidos	117
7.7. Número de determinaciones de marcadores tumorales en la CAPV	122
7.8. Tablas de evidencia	123

Abstract

TITLE:

Tumour markers in certain cancer locations.

AUTHORS. María García Barcina*, Ana E. Martín Bueno, Luis Bujanda Fernández de Piérola, José Julio Hernández Hernández, Alberto Ortiz de Zárate Tercero, María José Suárez Torre, Cristian Amézaga Asensio, Alberto Loizate Totorikaguena.

* Contact address: Unidad de Genética, Hospital de Basurto, Avda. de Montevideo 18, 48013 Bilbao. E-mail: gbarcina@hbas.osakidetza.net

MeSH: Sensitivity and specificity; Cohort studies; Mass screening; gastrointestinal neoplasms; lung neoplasms,; breast neoplasms, carcinoma, hepatocellular; ; Alpha-fetoproteins; CA-125 Antigen; CA-15-3 antigen; CA-19-9 antigen; Carcinoembryonic antigen; Tissue polypeptide antigen

ANOTHER KEYWORDS: CYFRA; Neuron specific enolase (NSE); Squamous cell carcinoma-related antigen (SCC)

Date: 2002 Pages: 156 References: 494 Language: spanish, english and basque abstracts

Legal number: Vi-457-02

INTRODUCTION:

Serum tumor markers are substances that can often be detected in higher-than normal amounts in the blood of some patients with certain types of cancer. They could be useful in the investigation and monitoring of neoplastic disease. Actually, there is so large number of studies and contradictory data that the question arises if tumor markers have a really proven role in the detection, diagnosis, staging, monitoring or prediction of response to treatment in these patients.

AIM:

The aim of this study is to analyse the scientific evidence of the value in the diagnosis and prognosis of CA19.9 and CEA in colorectal cancer, AFP in

Osteba 02-01

hepatocellular carcinoma, CA15.3, CEA y TPA in breast cancer and CA125, CEA, CYFRA21.1, NSE and SCC in lung cancer.

METHODOLOGY:

Systematic review of the literature and synthesis of the evidence. Steps: a) localization of previous practice guidelines or systematic reviews. b) Evaluation of this studies with the tables of critical lecture supplied by AGREE and OSTEBA. c) Computerized search on PubMed (until june 2001) and Cochrane Data Base (number 3-2000). The articles selected, according to the criteria assigned by group consensus, comprised articles in english, french, italian or spanish. d) levels of evidence and guideline grades were rated by the criteria of Canadian Medical Association (1979) and American Society of Clinical Oncology (ASCO). e) Analyse and synthesis of the data.

RESULTS:

3156 articles were localised and 464 were selected for the final analysis. The methodological value of the articles was not suitable, most of them were retrospective clinical series. There was not any tumor marker, among these analysed, that could isolated contribute to the diagnosis, prognosis or monitoring of the studied cancer.

RECOMMENDATIONS:

Data are insufficient to recommend: a) the use of CA19.9 or CEA in the screening, diagnosis, prognosis, surveillance or monitoring after treatment of patients with colorectal cancer; b) the use of AFP in the early detection of HCC; c) the use of CA15.3, CEA or TPA in the screening, diagnosis, staging, prognosis or follow-up after treatment of patients with breast cancer; d) the use of CA125, CEA, CYFRA21.1, NSE or SCC in the diagnosis, prognosis, early detection of recidive or monitoring of the response to treatment of patients with lung cancer.

Laburpena

IZENBURUA:

Tumore markatzaileak zenbait minbizi motatan.

AUTOREAK. María García Barcina*, Ana E. Martín Bueno, Luis Bujanda Fernández de Piérola, José Julio Hernández Hernández, Alberto Ortiz de Zárate Tercero, María José Suárez Torre, Cristian Amézaga Asensio, Alberto Loizate Totorikaguena.

* **Kontaktatzeko Helbidea:** Unidad de Genética, Hospital de Basurto, Avda. de Montevideo 18, 48013 Bilbao. E-mail: gbarcina@hbas.osakidetza.net

MeSH: Sensitivity and specificity; Cohort studies; Mass screening; gastrointestinal neoplasms; lung neoplasms,; breast neoplasms, carcinoma, hepatocellular; ; Alpha-fetoproteins; CA-125 Antigen; CA-15-3 antigen; CA-19-9 antigen; Carcinoembryonic antigen; Tissue polypeptide antigen

BESTE HITZ GAKOAK: CYFRA; Neuron specific enolase (NSE); Squamous cell carcinoma-related antigen (SCC)

Data: 2002 Orrialdeak: 156 Erreferentziak: 494 Hizkuntza: gaztelera, english eta euskeraren laburpenak.

Lege gordailua: Vi-457-02

SARRERA:

Tumoreen markatzaileak zenbait minbizi mota jakin batzuei lotutako determinatzaile biokimikoak dira, gehienetan tresna erabilgarritzat hartu izan dira, bai minbiziak eragindako gaixotasunaren kudeaketarako zein ikerketarako. Egun baliagarri dauden markatzaileen ugaritasunaren aurrean, galdera da ia benetan tumoreen markatzaileok frogatuta duten, zientziaren bitartekoz, eraginkortasunik minbiziaren detekzio, diagnosi, kokapen, jarraipen eta tratamendurako.

HELBURUAK:

Zientziaz lortutako frogarik dauden aztertu, dela diagnosirako, dela prognosirako, serum-ko hurrengo tumore markatzaileentzat: CA19.9 eta CEA

Osteba 02-01

heste-lodi eta ondesteko minbizietan; AFP kartzinoma hepatozelularrean; CA15.3, CEA eta TPA ugaztetako minbizian; eta CA125, CEA, CYFRA 21.2, NSE eta SCC birikitako minbizian.

METODOAK:

Literatura zientifikoaren berraztertze sistematikoa eta frogen sintesia. Garaiak: a) Bilatu aurretik egindako jarduera klinikorako gidak edo berraztertze sistematikoak. b) Ikerketa hauen azterketa eta balioztatzea AGREE eta OSTEBAk sortutako irakurketa-kritiko taulen arabera. c) Datu baseetan bilaketa: PubMed (2001eko ekainaren lehenera arte) eta Cochrane Registry (3. 2000 urtea), hautatze irizpideak finkatuz. Ingelesez, frantsesez, espainolez eta italieraz idatzitakoak onartu ziran. d) Frogen azterketa (epaitze irizpide eta frogen maila Canadian Medical Association (1979) eta American Society of Clinical Oncology-ren (ASCO) arabera. e) Datuen azterketa eta sintesia.

EMAITZAK:

Aurkitu ziran 3.156 artikulua eta hauetatik 464 hautatu ziran azken azterketarako. Artikuluon balio metodologikoa ez da behar bezalakoa, ezen frogen mailari begiraturik segida klinikoena baita, sarri atzeranzkoak direlarik ere. Aztertutako serum-eko markatzaileek ,banan-banan hartuta, batek ere ez, ez du nabarmenki, aztertu diren minbizi motetan, diagnosirako, prognosirako zein jarraipenerako laguntzarik ematen.

ONDORIOAK ETA AHOLKUAK:

Dauden datuok ez dira nahikoak hurrengoak aholkatzeko: a) Heste lodi eta ondesteen minbiziaz jotako gaixoen bahetze, diagnosi, prognosi, zaintza edo jarraipenerako CA 19.9 edo CEA-ren erabilera. b) Kartzinoma hepatozelularra garaiz aurkitzeko AFP-ren erabilera. c) Ugatzeko minbizia duten gaixoen, lehen mailako tratamenduaren ondorengo bahetze, diagnosi, sailkatze, prognosi edo jarraipenerako CA15.3, CEA edo TPA-ren erabilera d) Birikitako minbizien diagnosi, prognosi, berragerpen edo tratamenduaren emaitzaren jarraipenerako CA 125, CEA, CYFRA 21.1, NSE edo SCC-ren erabilera.

Resumen

TITULO:

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

AUTORES. María García Barcina*, Ana E. Martín Bueno, Luis Bujanda Fernández de Piérola, José Julio Hernández Hernández, Alberto Ortiz de Zárate Tercero, María José Suárez Torre, Cristian Amézaga Asensio, Alberto Loizate Totorikaguena.

* **Dirección de contacto:** Unidad de Genética, Hospital de Basurto, Avda. de Montevideo 18, 48013 Bilbao. E-mail: gbarcina@hbas.osakidetza.net

MeSH: Sensitivity and specificity; Cohort studies; Mass screening; gastrointestinal neoplasms; lung neoplasms; breast neoplasms, carcinoma, hepatocellular; ; Alpha-fetoproteins; CA-125 Antigen; CA-15-3 antigen; CA-19-9 antigen; Carcinoembryonic antigen; Tissue polypeptide antigen

OTRAS PALABRAS CLAVE: CYFRA; Neuron specific enolase (NSE); Squamous cell carcinoma-related antigen (SCC)

Fecha: 2002 Páginas: 156 Referencias: 494 Idioma: castellano, resúmenes en euskera e inglés.

Depósito legal: Vi-457-02

INTRODUCCIÓN:

Los marcadores tumorales son determinantes bioquímicos asociados a tipos específicos de cáncer que, en general, se han considerado herramientas útiles en la investigación y manejo de la enfermedad cancerosa. Ante el incremento actual del número de marcadores tumorales disponibles, surge la pregunta de si realmente los marcadores tumorales tienen un valor científicamente probado en la detección, diagnóstico, localización, monitorización e incluso en el tratamiento del cáncer.

OBJETIVOS:

Analizar la evidencia científica respecto a la capacidad diagnóstica y pronóstica de los marcadores tumorales séricos CA19.9 y CEA en cáncer de colon y recto,

Osteba 02-01

AFP en carcinoma hepatocelular, CA15.3, CEA y TPA en cáncer de mama y CA125, CEA, CYFRA 21.1, NSE y SCC en cáncer de pulmón

METODOLOGÍA:

Revisión sistemática de la literatura científica y síntesis de la evidencia. Fases: a) Localización de guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas llevadas a cabo anteriormente. b) Evaluación de dichos estudios según las tablas de lectura crítica proporcionadas por AGREE y OSTEBA. c) Búsqueda en bases de datos: PubMed (hasta: 1 de junio de 2001) y Registro Cochrane (nº 3 año 2000), estableciéndose criterios de selección de artículos. Se aceptaron artículos en inglés, francés, español e italiano d) Evaluación de la evidencia (criterios de juicio y grados de evidencia según Canadian Medical Association (1979) y American Society of Clinical Oncology (ASCO)). e) Análisis y síntesis de los datos

RESULTADOS:

Se localizaron 3.156 artículos y se seleccionaron 464 para el análisis final. La validez metodológica de los artículos no es la idónea ya que el nivel de evidencia es el correspondiente a series clínicas, muchas de ellas retrospectivas. De los marcadores séricos evaluados no hay ninguno que aisladamente contribuya de manera inequívoca al diagnóstico, pronóstico o monitorización del tratamiento de los cánceres estudiados.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

Los datos existentes son insuficientes para recomendar: a) el uso de CA 19.9 o CEA en el cribado, diagnóstico, pronóstico, vigilancia o monitorización tras tratamiento de los pacientes con cáncer colo-rectal. b) el uso de AFP en la detección precoz del HCC. d) el uso de CA 15.3, CEA o TPA para el cribado, diagnóstico, estadiaje, pronóstico o seguimiento tras tratamiento primario de los pacientes con cáncer de mama. e) el uso de CA 125, CEA, CYFRA 21.1, NSE o SCC en el diagnóstico, pronóstico, detección precoz de recidiva o monitorización de la respuesta al tratamiento de los cánceres de pulmón.

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

Los marcadores tumorales son determinantes bioquímicos asociados a tipos específicos de cáncer que, en general, se han considerado herramientas útiles en la investigación y manejo de la enfermedad cancerosa. Cada vez es mayor el número de marcadores tumorales disponibles y existe una profusión tal de datos y estudios que es difícil para el médico llegar a integrar todos estos trabajos para una adecuada asistencia al paciente.

Las preguntas más relevantes en torno al tema se centran en saber si los marcadores tumorales tienen un valor científicamente probado en la detección, diagnóstico, localización, monitorización e incluso en el tratamiento del cáncer.

2. Objetivos

2.- OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue analizar la evidencia científica existente respecto al valor pronóstico y diagnóstico de los marcadores tumorales séricos CA19.9 y CEA en cáncer colo-rectal, AFP en carcinoma hepatocelular, CA15.3, CEA y TPA en cáncer de mama y CA125, CEA, CYFRA 21.1, NSE y SCC en cáncer de pulmón (Tabla 1)

Tabla 1. Marcadores tumorales séricos y neoplasias objeto de esta revisión sistemática

	HCC	Colo-rectal	Mama	Pulmón
AFP	✓			
CA 125				✓
CA 15.3			✓	
CA 19.9		✓		
CEA		✓	✓	✓
CYFRA 21.1				✓
NSE				✓
SCC				✓
TPA			✓	

2.1. Neoplasias objeto de estudio

2.1.1. Cáncer de colon y recto

El cáncer colo-rectal es la segunda causa de muerte por cáncer en la mayoría de países industrializados. La incidencia máxima corresponde a los 60-90 años de edad. Entre los factores de riesgo se pueden citar una dieta rica en carne y grasas saturadas y pobre en vegetales y fibra, la colitis ulcerosa crónica de más de 10 años de evolución, los adenomas colorectales y factores genéticos (cáncer colo-rectal sin poliposis hereditaria y poliposis colónica familiar).

Las tasas de supervivencia de los pacientes afectados por cáncer colo-rectal son relativamente bajas. La supervivencia global a los 5 años es del 80-90% para el estadio A de Dukes, 50-60% para el estadio B, 30% para el estadio C y del 5% para el estadio D. La enfermedad se diagnostica generalmente en un estadio tardío, cuando la enfermedad está ya diseminada (el 25% de los pacientes tienen metástasis en el momento de la presentación) y la eficacia del tratamiento quirúrgico es muy limitada.

Osteba 02-01

Se han apuntado diferentes métodos para reducir estas tasas de mortalidad, como la prevención mediante la dieta y la modificación del estilo de vida o el cribado con el fin de localizar cánceres en estadios tempranos (estadio A de Dukes) o incluso, lesiones premalignas.

2.1.2. Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (HCC) o hepatoma es el cáncer primitivo originado a partir de los hepatocitos. Aunque a veces puede aparecer sobre un hígado sano, con frecuencia tiene tendencia a desarrollarse sobre una hepatopatía previa, generalmente cirrosis hepática vinculada a la infección por los virus de la hepatitis B o C. El carcinoma hepatocelular es una enfermedad que presenta una incidencia desigual, existiendo áreas geográficas, como el lejano oriente o el África subsahariana en las que puede considerarse como una enfermedad endémica.

El pronóstico de esta enfermedad es malo dado que la supervivencia a los 5 años suele ser inferior al 5%. El tratamiento de elección de este tumor es la cirugía con finalidad erradicativa, que sólo es aplicable en los casos en que el tumor se presenta en forma de un nódulo pequeño y solitario, lo que sólo se da cuando es posible efectuar un diagnóstico precoz de la enfermedad.

2.1.3. Cáncer de mama

El cáncer de mama es una de las neoplasias más comunes, y de las que tienen más posibilidades de tratamiento satisfactorio. Su incidencia subestima la frecuencia con la que médicos de todas las especialidades se enfrentan a problemas que plantean diagnóstico diferencial con cáncer mamario. Así, por cada paciente diagnosticada de cáncer de mama, otras 5 a 10 mujeres son biopsiadas ante sospecha de carcinoma; y por cada biopsia se realizan decenas de consultas por síntomas relacionados con esta patología.

2.1.4. Cáncer de pulmón

La neoplasia pulmonar es la principal causa de muerte por cáncer en los países occidentales. Esta elevada mortalidad se asocia a dos factores, en primer lugar al diagnóstico tardío de la enfermedad y en segundo lugar, a la edad y el estado funcional del paciente que impiden con frecuencia la posibilidad de aplicar tratamientos quirúrgicos radicales.

En general, se puede decir que dentro del cáncer de pulmón existen cuatro variedades histológicas, que presentan distinta respuesta a las posibles

terapéuticas aplicables. El carcinoma indiferenciado de células pequeñas (SCLC-“small-cell lung cancer”) es el que presenta una mayor agresividad, considerándose que un alto porcentaje de pacientes ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico, pero a su vez, es la variedad histológica que tiene elevada respuesta a la quimioterapia y/o radioterapia. En los carcinomas de células no pequeñas (NSCLC-“non-small-cell lung cancer”), que incluye diferentes tipos histológicos entre los que destacan: adenocarcinomas, carcinomas indiferenciados de células grandes (LCC-“large-cell cancer”) y carcinomas escamosos (SQC-“squamous-cell cancer”), el tratamiento de elección es la cirugía, puesto que presentan una escasa respuesta a la quimioterapia.

No existe ningún marcador tumoral específico para el cáncer de pulmón en general, pero en los últimos años se han descrito marcadores con una cierta afinidad por un tipo histológico concreto. Así, se han descrito niveles elevados de NSE en pacientes con SCLC, de SCC en pacientes con carcinoma escamoso de pulmón, o de CA125 en pacientes con SCLC. También se ha empleado en cáncer de pulmón el CEA, habiéndose encontrado niveles anormales del mismo en un porcentaje variable de pacientes en función del estadio y tipo histológico, y el CYFRA 21.1, que no es específico de ningún tipo histológico, si bien las mayores concentraciones séricas se hallan en los carcinomas escamosos.

2.2. Marcadores tumorales objeto de estudio

2.2.1. CA 19.9

El CA 19.9 fue obtenido en 1979 en el sobrenadante de un cultivo de la línea celular SW 1116 de carcinoma colo-rectal y denominado antígeno específico del colon (CSA). Posteriormente, se obtuvo un anticuerpo monoclonal específico que reconocía este antígeno y los autores cambiaron su denominación por la de CA 19.9, basándose en la del anticuerpo que permitía su detección (1116 NS 19.9). Con posterioridad, se pudo demostrar que este anticuerpo reconoce un determinante antigénico formado por un gangliósido que tiene un grupo sialil ligado al grupo Lewis A. El CA 19.9 está constituido en un 85% por carbohidratos, entre los que destacan el ácido siálico, la fucosa y el sialil lacto N fucopentosa.

El CA 19.9 ha sido detectado mediante inmunohistoquímica en células del tracto gastrointestinal de fetos y neonatos. A nivel sérico, se consideran como normales las concentraciones de CA 19.9 inferiores a 37 U/mL. Aumentos por encima de estas cifras se pueden detectar principalmente en hepatopatías, sobre todo en las que se acompañan de ictericia, y en pancreatitis. En pacientes

Osteba 02-01

con cáncer, el CA 19.9 es empleado en el estudio de pacientes con neoplasias de páncreas, estómago, vesícula, colon, ovario y pulmón.

2.2.2. CEA

El CEA es una glicoproteína con un peso molecular de 180 kd, identificada simultáneamente por dos grupos distintos en metástasis de carcinoma colorectal [Gold P y cols (1965) y Von Kleint S y cols (1996)]. Más de la mitad de la molécula está constituida por carbohidratos. La porción C-terminal está formada por 28 aminoácidos altamente hidrofóbicos, mediante los cuales se une a la membrana citoplasmática.

Su función fisiológica es desconocida, si bien se considera que podría estar relacionado con mecanismos de reconocimiento celular o en los mecanismos de adhesión intercelular homotípica, debido a su semejanza estructural con miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Diversos estudios han demostrado la existencia de otras moléculas con una gran similitud al CEA, de ahí que hoy se considere que existiría no una sola molécula sino una familia de CEA, constituida por una serie de glucoproteínas codificadas por unos 10 genes localizadas en dos áreas del cromosoma 19 [Thompson JA y cols (1987)].

Las concentraciones séricas de CEA consideradas como normales son inferiores a 5 ng/ml, si bien niveles más elevados (<10 ng/ml) pueden ser detectados en el 5-10% de los sujetos fumadores. Se pueden observar pequeñas elevaciones séricas de CEA (15-20 ng/ml) en una gran variedad de situaciones inflamatorias, crónicas y agudas, entre las que se incluyen la cirrosis alcohólica, colelitiasis, ictericia obstructiva, colangitis, abscesos hepáticos, enfisema, bronquitis, úlcera gástrica. No obstante, el CEA es el marcador tumoral más ampliamente utilizado, pudiendo detectarse niveles séricos elevados en numerosos tumores de estirpe epitelial: carcinomas de mama, pulmón, estómago, páncreas, cérvix, vejiga, riñón, tiroides, hígado, y en linfomas y melanomas.

El CEA también ha sido empleado como marcador en los cánceres de pulmón. Valores anormales de este marcador se pueden encontrar en el 40-60% de estos pacientes. La sensibilidad de este marcador varía notablemente en función del tipo histológico y del estadio tumoral.

2.2.3. AFP

La alfa-fetoproteína (AFP) es una glicoproteína de 69 kd de peso molecular, que presenta una composición en aminoácidos muy similar a la de la albúmina, de

la cual se diferencia principalmente en la secuencia de la porción N-terminal. La síntesis de AFP comienza precozmente en el feto, primero en el saco vitelino y posteriormente en el hígado. Poco después del nacimiento, la concentración sérica de AFP desciende notablemente siendo en la vida adulta prácticamente indetectable en condiciones normales (<10 ng/ml). Su función, al igual que la de la albúmina, se centra en el transporte de diversas sustancias como ácidos grasos no esterificados, iones como el zinc o el cobre, bilirrubina, etc. Tatarinov YS (1965) demostró la existencia de elevadas concentraciones de AFP en el suero de pacientes con carcinoma primitivo de hígado. Posteriormente, Abelev GI y cols (1967) describieron su elevación en pacientes afectados de carcinomas testiculares.

2.2.4. CA 15.3

El CA15.3 es un antígeno de diferenciación producido por el gen MUC-1 [Gimmi DC y cols (1996)]. Las glicoproteínas codificadas por este gen están localizadas en la mayoría de los epitelios secretores. En el tejido mamario normal, las mucinas se encuentran en la superficie apical de las células epiteliales de los ductos y acinos desde donde son enviadas en forma soluble a la leche. En los tumores se pierde la polarización celular y se altera la expresión de las moléculas de superficie y la arquitectura tisular, lo que permite que la mucina MUC-1 pase a la circulación y pueda ser detectada en suero. MUC-1 tiene un peso molecular de 250-1000kD y presenta un núcleo proteico y una serie de cadenas de carbohidratos. Las diferencias en la glicosilación de esta molécula da lugar a numerosos epitopos, que son reconocidos por una amplia variedad de anticuerpos monoclonales. Los que reconocen al CA15.3 son el 115D8 y el DF3. Estudios de mapeo han demostrado que epitopos también producidos por el gen MUC-1, y reconocidos por otros monoclonales -como el 27.29- son similares, pero no equivalentes al CA15.3.

La determinación de CA15.3 se realiza, generalmente, mediante las técnicas de IRMA (con trazadores radioactivos), o de ELISA (con trazadores no radioactivos); ambos métodos inmunométricos están fundamentados en el principio de sándwich entre dos monoclonales.

Los valores admitidos como normales de CA15.3 son inferiores a 25 o 30 U/ml (valor variable según los estudios y la técnica de determinación).

Las causas de variación fisiológica de los niveles CA15.3 son poco frecuentes. No hay diferencias en función del sexo [Vizcarra E y cols (1996)], y el tabaquismo y la lactancia tampoco afectan a los niveles séricos de CA15.3 [Maigre M y cols (1988) y Hayes DF y cols (1986)]. Sin embargo, se pueden

Osteba 02-01

encontrar aumentos del nivel de CA15.3 en patologías benignas (mama, hígado, pulmón, digestivo, endocrino o auto-inmunes) y en otras neoplasias epiteliales además de las mamarias, principalmente en carcinomas ováricos, tumores endometriales, colo-rectales, pancreáticos, hepatobiliares, gástricos, tiroideos y carcinomas no diferenciados de células pequeñas pulmonares.

2.2.5. TPA

Existen tres marcadores relacionados con las citoqueratinas, el TPA, el TPS y CYFRA 21-1. El TPA, descrito por Björklund [Björklund B y Björklund V (1957)] fue el primer marcador tumoral conocido. Los estudios iniciales demostraron que este antígeno era un marcador tumoral ampliamente distribuido mostrando una elevada sensibilidad en la mayoría de las neoplasias epiteliales, aunque escasa especificidad. Posteriormente, la técnica de determinación de TPA ha sido mejorada, incrementando su especificidad. Paralelamente, Björklund buscó mediante hibridación molecular mejorar la sensibilidad y especificidad de TPA obteniendo numerosos anticuerpos frente a los 35 epitopos demostrados por este marcador tumoral. De estos anticuerpos se seleccionaron tan solo dos que caracterizaban al TPA y que lo diferenciaban de otras sustancias. Empleando estos anticuerpos se desarrolló una técnica de IRMA, llamando al antígeno definido por estos anticuerpos “antígeno polipeptídico tisular específico” (TPS) . Las diferencias entre el TPA actual y el TPS a nivel sérico, no están claras. Bonfrer JMG y cols (1994) demostraron que el TPS detectaba las citoqueratinas 18 y 19, a diferencia del CYFRA que detectaría sólo la citoqueratina 19 y del TPA que detectaría las citoqueratinas 8, 18 y 19. Esta clara diferencia encontrada por estos autores a nivel tisular, no lo es tanto a nivel sérico, ya que si bien suelen comportarse de manera similar en algunos tumores como el carcinoma broncopulmonar, existen notables diferencias entre ellas a nivel de especificidad e incluso en algunos casos en la sensibilidad al utilizarlas en otro tipo de tumores. Estas diferencias pueden en parte ser motivadas por los diferentes anticuerpos y técnicas empleadas por distintos fabricantes, así como por la falta de unanimidad en el establecimiento de los valores de referencia o de las unidades arbitrarias de medida, difícilmente comparables.

2.2.6. CA-125

CA125 es una glicoproteína de elevado peso molecular, descrita por Bast RC y cols (1981). Mediante inmunohistoquímica se ha comprobado su presencia en las estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocervix y fondo vaginal), así como en mesotelios: pleura, pericardio o peritoneo. A nivel sérico se considera normal las concentraciones de este

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

marcador tumoral inferiores a 35-40 U/ml. La principal causa de falsos positivos de CA125 se asocia a patología que afecte los tejidos ricos en este marcador tumoral, destacando: peritonitis, endometriosis, y enfermedades asociadas a derrames pleurales, pericárdicos o ascíticos. En pacientes con cirrosis hepática y ascitis se pueden encontrar concentraciones de CA125 similares a las halladas en pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, sin embargo, en general, estas patologías son de fácil diagnóstico diferencial con dicho tumor.

Recientemente se ha sugerido la posible utilidad del empleo del CA125 (habitualmente utilizado en los carcinomas epiteliales de ovario) para el estudio de pacientes con carcinoma indiferenciado de células grandes y en menor grado en los adenocarcinomas.

2.2.7. CYFRA 21.1.

Se conocen una veintena de tipos de citoqueratinas, que pueden ser subdivididas en dos grandes grupos: tipo I (9-20) son subunidades relativamente pequeñas (40-56 kD) y ácidas, y las de tipo II (1-8) formadas por subunidades ligeramente mayores (53-67 kD) y básicas. Estas subunidades polimerizan entre sí, dando lugar a heterodímeros, posteriormente tetrámeros que se asocian para formar el filamento de citoqueratina.

Cada tipo de tejido epitelial tiene una combinación de citoqueratinas características, que la célula mantiene incluso después de su transformación maligna. Así, las citoqueratinas 1-6 y 9-17 son características del epitelio escamoso, mientras la 7-8 y 18-20 se encuentran principalmente en el epitelio columnar simple [Moll R y cols (1982)]. A nivel práctico, el CYFRA 21.1 detectaría sólo la citoqueratina 19.

2.2.8. NSE

La enolasa o fosfopiruvato hidratasa (E:C: 4.2.1.11) es una enzima que cataliza la transformación de 2 fosfo-D-glicerato a fosfoenolpiruvato. Se conocen cinco isoenzimas de la enolasa, formadas por la combinación de tres subunidades, denominadas alfa, beta y gamma. La isoenzima alfa, formada por dos subunidades alfa es la más ampliamente distribuida y predomina en tejido hepático y muscular. La isoenzima gamma, formada por dos subunidades gamma, es la conocida como neuron específica por ser propia de neuronas y células neuroendocrinas. Niveles elevados de NSE se encuentran en el suero de pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón y en otros tumores de

Osteba 02-01

estirpe neuroendocrina como el tumor carcinoide, tumor de Wilms, neuroblastomas, etc.

2.2.9. SCC

Kato H y Torigoe T (1977) mediante fraccionamientos sucesivos de muestras de tumores de cuello uterino, aislaron un antígeno al que denominaron TA-4. Posteriormente, Kato H y cols (1994) mediante electroenfoque subdividieron este antígeno TA-4 en 14 subfracciones con un peso molecular similar, siendo la fracción más neutra (PI 6.6) denominada SCC (antígeno asociado a carcinomas escamosos).

Actualmente se dispone de un método inmunoradiométrico para la dosificación de este antígeno, si bien se conoce que tiene reacción cruzada con otras subfracciones del antígeno original TA-4.

El SCC no es un marcador específico de cáncer, puesto que puede también detectarse en tejidos escamosos normales: cérvix, vagina, vulva, esófago, etc. A nivel sérico se pueden detectar elevaciones (>2,5 ng/ml) en el 1-7% de las pacientes con enfermedades benignas del aparato genital y en pacientes con insuficiencia renal. Su uso se centra en el seguimiento de pacientes con cáncer de cuello uterino y en el de tumores epidermoides de otra localización (pulmón, laringe...).

3. Material y métodos

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Localización de estudios similares

Con el fin de localizar los estudios similares que pudieran existir sobre el mismo tema, se consultaron los centros de documentación clínica vía Internet citados en el Anexo I. En esta búsqueda se localizaron las guías de práctica clínica relacionadas con el uso de marcadores tumorales en cáncer, presentadas en el Anexo II.

Estas guías fueron revisadas y evaluadas según las tablas de lectura crítica proporcionadas por “Appraisal of Guidelines for Research Evaluation in Europe (AGREE) Instrument” y por OSTEBA, seleccionándose, para su inclusión en el presente estudio, las siguientes guías:

1. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. Health Technology Assessment -HTA 1997, vol. 2: 1-96
2. Screening for ovarian cancer: a systematic review. Health Technology Assessment – HTA. 1998 vol. 2, n° 2
3. Prévention dépistage et prise en charge des cancers du colon. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:205-18
4. Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:442-457
5. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the ASCO. Journal of Clinical Oncology, 17(4), 1999: pp 1312-1321
6. Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 4; N° 10 (October), 1996: pp 2843-2877
7. 1997 Update of Recommendations for the use of tumor markers in breast and Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 16; N° 2 (February), 1998: pp 793-795
8. Recommended breast cancer surveillance guidelines. Journal of Clinical Oncology, 15(5), 1997: pp 2149-2156
9. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the ASCO. Journal of Clinical Oncology, 17(4), 1999: pp 1312-1321
10. ASCO 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. Journal of Clinical Oncology, 17, 1999 pp: 1080-1082

La información obtenida de estas guías, permitió acotar los años de búsqueda bibliográfica para varios marcadores en determinadas neoplasias (Tabla 2).

Tabla 2. Información proporcionada por las guías de práctica clínica evaluadas favorablemente, incluida en el estudio

Marcador	Neoplasia	Hasta
CA15.3	mama	julio de 1997
CA 19.9	gastrointestinal	Julio de 1997
CEA	mama	julio de 1997
CEA	gastrointestinal	julio de 1997
PSA	próstata	1995

3.2. Identificación de la evidencia

Para realizar la revisión sistemática de la literatura se han seguido las guías estructuradas de CRD Report number 4 (2001) y SIGN Publication number 39 (1999).

Se consultaron las siguientes bases de datos bibliográficas:

- PubMed (hasta 1 de junio del año 2001), por ser una de las bases de datos más amplia, actualizada y consultada en el campo de la medicina y ciencias biomédicas.
- Registro Cochrane de estudios clínicos controlados (nº 3 del año 2000) ya que es una de las mejores referencias para revisiones sistemáticas por su metodología e imparcialidad.

Se diseñaron estrategias de búsqueda de forma conjunta entre los revisores del trabajo y personal experto en bibliometría y documentación de la Biblioteca del Hospital de Cruces. Se empleó una estrategia de búsqueda general, utilizando los sistemas de filtrado y/o límites en búsquedas, habitualmente usados en la Medicina Basada en Pruebas, y posteriormente se fueron concretando estrategias de búsqueda específicas para cada marcador y tipo tumoral (Anexo III).

3.3. Selección de la evidencia

Los títulos y abstracts de las 2.703 citas obtenidas con las estrategias de búsqueda detalladas en el anexo III y de las 453 incluidas en el registro Cochrane de estudios clínicos controlados fueron leídas por más de un revisor, generalmente dos, para una primera selección mediante los criterios de exclusión consensuados por el grupo de trabajo.

Criterios de exclusión de las citas

- No responde a la pregunta principal objeto de estudio.
- No se miden niveles séricos del marcador (ejemplo: el marcador es cuantificado en tejido, líquido pleural, sinovial,... o se cuantifica RNA mensajero)
- El marcador tumoral no es el objeto principal del estudio (ejemplo: es un valor de referencia para evaluar la eficacia de un tratamiento o la sensibilidad de otra prueba diagnóstica...).
- El estudio presenta evidencias indirectas del uso del marcador.
- El estudio presenta un modelo experimental o matemático en el que está incluido el marcador.
- Técnicas (se comparan diferentes métodos de detección de un mismo marcador,...).
- El marcador tumoral forma parte de un tratamiento (ejemplo: vacunas utilizando anti-CA125 para tratamiento de carcinoma de ovario).
- Idioma diferente a inglés, francés, español o italiano.
- Revista no recogida en el Journal Citation Reports 1999 (Anexo IV).
- Factor de impacto de la revista por debajo del 20% inferior del área temática en el que se recoge (Anexo V).

Tras aplicar los anteriores criterios de exclusión, se han seleccionado para una evaluación más detallada 464 citas, cuyo texto completo se ha recopilado en diferentes bibliotecas nacionales e internacionales, los cuales fueron revisados por dos miembros del equipo y se aplicaron criterios de exclusión consensuados por el equipo de trabajo y miembros del Departamento de Sanidad.

Criterios de exclusión de los artículos

- Número de pacientes menor a 50.
- Pérdidas o exclusiones de pacientes mayor al 10 %.
- Datos insuficientes para evaluar la utilidad del marcador.
- Datos incongruentes, inconsistentes o incorrectos (los datos indicados en tablas y texto no coinciden, sensibilidad y/o especificidad mal calculada...)

3.4. Evaluación de la evidencia

A la hora de seleccionar los artículos, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de juicio:

- Un marcador sólo será considerado útil para el cribado si permite detectar la enfermedad en sujetos sanos en un estadio curable o que permita aumentar su supervivencia.

Osteba 02-01

- El interés de un marcador en diagnóstico y evaluación de la eficacia de un tratamiento se presenta en forma de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos. De especial interés serán los valores comparados con otras técnicas diagnósticas utilizadas, como por ejemplo el examen clínico y/o las técnicas de imagen.
- Los valores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos, cuando no sean proporcionados por los autores del estudio en cuestión, serán calculados cuando la información suministrada en el artículo lo permita.

Para evaluar el grado de evidencia de los estudios seleccionados se han seguido las tablas establecidas por la Canadian Medical Association (1979) también utilizadas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) para la elaboración de sus guías de práctica clínica.

Tabla 3. Tipo y grado de evidencia

Nivel	Tipo de evidencia para recomendación
I	<i>Evidencia obtenida de meta-análisis de múltiples estudios controlados bien diseñados; ensayos randomizados con pocos falsos positivos y falsos negativos</i>
II	<i>Evidencia obtenida de al menos un estudio experimental bien diseñado; ensayos randomizados con falsos positivos y falsos negativos</i>
III	<i>Evidencia obtenida de estudios cuasi-experimentales bien diseñados</i>
IV	<i>Evidencia de estudios observacionales bien diseñados, como series de casos</i>
V	<i>Evidencia de ejemplos de casos clínicos</i>

Categoría	Grado de Evidencia
A	<i>Hay evidencia de tipo I o hallazgos consistentes de varios estudios II, III o IV</i>
B	<i>Hay evidencia de tipo II, III o IV y los hallazgos son generalmente consistentes</i>
C	<i>Hay evidencia de tipo II, III o IV con hallazgos inconsistentes</i>
D	<i>Hay poca o ninguna evidencia empírica sistemática.</i>

4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9) en cáncer de colon y recto

Las guías de práctica clínica localizadas en los centros de documentación clínica vía internet (Anexo I) se revisaron de acuerdo con las tablas de lectura crítica de AGREE y OSTEBA. Se evaluaron favorablemente las siguientes guías referidas al CA 19.9 y al cáncer colo-rectal:

- ASCO (1996) ASCO Clinical practice guidelines for de use of tumor markers in breast and colo-rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1996; 4(10):2843-2877
- ASCO (1998) 1997 Update or Recommendations for the use of tumor markers in breast and colo-rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1998; 16(2): 793-795
- Milika-Cabanne N y Bellet D (1998) Marqueurs sériques dans le cancers du sein et les cancers colorectaux. *ANAES. Gastroenterol Clin Biol*, 1998, 22: 442-457

Con posterioridad a julio de 1997, fecha hasta la que recogen datos las anteriormente citadas guías, se han localizado 74 citas publicadas. Tras una lectura de sus títulos y abstracts se han seleccionado 10 citas para un estudio más exhaustivo. La revisión del texto completo de estos 10 artículos ha permitido la elección de 1 estudio y la eliminación de 9 (Anexo VI-Tabla1).

4.1.1. Datos de las guías consideradas

Numerosos estudios han evaluado la utilidad del CA19.9 en el cáncer colo-rectal. La sensibilidad y la tasa de falsos positivos presentadas en estos trabajos varía de 20 a 40% y de 15 y 30%, respectivamente [ASCO (1996)]. Los niveles y la incidencia de aumento de este marcador se correlaciona con el grado de extensión de la enfermedad, presentando la sensibilidad más elevada los pacientes con metástasis. En todos los casos la sensibilidad del CA 19.9 es inferior a la del CEA [ASCO (1996) y Mlika-Cabanne N y Bellet D (1998)].

El aumento del CA19.9 tras normalización durante el seguimiento post-operatorio de los pacientes con cáncer colo-rectal permitiría sospechar la aparición de recidiva o de metástasis a distancia. En una serie de 370 pacientes, el 48% de los 96 que recidivaron presentaron niveles elevados de CA 19.9. Sin embargo, el aumento del marcador precedió a las

Osteba 02-01

manifestaciones clínicas en sólo 25% de los casos, adelantando el diagnóstico una media de 3 meses. Además, en la misma serie, el 84% de los que recidivaron presentaron aumentos de CEA, previos a la aparición de la clínica en un 75% de ellos. Es más, la asociación de los dos marcadores no mejoró las prestaciones [ASCO (1996)].

El nivel sérico de CA 19.9 parece ser un indicador pronóstico de supervivencia. Sin embargo, el nivel de CEA sigue siendo mejor indicador de respuesta al tratamiento [ASCO (1996)].

4.1.2. Datos del presente estudio

Sólo se ha encontrado un estudio publicado con posterioridad a julio de 1997 en el que se analice la utilidad del CA 19.9 en el cáncer colo-rectal. El trabajo de Spila A y cols (2001) compara la utilidad diagnóstica de CA 242 y CA 19.9 con CEA. La conclusión de este trabajo es que el CA 242 no ofrece ninguna ventaja frente a los dos marcadores, que aún con todo presentan una sensibilidad baja y una alta tasa de falsos positivos (tabla 4).

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del CEA, CA 19.9 y CA 242 en el diagnóstico de cáncer colo-rectal, según el estudio de Spila A y cols (2001)

	CEA	CA 19.9	CA 242
Punto de corte	5 ng/ml	37 U/ml	20 U/ml
Sensibilidad	43,8	29,8	32,9
Especificidad	91,5	93,5	93,5
Valor predictivo positivo	91,7	90,8	91,6
Valor predictivo negativo	43,3	38,4	39,5

Con estos datos, las conclusiones respecto a la utilidad del CA19.9 en cáncer colo-rectal siguen siendo las mismas que las publicadas en las guías de práctica clínica seleccionadas.

4.2. Antígeno carcinoembrionario (CEA) en cáncer de colon y recto

Además de las guías evaluadas favorablemente en el apartado CA 19.9 también hacen referencia a la utilidad del CEA en el cáncer colo-rectal las siguientes guías:

- Desch CE y cols (1999). Desch CE, Benson AB, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Pfister DG, Somerfield

MR. Recommended Colo-rectal Cancer Surveillance Guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 1999;17(4): 1312-1321.

- Benson III AB y cols (2000). Benson III AB, Desch CE, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Pfister DG, Smith TJ, Somerfield MR. 2000 Update of American Society of clinical oncology colo-rectal cancer surveillance guidelines.

Con posterioridad a julio de 1997 se han localizado 165 citas publicadas, de las que tras una lectura de sus títulos y abstracts se han seleccionado 37 citas para un estudio más exhaustivo. La revisión del texto completo de estos 37 artículos ha permitido la elección de 10 estudios y la eliminación de 27 cuyos motivos de exclusión vienen detallados en el Anexo VI-Tabla 2.

4.2.1. Cribado y detección precoz

4.2.1.1. Datos de las guías consideradas

Numerosos estudios han evaluado el papel de CEA en la detección de cáncer colo-rectal en un estadio temprano (niveles de evidencia III/IV) [ASCO (1996)]. Por un lado, la sensibilidad del CEA para diagnóstico de cáncer colo-rectal en un estadio temprano varía entre un 43 y un 63% [Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)] dependiendo del punto de corte y del estadio de la enfermedad, y la tasa de falsos positivos es muy elevada [ASCO (1996)]. Por otro lado, presentan niveles elevados de CEA un 4,4% de sujetos sanos, pacientes con otros cáncers (mama, bronco-pulmonar, ovario, próstata y tiroides) y pacientes con otras afecciones benignas (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedades hepáticas y pancreáticas) [Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)].

4.2.1.2. Datos del presente estudio

Sólo se ha encontrado un estudio publicado con posterioridad a julio de 1997 en el que se analice la utilidad del CEA en el diagnóstico del cáncer colo-rectal. El trabajo de Spila A y colaboradores (2001) concluye que el CEA presenta una baja sensibilidad y una alta tasa de falsos positivos (Tabla 4-apartado CA 19.9). Con estos datos, las conclusiones en este apartado siguen siendo las mismas que las publicadas en las guías de práctica clínica seleccionadas.

4.2.2. Indicador pronóstico pre-operatorio

4.2.2.1. Datos de las guías consideradas

El estadio de Dukes es el principal parámetro pronóstico en el carcinoma colo-rectal, de ahí que su correlación con la concentración de CEA sugiera la aplicación de este marcador tumoral como parámetro pronóstico. El valor de CEA se encuentra elevado en el 4%, 25%, 44% y 65 % de los pacientes con cáncer de colon en estadio A, B, C y D de Dukes, respectivamente [ASCO (1996) y Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)]. La mayoría de los artículos revisados demuestran que el CEA preoperatorio es un indicador pronóstico que permanece significativo incluso cuando el estadio de Dukes, el grado histológico, la localización, la edad y el sexo [Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)] se incluyen en el análisis multivariado.

También se ha descrito una relación directa entre la tasa de CEA preoperatoria y la aparición de una recaída tras cirugía curativa. Igualmente se ha demostrado una correlación negativa entre el nivel pre-operatorio de CEA y la supervivencia [ASCO (1996) y Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)]. Con un estadio clínico igual, la supervivencia es mayor cuando la tasa de CEA preoperatorio es normal.

Aunque el CEA parece tener un valor pronóstico indiscutible, no se han encontrado estudios que evalúen su influencia sobre la indicación de un tratamiento posterior, y en particular de un tratamiento adyuvante.

4.2.2.2. Datos del presente estudio

Desde julio de 1997 se han localizado tres trabajos en los que se investiga el valor pronóstico del CEA pre-operatorio. Dos estudios [Chapman MA y cols (1998) y Kos J y cols (1998)] llevados a cabo en 277 y 325 pacientes con cáncer colo-rectal, respectivamente, concluyen que, aunque un nivel preoperatorio de CEA elevado (>10 ng/ml y >3,6 ng/ml, respectivamente) está asociado con una menor supervivencia, su estrecha relación con el estadio de Dukes reduce su impacto pronóstico.

Un tercer trabajo [Harrison LE y cols (1997)] realizado en 572 pacientes con cáncer colo-rectal T1,2,3,4 N0M0 e intervenidos quirúrgicamente con intención curativa, demuestra, mediante análisis multivariado, que el nivel de CEA preoperatorio junto al estadio de la enfermedad son factores pronósticos independientes. En la tabla 5 se presenta la relación entre la supervivencia a los 5 años y el nivel pre-operatorio de CEA.

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 5. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del CEA pre-operatorio elevado para predecir mal pronóstico en pacientes con cáncer colo-rectal y ganglios negativos [Harrison LE y cols (1997)]

Rango de CEA	Nº pacientes	%supervivencia a 5 años	Valor p	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
0-5	460	85	0,02	38,1	82	14,4	94,3
>5	111	74					
0-7	491	85	0,001	31,0	87,3	16,3	94,1
>7	80	68					
0-10	516	86	0,001	28,6	91,9	21,8	94,2
>10	55	58					
0-15	537	85	0,003	19,0	95,1	23,5	93,7
>15	34	51					
0-20	542	84	0,001	16,7	95,8	24,1	93,5
>20	29	44					

Además, Wiratkapun S y cols (2001) concluyen que los niveles de CEA>15 ng/ml son un factor de riesgo de recurrencia metastática (no realizan análisis uni- ni multi-variado). En los pacientes en estadio B de Duke's, la tasa de supervivencia a 5 años es 51% en los pacientes con CEA<15 ng/ml frente al 81% presentada por los que tienen niveles de CEA>15 ng/ml.

4.2.3. Vigilancia tras tratamiento inicial: evaluación postoperatoria inmediata

4.2.3.1. Datos de las guías consideradas

Tras tratamiento quirúrgico con intención curativa, el nivel de CEA se normaliza en 4 a 6 semanas. Más allá de 6 semanas, la persistencia de una tasa elevada de CEA tras la intervención suele ser un signo de enfermedad persistente local o metastática. Este concepto se puede aplicar tanto a la resección de cáncer primitivo como a la resección de las metástasis. En las guías se recogen trabajos en las que la normalización de los niveles de CEA tras la resección de una metástasis hepática se correlaciona con una supervivencia global o libre de enfermedad más larga.

En caso de quimioterapia adyuvante, los niveles altos de CEA pueden persistir más allá de 6 semanas (en algunos casos por hepatotoxicidad).

4.2.3.2. Datos del presente estudio

No hay artículos referidos a los datos recogidos en este apartado.

4.2.4. Vigilancia tras tratamiento inicial: detección precoz de recidiva

4.2.4.1. Datos de las guías consideradas

Cuando en el seguimiento de un paciente intervenido por cáncer colo-rectal con intención curativa y tras normalización del CEA, se observa en diferentes determinaciones sucesivas un nivel elevado de CEA, éste implica generalmente recurrencia con una especificidad que varía entre 84 y 97% y una sensibilidad entre 55% y 97% [Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)]. En la guía de la ASCO se han revisado más de 50 artículos referidos a la monitorización de estos pacientes con CEA para la detección precoz de recurrencia. Estos trabajos incluyen un estudio controlado randomizado y un meta-análisis de 7 estudios no randomizados. Aquí se establece que la sensibilidad para detectar recurrencia es aproximadamente 80% (rango, de 17% a 89%), y la tasa de falsos positivos de 30% (rango, de 9% a 66%).

Además, el interés del diagnóstico precoz de las recidivas reside en la posibilidad de tratamiento de la misma con el objetivo final de conseguir un aumento en la supervivencia. Ningún estudio demuestra beneficio por dar quimioterapia basándose únicamente en un CEA elevado, en ausencia de enfermedad medible. Por otro lado, el valor de reseccabilidad del cáncer recurrente es controvertido. La discusión se basa en el hecho de que la mayoría de los artículos asume que una detección precoz permite una mejor evolución del paciente. Los resultados de los artículos que estudian esta relación son controvertidos: desde los estudios que demuestran una mayor supervivencia para los pacientes cuya metástasis hepática ha sido diagnosticada por un aumento en el CEA hasta aquellos que dicen que no hay diferencias en esta supervivencia y además supone un gasto que supera los valores aceptables de una intervención médica [ASCO (1996)].

4.2.4.2. Datos del presente estudio

Con posterioridad a julio de 1997 hemos seleccionado 4 trabajos referidos a la utilidad de las determinaciones de los niveles de CEA en el diagnóstico precoz de las recidivas del cáncer colo-rectal previamente intervenidas con intención curativa.

Di Lestri G y colaboradores (1998b) presentan una serie de 232 pacientes en la que, en el 72,7% de los que recurren el primer signo en revelar la recurrencia fue el aumento de CEA, adelantándose 2 meses al diagnóstico instrumental. Estos autores, en su intento por racionalizar el protocolo de

seguimiento de estos pacientes determinan la precisión diagnóstica de algunos de los métodos utilizados para el diagnóstico de las recidivas abdominales de los tumores colo-rectales. Los resultados, presentados en la tabla 6, muestran que la tomografía computerizada (TC) ofrece mejores sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo que la ultrasonografía (US) o la determinación de los niveles de CEA sérico. Sin embargo, los autores resaltan que la realización de esta última prueba se puede garantizar más frecuentemente que las otras dos.

Tabla 6. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del CEA, CT y US en la detección precoz de recidiva de cáncer colo-rectal [Di Lestri G y cols (1998b)]

	CEA	US	TC
Sensibilidad	83,3	77,8	94,4
Especificidad	84,1	90,2	95,8
Valor predictivo positivo	30,6	40	65,4
Valor predictivo negativo	98,4	98	99,5

Para Wolf RF y Cohen AM (1997) sólo el 17% de los pacientes con cáncer colo-rectal recurrente que son sometidos a resección potencialmente curativa tienen un CEA elevado. Utilizando como denominador su población de estudio y considerando la tasa de recidiva entre 25 y 50%, este trabajo confirma que el beneficio directamente proporcionado por el CEA sólo alcanza el 5%.

En el estudio de Rockall TA y McDonald PJ (1999) se incluyen 193 pacientes intervenidos con intención curativa por cáncer colo-rectal; de los 31 pacientes con CEA elevado, 15 recurren (45%), a 9 no se les pudo tratar (6 habían muerto en el momento del estudio), a 4 se les sometió a radio o quimioterapia (3 mueren) y a 2 se les practica laparotomía (mueren los dos). Estos autores, a la vista de sus resultados concluyen que, a pesar de sus ventajas teóricas, la monitorización rutinaria del CEA no es beneficiosa en la vigilancia del paciente con cáncer colo-rectal para detectar precozmente recidivas potencialmente tratables.

Spila A y cols (2001) comparan el valor de CEA, CA 19.9 y CA 242 en el diagnóstico de recurrencia en 429 pacientes con cáncer colo-rectal operados previamente por el tumor primario. Los resultados quedan reflejados en la Tabla 7. Aunque el CEA ofrece la mayor sensibilidad, este marcador sólo está aumentado en un 66,4% de las recurrencias.

Tabla 7. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del CEA, CA 19.9 y CA 242 en la detección precoz de recidiva de cáncer colo-rectal [Spila A y cols (2001)]

	CEA	CA 19.9	CA 242
Punto de corte	5 ng/ml	37 U/ml	20 U/ml
Sensibilidad	66,4	51,7	55,94
Especificidad	67,5	81,1	78,67
Valor predictivo positivo	50,5	57,8	56,73
Valor predictivo negativo	80	77,1	78,12

4.2.5. Indicador pronóstico pre-resección de la recidiva

4.2.5.1. Datos del presente estudio

Desde julio de 1997 se han encontrado varios artículos en los que se analiza el impacto del nivel pre-resección hepática del CEA en la supervivencia de pacientes con metástasis hepática de cáncer colo-rectal.

Hay dos estudios [Bakalagos EA y cols (1999) y Wolf RF y Cohen AM (1997)] en los que se analizan los niveles pre-resección hepática de CEA en 301 y 163 pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis de cáncer colo-rectal. En ambos se prueba que niveles normales de CEA están asociados con una mejor supervivencia. Sin embargo, cuando la resección ha sido completa la supervivencia no varía en función de si los valores de CEA están elevados o no.

Otro estudio [Cady B y cols (1998)] demuestra, en 244 pacientes sometidos a una resección hepática curativa por metástasis de cáncer colo-rectal, que los niveles pre-resección hepática de CEA junto al número de metástasis y, sobre todo, a los márgenes quirúrgicos son factores predictivos de supervivencia.

4.3. Alfa-fetoproteína en carcinoma hepatocelular

Con la estrategia de búsqueda (Anexo III) se han localizado 366 citas referidas a la AFP y al HCC. Tras una la lectura de sus títulos y abstracts se han seleccionado 53 artículos en función de los “criterios de exclusión de las citas”, ya definidos en el apartado general. Tras un estudio exhaustivo, se han elegido un total de 17 estudios. Los restantes 36 artículos y los motivos de su exclusión vienen detallados en el Anexo VI-Tabla 3.

De los 17 artículos escogidos, en 15 se determinaba el valor de AFP en la detección precoz de HCC en pacientes con hepatopatía crónica; en uno se evaluaba el papel de AFP en la detección de recidiva tumoral en pacientes con HCC; y el otro correspondía a un análisis retrospectivo de los factores clínico-patológicos que influyen en el pronóstico de los HCC.

Para facilitar el análisis de los resultados de estos estudios, los datos más relevantes han sido recogidos en los formularios de extracción de datos, elaborándose las tablas presentadas en el Anexo VII.

4.3.1. Detección precoz de HCC en pacientes con hepatopatía crónica

No existe unanimidad en la elección del punto de corte a partir del cuál se considera elevado el nivel de AFP. Los valores oscilan entre 7,7 y 500 ng/ml, siendo el nivel más utilizado el de 20 ng/ml seguido del de 100 ng/ml. Sólo dos trabajos indican la razón del punto de corte elegido: en uno [Maringhini A y cols (1988)] se establece en función de la mayor especificidad obtenida y en el otro [Chayvialle JA y cols (1977)] por corresponder al valor de la media más tres veces la desviación estándar.

Por otro lado, la totalidad de los pacientes de estos estudios presentan hepatopatías crónicas. En unos casos, todos los pacientes seleccionados tienen cirrosis de diferente etiología y grado de afectación (desde algunos que sólo incluyen pacientes con cirrosis de clase A de Child hasta un estudio que sólo incluye pacientes con cirrosis y sospecha clínica de HCC) y en otros, los pacientes presentan hepatitis alcohólica o vírica, con un porcentaje de pacientes con cirrosis entre el 15 y el 42% de la población total. Esta heterogeneidad en las poblaciones estudiadas condiciona la diferencia en el % de HCC diagnosticados en los distintos estudios, que varía entre 0,6% en el estudio de Heyward WL y cols (1985) hasta 40,2% en el de Maringhini A y cols (1988).

Varios de estos trabajos identifican los valores elevados de AFP como factores predictivos de riesgo de HCC en estos pacientes. Para Cedrone A y cols (2000) tanto los niveles de AFP > 100 ng/ml como la edad superior a 60 años y el sexo masculino son factores predictivos independientes de HCC en pacientes con hepatitis crónicas virales.

Ganne-Carrié N y cols (1996) identifican un grupo de pacientes de alto riesgo de sufrir HCC en población cirrótica, en función de 6 variables, entre las que

Osteba 02-01

está el nivel de AFP >15 ng/ml (además de la edad superior a 50 años, sexo masculino, actividad de protrombina <70%, existencia de varices esofágicas y anticuerpos anti-VHC).

Cottone M y cols (1988) concluyen que valores de AFP superiores a 400 ng/ml se pueden considerar específicos de HCC y entre 20 y 400 ng/ml no son específicos pero sí sirven para seleccionar un grupo de alto riesgo. Sin embargo, en este mismo estudio, el diagnóstico de HCC se realiza por ultrasonografía, técnica con mayor sensibilidad y que identifica más HCC potencialmente resecables. En este sentido, en 5 estudios [Cedrone Ay cols (2000), Chalasani N y cols (1999), Cottone M y cols (1988), Maringhini A y cols (1988) y Tremolda F y cols (1989)] se compara la utilidad diagnóstica de AFP con US y con CT y en todos ellos, la sensibilidad y especificidad de las dos últimas son superiores a las de AFP.

Para un punto de corte de 20 ng/ml, la sensibilidad de AFP en el diagnóstico de HCC varía entre 55,3% y 85,7% (Tabla 8). Así mismo, la especificidad (Tabla 9) y el valor predictivo positivo para dicho punto de corte, oscila entre 72,7% y 88,1% en el primer caso y entre 3,3% y 42,9 % en el segundo. En el trabajo de Maringhini y cols (1988) el valor predictivo positivo alcanza el 71,3 %, pero los pacientes estudiados presentan sospecha clínica de hepatocarcinoma.

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 8. Resumen de las sensibilidades de AFP, US y CT en la detección precoz de HCC

Autor	Año	Nº pacientes	%Cirrosis	%HCC	AFP (ng/ml)											US	CT		
					7,7	10	13	15	20	25	40	50	100	200	300			400	500
Cedrone A y cols (2000)	2000	350	41,7	21,1		76	70,3			55,4			35,1	25,7	20,3			93,7	
Chalasani N y cols (1999)	1999	285	100	9,5						63				41	27			59	91
Chayvialle JA y cols (1977)	1977	137	100	9,5	83,3														
Cottone M y cols (1988)	1988	157	100	9,6						66,7						26,7			
Cottone M y cols (1994)	1994	147	100	20,4								?						?	
Furukawa R y cols (1984)	1984	114	100	25,4						62,1									
Ganne-Carrié N y cols (1996)	1996	150	100	20,7				35,5											
Heyward WL y cols (1985)	1985	1394	-	0,6						90									
Imberti D y cols (1993)	1993	200	100	16,9						55,3				8					
Liaw YF y cols (1986a)	1986	537	-	1,7						77,8			66,7						
Lock AS y Lai CL (1989)	1989	290	15	2,1						?									
Maringhini A y cols (1988)	1988	363	100	40,2						78,1			69,9	65,8	57,5	52,7	48,6	90	
Raedle J y cols (1995)	1995	147	39,5	5						85,7			42,9						
Raedle J y cols (1998)	1998	711	36,4	10,6						69,3			53,3						
Tremolda F y cols (1989)	1989	214	100	9,4						75					50			85	

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Cabe destacar el estudio de Cottone M y cols (1994) en el que se detectan 30 HCC por US en una población de 147 cirróticos, sin que ningún paciente presentara niveles elevados (>50 ng/ml) de AFP.

4.3.2. Detección de recidivas de HCC

El trabajo de Shibata T y cols (1991) compara la eficacia de AFP, US y CT en la detección precoz de recidivas en pacientes sometidos anteriormente a hepatectomía parcial por HCC. La US se presenta como el método con sensibilidad más alta (93% frente a 38,7% de la AFP y 83,9 de la CT). Los autores atribuyen la baja sensibilidad de la AFP al pequeño tamaño de los nódulos detectados en este estudio.

4.3.3. Pronóstico de HCC

Se ha localizado un único trabajo [Lencioni R y cols (1995)] en el que se determina el valor pronóstico de AFP. En este trabajo, se valora la eficacia del tratamiento del HCC inoperable mediante inyección percutánea de etanol. De forma paralela, se demuestra que los pacientes con un nivel de AFP-pretratamiento inferior a 200 ng/ml tienen mayor supervivencia a dos años (92% vs 60%), aunque a partir de los 3 años la supervivencia en ambos grupos se iguala.

4.4. Antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3) en cáncer de mama

Se localizaron 67 citas publicadas con posterioridad a julio de 1997 referidas al marcador CA15.3. Se seleccionaron 15 artículo, de los cuales se desecharon los 7 artículos citados en el Anexo VI-Tabla 4.

4.4.1. Cribado

4.4.1.1. Datos de las guías consideradas

Múltiples estudios han demostrado que sólo el 9 % de las mujeres con cáncer de mama en estadio I presentan niveles elevados de CA15.3. Además, se han observado aumentos de los niveles de CA1.3 en sujetos sanos (5-6%) y en individuos con enfermedades benignas, especialmente aquellas de origen hepático, en las cuales los falsos positivos afectan al 30% de los pacientes. Este nivel de elevación no específico que conlleva un elevado porcentaje de falsos positivos, junto a la baja incidencia de aumento de CA15.3 en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, indica que este marcador tumoral no

Osteba 02-01

puede ser usado en el cribado de dicho cáncer [ASCO (1998) y Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)].

4.4.1.2. Datos del presente estudio

De los artículos seleccionados ninguno hacía referencia al papel del CA15.3 en el cribado del cáncer de mama.

4.4.2. *Diagnóstico*

4.4.2.1. Datos de las guías consideradas

Existen trabajos que demuestran que la incidencia de las elevaciones de CA15.3 (sensibilidad) aumenta según avanza el estadio de la enfermedad. Así, tienen elevados los niveles de CA15.3 el 9% de las mujeres en estadio I, el 19% en estadio II, el 38% en estadio III, y el 75% en estadio IV. Por otro lado, niveles bajos de CA15.3 no excluyen la existencia de metástasis, y un nivel dado de CA15.3 no puede ser usado para determinar el estadio de la enfermedad [ASCO (1998)].

La sensibilidad del CA15.3 en el diagnóstico del conjunto de estadios del cáncer de mama, varía del 7,1 al 34% según los trabajos analizados [Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)].

4.4.2.2. Datos del presente estudio

De los estudios seleccionados, sólo en uno se analiza el papel diagnóstico del CA15.3 [Barrenetxea G y cols (1998)]. En este trabajo se determinaron los niveles de CA15.3, TPA y CEA en 164 pacientes con cáncer de mama y en 26 pacientes con patología mamaria benigna. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del CA15.3 para los diferentes puntos de corte empleados por los autores quedan reflejados en la Tabla 10. Como se puede ver en dicha tabla, la sensibilidad del CA15.3 es baja para los tres puntos de corte ensayados, siendo del 45,1% en el mejor de los casos, pero a costa de un descenso en la especificidad y en el valor predictivo positivo.

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 10. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del CA15.3 sérico en diagnóstico de cáncer de mama [Barrenetxea G y cols (1998)]

Punto de corte CA15.3 (U/ml)	40	30	20
Sensibilidad (%)	8,5	13,4	45,1
Especificidad (%)	100	92,3	76,9
Valor predictivo positivo (%)	100	91,7	89,5
Valor predictivo negativo (%)	14,8	14,5	15,0

4.4.3. Pronóstico

4.4.3.1. Datos de las guías consideradas

Niveles pre-operatorios elevados de CA15.3 no se correlacionan con el pronóstico de la enfermedad [ASCO (1998)].

4.4.3.2. Datos del presente estudio

Se han seleccionado tres artículos en los que se evalúa el papel del CA15.3 como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama. En el estudio de Shering SG y colaboradores de 1998 se afirma que la probabilidad de supervivencia es significativamente superior en los pacientes con niveles de CA15.3 inferiores a 30,38 U/ml, que en los pacientes con valores de CA15.3 por encima de este nivel. En este trabajo y en el de Ebeling FC y cols (1999) -en los que se incluyen 368 y 550 pacientes, respectivamente- el análisis multivariado (modelo de riesgos proporcionales de Cox) determina que el nivel pre-operatorio de CA15.3 junto al tamaño tumoral y a la existencia de ganglios positivos son factores pronósticos independientes tanto de supervivencia libre de enfermedad como de supervivencia global en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, existe otro trabajo posterior [Molina R y cols (1998)] en el que tras analizar 186 pacientes con cáncer de mama con recidiva loco-regional, se afirma que el nivel pre-operatorio de CA15.3 no es un factor pronóstico independiente en estos pacientes, de acuerdo con los resultados obtenidos del análisis multivariado según el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

4.4.4. Monitorización de la respuesta al tratamiento

4.4.4.1. Datos de las guías consideradas

Según la guía de Milika-Cabanne N y Bellet D (1998) no existe correlación significativa entre los niveles séricos pre-terapéuticos de CA15.3 y la respuesta al tratamiento de la metástasis en pacientes con cáncer de mama.

La guía de práctica clínica sobre el uso de marcadores tumorales en cáncer de colon y mama [ASCO (1998)] en este apartado aporta datos sobre 11 estudios, 9 de los cuales presentan nivel de evidencia V y 2 nivel IV. La suma de sus resultados sugiere que el 66% de los pacientes presentan disminuciones de los niveles de marcadores cuando hay una respuesta al tratamiento, el 73% presentan niveles estables cuando la enfermedad es estable, y el 80% presenta aumentos de estos niveles cuando la enfermedad progresa. Hay autores que requieren un 25% de cambio en los niveles de CA15.3 para considerarlo significativo. En cada situación clínica (respuesta, estabilización y progresión) se observa discordancia entre los cambios en los niveles de CA15.3 y la respuesta en el 15 a 25% de los enfermos tratados. Estas discrepancias pueden estar relacionadas, al menos en parte, con un aumento transitorio de los niveles de CA15.3, por su liberación a sangre, tras el inicio del tratamiento. Esta elevación variable en intensidad y duración puede ser difícil de diferenciar de una progresión real. Por tanto, los datos sugieren que existe, en general, una buena correlación entre los cambios en los niveles de CA15.3 y la respuesta al tratamiento en cáncer metastático pero que no se puede garantizar la misma en ausencia de datos clínicos que lo confirmen.

4.4.4.2. Datos del presente estudio

Por un lado, Einarsson R y cols (2000) muestran que no hay relación entre los niveles pre-tratamiento de CA15.3 en 63 pacientes con metástasis de cáncer de mama y la detección de una nueva progresión.

Por otro, exponen que existe correlación entre los cambios en los niveles de CA15.3 durante el seguimiento de los 63 pacientes con cáncer de mama que están siendo tratados por una metástasis y la respuesta clínica y radiológica de los mismos. Cuando los cambios en el nivel de CA15.3 indicaron una respuesta positiva al tratamiento (descenso >50%) la correlación con la respuesta clínica fue del 68% y cuando indicaron una negativa (aumento >25%), fue del 64%. Por tanto, no hay correlación en un 42% de los casos, registrándose, además, un

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

8% de falsos positivos. Los cambios en los niveles de CA15.3 precedieron a la confirmación de la progresión de la enfermedad 1,1 meses como media.

4.4.5. *Detección precoz de recidiva*

4.4.5.1. Datos de las guías consideradas

La guía de práctica clínica de la ASCO (1998) sobre el uso de marcadores tumorales en cáncer de colon y mama revisa doce trabajos de nivel de evidencia III a V de los cuales siete aportan suficientes detalles para permitir la suma de sus resultados, lo que supone un total de 1.672 pacientes, de los que 352 recurrieron. El 67% de los pacientes con recidiva y el 8% de los que no recurrieron presentaron un nivel elevado de CA15.3. Esta determinación permitió adelantar el tiempo de diagnóstico de la recidiva entre 2 y 9 meses.

4.4.5.2. Datos del presente estudio

De los artículos seleccionados tres estudian el papel del CA15.3 en la detección precoz de recidiva en pacientes con cáncer de mama sin evidencia de enfermedad residual tras tratamiento quirúrgico radical. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de estos trabajos se presentan en la tabla 11. El punto de corte elegido es de 30, 60 y 25 U/ml, respectivamente, lo que puede explicar, en parte estas diferencias. Por otro lado, comparan la utilidad de CA15.3 y CEA, y en los tres trabajos, el CA15.3 es más sensible y específico, y con mejor valores predictivos.

Tabla 11. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de los marcadores tumorales CA15.3 y CEA en la detección precoz de recidiva de pacientes con cáncer de mama.

Punto de corte	Lumachi F y cols. (1999)		Molina R y cols. (1999)		Sütterlin M y cols. (1999)	
	CA15.3 30 U/ml	CEA 10ng/ml	CA15 .3 60 U/ml	CEA 10ng/ml	CA15.3 25 U/ml	CEA 5ng/ml
Sensibilidad (%)	61,1	38,1	46,3	31,6	48,7	30,3
Especificidad (%)	91,2	98,8	100	100	92,9	89,3
Valor predictivo positivo (%)	68,7	88,9	100	100	46,8	26,7
Valor predictivo negativo (%)	88,1	86,2	70,5	75,2	93,3	90,8

La incidencia del aumento de CA15.3 varía significativamente según la localización de la recidiva. El CA15.3 presenta una sensibilidad más elevada cuando las metástasis son óseas (41,5%), pulmonares (62,5%) o hepáticas (75%), que cuando son recidivas loco-regionales (10,5%) [Molina R y cols (1999)].

La elevación de CA15.3 o de CEA fue el primer síntoma de recidiva en el 69,5% de los casos del estudio de Molina R y cols (1999) y en el 43% de los casos en el de Lumachi F y cols (1999). Además, este aumento del marcador tumoral adelantó el diagnóstico de la recidiva entre 3 y 5 meses. Sin embargo, aunque la eficacia del marcador tumoral en la detección precoz de recidiva resulta probada, ningún estudio ha demostrado ni el beneficio del tratamiento precoz de la metástasis, ni tampoco la falta del mismo. En el trabajo de Sütterlin M y cols (1999), la determinación de los marcadores tumorales fue la indicación primera de la recidiva en sólo dos pacientes (de 76 pacientes que presentaron recurrencia de un total de 664 pacientes estudiados).

4.5. Antígeno carcinoembrionario (CEA) en cáncer de mama

Se localizaron 61 citas publicadas con posterioridad a julio de 1997. Se seleccionaron 12 citas y tras revisión se desecharon los 6 artículos indicados en el Anexo VI-Tabla 5.

4.5.1. Cribado y diagnóstico precoz

4.5.1.1. Datos de las guías consideradas

Tanto la sensibilidad del marcador como los niveles detectados son menores en estadios tempranos de la enfermedad. La incidencia de niveles de CEA va aumentando, según avanza el estadio de la enfermedad (Tabla 12). Aún así, los niveles se mantienen normales en un porcentaje demasiado elevado de pacientes con cáncer para que este marcador pueda resultar útil en el cribado y en el diagnóstico precoz del cáncer de mama [ASCO (1998) y Milika-Cabanne N y Bellet D (1998)].

Tabla 12. Sensibilidad del CEA en diagnóstico de cáncer de mama según el estadio

Estadio de la enfermedad	Sensibilidad
I	10%
II	19%
III	31%
IV	64%

4.5.1.2. Datos del presente estudio

La sensibilidad del CEA presentada en el único artículo de los seleccionados en el que se determina el valor diagnóstico del CEA en el cáncer de mama [Barrenetxea G y cols (1998)] no alcanza, en el mejor de los casos, el 35% si el punto de corte a partir del cual se considera positiva la prueba se sitúa en 2

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

ng/ml. Con este punto de corte la especificidad del marcador desciende a 65% (Tabla 13).

Tabla 13.. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del CEA pre-tratamiento en cáncer de mama [Barrenetxea G y cols (1998)]

Punto de corte (ng/ml)	CEA		
	6	4	2
Sensibilidad (%)	6,7	9,2	33,5
Especificidad (%)	92,3	76,9	65,4
Valor predictivo positivo (%)	84,6	71,4	85,9
Valor predictivo negativo (%)	14,1	11,8	13,9

4.5.2. Pronóstico

4.5.2.1. Datos de las guías consideradas

La habilidad del nivel de CEA determinado en el momento del diagnóstico para predecir el pronóstico en pacientes con cáncer de mama no está clara. Hay estudios que han descrito mejor, peor o invariable pronóstico cuando el aumento del CEA está presente en el momento del diagnóstico.

4.5.2.2. Datos del presente estudio

Se han seleccionado dos estudios, Molina R y cols (1998) y Ebeling FC y cols (1999), en los que se realiza un análisis multivariado (modelo de riesgos proporcionales de Cox) para determinar si el nivel preoperatorio de CEA es un factor pronóstico independiente de recidiva y de supervivencia global. Estos dos trabajos siguen sin dejar claro si el CEA es o no factor pronóstico por lo contrapuesto de sus resultados: para Molina R y cols (1998), el nivel preoperatorio de CEA es un factor pronóstico independiente de recidiva pero no de supervivencia global; por el contrario, para Ebeling y sus colaboradores, el CEA preoperatorio es factor pronóstico independiente de supervivencia global, pero no de recidiva. Para estos últimos autores, un descenso mayor al 33% en los niveles de CEA preoperatorio es un factor pronóstico de recidiva.

4.5.3. Monitorización de la respuesta al tratamiento

4.5.3.1. Datos de las guías consideradas

La guía de práctica clínica de la ASCO (1998) sobre uso de marcadores tumorales en cáncer de colon y mama revisa 18 estudios sobre monitorización de respuesta al tratamiento, con nivel de evidencia IV. En seis de estos trabajos

Osteba 02-01

sólo se estudian pacientes con niveles elevados de CEA, entre los cuales el nivel del marcador desciende en el 82% en presencia de respuesta al tratamiento. Con enfermedad progresiva, en el 74% aumenta el valor del CEA. En los doce trabajos en los que se estudian pacientes con metástasis, con o sin CEA elevado, 61% presenta un descenso de CEA cuando se observa respuesta al tratamiento y un 65% exhibe un aumento de CEA cuando se produce una progresión tumoral. Por tanto, los niveles de CEA, especialmente cuando se encuentran inicialmente elevados, parecen correlacionarse con la respuesta al tratamiento del cáncer de mama metastático. Sin embargo, es necesario tener en cuenta el aumento de los niveles de CEA que se puede producir en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento.

La mayor parte de los autores requiere un 25-30% de cambio en los niveles del marcador para considerarlo predictivo del curso clínico. Sin embargo, en enfermedad estable se observan a veces variaciones incluso mayores que este rango. De hecho, sólo el 30% de los pacientes con enfermedad estable presenta niveles estables de CEA. Existen trabajos en los que se ha demostrado variaciones inter- e intra-individuales en los niveles de CEA en pacientes tratados quirúrgicamente y sin evidencia clínica de enfermedad, lo que hace más difícil su correcta interpretación.

Por otro lado, se ha descrito correlación, aunque más débil, entre los niveles de CEA y la respuesta a la terapia hormonal -quizás debido a que la respuesta a este tipo de tratamiento es también más lenta y menos completa.

4.5.3.2. Datos del presente estudio

De los artículos seleccionados ninguno hacía referencia al papel del CEA en la monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama

4.5.4. *Detección precoz de recidiva*

4.5.4.1. Datos de las guías consideradas

En la guía de la ASCO (1998) se citan numerosos trabajos en los que se estudia el papel del CEA para detectar una recurrencia tras cirugía de un cáncer primario de mama. Esta guía tras sumar los datos de los 15 estudios que dan resultados suficientes, observa que sólo el 50% de los pacientes que recurren presenta un aumento de CEA. Además, se observa un 12% de falsos positivos. Siete estudios muestran un adelanto de 2,5 a 8 meses en el tiempo medio de diagnóstico desde el aumento del CEA hasta la evidencia clínica de recurrencia.

4.5.4.2. Datos del presente estudio

Hay 3 estudios [Lumachi y cols (1999), Molina R y cols (1999) y Sütterlin M y cols (1999)] en los que se ha evaluado el interés del CEA en el seguimiento de los pacientes operados por cáncer de mama. Todos ellos concluyen que el CA15.3 es superior al CEA en capacidad para detectar precozmente una recidiva o una metástasis (Tabla 11).

4.6. Antígeno polipeptídico tisular (TPA) en cáncer de mama

Se localizaron 60 citas publicadas referidas al marcador TPA. Se seleccionaron 13 citas, desechándose tras revisión los 9 artículos inidcados en el Anexo VI-Tabla 6.

En el artículo de Barrenetxea G y cols (1998) se calculan la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN a partir de las determinaciones de TPA realizadas en el suero de 164 pacientes con cáncer de mama y 26 con enfermedades de mama benignas (Tabla 14), siendo los puntos de corte 120 o 100 U/ml.

Tabla 14. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del TPA sérico en el diagnóstico de cáncer de mama.

Barrenetxea G y cols (1998)				
Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
120 U/ml	29,9	92,3	96,1	17,7
100 U/ml	44,5	84,6	94,9	19,5

Por otro lado, de los artículos seleccionados en tres [Locker GJ y cols (1995), Pectasides D y cols (1996) y Soletormos G y cols (1993)] se estudia el valor del TPA en la detección de recidiva. En estos estudios, se determina el nivel de TPA en suero de pacientes con cáncer de mama tras cirugía y se diferencian los pacientes con enfermedad progresiva de los que no presentan evidencia de enfermedad. Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN aportados por dichos estudios están indicados en la tabla 15. Cabe destacar que ninguno de los artículos indica en qué momento del seguimiento se ha tenido en cuenta el valor de TPA para calcular estos parámetros, desconociéndose si son valores que permanecen elevados de forma constante, son elevaciones puntuales o es el valor que presentaba el paciente en el momento del diagnóstico de la recidiva.

Tabla 15. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del TPA sérico en la detección de recidiva de cáncer de mama.

	Pto corte U/ml	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Locker GJ y cols (1995)	80	57	91	88,9	63,6
Pectasides D y cols (1996)	85	72,7	86,5	65,3	90,1
Soletormos G y cols (1993)	357	19	60	60	79

El estudio de Pectasides D y cols (1996) evalúa también la supervivencia de los 141 pacientes sin evidencia de enfermedad tras cirugía (de los 209 que componen el grupo de estudio) y determina que la supervivencia de los pacientes con niveles normales de TPA es significativamente superior a la de los pacientes con TPA elevado (96 vs 44 meses). Según estos mismos autores, en esta serie de pacientes, el nivel elevado de TPA fue observado como media tres meses antes de producirse la detección clínica de recidiva. Sin embargo, en el artículo no se da ningún dato de si existen o no elevaciones del TPA en los pacientes que no presentan recidiva, ni de si este adelanto se traduce en una mejora para el paciente.

4.7. Antígeno carbohidrato 125 (CA 125) en cáncer de pulmón

Se han localizado 9 citas publicadas, de las que se han seleccionado 4 artículos para un estudio más exhaustivo.

El punto de corte utilizado en estos 4 estudios ha sido de 35 y 37 U/ml. Para una especificidad del 95%, la sensibilidad de este marcador es del 47% y aumenta hasta un 54% cuando la especificidad desciende a 47% (Tabla 16)

Para algunos autores, los niveles séricos de CA125 son significativamente superiores en pacientes con carcinoma pulmonar comparados con aquellos que tienen enfermedad pulmonar benigna [Berthiot G y cols (1989) y Casas-Pina TC y cols (2001)]. Sin embargo, en el trabajo de Berthiot G y cols (1989) y en el de Brechot JM y cols (1997) no se encuentran diferencias en la sensibilidad que presenta este marcador en los pacientes con cáncer de pulmón o con enfermedad pulmonar benigna.

En dos trabajos, [Berthiot G y cols (1989) y Casas-Pina TC y cols (1999)], se encuentra que la sensibilidad del CA125 para el diagnóstico de cáncer de pulmón no varía en función de los tipos histológicos.

Tabla 16. Resumen de la sensibilidad y especificidad de CA 125 en el diagnóstico de cáncer de pulmón

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

	Sensibilidad	Especificidad
Berthiot G y cols (1989)	54	46,7
Brechot JM y cols (1997)	57	-
Casas-Pina T y cols (1999)	47	95
Casas-Pina T y cols (2001)	47	95

4.8. Antígeno carcinoembrionario (CEA) en cáncer de pulmón

Se han localizado 266 citas publicadas, de las que se han seleccionado 45 citas para un estudio más exhaustivo. La revisión del texto completo de estos 45 artículos ha permitido la elección de 28 estudios y la eliminación de 17 cuyos motivos de exclusión vienen detallados en el Anexo VI-Tabla 7.

4.8.1. Cribado

Järvisalo J y colaboradores (1993) han realizado un estudio para evaluar la utilidad de CEA y NSE en el cribado de cáncer de pulmón. Para ello se recogieron muestras de sangre de 36.265 individuos, de los cuales 187 desarrollaron posteriormente cáncer de pulmón. La probabilidad de encontrar, mediante la determinación de estos marcadores, un sujeto con cáncer de pulmón oculto es baja, probablemente $<0,01$ en una población de edad media y expuesta a carcinógenos de pulmón como pueden ser el tabaco o el asbesto. Según los datos obtenidos en este trabajo, asumiendo una especificidad del 95% y una sensibilidad del 20%, y una prevalencia de 1 en 100, para cada 1000 sujetos examinados, se encontrarían 50 falsos positivos, 2 verdaderos positivos y 8 falsos negativos. Estos resultados demuestran la ineficiencia e impracticabilidad de estas medidas.

4.8.2. Diagnóstico

El trabajo de Casas-Pina T y colaboradores (1999) intenta establecer el punto de corte adecuado que delimite el nivel umbral para diferentes marcadores tumorales. La cuestión que se plantean es si es más oportuno alcanzar un 95% de especificidad o la mejor combinación de sensibilidad y especificidad. Para los autores, la primera opción se debe elegir cuando de lo que se trata es de distinguir claramente entre lesiones malignas y benignas y la última opción es la elección cuando se trata de diagnosticar un cáncer de pulmón ante una sospecha clínica.

Osteba 02-01

En la mayoría de los trabajos el punto de corte corresponde al 95% de especificidad determinada en pacientes con enfermedades pulmonares benignas. El punto de corte más utilizado ha sido 5 ng/ml, el mínimo 2,1 ng/ml definido por Pastor A y colaboradores (1997) y el máximo 10 ng/ml utilizado por Bergman B y cols (1993) y Kim YC y cols (2000).

Los niveles séricos de CEA [Bergman B y cols (1993) y Berthiot G y cols (1989)] no varían en función del sexo. Entre los estudios seleccionados, dos [Bergman B y cols (1993) y Seemann MD y cols (1999)] delimitan claramente diferentes puntos de corte para fumadores y para no fumadores.

Tanto los niveles séricos [Bergman B y cols (1993), Berthiot G y cols (1989), Brechot JM y cols (1997), Buccheri GF y cols (1987), Casas-Pina TC y cols (2001), Nisman B y cols (1998), Pastor A y cols (1997) y Plebani M y cols (1995)] de CEA como la sensibilidad presentada por este marcador [Berthiot G y cols (1989), Brechot JM y cols (1997), Lee YC y cols (1991) y Mizushima Y y cols (1990)] se encuentran más elevados en los pacientes con cáncer de pulmón que en aquellos pacientes con enfermedades pulmonares benignas, sin que quede explícito en los trabajos si esta diferencia es significativa o no.

La sensibilidad de los niveles séricos de CEA en el diagnóstico de cáncer de pulmón varía entre 27% y 68% (Tabla 17). En general, la sensibilidad de este marcador para el cáncer de pulmón se aproxima al 50% para una especificidad del 95%.

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 17. Resumen de las sensibilidades de CEA en el diagnóstico de cáncer de pulmón

	Pulmón	SCLC	NSCLC	SQC	Adeno- carcino ma	LCC
<i>Bates J y cols (1997)</i>	31	-	-	-	-	-
<i>Bergman B y cols (1993)</i>	-	33	41	-	-	-
<i>Berthiot G y cols (1989)</i>	38	-	-	-	-	-
<i>Body JJ y cols (1990)*</i>		49	55	56	-	-
<i>Brechot JM y cols (1997)</i>	53	-	-	-	-	-
<i>Buccheri GF y cols (1987)</i>	33	-	-	-	-	-
<i>Casas-Pina T y cols (1999)</i>	40	-	-	-	-	-
<i>Casas-Pina T y cols (2001)</i>	68,2	-	-	-	-	-
<i>Ebert W y cols (1994)</i>	32	28	33	23	44	28
<i>Hung MS y cols (1997)</i>	47	25	50	39	58	67
<i>Lai RS y cols (1996)</i>	38	25	42	31	58	45
<i>Lee YC y cols (1991)</i>	47,2	66,7	-	23,1	65,3	50
<i>Lombardi C y cols (1990)*</i>	34	56	26	-	-	-
<i>Maeda Y y cols (1996)</i>	-	-	39,5	25,2	58	-
<i>Miedouge M y cols (2001)</i>	-	-	-	23,1	-	-
<i>Mizhusima Y y cols (1990) *</i>	46	53		14	71	50
<i>Moro D y cols (1995)</i>	-	-	-	31	59	-
<i>Nisman B y cols (1998)</i>	-	-	53,2	40	56,1	61,5
<i>Pastor A y cols (1997)</i>	33	31	-	15	57	-
<i>Plebani M y cols (1995)</i>	35	-	-	-	-	-
<i>Rastel D y cols (1994)</i>	-	-	-	25	50	40
<i>Schneider J y cols (2000)</i>	39	33	42	31	62	100
<i>Seemann MD y cols (1999)</i>	27,2	-	-	-	-	-
<i>Stieber P y cols (1993a)</i>	27	18	-	18	-	-
<i>Stieber P y cols (1993b)</i>	29	18	33	25	41	27
<i>Sugama Y y cols (1994)*</i>	52,4	-	53,7	-	-	-
<i>Van der Gaast A (1994)</i>	-	-	42	30	62	37
<i>Vincent RG y cols (1975)</i>	68	-	-	-	-	-

*Las especificidades de todos los estudios corresponden al 95%, excepto en los siguientes: *Body JJ y cols (1990)* el 50%, *Lombardi y cols (1990)* el 90%, *Mizhusima Y y cols* a partir del 90% y *Sugama Y y cols (1994)* el 85%

Por otro lado, hay autores que encuentran que la sensibilidad del CEA no se relaciona con los distintos tipos histológicos [Berthiot G y cols (1989) y Buccheri GF y cols (1987)], pero en la mayoría de los estudios los valores séricos de CEA varían en función del tipo histológico de cáncer de pulmón (Tabla 17). Los valores mínimos y máximos de sensibilidad del CEA son 18% y 66%, respectivamente en pacientes con SCLC y 26% y 55% en aquellos que presentan NSCLC. En general, los pacientes con adenocarcinomas presentan niveles más elevados [Bergman B y cols (1993), Mizushima Y y cols (1990) Moro D y cols (1995), Plebani M y cols (1995) y Van der Gaast A y cols (1994)] y mayor sensibilidad para este marcador [Ebert W y cols (1994), Lai RS y cols (1996), Lee YC y cols (1991), Mizushima Y y cols (1990), Nisman B y cols (1998) y Pastor A y cols (1997)] que el resto de los tipos histológicos. Para este último tipo celular, como se observa en la Tabla 17 el valor mínimo es 23% y el máximo 71%.

Aunque la mayoría de los trabajos encuentra que tanto los niveles séricos como la sensibilidad de CEA aumentan según avanza el estadio de la enfermedad, esta diferencia no es significativa [Buccheri GF y cols (1987) y Nisman B y cols (1998)], o no está calculada su significación [Bergman B y cols (1993) y Schneider J y cols (2000)].

En el trabajo de Nisman B y colaboradores (1998), se concluye que las diferencias en los niveles séricos de CEA entre pacientes con carcinomas de pulmón en estadios operables (I a IIIa) y no operables (IIIb a IV) no son significativas.

Además, Bates J y colaboradores (1997) en su estudio analizan el valor del CEA para diagnóstico de cáncer de pulmón ante sospecha clínica (ver CYFRA 21.1). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del CEA en los pacientes con broncoscopia negativa y sospecha clínica de cáncer pulmonar son 30%, 96%, 73% y 77%, respectivamente. Por tanto, aunque los niveles de CEA permiten detectar cánceres de pulmón cuando la broncoscopia ha sido negativa, o no se ha podido realizar biopsia, los resultados obtenidos con el CYFRA 21.1 son superiores.

Seemann MD y colaboradores (1999) analizan el valor del CYFRA 21.1, NSE y CEA en el diagnóstico diferencial de las lesiones pulmonares solitarias malignas y benignas. Para estos autores el marcador más sensible para diferenciar lesiones benignas de las malignas es el CEA y el más específico el CYFRA 21.1, aunque estos valores son muy bajos (ver CYFRA 21.1).

4.8.3. Indicador pronóstico pre-operatorio

Para Moro D y colaboradores (1995) el estadio clínico de la enfermedad, los valores séricos de CEA y CYFRA 21.1 son factores pronósticos independientes de supervivencia. Sin embargo, de acuerdo con el análisis multivariado según el modelo de riesgos proporcionales de Cox que realizan Hirashima T y colaboradores (1998) y Nisman B y colaboradores (1998) los niveles séricos de CEA no son factor pronóstico independiente de supervivencia. El trabajo de Niklinski J y colaboradores (1992) también muestra en su serie de pacientes que aquellos que tienen aumentado el nivel sérico de CEA viven significativamente menos (este último trabajo no lleva a cabo análisis uni- ni multi-variado).

4.9. CYFRA 21.1 en cáncer de pulmón

Se han localizado 136 citas y se han seleccionado 42. Tras una revisión se han elegido 31 artículos y se han desestimado 11 cuyos motivos de exclusión vienen detallados en el Anexo VI-Tabla 8.

4.9.1. Diagnóstico

En la mayoría de los trabajos analizados el punto de corte corresponde al 95% de especificidad determinada en pacientes con enfermedades pulmonares benignas. El punto de corte más utilizado ha sido 3,3 ng/ml, el mínimo 2,1 ng/ml definido por Pastor A y colaboradores (1997) y el máximo 15 ng/ml utilizado por Kim YC y colaboradores (2000).

Los niveles séricos de CYFRA 21.1 determinados en sujetos control no varían en función de la edad, del sexo o de la existencia o no de hábito de fumar [Ebert W y cols (1994), Maeda Y y cols (1996) y Rastel D y cols (1994)].

Tanto los niveles séricos de CYFRA 21.1 como la sensibilidad presentada por este marcador se encuentran más elevados en los pacientes con cáncer de pulmón que en aquellos pacientes con enfermedades pulmonares benignas [(Brecht JM y cols (1997), Ebert W y cols (1994), Huang MS y cols (1997), Kim YC y cols (2000), Lai RS y cols (1996), Maeda Y y cols (1996), Muraki M y cols (1996), Nisman B y cols (1998), Pastor A y cols (1997), Plebani M y cols (1995), Pujol JL y cols (1996), Rapellino M y cols (1995) y Sugama Y y cols (1994)].

La sensibilidad de los niveles séricos de CYFRA 21.1 en el diagnóstico de cáncer de pulmón varía entre 19,8% y 85,1% (Tabla 18). En general, la sensibilidad de este marcador para el cáncer de pulmón se aproxima al 50% para una

Osteba 02-01

especificidad del 95%. El valor mínimo de sensibilidad, 19,8%, del trabajo de Seemann MD y colaboradores (1999) corresponde a una especificidad del 100%. Por otro lado, en la mayoría de los estudios los valores séricos de CYFRA 21.1 varían significativamente en función del tipo histológico de cáncer de pulmón (Tabla 18). En general, los niveles más elevados [Kim YC y cols (2000), Maeda Y y cols (1996), Niklinski J y cols (1995b), Nilinski J y cols (1995a), Nisman B y cols (1998), Pastor A y cols (1997), Pujol JL y cols (1996), Sugama Y y cols (1994), Takada M y cols (1995), Van der Gaast A y cols (1994), Wieskopf B y cols (1995)] y la mayor sensibilidad de este marcador [Ebert W y cols (1994), Lai RS y cols (1996), Niklinski J y cols (1995a), Niklinski J y cols (1995b), Rapellino M y cols (1995), Takada M y cols (1995)] se encuentran en los carcinomas de células no pequeñas, y en particular en los escamosos (Tabla 19). Sin embargo, otros autores encuentran que los niveles de CYFRA 21.1 son comparables en los distintos tipos histológicos [Hirashima T y cols (1998), Huang MS y cols (1997), Moro D y cols (1995), Muraki M y cols (1996), Plebani M y cols (1995), Schneider J y cols (2000)].

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 18. Resumen de las sensibilidades de CYFRA 21.1 en el diagnóstico de cáncer de pulmón

	Pulmón	SCLC	NSCLC	SQC	Adeno- carcino- ma	LCC
Bates J y cols (1997)	54					
Brechot JM y cols (1997)	54					
Ebert W y cols (1994)	46	36	50	58	42	45
Huang MS y cols (1997)	64	50	67	75	67	17
Kim YC y cols (2000)*	72					
Lai RS y cols (1996)	48	20	51	62	39	36
Maeda Y y cols (1996)	53	24	57	66	47	50
Miedouge M y cols (2001)				55,6		
Moro D y cols (1995)			27	36	31	
Muraki M y cols (1996)*	74	81,3		86	84,8	87,5
Niklinski J y cols (1995a)			56	63	33	30
Niklinski J y cols (1995b)			44	60	30	33
Nisman B y cols (1998)			49,5	52,5	36,6	53,8
Pastor A y cols (1997)	79	79		83	79	
Plebani M y cols (1995)	52					
Pujol JL y cols (1996)		36	55	61	43	43
Rapellino M y cols (1995)	49	14	50	60	38	30
Rastel D y cols (1994)		16	41	57	27	34
Schneider J y cols (2000)	48	26	58	50	61	
Seemann MD y cols (1999)	19,8					
Stieber P y cols (1993a)	47	34		60		
Stieber P y cols (1993b)	61	52	64	79	54	65
Sugama Y y cols (1994)*	57,5		61,4	73,1		
Takada M y cols (1995)	45,9		51			
Van der Gaast A y cols (1994))			40	52	35	31
Wieskopf B y cols (1995)		19	59	68,1		

*Las especificidades de todos los estudios corresponden al 95%, excepto Kim YC y cols (2000) que corresponde al 73%, Muraki y cols (1996) para SCLC, SQC, adenocarcinoma y LCC que corresponden al 88%, y Sugama Y y cols (1995) que corresponde al 85%.

Tabla 19. Resumen de las sensibilidades presentadas por los distintos marcadores tumorales en el diagnóstico de carcinoma escamosos de pulmón

	CEA	CYFRA	NSE	SCC
<i>Body JJ y cols (1990)</i>	56	-	-	35
<i>Ebert W y cols (1994)</i>	33	58	14	32
<i>Huang MS y cols (1997)</i>	39	75	-	-
<i>Lai RS y cols (1996)</i>	31	62	-	29
<i>Lee YC y cols (1991)</i>	23,1	-	-	-
<i>Maeda Y y cols (1996)</i>	25,2	66	18	43,7
<i>Miedouge M y cols (2001)</i>	23,1	55,6	-	38,3
<i>Mizushima Y y cols (1990)</i>	14	-	9	59
<i>Moro D y cols (1995)</i>	31	36	-	30
<i>Muraki y cols (1996)</i>	-	86	-	-
<i>Niklinski J y cols (1995a)</i>	-	63	-	-
<i>Niklinski J y cols (1995b)</i>	-	60	-	-
<i>Nisman B y cols (1998)</i>	40	52,5	-	-
<i>Pastor A y cols (1997)</i>	15	83	-	61
<i>Pujol JL y cols (1996)</i>	-	61	-	-
<i>Rapellino M y cols (1995)</i>	-	60	-	-
<i>Rastel D y cols (1994)</i>	25	57	-	30
<i>Sánchez de Cos J y cols (1994)</i>	-	-	-	47,7
<i>Schneider y cols (2000)</i>	31	50	-	-
<i>Stieber P y cols (1993a)</i>	18	60	31	31
<i>Stieber P y cols (1993b)</i>	25	79	5	38
<i>Sugama Y y cols (1994)</i>	-	73,1	-	61
<i>Van der Gaast y cols (1994)</i>	30	52	-	32
<i>Wieskopf B y cols (1995)</i>	-	68,1	-	51

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Hay un trabajo [Takada M y cols (1995)] en el que no se encuentran diferencias en los niveles de CYFRA 21.1 en función del estadio clínico. El resto de los estudios reflejan diferencias en los niveles séricos de CYFRA 21.1 en función del estadio clínico de la enfermedad. En general, la concentración y la frecuencia de niveles elevados de CYFRA 21.1 tienden a ser más altos en los estadios más avanzados de la enfermedad [Huang MS y cols (1997), Kim YC y cols (2000), Maeda Y y cols (1996), Muraki M y cols (1996), Niklinski J y cols (1995a), Niklinski J y cols (1995b), Nisman B y cols (1998), Plebani M y cols (1995), Pujol JL y cols (2001), Rapellino M y cols (1995), Stieber P y cols (1993b), Sugama Y y cols (1994) y Wieskopf B y cols (1995)]. Sin embargo, estas diferencias no permiten distinguir entre SCLC limitado y enfermedad pulmonar benigna [Plebani M y cols (1995)].

En 7 trabajos se concluye que las diferencias en los niveles séricos de CYFRA 21.1 entre pacientes con carcinomas de pulmón en estadios operables (I a IIIa) y no operables (IIIb a IV) son significativas [Ebert W y cols (1994), Kulpa J y cols (2000), Lai RS y cols (1996), Moro D y cols (1995), Nisman B y cols (1998), Rastel D y cols (1994) y Schneider J y cols (2000)]. Sin embargo, para estos autores el solapamiento entre los niveles que presentan ambos grupos es tan grande que el uso de CYFRA 21.1 no se puede recomendar para predecir la operabilidad de los pacientes con cáncer de pulmón, en particular con NSCLC.

Por otro lado, Bates y colaboradores (1997) en su estudio analizan el valor del CYFRA 21.1 para diagnóstico de cáncer de pulmón ante sospecha clínica. En la Tabla 20 se presentan la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la broncoscopia y de los marcadores tumorales CYFRA 21.1, CEA y NSE.

Tabla 20. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN según técnica diagnóstica [Bates y cols (1997)]

	Broncoscopia	CYFRA 21.1	CEA	NSE
Sensibilidad	57,5	54	31	23
Especificidad	100	98	96	92
Valor predictivo positivo	65	96	87	74
Valor predictivo negativo	71,5	87,5	60	60

Para los autores lo importante es que el CYFRA 21.1 presenta una sensibilidad de 65%, especificidad de 98%, valor predictivo positivo de 92% y negativo de 88%, cuando la determinación del marcador se realiza en los pacientes con broncoscopia negativa y sospecha clínica de carcinoma pulmonar. Por tanto, la conclusión del trabajo es que este marcador es una ayuda complementaria

Osteba 02-01

cuando no hay concordancia entre la sospecha clínica y los resultados de la broncoscopia o cuando durante ésta no se ha podido realizar biopsia del tejido.

Seemann M y colaboradores (1999) analizan el valor del CYFRA 21.1, NSE y CEA en el diagnóstico diferencial de las lesiones pulmonares solitarias malignas y benignas. Para estos autores el marcador más sensible para diferenciar lesiones benignas de las malignas es el CEA y el más específico el CYFRA 21.1. En el grupo de lesiones malignas, encontraron 41 lesiones secundarias y 40 cánceres pulmonares primarios. Para diferenciar lesiones benignas de cánceres primarios, el marcador más sensible y con mayor precisión diagnóstica es el CYFRA 21.1 (Tabla 21), aunque estos parámetros sean demasiado bajos.

Tabla 21. Sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de los marcadores tumorales para diferenciar cánceres pulmonares primarios de lesiones pulmonares benignas [Seemann y cols (1999)].

	CYFRA 21.1	CEA	NSE
<i>Sensibilidad</i>	35,9	30,8	17,9
<i>Especificidad</i>	100	100	100
<i>Precisión diagnóstica</i>	59,7	51,6	48,4

4.9.2. Indicador pronóstico pre-operatorio

Dos trabajos [Hirashima T y cols (1998) y Pujol JL y cols (2001)] estiman la significación pronóstica de los niveles de CYFRA 21.1, anteriores a cualquier tratamiento, en 149 y 621 pacientes con NSCLC, respectivamente. En el análisis univariado que realizan resultan factores de mal pronóstico los niveles de CYFRA 21.1 > 3,5 ng/ml, el mal estado general, estadios avanzados de la enfermedad, pérdida de peso corporal del 5%, LDH > 450 U/L y SCC > 1,9 ng/ml en un trabajo y NSE > 12,5 ng/ml en otro. Sin embargo, el análisis multivariado según el modelo de riesgos proporcionales de Cox determinó, en ambos trabajos, que sólo el mal estado general, el estadio avanzado y el nivel elevado de CYFRA 21.1 se correlacionan de forma independiente con la supervivencia. También en el análisis multivariado del estudio de Takei Y y colaboradores (1997) el nivel de CYFRA 21.1 es un factor pronóstico independiente.

En el estudio de Niklinski J y colaboradores (1995b) se demuestra en una serie de pacientes con NSCLC operable que la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 2 años es significativamente superior en el grupo de pacientes con niveles preoperatorios de CYFRA 21.1 normal (81%) frente al grupo de pacientes con CYFRA 21.1 elevado (52%). En este trabajo, los niveles elevados de este marcador preceden en el 87% de los pacientes con recurrencia a la detección clínica de la misma, siendo el tiempo medio de adelanto de 3 meses

(rango de 2 a 7 meses). El análisis multivariado indicó que tanto el estadio IIIa como los niveles de CYFRA 21.1 > 3,6 ng/ml están asociados a un elevado riesgo de recurrencia.

Para Bréchet JM y colaboradores (1997) además de la existencia de metástasis y del estadio de la enfermedad, los niveles de CYFRA 21.1 y de CA125 están significativamente asociados con el pronóstico. Es más, cuando se ajusta según las metástasis y el nivel basal de CA125, los pacientes con niveles de CYFRA 21.1 > 2,5 ng/ml tienen 2,5 veces más riesgo de muerte que los que tienen los niveles por debajo de ese umbral.

Al igual que para los autores anteriores, para Pujol JL y cols (1996), para Moro D y colaboradores (1995) y para Nisman B y colaboradores (1998) el nivel sérico de CYFRA 21.1 es un factor pronóstico independiente de supervivencia.

4.9.3. Detección precoz de recidiva

Stieber y colaboradores (1999) estudian el papel del CYFRA 21.1 en el diagnóstico precoz de recidiva de 86 pacientes con NSCLC sometidos a resección curativa de la misma. Recidivaron 37 pacientes y la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del CYFRA 21.1 son 78,4%, 67%, 64% y 80%, respectivamente. En el 46% de las recidivas, el aumento de CYFRA 21.1 fue paralelo a la detección de la recurrencia y en el 32%, éste precedió a la detección de metástasis, de 2 a 15 meses. Sin embargo, no hay estudios en los que se evalúe la posibilidad de terapia curativa, aumento de supervivencia o calidad de vida para estos pacientes.

4.10. Enolasa neuron-específica (NSE) en cáncer de pulmón

Se han localizado 163 citas y se han seleccionado 36 citas para un estudio más exhaustivo. La revisión del texto completo de estos 36 artículos ha permitido la elección de 22 estudios y la eliminación de 14 cuyos motivos de exclusión vienen detallados en el Anexo VI-Tabla 9.

4.10.1. Diagnóstico

El punto de corte empleado para definir los valores normales de NSE sérico varían en los distintos trabajos de 5 ng/ml [Lombardi C y cols (1990)] a 50 ng/ml [Romero S y cols (1990)], siendo el más utilizado 12,5 ng/ml y la razón para la elección de este punto de corte el 95% de especificidad en las enfermedades pulmonares benignas.

Osteba 02-01

En varios de los artículos seleccionados no se encuentran diferencias en los niveles de NSE en función de la edad, sexo [Bergman B y cols (1993) y Berthiot G y cols (1989)] o hábito de fumar o alcoholismo [Berthiot G y cols (1989)].

Tanto los niveles séricos [Bergman B y cols (1993), Berthiot G y cols (1989), Burghuber OC y cols (1990), Diez M y cols (1993), Pinson P y cols (1997), Plebani M y cols (1995) y Romero S y cols (1990)] de NSE como la sensibilidad presentada por este marcador [Berthiot G y cols (1989) y Mizushima Y y cols (1990)] se encuentran más elevados en los pacientes con cáncer de pulmón que en aquellos pacientes con enfermedades pulmonares benignas, sin que quede explícito en los trabajos si esta diferencia es significativa o no. Es más, en el estudio de Brechot JM y colaboradores (1997) no se aprecian diferencias entre ambos grupos de pacientes.

La sensibilidad de los niveles séricos de NSE en el diagnóstico de cáncer de pulmón varía entre 13,6% y 61,5% (Tabla 22). En general, la sensibilidad de este marcador para el cáncer de pulmón se aproxima al 20% para una especificidad del 95%. El valor de sensibilidad mínima, presentada en el estudio de Seemann MD y cols (1999) corresponde a una especificidad del 100%, mientras que el valor máximo de sensibilidad, del estudio de Casas-Pina y cols (2001), corresponde a una especificidad del 87%.

En la mayoría de los estudios los valores séricos de NSE varían en función del tipo histológico de cáncer de pulmón (Tabla 22).

Los valores mínimos y máximos de sensibilidad del NSE son 43% y 78%, respectivamente en pacientes con SCLC y 5% y 33,3% en aquellos que presentan NSCLC. En general, los pacientes con carcinoma de células pequeñas presentan niveles más elevados [Bergman B y cols (1993), Burghuber OC y cols (1990), Mizushima Y y cols (1990), Plebani M y cols (1995), Romero S y cols (1990) y Schneider J y cols (2000)] y mayor sensibilidad para este marcador [Berthiot G y cols (1989), Ebert W y cols (1994), Schneider J y cols (2000) y Takada M y cols (1996)] que el resto de los tipos histológicos.

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 22. Resumen de las sensibilidades de NSE en el diagnóstico de cáncer de pulmón

	Pulmón	SCLC	NSCL C	SQC	Adeno- carcinoma	LCC
<i>Bates J y cols (1997)</i>	23	-	-	-	-	-
<i>Bergman B y cols (1993)</i>	-	69	12	-	-	-
<i>Berthiot G y cols (1989)</i>	23	56	-	-	-	-
<i>Brechot JM y cols (1997)*</i>	15	-	-	-	-	-
<i>Burghuber OC y cols (1990)</i>	-	72	6	-	-	-
<i>Casas-Pina T y cols (1999)</i>	34,1	-	-	-	-	-
<i>Casas-Pina T y cols (2001)*</i>	61,5	-	-	-	-	-
<i>Diez M y cols (1993)</i>	27	-	-	-	-	-
<i>Ebert W y cols (1994)</i>	28	77	12	14	9	14
<i>Lombardi C y cols (1990)</i>	38	78	24	-	-	-
<i>Maeda Y y cols (1996)</i>	-	58,6	19	18	-	-
<i>Mizhusima Y y cols (1990)</i>	34	58	-	9	38	50
<i>Pinson P y cols (1997)*</i>	-	73	16	-	-	-
<i>Plebani M y cols (1995)</i>	23	-	-	-	-	-
<i>Romero S y cols (1990)</i>	-	51	28,5	-	-	-
<i>Schneider J y cols (2000)</i>	28	55	16	-	-	-
<i>Seemann MD y cols (1999)</i>	13,6	-	-	-	-	-
<i>Stieber P y cols (1993a)</i>	16	54	-	31	-	-
<i>Stieber P y cols (1993b)</i>	19	55	5	5	3	9
<i>Sugama Y y cols (1994)*</i>	16,9	-	9,8	-	-	-
<i>Takada M y cols (1996)</i>	-	62,4	33,3	-	-	-

**Las especificidades de todos los estudios son del 95% excepto los siguientes: Brechot JM y cols (1997) el 70%, Casas-Pina T y cols (2001) el 87%, Lombardi C y cols (1990) el 90%, Pinson P y cols (1997) el 83% y para Sugama Y y cols (1994) el 85%.*

Bergman B y colaboradores (1993) encuentran que los niveles de NSE aumentan según avanza el estadio de la enfermedad (estadio I y II – 11%; estadio III – 20% y estadio IV –79%), sin que hagan referencia a si esta diferencia es significativa o no. Es más, para Diez M y colaboradores (1993) no hay diferencias en los niveles de NSE en función del estadio de la enfermedad.

Bates J y colaboradores (1997) analizan el valor de NSE, CEA y CYFRA 21.1 en el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes con sospecha clínica del mismo y broncoscopia negativa. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del NSE son inferiores a los presentados por los otros dos marcadores (ver CYFRA 21.1).

Seemann MD y colaboradores (1999) no recomiendan el uso de marcadores tumorales (NSE, CEA y CYFRA 21.1) para diferenciar lesiones pulmonares malignas y benignas por su baja sensibilidad y especificidad (ver CYFRA 21.1).

4.10.2. *Indicador pronóstico*

En el trabajo de Fizazi K y colaboradores (1998) se evalúa el valor pronóstico de los niveles de NSE pre- y post-tratamiento (determinado 1 mes después del mismo) en 135 pacientes con SCLC. La extensión de la enfermedad y el valor sérico post-operatorio de NSE son factores pronósticos independientes de respuesta completa al tratamiento. Según el análisis uni- y multi-variado realizado en el estudio, la extensión de la enfermedad, el estado general del paciente y el nivel post-operatorio de NSE son factores pronósticos independientes de supervivencia. En contraposición, el nivel pre-tratamiento de NSE no presentó ninguna significación pronóstica. En contraposición, para Shibayama T y colaboradores (2001) el nivel pre-operatorio de NSE es factor pronóstico más significativo de los siete incluidos en el análisis multivariado [edad, sexo, estadio de la enfermedad, estado general, LDH, péptido liberador de pro-gastrina (Pro-GRP) y niveles de NSE].

Dos estudios evalúan el valor pronóstico del NSE en pacientes con NSCLC. El trabajo de Diez M y colaboradores (1993) determina que la probabilidad de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad tras la resección curativa del cáncer primario fue mayor en los pacientes con NSE normal (70% y 68%, respectivamente) que en los que presentaron NSE elevado (47% y 30%, respectivamente). Pujol JL y colaboradores (2001) realizan un análisis multivariado de Cox en el que el nivel pre-operatorio de NSE resulta ser un factor pronóstico independiente.

4.10.3. *Monitorización de la respuesta al tratamiento*

Shibayama T y colaboradores (2001) determinan que la tasa de remisión completa en pacientes con SCLC y niveles pre-operatorios de NSE elevados es significativamente más baja que en pacientes con niveles normales.

4.10.4. *Detección precoz de recidiva*

El trabajo de Diez M y colaboradores (1993) evalúa la utilidad de los niveles de NSE como factor pronóstico en pacientes con NSCLC. El 35,7% de los pacientes que recurren presentaron niveles elevados de NSE en el momento de detección de la recidiva. De ellos, el 80% presentó niveles pre-operatorios elevados de

NSE. La recidiva fue más frecuente en los pacientes con NSE pre-operatorio elevado (40%) que en los que el nivel de NSE era normal (23%). Además, durante los 24 meses que duró este seguimiento, la probabilidad de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad tras la resección curativa del cáncer primario fue mayor en los pacientes con NSE normal (70% y 68%, respectivamente) que en los que presentaron NSE elevado (47% y 30%, respectivamente).

4.11. Antígeno asociado a carcinomas escamosos (SCC) en cáncer de pulmón

Se han localizado 91 citas de las que se han 19 para un estudio más exhaustivo. La revisión del texto completo de estos 19 artículos ha permitido la elección de 15 estudios y la eliminación de 4 cuyos motivos de exclusión vienen detallados en el Anexo VI-Tabla 10.

4.11.1. Diagnóstico

En la mayoría de los trabajos el punto de corte corresponde al 95% de especificidad determinada en pacientes con enfermedades pulmonares benignas. El punto de corte mínimo ha sido 1 ng/ml definido por Vassilakopoulos T y cols (2001) y el máximo 4 ng/ml utilizado por Plebani M y cols (1995).

Los niveles séricos de SCC no varían en función del sexo [Sánchez de Cos J y cols (1994)].

No se han encontrado diferencias significativas en los niveles séricos de SCC [Brecht JM y cols (1997), Casas-Pina TC y cols (2001) y Plebani M y cols (1995)] entre los pacientes con cáncer de pulmón y aquellos con enfermedades pulmonares benignas. Otros autores, por el contrario, sí que encuentran diferencias tanto en los niveles como en la sensibilidad presentada por el SCC entre estos dos grupos de pacientes [Casas-Pina TC y cols (2001), Mizhusima Y y cols (1990) y Sánchez de Cos J y cols (1994)].

La sensibilidad de los niveles séricos de SCC en el diagnóstico de cáncer de pulmón varía entre 15% y 41% (Tabla 23). En general, la sensibilidad de este marcador para el cáncer de pulmón se aproxima al 25% para una especificidad del 95%.

Tabla 23. Resumen de las sensibilidades de SCC en el diagnóstico de cáncer de pulmón

	Pulmón	SCLC	NSCLC	SQC	Adeno- carcinoma	LCC
<i>Body JJ y cols (1990)*</i>	-	8,5	48	35	-	-
<i>Brechot JM y cols (1997)</i>	19	-	-	-	-	-
<i>Casas-Pina T y cols (1999)</i>	22,7	-	-	-	-	-
<i>Casas-Pina T y cols (2001)</i>	22,7	-	-	-	-	-
<i>Ebert W y cols (1994)</i>	25	32	24	32	14	24
<i>Lai RS y cols (1996)</i>	19	8	20	29	11	18
<i>Maeda Y y cols (1996)</i>	-	-	27,1	43,7	-	-
<i>Miedouge M y cols (2001)</i>	-	-	-	38,3	-	-
<i>Mizhusima Y y cols (1990) *</i>	33	26	-	59	17	50
<i>Moro D y cols (1995)</i>	-	-	-	30	19	-
<i>Pastor A y cols (1997)</i>	41	21	-	61	41	-
<i>Plebani M y cols (1995)</i>	15	-	-	-	-	-
<i>Rastel D y cols (1994)</i>	-	-	-	30	-	-
<i>Sanchez de Cos J y cols (1994)</i>	27,6	9,3	-	47,7	14,3	6,7
<i>Schneider J y cols (2000)</i>	27	-	34	-	-	-
<i>Stieber P y cols (1993a)</i>	15	7	-	31	-	-
<i>Stieber P y cols (1993b)</i>	18	6	19	38	5	1
<i>Sugama Y y cols (1994)*</i>	34,3	-	37,1	61	-	-
<i>Van der Gaast A (1994)</i>	-	-	19	32	9	13
<i>Vassilakopoulos T y cols (2001)</i>	36	-	-	-	-	-
<i>Wieskopf B y cols (1995)*</i>	-	-	-	51	-	-

**Las especificidades de todos los estudios corresponden al 95% excepto en los siguientes: Body JJ y cols (1990) el 72% para SCLC, el 80% para NSCLC y el 89% para SQC, en Mizhusima Y y cols (1990) a partir del 90%, en Sugama Y y cols (1994) el 85% y en Wieskopf B y cols (1995) el 87,5%.*

Por otro lado, hay autores que encuentran que la sensibilidad del SCC no se relaciona con los distintos tipos histológicos [Lai RS y cols (1996), Mizhusima Y y cols (1990), Moro D y cols (1995) y Plebani M y cols (1995)], pero en otros estudios los valores séricos de SCC varían en función del tipo histológico de cáncer de pulmón (Tabla 23). Los valores mínimos y máximos de sensibilidad del SCC son 6% y 32%, respectivamente en pacientes con SCLC y 19% y 48% en aquellos que presentan NSCLC. En general, los pacientes con carcinoma escamoso presentan niveles más elevados [Sánchez de Cos J y cols (1994), Schneider J y cols (2000) y Van der Gaast A y cols (1994)] y mayor sensibilidad para este marcador [Ebert W y cols (1994), Lai RS y cols (1996), Mizushima Y y cols (1990), Pastor A y cols (1997), Sánchez de Cos J y cols (1994) y Schneider J y cols (2000)] que el resto de los tipos histológicos. Para este último tipo celular, como se observa en la tabla 36, el valor mínimo es 29% y el máximo 61%, correspondiendo en ambos casos a un 95% de especificidad.

La mayoría de los trabajos encuentra que tanto los niveles séricos como la sensibilidad de SCC aumentan según avanza el estadio de la enfermedad. Esta diferencia no es significativa [Moro D y cols (1995)] o no está calculada su significación [Plebani M y cols (1995), Schneider J y cols (2000) y Van der Gaast A y cols (1994)].

4.11.2. Indicador pronóstico

Niklinski J y colaboradores (1992) relacionan los niveles pre-operatorios de SCC y CEA elevados con una menor supervivencia, pero no realizan análisis de riesgos. Tres trabajos, Hirashima T y cols (1998), Sánchez de Cos J y cols (1994) y Moro D y cols (1995) estiman la significación pronóstica de los niveles de SCC en pacientes con cáncer de pulmón. Aunque el nivel sérico elevado de SCC resulta un factor de mal pronóstico en el análisis univariado que realizan, el análisis multivariado determinó en los tres trabajos que este marcador no es un factor pronóstico independiente de la supervivencia.

5. Conclusiones y recomendaciones

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Cáncer colo-rectal

5.1.1. Conclusiones e implicaciones clínicas

5.1.1.1. Antígeno Carbohidrato 19.9 (CA 19.9)

Se pueden observar elevaciones séricas de CA 19.9 en el 20-40% de los pacientes con cáncer colo-rectal en estadio avanzado, pero este marcador no puede ser considerado una ayuda en la detección de estos pacientes en estadio temprano. Un aumento de CA 19.9 puede señalar la progresión de la enfermedad en un 25% de los casos, pero esta monitorización adelantaría el diagnóstico de recidiva sólo 1 a 3 meses.

Los datos existentes son insuficientes para recomendar el uso de CA 19.9 en el cribado, diagnóstico, pronóstico, vigilancia o monitorización tras tratamiento de los pacientes con cáncer colo-rectal

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.1.1.2. Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

El cáncer colo-rectal reúne las condiciones que justificarían un cribado en la población: incidencia elevada (51,71 casos por 100.000 habitantes en la CAPV en el año 1994) y existencia de tratamiento eficaz en estadio inicial. El cribado mediante la determinación en suero de CEA puede ocasionalmente detectar individuos con cáncer colo-rectal reseccable. Sin embargo, este programa de cribado presenta una baja sensibilidad y especificidad, una alta tasa de falsos positivos y un elevado coste. Además, no hay datos que demuestren que el cribado con CEA proporcione una mayor supervivencia, mejor calidad de vida o menor coste que el no cribado.

Por tanto, no se recomienda el uso de CEA para el cribado y detección precoz de cáncer colo-rectal.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Osteba 02-01

Aunque un nivel de CEA preoperatorio >5 mg/ml puede correlacionarse con un peor pronóstico, los datos existentes son insuficientes para apoyar el uso de CEA para determinar si tratar o no un paciente con terapia adyuvante.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

No hay todavía conocimientos sobre si un CEA postoperatorio elevado altera la supervivencia, calidad de vida o coste y, por tanto, no se puede apoyar el uso de una intervención terapéutica basada sólo en esta elevación. Como ninguno de los principales resultados varía en función de esta información, el test no se recomienda en el periodo postoperatorio inmediato

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Normalmente un aumento constante en la elevación del CEA sérico habitualmente precede a la evidencia clínica de enfermedad recurrente. Cuando un CEA elevado es detectado en un paciente en el que previamente era normal, el estudio debe repetirse antes de una investigación más extensiva. Si continúa elevado o si hay un incremento de la elevación, deben revisarse la función hepática y renal, ya que anomalías en alguno de los órganos pueden elevar el nivel de CEA. También hay que tener en cuenta que el CEA puede elevarse en pacientes sometidos a quimioterapia adyuvante, sin evidencia de recurrencia de cáncer. Ante todas estas pruebas, muchas veces se pierde el adelanto conseguido en el diagnóstico de la enfermedad recurrente.

Por tanto, la vigilancia postoperatoria con determinaciones de CEA no se recomienda, salvo excepciones. Aunque esta vigilancia pueda permitir el despistaje de recidivas y un tratamiento precoz de la misma, no está demostrado que permita aplicar una estrategia que mejore la supervivencia, calidad de vida o la costo-efectividad de manera significativa.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.1.2. Conclusiones e implicaciones para los gestores

La tasa bruta de incidencia del cáncer colo-rectal según los datos de 1994 del registro del cáncer de la CAPV es de 51,71 casos por cada 100.000 habitantes. En los Hospitales de Osakidetza se realizan al año 17.445 determinaciones de CA 19.9 sérico y 30.682 de CEA. Estos dos marcadores tumorales son los que han supuesto mayor número de determinaciones en nuestro ámbito y, sin

embargo, la bibliografía revisada no aporta datos suficientes para recomendar su utilización en el cáncer colo-rectal.

5.1.3. Conclusiones e implicaciones para la investigación

5.1.3.1. Antígeno Carbohidrato 19.9 (CA 19.9)

En los aspectos analizados por las guías de práctica clínica utilizadas, el CA 19.9 sólo superaría al CEA como factor pronóstico de supervivencia. Así, en el trabajo de Kouri M y cols (1994) se presenta al nivel sérico pre-tratamiento de CA 19.9 como un fuerte factor pronóstico independiente de supervivencia. Por otro lado, Shimono R y cols (1994) exponen que el patrón de expresión tisular de CA 19.9 puede tener cierta utilidad pronóstica. Los pacientes con un patrón citoplásmico de CA 19.9 presentan una supervivencia a los 5 años superior a la presentada por los que tienen un patrón de tinción estromal. Esta potencial utilidad pronóstica del CA 19.9 requería en 1997 validación. Sin embargo, hasta junio de 2001 no se ha encontrado ningún trabajo que así lo confirme. Exceptuando esta posible aplicación, el CA 19.9 no parece proporcionar datos relevantes a la decisión clínica en el manejo de los pacientes con cáncer colo-rectal.

5.1.3.2. Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

El seguimiento postoperatorio de los enfermos de cáncer colo-rectal plantea un problema antiguo y, ante la falta de datos concluyentes queda patente la inexistencia de una estrategia idónea. Sanz Rubiales A y García Alvarez G (1998) en una carta al Director de Medicina Clínica disertan sobre el valor del CEA en el seguimiento del cáncer colo-rectal: en este tumor, como en otros, no hay una pauta de seguimiento que se pueda considerar de referencia. En un primer lugar, no se conoce si para que la determinación de CEA sea efectiva hace falta practicar simultáneamente otros estudios que suponen un impacto económico importante y no parecen mejorar la relación coste-eficacia. Tampoco está claro cuáles son las pruebas diagnósticas más rentables para confirmar la recidiva en caso de elevación mantenida del CEA. Para resolver estas dudas son necesarios estudios comparativos aleatorizados, pero estos ensayos requerirían una cifra de enfermos muy elevada y muy pocos consentirían en arriesgarse a no tener un seguimiento mínimo. Según la guía de la ASCO estos grandes estudios que serían necesarios para contestar a estas cuestiones no parecen viables hoy.

5.2. AFP en carcinoma hepatocelular

5.2.1. Conclusiones e implicaciones clínicas

Los estudios seleccionados encaminan sus esfuerzos a aumentar la detección precoz de HCC en pacientes con hepatopatía crónica. Esto supone diagnosticar tumores más pequeños, candidatos a una posible cirugía y, por tanto, conseguir un aumento en la supervivencia o en la calidad de vida de los pacientes. En este caso concreto, la reseccabilidad del tumor está influenciada, además de por su tamaño, por la existencia de diseminación extrahepática, por la severidad de la hepatopatía subyacente y por la edad, que en estos pacientes suele ser elevada. Sólo un artículo [Tremolda F y cols (1989)] comenta que de 5 HCC pequeños, 4 eran inoperables por el grado de afectación sistémica del paciente y el otro paciente rechazó la intervención. Otro artículo [Imberti D y cols (1993)] también discute sobre el hecho de que en su serie de pacientes, el 37% de los tumores era menor de 3 cm, lo que permitió su resección y con ello aumentar la supervivencia 3 veces. Sin embargo, el diagnóstico de todos ellos se realizó por US.

Los datos localizados son insuficientes para recomendar el uso de AFP en la detección precoz de recidivas y pronóstico de HCC en pacientes con hepatopatía crónica.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C.

5.2.2. Conclusiones e implicaciones para los gestores

El objetivo de este apartado del estudio ha sido determinar la utilidad diagnóstica y pronóstica de AFP sérica en el HCC. El conjunto de los trabajos analizados coinciden en que el seguimiento únicamente con AFP es inadecuado para detección precoz de este tumor. Es más, en el 30% de los artículos se analiza la capacidad diagnóstica de la AFP en comparación con la ultrasonografía y/o la tomografía computerizada y en todos ellos, tanto la sensibilidad como la especificidad de las pruebas de imagen son superiores (Tablas 8 y 9).

Según los datos del registro del cáncer de la CAPV, en 1994 la tasa bruta de incidencia de HCC se situó en 3,41 casos de carcinoma hepatocelular por cada 100.000 habitantes.

Según los datos de los laboratorios de los hospitales de Osakidetza (Anexo VIII) que determinan el nivel sérico de marcadores tumorales, se estima que las determinaciones de AFP realizadas por año en los centros públicos de la CAPV son 18.930. Es necesario aclarar que estos datos hacen referencia al n° de peticiones recibidas por los laboratorios, pero no todas ellas han sido solicitadas para el manejo de pacientes con hepatocarcinoma.

Recomendamos identificar las pruebas o protocolos más útiles para la detección precoz del HCC en pacientes con hepatopatía crónica, y dirigir los medios hacia la mejora de las técnicas y equipamientos más coste efectivos.

5.2.3. Conclusiones e implicaciones en la investigación

Se constata la necesidad de estudios encaminados a demostrar si la detección precoz del HCC se correlaciona con un aumento de la supervivencia, a estudiar cuál es el método o métodos más apropiados y a analizar la costo-efectividad de los programas de seguimiento de los pacientes con HCC.

5.3. Cáncer de mama

5.3.1. Conclusiones e implicaciones clínicas

5.3.1.1. Antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3)

Los datos son insuficientes para recomendar la utilización de CA15.3 para el cribado, diagnóstico, estadiaje o seguimiento tras tratamiento primario. Aunque un aumento en los niveles de CA15.3 pueda ser el primer signo de recurrencia tras el tratamiento primario, el beneficio clínico no está todavía establecido y , por tanto, el uso de este marcador no puede ser recomendado.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Los datos son insuficientes para recomendar el uso rutinario de CA15.3, exclusivamente, para monitorizar respuesta al tratamiento por metástasis. Sin embargo, en ausencia de otra forma de medir la enfermedad, un aumento de algunos de estos marcadores puede ser sugestivo de fallo del tratamiento.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.3.1.2. Antígeno carcinoembrionario (CEA)

La baja sensibilidad del CEA en los estadios tempranos del cáncer de mama no permite recomendar este marcador en el cribado y diagnóstico de este tumor.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: B

Los datos existentes sobre el valor pronóstico del CEA son dispares y contrapuestos y por tanto, no permiten recomendar la determinación pre- o post-operatoria de CEA con fines pronósticos en pacientes con cáncer de mama.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Los datos existentes sugieren que el CEA es capaz de detectar una recurrencia de cáncer de mama antes de que aparezca la clínica. Sin embargo, su determinación de rutina tras tratamiento primario no se recomienda: primero, porque la mitad de las recurrencias presentan niveles normales y porque el impacto del “bajo” número de falsos positivos es importante dado el gran número de mujeres que no recidiva, y segundo, porque el tiempo que se adelanta el diagnóstico gracias al marcador es muy corto y todavía no está demostrado que se traduzca en aumento de calidad de vida o supervivencia.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: B

No se recomienda el uso rutinario de CEA para monitorización de la respuesta al tratamiento de la enfermedad metastática. Sin embargo, en ausencia de enfermedad medible, un aumento del nivel de CEA puede ser sugestivo de fallo del tratamiento.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

En resumen, no se recomienda el uso de CEA en cáncer de mama para cribado, diagnóstico, estadiaje, pronóstico, seguimiento tras tratamiento primario ni para monitorización de la respuesta al tratamiento de las metástasis.

5.3.1.3. Antígeno polipeptídico tisular (TPA)

No hay datos suficientes para recomendar la utilización de TPA en diagnóstico, pronóstico o detección precoz de recidiva del cáncer de mama.

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.3.2. Conclusiones e implicaciones para los gestores

La tasa bruta de incidencia del cáncer de mama en el año 1994, según los datos del registro de cáncer de la CAPV, es de 88,73 casos por cada 100.000 habitantes. Las determinaciones de CA 15.3, CEA y TPA en los hospitales de Osakidetza están indicadas en el Anexo VIII.

Con los criterios aplicados en este estudio no se ha encontrado evidencia para justificar el gasto que supone el uso de estos marcadores en el manejo de los pacientes con cáncer de mama.

5.3.3. Conclusiones e implicaciones para la investigación

Son necesarios estudios prospectivos con suficiente número de pacientes para demostrar si existe alguna situación clínica en la que CA15.3 pudiera reemplazar a otros métodos diagnósticos, pronósticos o de seguimiento. Sería conveniente que se presentaran los datos de forma uniforme y analizados con los oportunos cálculos estadísticos. También sería fundamental definir los cambios significativos del marcador, los intervalos en los que se deben recoger las muestras y el tiempo que el marcador debe adelantar el diagnóstico para que se produzca un aumento de la supervivencia o de la calidad de vida significativos para el paciente. Por otro lado, los distintos grupos de pacientes se debieran examinar de forma independiente. Así mismo, en el caso de las combinaciones de marcadores, sería positivo detallar la contribución individual de cada uno.

Para completar este trabajo sería necesario valorar si existen tratamientos efectivos para las recidivas del cáncer de mama y si éstos aumentan la supervivencia o calidad de vida del paciente con metástasis.

Los estudios analizados en este trabajo ponen de manifiesto la superioridad de CA15.3 frente al CEA y al TPA en el cáncer de mama. Por tanto, estos últimos debieran ser abandonados como marcadores de utilidad presente en el cáncer de mama.

5.4. Cáncer de pulmón

5.4.1. Conclusiones e implicaciones clínicas

5.4.1.1. Antígeno carbohidrato 125 (CA 125)

No hay datos suficientes para recomendar el uso de CA125 en el diagnóstico del cáncer de pulmón.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.4.1.2. Antígeno carcinoembrionario (CEA)

La baja sensibilidad del CEA en pacientes con cáncer de pulmón no permite recomendar este marcador en el cribado y diagnóstico de este tumor.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Los datos existentes sugieren que los niveles de CEA no sirven para distinguir entre cánceres de pulmón en estadio operable (I a IIIa) de los no operables (IIIb a IV) y por tanto, no se recomienda como factor predictivo de resecabilidad.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Los datos existentes sugieren que el nivel preoperatorio de CEA no es un factor pronóstico, no pudiéndose recomendar su uso.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.4.1.3. CYFRA 21.1.

La baja sensibilidad del CYFRA 21.1 en los estadios tempranos del cáncer de pulmón no permite recomendar este marcador en el diagnóstico de estas neoplasias.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Los datos existentes sugieren que los niveles de CYFRA 21.1 no sirven para distinguir entre cánceres de pulmón en estadio operable (I a IIIa) de los no operables (IIIb a IV) y por tanto, no se recomienda como factor predictivo de resecabilidad.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Los datos existentes sugieren que el nivel preoperatorio elevado de CYFRA 21.1 puede correlacionarse con un peor pronóstico. Sin embargo, no hay datos que apoyen el uso de CYFRA 21.1 para determinar si tratar o no un paciente con terapia adyuvante.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

No hay datos suficientes para recomendar CYFRA 21.1 para la detección precoz de una recurrencia de cáncer de pulmón antes de que aparezca la clínica. Aunque los trabajos existentes sugieren que el CYFRA 21.1 puede adelantar el diagnóstico de recidiva, el tiempo que se adelanta el diagnóstico gracias al marcador es muy corto y todavía no está demostrado que se traduzca en una mejora del tratamiento o un aumento de calidad de vida o supervivencia.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.4.1.4. Enolasa neuron-específica (NSE)

La baja sensibilidad del NSE descrita en los artículos seleccionados no permite recomendar este marcador en el diagnóstico de cáncer de pulmón.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Los datos existentes no son suficientes para recomendar el uso de NSE en el pronóstico, detección precoz de recidiva o monitorización de la respuesta al tratamiento de los cánceres de pulmón, ni siquiera en los carcinomas de células pequeñas.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.4.1.5. Antígeno asociado a carcinomas escamosos (SCC)

La baja sensibilidad del SCC descrita en los artículos seleccionados no permite recomendar este marcador en el diagnóstico de cáncer de pulmón.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

Los datos existentes no son suficientes para recomendar el uso de SCC en el pronóstico de los pacientes con cánceres de pulmón, ni siquiera en los carcinomas escamosos.

- Nivel de evidencia: IV
- Grado de recomendación: C

5.4.2. Conclusiones e implicaciones para los gestores

No hay evidencia en la literatura científica analizada que justifique el gasto que pueda suponer la utilización de estos marcadores tumorales en el manejo de los pacientes con cáncer de pulmón (en ninguna de las variedades analizadas: carcinoma de células pequeñas, carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de células grandes).

5.4.3. Conclusiones e implicaciones para la investigación

Se constata la necesidad de estudios en los que se compare la utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales con las técnicas empleadas habitualmente en la práctica clínica, como son la biopsia por broncoscopia o la citología de esputo. Más en concreto, son necesarios trabajos en los que se defina el papel complementario que estos marcadores pudieran ofrecer a las mencionadas técnicas.

Tampoco hay trabajos en los que se estudie de forma adecuada si el adelanto en la detección de una recidiva se traduce en una mejora para el paciente, ni trabajos que analicen con suficientes garantías (nº suficiente de pacientes y sin pérdidas masivas) y reproducibilidad el papel de los marcadores en la monitorización de los distintos tratamientos.

6. *Bibliografía*

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Abelev GI, Assecritova IV, Kraeusky NA, y cols.(1967). *Embryonal serum alpha-globulin in cancer patients. Diagnostic value.* Int J Cancer 2: 551.
2. Adonakis GL, Paraskevaidis E, Tsiga S, Seferiadis K, Lolis DE (1996). *A combined approach for the early detection of ovarian cancer in asymptomatic women.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 65(2):221-5
3. Aiello DP, Manni A (1990). *Thyroglobulin measurement vs iodine 131 total-body scan for follow-up of well-differentiated thyroid cancer.* Arch Intern Med 150(2):437-9
4. Alcazar JL, Errasti T, Zornoza A, Minguez JA, Galan MJ (1999a). *Transvaginal color Doppler ultrasonography and CA-125 in suspicious adnexal masses.* Int J Gynaecol Obstet 66(3):255-61
5. Alcazar JL, Jurado M, Lopez-Garcia G (1999b). *Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA 125 in the preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma.* Ultrasound Obstet Gynecol 14(3):210-4
6. Alvarez JA, Marin J, Jover JM, Fernandez R, Fradejas J, Moreno M (1995). *Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 50, and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma.* Dis Colon Rectum 38(5):535-42
7. Antonic J, Rakar S (1995). *Colour and pulsed Doppler US and tumour marker CA 125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses.* Anticancer Res 15(4):1527-32
8. Antonic J, Rakar S (1996). *Validity of colour and pulsed Doppler US and tumour marker CA 125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses.* Eur J Gynaecol Oncol 17(1):29-35
9. ASCO (1996). *Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology 4(10):2843-2877
10. ASCO (1997). *Recommended breast cancer surveillance guidelines.* Journal of Clinical Oncology 15(5):2149-2156
11. ASCO (1998). *1997 Update of Recommendations for the use of tumor markers in breast and Colorectal Cancer.* Journal of Clinical Oncology 16(2):793-795
12. ASCO (1999). *1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines.* Journal of Clinical Oncology 17:1080-1082
13. Ashcraft MW, Van Herle AJ (1981). *The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer.* Am J Med 71(5):806-14
14. Avall-Lundqvist EH, Sjoval K, Nilsson BR, Eneroth PH (1992). *Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma.* Eur J Cancer 28A(10):1695-702
15. Aviles A, Narvaez BR, Diaz-Maqueo JC, Guzman R, Talavera A, Garcia EL (1993). *Value of serum beta 2 microglobulin as an indicator of early relapse in diffuse large cell lymphoma.* Leuk Lymphoma 9(4-5):377-80
16. Avital S, Haddad R, Troitsa A, Kashtan H, Brazovsky E, Gitstein G, Skornick Y, Schneebaum S (2000). *Radioimmunoguided surgery for recurrent colorectal cancer manifested by isolated CEA elevation.* Cancer 89(8):1692-8
17. Badonnel Y, Barbe F, Legagneur H, Poncelet E, Schweitzer M (1994). *Inhibin as a marker for hydatidiform mole: a comparative study with the determinations of intact human chorionic gonadotrophin and its free beta-subunit.* Clin Endocrinol (Oxf) 41(2):155-62
18. Bae SN, Namkoong SE, Jung JK, Kim CJ, Park JS, Kim JW, Lee JM, Kim SJ (1997). *Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.* Gynecol Oncol 64(3):418-24
19. Bakalakos EA, Burak WE, Young DC, Martin EW (1999). *Is carcinoembryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases?.* Am J Surg 177(1):2-6
20. Balaram P, John M, Rajalekshmy TN, Mathew A, Enose S,

- Gangadharan VP (1999). *A multivariate analysis of prognostic indicators in complete hydatidiform moles (CHM)*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 87(1):69-75
21. Barak M, Steiner M, Finkel B, Abrahamson J, Antal S, Gruener N (1990). *CA-15.3, TPA and MCA as markers for breast cancer*. Eur J Cancer 26(5):577-80
 22. Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, Quintana E, Rubie H, Edan C, Patte C (1999). *Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors*. J Clin Oncol 17(4):1212
 23. Barrenetxea G, Schneider J, Llorente MF (1998). *Use of serum tumor markers for the diagnosis and follow-up of breast cancer*. Oncology 55(5):447-9
 24. Bartl R, Frisch B, Diem H, Mundel M, Fateh-Moghadam A (1989). *Bone marrow histology and serum beta 2 microglobulin in multiple myeloma--a new prognostic strategy*. Eur J Haematol Suppl 51:88-98
 25. Bartl R, Frisch B, Diem H, Mundel M, Nagel D, Lamerz R, Fateh-Moghadam A (1991). *Histologic, biochemical, and clinical parameters for monitoring multiple myeloma*. Cancer 68(10):2241-50
 26. Bartlett NL, Freiha FS, Torti FM (1991). *Serum markers in germ cell neoplasms*. Hematol Oncol Clin North Am 5(6):1245-60
 27. Baskin HJ (1994). *Effect of postoperative 131I treatment on thyroglobulin measurements in the follow-up of patients with thyroid cancer*. Thyroid 4(3):239-42
 28. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC (1981). *Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma*. J Cl Invest 68: 1331-7.
 29. Bast RC, Hunter V, Knapp RC (1987). *Pros and cons of gynecologic tumor markers*. Cancer 60(8 Suppl):1984-92
 30. Bataille R, Magub M, Sany J, Donadio D, Izarn P, Grenier J, Suquet P (1981). *[Serum beta-2-microglobulin in multiple myeloma. Practical value]*. Rev Rhum Mal Osteoartic 48(3):235-40
 31. Bataille R, Grenier J, Sany J (1984). *Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment--a prospective study of 160 patients*. Blood 63(2):468-76
 32. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A (1992). *C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system*. Blood 80(3):733-7
 33. Bates J, Rutherford R, Divilly M, Finn J, Grimes H, O'Muircheartaigh I, Gilmartin JJ (1997). *Clinical value of CYFRA 21.1, carcinoembryonic antigen, neurone-specific enolase, tissue polypeptide specific antigen and tissue polypeptide antigen in the diagnosis of lung cancer*. Eur Respir J 10(11):2535-8
 34. Battaglia F, Scambia G, Panici PB, Castelli M, Ferrandina G, Foti E, Amoroso M, D'Andrea G, Mancuso S (1994). *Immunosuppressive acidic protein (IAP) and squamous cell carcinoma antigen (SCC) in patients with cervical cancer*. Gynecol Oncol 53(2):176-82
 35. Bell R, Petticrew M, Sheldon T (1998). *The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review*. Br J Obstet Gynaecol 105(11):1136-47
 36. Benson III AI, Desch CE, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Pfister DG, Smith TJ, Somerfield MR for the ASCO (2000). *2000 Update of American Society of Clinical Oncology Colorectal Cancer Surveillance Guidelines*. Journal of Clinical Oncology 18(20):3586-3588
 37. Berek JS (2000). *Preoperative prediction of optimal resectability in advanced ovarian cancer using CA-125*. Gynecol Oncol 77(2):225-6
 38. Bergman B, Brezicka FT, Engstrom CP, Larsson S (1993). *Clinical usefulness of serum assays of neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA-50 antigen in the diagnosis of lung cancer*. Eur J Cancer 29A(2):198-202
 39. Berthiot G, Marechal F, Cattani A, Deltour G (1989). *Serum levels of CA-50, CA-19.9, CA-125, neuron specific enolase and carcinoembryonic antigen in lung cancer and benign diseases of the lung*. Biomed Pharmacother 43(8):613-20
 40. Birch R; Williams S; Cone A; Einhorn L; Roark P; Turner S; Greco FA (1986). *Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors*. J Clin Oncol 4(3):400-7
 41. Björklund B, Björklund V (1957). *Antigenicity of pooled human*

- malignant and normal tissues by cyto-immunological technique: presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen.* Int Arch Allergy Appl Immunol 10: 153-84.
42. Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R (1987). *Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma.* Clin Endocrinol (Oxf) 27(1):115-20
 43. Black EG, Sheppard MC (1991). *Serum thyroglobulin measurements in thyroid cancer: evaluation of 'false' positive results.* Clin Endocrinol (Oxf) 35(6):519-20
 44. Blumberg D, Paty PB, Picon AI, Guillem JG, Klimstra DS, Minsky BD, Quan SH, Cohen AM (1998). *Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients.* J Am Coll Surg 186(5):574-9
 45. Boccadoro M, Omede P, Frieri R, Battaglio S, Gallone G, Massaia M, Redoglia V, Pileri A (1989). *Multiple myeloma: beta-2-microglobulin is not a useful follow-up parameter.* Acta Haematol 82(3):122-5
 46. Boccadoro M, Tarella C, Palumbo A, Argentino C, Triolo S, Dominietto A, Callea V, Lauta VM, Molica S, Musto P, Marmont F, Gianni AM, Pileri A (1999). *An analysis of which subgroups of multiple myeloma patients, divided according to b(2)-microglobulin and plasma cell labeling index, benefit from high dose vs conventional chemotherapy.* Haematologica 84(10):905-10
 47. Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, Libert P, Richez M, Dabouis G, Lacroix H, Bureau G, et al (1990). *Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer.* Cancer 65(7):1552-6
 48. Boher JM, Pujol JL, Grenier J, Daures JP (1999). *Markov model and markers of small cell lung cancer: assessing the influence of reversible serum NSE, CYFRA 21-1 and TPS levels on prognosis.* Br J Cancer 79(9-10):1419-27
 49. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, Monaghan JM (1997). *Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma.* Gynecol Oncol 65(2):309-13
 50. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, Day TG, Rao CV, Owens K, Kelly B, Goldsmith J (1994). *Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.* Gynecol Oncol 55(2):169-73
 51. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M (2001). *Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis.* Gut 48(2):251-9
 52. Bonfrer JMG, Groeneveld EM, Korse CM y cols (1994). *Monoclonal antibody M3 used in tissue polypeptide-Specific antigen assay for the quantification of tissue polypeptide antigen recognizes keratin 18.* Tumor Biol 15: 210-2.
 53. Bonner JA, Sloan JA, Rowland KM, Klee GG, Kugler JW, Mailliard JA, Wiesenfeld M, Krook JE, Maksymiuk AW, Shaw EG, Marks RS, Perez EA (2000). *Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small cell lung cancer.* Clin Cancer Res 6(2):597-601
 54. Borrás G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias J (1995). *Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix.* Gynecol Oncol 57(2):205-11
 55. Botsch H, Glatz J, Schulz E, Wenzel KW (1983). *Long-term follow-up using serial serum thyroglobulin determinations in patients with differentiated thyroid carcinoma.* Cancer 52(10):1856-9
 56. Bottger T, Engelman R, Seifert JK, Low R, Junginger T. (1998). *Preoperative diagnostics in pancreatic carcinoma: would less be better?.* Langenbecks Arch Surg 383(3-4):243-248
 57. Boyes DA, Pankratz E, Galliford B, White GM, Fairey RN, Yuen BH (1977). *Treatment of trophoblastic neoplasia at the Cancer Control Agency of British Columbia.* Can Med Assoc J 117(7):753-6
 58. Boyko WL, Russell HT (1979). *Evaluation and clinical application of the quantitative radioreceptor assay for serum hCG.* Obstet Gynecol 54(6):737-45
 59. Braun P, Leyendecker G (1983). *Carcinoembryonic antigen in cervical cancer: a five-year follow-up.* Cancer Detect Prev 6(1-2):249-53
 60. Brechot JM, Chevret S, Nataf J, Le Gall C, Fretault J, Rochemaure J, Chastang C (1997). *Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers*

- in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients.* Eur J Cancer 33(3):385-91
61. Brendel AJ, Lambert B, Guyot M, Jeandot R, Dubourg H, Roger P, Wynchauk S, Manciet G, Lefort G (1990). *Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma.* Eur J Nucl Med 16(1):35-8
 62. Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, Gore ME, McGuire WP, Hoskins WJ (1999). *Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel.* J Clin Oncol 17(2):501-8
 63. Brummund W, Arvan DA, Mennuti MT, Starkovsky NA (1980). *alpha-Fetoprotein in the routine clinical laboratory: evaluation of a simple radioimmunoassay and review of current concepts in its clinical application.* Clin Chim Acta 105(1):25-39
 64. Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris AM, Violante B, Vola F, Curcio A (1987). *Tumor markers in bronchogenic carcinoma. Superiority of tissue polypeptide antigen to carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigenic determinant 19-9.* Cancer 60(1):42-50
 65. Buffaz PD, Gauchez AS, Caravel JP, Vuillez JP, Cura C, Agnius-Delord C, Fagret D (1999). *Can tumour marker assays be a guide in the prescription of bone scan for breast and lung cancers?* Eur J Nucl Med 26(1):8-11
 66. Burghuber OC, Worofka B, Scherthaner G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, Kuzmits R (1990). *Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer.* Cancer 65(6):1386-90
 67. Burt ME, Javadpour N (1981). *Germ-cell tumors in patients with apparently normal testes.* Cancer 47(7):1911-5
 68. But I, Gorisek B (1996). *Preoperative value of CA 125 as a reflection of tumor grade in epithelial ovarian cancer.* Gynecol Oncol 63(2):166-72
 69. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P, Linehan DC (1998). *Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome.* Ann Surg 227(4):566-71
 70. Canadian Medical Association (1979). *The Canadian task force on the periodic health examination.* Can Med Assoc J, 121:1193-1254.
 71. Cane P, Azen C, Lopez E, Platt LD, Karlan BY (1995). *Tumor marker trends in asymptomatic women at risk for ovarian cancer: relevance for ovarian cancer screening.* Gynecol Oncol 57(2):240-5
 72. Carl J (1989). *Drug-resistance patterns assessed from tumor marker analysis.* J Natl Cancer Inst 81(21):1631-9
 73. Carriquiry LA, Pineyro A (1999). *Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer?* Dis Colon Rectum 42(7):921-9
 74. Carter J (1994). *An update on ovarian cancer screening.* Aust N Z J Obstet Gynaecol 34(2):169-74
 75. Carter PG, Iles RK, Neven P, Ind TE, Shepherd JH, Chard T (1995). *Measurement of urinary beta core fragment of human chorionic gonadotrophin in women with vulvovaginal malignancy and its prognostic significance.* Br J Cancer 71(2):350-3
 76. Casas-Pina T, Zapata IT, Lopez JB, Perez JL, Paricio PP, Hernandez PM (1999). *Tumor markers in lung cancer: does the method of obtaining the cut-off point and reference population influence diagnostic yield?* Clin Biochem 32(6):467-72
 77. Casas-Pina T, Zapata IT, Hernandez FC, Lopez JB, Paricio PP, Hernandez PM. (2001). *Tumour markers in serum, bronchoalveolar lavage and biopsy cytosol in lung carcinoma: what environment lends the optimum diagnostic yield?* Clin Chim Acta 305(1-2):27-34
 78. Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Gargallo L, Novell F, Astudillo E, Filella X, Pique JM (1998). *Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study.* Dis Colon Rectum 41(6):714-23
 79. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, Pompili M, Lorenzelli G, Villani MR, Valle D, Sperandeo M, Rapaccini GL, Gasbarrini G (2000). *Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients.*

- Hepatogastroenterology 47(36):1654-8
80. Cerwenka H, Aigner R, Quehenberger F, Werkgartner G, Bacher H, Hauser H, Mischinger HJ. (1997). *Preoperative differential diagnosis of benign and malignant pancreatic lesions--the value of pancreatic secretory trypsin inhibitor, procarboxypeptidase B, CA19-9 and CEA.* Hepatogastroenterology 44(16):1117-1121
 81. Chalasani N, Horlander JC, Said A, Hoen H, Kopecky KK, Stockberger SM, Manam R, Kwo PY, Lumeng L (1999). *Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis.* Am J Gastroenterol 94(10):2988-93
 82. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC (1998). *Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer.* Br J Cancer 78(10):1346-9
 83. Chayvialle JA, Brissot P, Pelletier MJ, Hita de Nercy Y, Lambert R, Bourel M (1977). *alpha-Fetoprotein screening in patients with idiopathic hemochromatosis and liver cirrhosis.* Digestion 16(1-2):118-27
 84. Cheah PL, Liam CK, Yap SF, Looi LM (1994). *Squamous cell carcinoma antigen as an adjunct tumour marker in primary carcinoma of the lung.* J Clin Pathol 47(6):535-7
 85. Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA, Ambrosini G, Farina M, Capobianco G, Ambrosini A (1999). *The value of serum CA 125 and association CA 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma.* Eur J Gynaecol Oncol 20(4):315-7
 86. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF (2000). *Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer.* Cancer Treat Rev 26(2):91-102
 87. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ (2000). *The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma.* Gynecol Oncol 77(2):227-31
 88. Chou CY, Chang CH, Yao BL, Kuo HC (1994a). *Color Doppler ultrasonography and serum CA 125 in the differentiation of benign and malignant ovarian tumors.* J Clin Ultrasound 22(8):491-6
 89. Chou CY, Wang ST, Kuo HC, Tzeng CC, Yao BL (1994b). *Serum level of squamous cell carcinoma antigen and tumor size are useful to identify preoperatively patients at high risk of cervical cancer.* Cancer 74(9):2497-501
 90. Colacchio TA, LoGerfo P, Colacchio DA, Feind C (1982). *Radioiodine total body scan versus serum thyroglobulin levels in follow-up of patients with thyroid cancer.* Surgery 91(1):42-5
 91. Cole LA, Kohorn EI, Kim GS (1994). *Detecting and monitoring trophoblastic disease. New perspectives on measuring human chorionic gonadotropin levels.* J Reprod Med 39(3):193-200
 92. Colombo M (1994). *Predictive value of serum alpha-fetoprotein in cirrhosis.* Hepatology 20(6):1650
 93. Colombo M (1998). *Screening for hepatocellular carcinoma.* Digestion 59 Suppl 2:70-1
 94. Cooper EH (1985). *Neuron specific enolase: a marker of (small cell) cancers of neuronal and neuroendocrine origin.* Biomed Pharmacother 39(4):165-6
 95. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Maringhini A, Sciarrino E, Virdone R, Fusco G, Orlando A, Marino L, Pagliaro L (1988). *Early detection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis by ultrasound and alfafetoprotein: a prospective study.* Hepatogastroenterology 35(3):101-3
 96. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G, Virdone R, Fusco G, Grasso R, Simonetti RG, et al (1994). *Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein.* J Hepatol 21(6):1029-34
 97. Crawford JW (1972). *Follow-up of hydatidiform mole by radioimmunoassay of human chorionic gonadotrophin.* Br Med J 4(842):715-9
 98. CRD Report number 4 (2nd edition) (2001). *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York*
 99. Crump C, McIntosh MW, Urban N, Anderson G, Karlan BY (2000). *Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening.*

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 9(10):1107-11
100. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT (1975). *Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients.* Obstet Gynecol 45(1):1-8
 101. Cuzick J, Cooper EH, MacLennan IC (1985). *The prognostic value of serum beta 2 microglobulin compared with other presentation features in myelomatosis.* Br J Cancer 52(1):1-6
 102. Czaja AJ, Beaver SJ, Wood JR, Klee GG, Go VL (1987). *Frequency and significance of serum alpha-fetoprotein elevation in severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis.* Gastroenterology 93(4):687-92
 103. Dadparvar S, Krishna L, Brady LW, Slizofski WJ, Brown SJ, Chevres A, Micaily B (1993). *The role of iodine-131 and thallium-201 imaging and serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma.* Cancer 71(11):3767-73
 104. Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M, Krishna-Badrinath L, Khan AS, Slizofski WJ (1995). *Clinical utility of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation.* Eur J Nucl Med 22(11):1330-8
 105. Davidoff AM, Hebra A, Bunin N, Shochat SJ, Schnauffer L (1996). *Endodermal sinus tumor in children.* J Pediatr Surg 31(8):1075-8
 106. Dawood MY, Saxena BB, Landesman R (1977). *Human chorionic gonadotropin and its subunits in hydatidiform mole and choriocarcinoma.* Obstet Gynecol 50(2):172-81
 107. de Bruijn HW, Sleijfer DT, Schraffordt Koops H, Suurmeijer AJ, Marrink J, Ockhuizen T (1985). *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 nonseminomatous testicular germ cell tumors.* Cancer 55(4):829-35
 108. de Wit R; Sylvester R; Tsitsa C; de Mulder PH; Sleyfer DT; ten Bokkel Huinink WW; Kaye SB; van Oosterom AT; Boven E; Vermeylen K; Stoter G (1997). *Tumour marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half-life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer.* Br J Cancer 75(3):432-5
 109. de Wit R, Collette L, Sylvester R, de Mulder PH, Sleijfer DT, ten Bokkel Huinink WW, Kaye SB, van Oosterom AT, Boven E, Stoter G (1998). *Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance.* Br J Cancer 78(10):1350-5
 110. Deng X, Hogdall EV, Hogdall CK, Norgaard-Pedersen B, Jorgensen M, Nielsen H, Engelholm SA (2000). *The prognostic value of pretherapeutic tetranectin and CA-125 in patients with relapse of ovarian cancer.* Gynecol Oncol 79(3):416-9
 111. Desch CE, Benson III AI, Smith TJ, Flynn PJ, Krause c, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Pfister DG, Somerfield MR (1999). *Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology.* Journal of Clinical Oncology 17(4):1312-1321
 112. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH (1989). *Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B.* Cancer 64(10):2117-20
 113. Diez M, Torres A, Ortega L, Maestro M, Hernando F, Gomez A, Picardo A, Granell J, Balibrea JL (1993). *Value of serum neuron-specific enolase in nonsmall cell lung cancer.* Oncology 50(2):127-31
 114. Diez M, Cerdan FJ, Pollan M, Maestro ML, Ortega MD, Martinez S, Moreno G, Balibrea JL (1994). *Prognostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma.* Anticancer Res 14(6B):2819-25
 115. Diez M, Pollan M, M]uguerza JM, Gaspar MJ, Duce AM, Alvarez MJ, Ratia T, Hern?andez P, Ruiz A, Granell J (2000). *Time-dependency of the prognostic effect of carcinoembryonic antigen and p53 protein in colorectal adenocarcinoma.* Cancer 88(1):35-41
 116. Ditkoff BA, Marvin MR, Yemul S, Shi YJ, Chabot J, Feind C, Lo Gerfo PL (1996). *Detection of circulating thyroid cells in peripheral blood.* Surgery 120(6):959-64
 117. Djurica S, Djordjevic D, Sinadinovic J (1992). *Long-term follow up of serum thyroglobin levels and its clinical implications in subjects after surgical*

- removal of "cold" thyroid nodule. *Exp Clin Endocrinol* 99(3):137-42
118. Dotters DJ (2000). *Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful?*. *Am J Obstet Gynecol* 182(6):1328-34
119. Duffy MJ (1998). *CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review*. *Ann Clin Biochem* 35 (Pt 3):364-70
120. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AG, Aalders JG (1996). *Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma*. *J Clin Oncol* 14(1):111-8
121. Dumas O, Barthelemy C, Audigier JC (1990). *[Is detection of primary hepatocellular carcinoma in cirrhosis useful?]*. *Gastroenterol Clin Biol* 14(10):715-26
122. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, Morita M, Saisho H, Tsuchiya Y, Okuda K (1986). *Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients*. *Gastroenterology* 90(2):289-98
123. Ebeling FC, Schmitt UM, Untch M, Nagel D, Fateh-Moghadam A, Stieber P, Seidel D (1999). *Tumour markers CEA and CA 15-3 as Prognostic factors in breast cancer--univariate and multivariate analysis*. *Anticancer Res* 19(4A):2545-50
124. Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, Scheulen M, Konietzko N, Schleich T, Bombardieri E (1994). *Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. Results of an international multicentre study*. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32(3):189-99
125. Ebert W, Bodenmuller H, Holzel W (1995). *CYFRA 21-1--clinical applications and analytical requirements*. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 221:72-80
126. Ebert W, Hoppe M, Muley T, Drings P (1997). *Monitoring of therapy in inoperable lung cancer patients by measurement of CYFRA 21-1, TPA- TP CEA, and NSE*. *Anticancer Res* 17(4B):2875-8
127. Echenique RL, Kasi L, Haynie TP, Glenn HJ, Samaan NA, Hill CS (1982). *Critical evaluation of serum thyroglobulin levels and I-131 scans in post-therapy patients with differentiated thyroid carcinoma: concise communication*. *J Nucl Med* 23(3):235-40
128. Einarsson R, Lindman H, Bergh J. (2000). *Use of TPS and CA 15-3 assays for monitoring chemotherapy in metastatic breast cancer patients*. *Anticancer Res* 20(6D):5089-93
129. Einhorn N, Bast R, Knapp R, Nilsson B, Zurawski V, Sjovall K (2000). *Long-term follow-up of the Stockholm screening study on ovarian cancer*. *Gynecol Oncol* 79(3):466-70
130. Engaras B, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H, Hafstrom L. (2001). *CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease*. *Eur J Surg Oncol* 27(1):43-48
131. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, van der Zee AG (2000). *Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors*. *Gynecol Oncol* 78(1):16-20
132. Fabris C, Basso DA, Leandro G, Meggiato T, Elba S, Panozzo MP, Del Favero G, Fogar P, Di Mario F, Naccarato R (1991). *Serum CA 19-9 and alpha-fetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis*. *Cancer* 68(8):1795-8
133. Fatourechí V, Hay ID (2000). *Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance*. *Semin Nucl Med* 30(2):107-14
134. Feldt-Rasmussen U, Holten I, Hansen HS (1983). *Influence of thyroid substitution therapy and thyroid autoantibodies on the value of serum thyroglobulin in recurring thyroid cancer*. *Cancer* 51(12):2240-4
135. Femand JP, Chevret S, Ravaud P, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Mariette X, Brouet JC (1993). *High-dose chemoradiotherapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a phase II trial involving 63 patients*. *Blood* 82(7):2005-9
136. Ferris JV, Baron RL, Marsh JW, Oliver JH, Carr BI, Dodd GD (1996). *Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: spectrum of CT findings and recurrence patterns*. *Radiology* 198(1):233-8
137. Filella X, Molina R, Ballesta AM. *Utilidad Clínica del PSA*. *Lab. de*

- Bioquímica Clínica (Unidad de estudio del Cáncer). Hospital Clínico de Barcelona. Publicado por ROCHE Diagnostics S.L.*
138. Filella X, Fuster J, Molina R, Grau JJ, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Estape J, Ballesta AM (1994). *TAG-72, CA 19.9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. Acta Oncol 33(7):747-51*
 139. Filesi M, Signore A, Ventroni G, Melacrinis FF, Ronga G (1998). *Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases. J Nucl Med 39(9):1542-6*
 140. Fischbach W, Schwarz-Wallrauch C, Jany B (1989). *Neuron-specific enolase and thymidine kinase as an aid to the diagnosis and treatment monitoring of small cell lung cancer. Cancer 63(6):1143-9*
 141. Fizazi K, Cojean I, Pignon JP, Rixe O, Gatineau M, Hadeif S, Arriagada R, Baldeyrou P, Comoy E, Le Chevalier T (1998). *Normal serum neuron specific enolase (NSE) value after the first cycle of chemotherapy: an early predictor of complete response and survival in patients with small cell lung carcinoma. Cancer 82(6):1049-55*
 142. Folk JJ, Botsford M, Musa AG (1995). *Monitoring cancer antigen 125 levels in induction chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma and predicting outcome of second-look procedure. Gynecol Oncol 57(2):178-82*
 143. Forones NM, Tanaka M (1999). *CEA and CA 19-9 as prognostic indexes in colorectal cancer. Hepatogastroenterology 46(26):905-8*
 144. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. (1994). *Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. Pancreas 9(6):731-734*
 145. Fossa A, Fossa SD (1989). *Serum lactate dehydrogenase and human choriogonadotrophin in seminoma. Br J Urol 63(4):408-15*
 146. Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S (1996). *Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 37(3):446-51*
 147. Franchi M, Beretta P, Ghezzi F, Zanaboni F, Goddi A, Salvatore S (1995). *Diagnosis of pelvic masses with transabdominal color Doppler, CA 125 and ultrasonography. Acta Obstet Gynecol Scand 74(9):734-9*
 148. Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M, Broelsch CE (2000). *Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. Surgery 128(6):1067-74*
 149. Fuhrman C, Duche JC, Chouaid C, Abd Alsamad I, Atassi K, Monnet I, Tillement JP, Housset B (2000). *Use of tumor markers for differential diagnosis of mesothelioma and secondary pleural malignancies. Clin Biochem 33(5):405-10*
 150. Furukawa R, Tajima H, Nakata K, Kono K, Muro T, Sato A, Kawahara K, Ishii N, Kusumoto Y, Munehisa T, et al (1984). *Clinical significance of serum alpha-fetoprotein in patients with liver cirrhosis. Tumour Biol 5(6):327-38*
 151. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Kenter GG, Korse CM, Hart AA, Trimpos JB, Helmerhorst TJ (1995). *Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. Cancer 76(5):807-13*
 152. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Korse CM, Kenter GG, Kenemans P (1997). *Value of Cyfra 21-1, TPA, and SCC-Ag in predicting extracervical disease and prognosis in cervical cancer. Anticancer Res 17(4B):2955-8*
 153. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, Korse CM, Van de Vijver MJ, Fleuren GJ, Trimpos JB (2000). *Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis?. Gynecol Oncol 77(1):164-70*
 154. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Giordano P, Cristofani R, Bianchi R, Fioretti P (1990). *A comparison of pretreatment serum levels of four tumor markers in patients with endometrial and cervical carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 11(4):283-8*
 155. Gadducci A, Baicchi U, Marrai R, Ferdeghini M, Bianchi R, Facchini V (1996). *Preoperative evaluation of D-dimer and CA 125 levels in differentiating benign from malignant ovarian masses. Gynecol Oncol 60(2):197-202*
 156. Gail MH, Muenz L, McIntire KR, Radovich B, Braunstein G, Brown PR, Deftos L, Dnistrian A, Dunsmore M, Elashoff R, et al (1988). *Multiple markers for lung cancer diagnosis: validation of models for localized lung cancer. J Natl Cancer Inst 80(2):97-101*

157. Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, Deny P, Trinchet JC, Callard P, Guettier C, Beaugrand M (1996). *Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis.* Hepatology 23(5):1112-8
158. Garcia Solis D, Rodriguez Rodriguez JR, Acosta D, Astorga R (1986). *[Serum thyroglobulin in the follow-up of patients treated for differentiated carcinoma of the thyroid. Evaluation of factors determining its effectiveness].* Med Clin (Barc) 86(18):748-52
159. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, de Bruijn HW, Molenaar WM, Freling NJ, Droste JH, Schraffordt Koops H (1995). *Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience.* J Clin Oncol 13(5):1188-94
160. Gerfo PL, Stillman T, Colacchio D, Feind C (1977). *Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer.* Lancet 1(8017):881-2
161. Gershenson DM, Del Junco G, Copeland LJ, Rutledge FN (1984). *Mixed germ cell tumors of the ovary.* Obstet Gynecol 64(2):200-6
162. Gimmi DC, Morrison BW, Mainprice BA, Gribben JG, Boussiotis VA, Freeman GJ, y cols (1996). *Breast cancer-associated antigen DF3/MUC1, induces apoptosis of activated human T cells.* Nature Med 2:1367-1370
163. Gips H, Vahrson H, Bailer P, Korte K (1980). *alpha-Fetoprotein, carcinoembryonic antigen, human chorionic gonadotropin and its beta subunit in metastatic choriocarcinoma: short-term follow-up and determinations of resistance during chemotherapy.* Oncology 37(3):157-62
164. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA (1994). *Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and ovarian carcinoma antigen (CA 125) in patients with benign and malignant diseases of the uterine cervix.* Oncology 51(5):430-4
165. Gold P, Freedman SO (1965). *Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques.* J Exp Med 121: 439-562.
166. Goldstein DP, Berkowitz RS (1994). *Current management of complete and partial molar pregnancy.* J Reprod Med 39(3):139-46
167. Gotlieb WH, Soriano D, Achiron R, Zalel Y, Davidson B, Kopolovic J, Novikov I, Ben-Baruch G (2000). *CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary.* Am J Obstet Gynecol 183(3):541-6
168. Grant S, Luttrell B, Reeve T, Wiseman J, Wilmschurst E, Stiel J, Donohoe D, Cooper R, Bridgman M (1984). *Thyroglobulin may be undetectable in the serum of patients with metastatic disease secondary to differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma.* Cancer 54(8):1625-8
169. Greipp PR, Katzmann JA, O'Fallon WM, Kyle RA (1988). *Value of beta 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma.* Blood 72(1):219-23
170. Griesenberg D, Nurnberg R, Bahlo M, Klapdor R (1999). *CEA, TPS, CA 19-9 and CA 72-4 and the fecal occult blood test in the preoperative diagnosis and follow-up after resective surgery of colorectal cancer.* Anticancer Res 19(4A):2443-50
171. Gronowitz JS, Steinholtz L, Kallander CF, Hagberg H, Bergh J (1986). *Serum deoxythymidine kinase in small cell carcinoma of the lung. Relation to clinical features, prognosis, and other biochemical markers.* Cancer 58(1):111-8
172. Grunwald F, Menzel C, Fimmers R, Zamora PO, Biersack HJ (1996). *Prognostic value of thyroglobulin after thyroidectomy before ablative radioiodine therapy in thyroid cancer.* J Nucl Med 37(12):1962-4
173. Hagberg H, Killander A, Simonsson B (1983). *Serum beta 2-microglobulin in malignant lymphoma.* Cancer 51(12):2220-5
174. Hamm CM, Cripps C (1998). *Carcinoembryonic antigen in metastatic colorectal cancer.* Clin Invest Med 21(4-5):186-91
175. Hamzaoui A, Thomas P, Castelnau O, Roux N, Roux F, Kleisbauer JP (1997). *Usefulness of longitudinal evaluation of Cyfra 21-1 variations in advanced lung cancer monitoring.* Lung Cancer 16(2-3):191-202
176. Hanson PR, Belitsky P, Millard OH, Lannon SG (1993). *Prognostic factors in metastatic nonseminomatous germ cell tumours.* Can J Surg 36(6):537-40

177. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM (1997). *Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients.* J Am Coll Surg 185(1):55-9
178. Hartmann M, Pottek T, Bussar-Maatz R, Weissbach L (1997). *Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters.* Eur Urol 31(4):408-13
179. Harvey RD, Matheson NA, Grabowski PS, Rodger AB (1990). *Measurement of serum thyroglobulin is of value in detecting tumour recurrence following treatment of differentiated thyroid carcinoma by lobectomy.* Br J Surg 77(3):324-6
180. Haydon GH, Hayes PC (1996). *Screening for hepatocellular carcinoma.* Eur J Gastroenterol Hepatol 8(9):856-60
181. Hayes DF, Zuraswki VR, Kufe DW (1986). *Comparison of circulating CA15.3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer.* J Clin Oncol 4:1542-1550
182. Heinze T, Schurenkamper P, Minguillon C, Lichtenegger W. (1997). *Mammary serum antigen (MSA), Ca 549, CA 15-3 and CEA in breast cancer preoperative sensitivity and correlation to prognostic factors.* Anticancer Res 17(4B):2953-4
183. Heyward WL, Lanier AP, McMahon BJ, Fitzgerald MA, Kilkenny S, Paprocki TR (1985). *Early detection of primary hepatocellular carcinoma. Screening for primary hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis B virus.* JAMA 254(21):3052-4
184. Hirashima T, Takada M, Komiya T, Nitta T, Masashi K, Masuda N, Matui K, Kikui M, Yasumitsu T, Kawase I (1998). *Prognostic significance of CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer.* Anticancer Res 18(6B):4713-6
185. Hogdall CK, Hogdall EV, Hording U, Toftager-Larsen K, Arends J, Norgaard-Pedersen B, Clemmensen I (1996). *Use of tetranectin, CA-125 and CASA to predict residual tumor and survival at second- and third-look operations for ovarian cancer.* Acta Oncol 35(1):63-9
186. Holloway RW, To A, Moradi M, Boots L, Watson N, Shingleton HM (1989). *Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay.* Obstet Gynecol 74(6):944-9
187. Holubec L Jr, Topolcan O, Pikner R, Pecen L, Vaclavickova J, Wirthova M, Molacek J, Stieber P, Holdenrieder S, Sen LH, Finek J. (2000). *The significance of CEA, CA19-9 and CA72-4 in the detection of colorectal carcinoma recurrence.* Anticancer Res 20(6D):5237-5244
188. Hording U, Toftager-Larsen K, Lund B, Dreisler A, Daugaard S, Lundvall F, Knudsen JB, Bock JE (1994). *The value of CA 125 measurement before second-look laparotomy in patients with ovarian carcinoma.* Eur J Gynaecol Oncol 15(3):217-21
189. Hori K, Uematsu K, Yasoshima H, Yamada A, Sakurai K, Ohya M (1997). *Testicular seminoma with human chorionic gonadotropin production.* Pathol Int 47(9):592-9
190. Hrafnkelsson J, Tulinius H, Kjeld M, Sigvaldason H, Jonasson JG (2000). *Serum thyroglobulin as a risk factor for thyroid carcinoma.* Acta Oncol 39(8):973-7
191. Huang MS, Jong SB, Tsai MS, Lin MS, Chong IW, Lin HC, Hwang JJ (1997). *Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA) as tumour markers in bronchogenic carcinoma.* Respir Med 91(3):135-42
192. Icard P, Regnard JF, Essomba A, Panebianco V, Magdeleinat P, Levasseur P (1994). *Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in resected primary lung cancer.* Ann Thorac Surg 58(3):811-4
193. Iida Y, Hidaka A, Hatabu H, Kasagi K, Konishi J (1991). *Follow-up study of postoperative patients with thyroid cancer by thallium-201 scintigraphy and serum thyroglobulin measurement.* J Nucl Med 32(11):2098-100
194. Imberti D, Fornari F, Sbolli G, Buscarini E, Squassante L, Buscarini L (1993). *Hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. A prospective study.* Scand J Gastroenterol 28(6):540-4
195. Ind T, Iles R, Shepherd J, Chard T (1997). *Serum concentrations of cancer antigen 125, placental alkaline phosphatase, cancer-associated serum antigen and free beta human chorionic gonadotrophin as prognostic markers for epithelial ovarian cancer.* Br J Obstet Gynaecol 104(9):1024-9
196. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Nagahama H, Nakayama H,

- Nakasuka H, Yoshimori M (1996). *Predictive factors for recurrence after percutaneous ethanol injection for solitary hepatocellular carcinoma*. Hepatogastroenterology 43(10):938-43
197. Ishii H, Okada S, Sato T, Wakasugi H, Saisho H, Furuse J, Ishikawa O, Matsuno S, Yokoyama S. (1997). *CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer*. Hepatogastroenterology 44(13):279-283
198. Ishizuka D, Shirai Y, Sakai Y, Hatakeyama K. (2001). *Colorectal carcinoma liver metastases: clinical significance of preoperative measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels*. Int J Colorectal Dis 16(1):32-37
199. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA (1998). *Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis*. Ann Surg 227(4):513-8
200. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH (1999). *Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial*. Lancet 353(9160):1207-10
201. Jaques G, Bepler G, Holle R, Wolf M, Hannich T, Gropp C, Havemann K (1988). *Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and creatine kinase-BB levels in sera of patients with small cell lung cancer*. Cancer 62(1):125-34
202. Jarvisalo J, Hakama M, Knekt P, Stenman UH, Leino A, Teppo L, Maatela J, Aromaa A (1993). *Serum tumor markers CEA, CA 50, TATI, and NSE in lung cancer screening*. Cancer 71(6):1982-8
203. Javadpour N (1978a). *Re: alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the management of testicular tumors*. J Urol 119(3):422-3
204. Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA, Bergman SM (1978b). *The role of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in seminoma*. J Urol 120(6):687-90
205. Javadpour N (1980). *Improved staging for testicular cancer using biologic tumor markers: a prospective study*. J Urol 124(1):58-9
206. Jeyarajah AR, Ind TE, Skates S, Oram DH, Jacobs IJ (1999). *Serum CA125 elevation and risk of clinical detection of cancer in asymptomatic postmenopausal women*. Cancer 85(9):2068-72
207. Johnson PJ, Portmann B, Williams R (1978). *Alpha-fetoprotein concentrations measured by radioimmunoassay in diagnosing and excluding hepatocellular carcinoma*. Br Med J 2(6138):661-3
208. Johnson PW, Joel SP, Love S, Butcher M, Pandian MR, Squires L, Wrigley PF, Slevin ML (1993a). *Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer*. Br J Cancer 67(4):760-6
209. Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, Stepniewska K, Matthews J, Amess J, Norton A, Rohatiner AZ, Lister TA (1993b). *Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas*. Br J Cancer 67(4):792-7
210. Jones DB, Koorey DJ (1987). *Screening studies and markers*. Gastroenterol Clin North Am 16(4):563-73
211. Jones WB, Lewis JL, Lehr M (1975). *Monitor of chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasm by radioimmunoassay of the beta-subunit of human chorionic gonadotropin*. Am J Obstet Gynecol 121(5):669-73
212. Jorgensen LG, Osterlind K, Hansen HH, Cooper EH (1994). *Serum neuron-specific enolase (S-NSE) in progressive small-cell lung cancer (SCLC)*. Br J Cancer 70(4):759-61
213. Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A (1995). *Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence*. Am J Surg 169(6):595-9
214. Kainz C, Sliutz G, Mustafa G, Bieglmayr C, Koelbl H, Reinthaller A, Gitsch G (1995). *Cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 assay in follow-up of cervical cancer*. Gynecol Oncol 56(3):402-5
215. Kaltwasser P, Sauger F, Le Loet X, Pasquis P, Monconduit M, Deshayes P (1982). *[Value of the determination of beta-2-microglobulin in the monitoring of myeloma. Apropos of 290 determinations]*. Rev Rhum Mal Osteoartic 49(5):359-63
216. Kashiwabara K, Nakamura H, Esaki T (2000). *Prognosis in bronchogenic squamous cell carcinoma groups divided according to serum squamous cell carcinoma-related antigen and cytokeratin 19 fragment levels*. Clin Chim Acta 294(1-2):105-13

217. Kato H, Nagaya T, Torigoe T (1984). *Heterogeneity of a tumor antigen TA-4 of squamous cell carcinoma in relation to its appearance in the circulation.* Gann 75: 433-5.
218. Kato H, Torigoe T (1977). *Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma.* Cancer 40: 1621-8.
219. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, Misawa T, Nakashima N, Hattori S, Okamoto Y, Kobayashi I, Ohta M, Arii Y, et al (1990). *Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary.* Gynecol Oncol 39(2):160-6
220. Khoo SK, Mackay EV (1974). *Carcinoembryonic antigen by radioimmunoassay in the detection of recurrence during long-term followup of female genital cancer.* Cancer 34(3):542-8
221. Khoo SK, Daunter B, Mackay E (1979). *Carcinoembryonic antigen and beta 2-microglobulin as serum tumor markers in women with genital cancer.* Int J Gynaecol Obstet 16(5):388-93
222. Kierkegaard O, Mogensen O, Mogensen B, Jakobsen A (1995). *Predictive and prognostic values of cancer-associated serum antigen (CASA) and cancer antigen 125 (CA 125) levels prior to second-look laparotomy for ovarian cancer.* Gynecol Oncol 59(2):251-4
223. Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K, Ishikawa H, Kuzuya K, Suganuma N, Hattori S, Furui K, Kawai M, Arii Y (1998). *Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary.* Cancer 82(11):2249-55
224. Kim YC, Lim SC, Bom HS, Park KO, Na KJ, Park HK, Hwang JH (2000). *Different cutoff values of Cyfra 21-1 for cavitary and noncavitary lung cancers.* Lung Cancer 30(3):187-92
225. Kirk JM, Mort C, Grant DB, Touzel RJ, Plowman N (1992). *The usefulness of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma in children.* Med Pediatr Oncol 20(3):201-8
226. Kjorstad KE, Orjasaester H (1982). *The prognostic value of CEA determinations in the plasma of patients with squamous cell cancer of the cervix.* Cancer 50(2):283-7
227. Klein B, Klein T, Figer A, Bleiberg M, Shapira J, Loven D, Livni E, Lurie H, Niska A (1991). *Soluble histocompatibility antigen class I in breast cancer patients in relation to tumor burden.* Cancer 67(9):2295-9
228. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, Fossa SD, Paus E (1990a). *Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases.* Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). Ann Oncol 1(4):281-8
229. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, Aass N, Dahl O, Stenwig AE, Persson BE, Cavallin-Stahl E, Fossa SD, Wahlqvist L (1990b). *Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study.* Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. J Clin Oncol 8(3):509-18
230. Kohorn EI (1993). *Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia.* Gynecol Oncol 48(2):139-47
231. Komuta K, Furui J, Haraguchi M, Kanematsu T (2000). *The detection of colorectal cancer at an asymptomatic stage by screening is useful.* Hepatogastroenterology 47(34):1011-4
232. Koper NP, Massuger LF, Thomas CM, Kiemeny LA, Verbeek AL (1998). *Serum CA 125 measurements to identify patients with endometrial cancer who require lymphadenectomy.* Anticancer Res 18(3B):1897-902
233. Kos J, Nielsen HJ, Krasovec M, Christensen IJ, Cimerman N, Stephens RW, Brunner N (1998). *Prognostic values of cathepsin B and carcinoembryonic antigen in sera of patients with colorectal cancer.* Clin Cancer Res 4(6):1511-6
234. Kouri M, Pyrhoen S, Kuusela P (1992). *Elevated CA 19-9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma.* J Surg Oncol 49:78-85
235. Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC (1994). *NIH Consensus 1994: screening.* Gynecol Oncol 55(3 Pt 2):S20-1
236. Krismann M, Todt B, Schroder J, Gareis D, Muller KM, Seeber S, Schutte J (1995). *Low specificity of cytokeratin 19 reverse transcriptase-polymerase chain reaction analyses for detection of hematogenous lung cancer dissemination.* J Clin Oncol 13(11):2769-75
237. Kulpa J, Wojcik E, Radkowski A, Kolodziejcki L, Stasik Z. (2000). *CYFRA 21-1, TPA-M, TPS, SCC-Ag and*

- CEA in patients with squamous cell lung cancer and in chemical industry workers as a reference group. *Anticancer Res* 20(6D):5035-5040
238. Kuno N, Kurimoto K, Fukushima M, Hayakawa T, Shibata T, Suzuki T, Sakakibara A, Katada N, Nakano S, Takayama T, et al. (1994). *Effectiveness of multivariate analysis of tumor markers in diagnosis of pancreatic carcinoma: a prospective study in multi-institutions.* *Pancreas* 9(6):725-730
239. Lahousen M, Stettner H, Pickel H, Urdl W, and Purstner P (1987). *Not Applicable The predictive value of a combination of tumor markers in monitoring patients with Ovarian cancer.* *Cancer* 60(9):2228-32
240. Lai CL, Lau JY, Wu PC, Hui WM, Lai EC, Fan ST, Ngan H, Lin HJ (1992). *Subclinical hepatocellular carcinoma in Hong Kong Chinese.* *Oncology* 49(5):347-53
241. Lai RS, Hsu HK, Lu JY, Ger LP, Lai NS (1996). *CYFRA 21-1 enzyme-linked immunosorbent assay. Evaluation as a tumor marker in non-small cell lung cancer.* *Chest* 109(4):995-1000
242. Lee HS, Chung YH, Kim CY (1991). *Specificities of serum alpha-fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg- patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.* *Hepatology* 14(1):68-72
243. Lee YC, Yang PC, Kuo SH, Luh KT (1991). *Tissue polypeptide antigen and carcinoembryonic antigen as tumor markers in lung cancer.* *J Formos Med Assoc* 90(7):631-6
244. Lemonnier MC, Glezerman M, Vauclair R, Audet-Lapointe P (1986). *Choriocarcinoma associated with undetectable levels of human chorionic gonadotropin.* *Gynecol Oncol* 25(1):48-52
245. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, Capria A, Tafi A, Conte PF, Bevilacqua G (1995). *Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients.* *Cancer* 76(10):1737-46
246. Li Destri G, Greco S, Rinzivillo C, Racalbutto A, Curreri R, Di Cataldo A (1998a). *Monitoring carcinoembryonic antigen in colorectal cancer: is it still useful?.* *Surg Today* 28(12):1233-6
247. Li Destri G, Rinzivillo C, Craxi G, La Greca G, Di Cataldo A, Puleo S, Licata A (1998b). *Colorectal follow-up planning modified on the basis of our personal experience.* *Dig Surg* 15(1):64-8
248. Liaw YF, Tai DI, Chen TJ, Chu CM, Huang MJ (1986a). *Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma.* *Liver* 6(3):133-7
249. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, Pao CC (1986b). *Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study.* *Gastroenterology* 90(2):263-7
250. Liippo KK, Terho T (1991). *Concomitant monitoring of serum neuron-specific enolase and creatine kinase BB in small cell lung cancer.* *Acta Oncol* 30(3):321-4
251. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Tseng CW, Eng HL, Huang CC (2000). *The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 79(2):140-4
252. Lin JD, Huang HS, Chen SC, Chao TC (1997). *Factors that predict metastasis of papillary and follicular thyroid cancers in Taiwan.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 116(4):475-82
253. Lindegaard MW, Paus E (1991). *Thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma.* *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 206:79-84
254. Litam P, Swan F, Cabanillas F, Tucker SL, McLaughlin P, Hagemester FB, Rodriguez MA, Velasquez WS (1991). *Prognostic value of serum beta-2 microglobulin in low-grade lymphoma.* *Ann Intern Med* 114(10):855-60
255. Locker GJ, Mader RM, Braun J, Sieder AE, Marosi C, Rainer H, Jakesz R, Steger GG (1995). *New mucin-like cancer-associated antigens (CA M 26, CA M 29 and CA 549) and a new proliferation marker (TPS) in patients with primary or advanced breast cancer.* *Oncology* 52(2):140-4
256. Lok AS, Lai CL (1989). *alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma.* *Hepatology* 9(1):110-5
257. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G, Donato F (1990). *Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis.* *Chest* 97(3):639-44

258. Lotzniker M, Pavesi F, Marbello L, Moratti R (1988). *Beta-2-microglobulin as a tumor marker in solid malignancies*. *Oncology* 45(3):162-5
259. Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A, Levy R, Feinmesser R (1994). *Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma*. *J Nucl Med* 35(2):257-62
260. Lumachi F, Brandes AA, Boccagni P, Polistina F, Favia G, D'Amico DF (1999). *Long-term follow-up study in breast cancer patients using serum tumor markers CEA and CA 15-3*. *Anticancer Res* 19(5C):4485-9
261. Lumachi F, Brandes AA, Ermani M, Bruno G, Boccagni P (2000). *Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in breast cancer recurrences and correlation with different prognostic factors*. *Anticancer Res* 20(6C):4751-5
262. Mackey SE, Creasman WT (1995). *Ovarian cancer screening*. *J Clin Oncol* 13(3):783-93
263. Maeda Y, Segawa Y, Takigawa N, Takata I, Fujimoto N (1996). *Clinical usefulness of serum cytokeratin 19 fragment as a tumor marker for lung cancer*. *Intern Med* 35(10):764-71
264. Maigre M, Fumoleau P, Rocolleau G (1988). *Le CA15.3 dans le cancer du sein. Comparaison avec l'ACE*. *Sem Hôp Paris* 64:9-13
265. Maiman M, Feuer G, Fruchter RG, Shaw N, Boyce J (1989). *Value of squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical carcinoma*. *Gynecol Oncol* 34(3):312-6
266. Malaguarnera M, Di Fazio I, Ferlito L, Pistone G, Laurino A, Vinci E, Mazzoleni G (2000). *Increase of serum beta2-microglobulin in patients affected by HCV correlated hepatocellular carcinoma*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12(8):937-9
267. Mansour O, Motawi T, Khaled H, el-Ahmady O (1993). *Clinical value of thymidine kinase and tissue polypeptide specific antigen in breast cancer*. *Dis Markers* 11(4):171-7
268. Margolis ML, Hyzy JB, Schenken LL, Schepart BS (1994). *Serum tumor markers in non-small cell lung cancer. A comparative analysis*. *Cancer* 73(3):605-9
269. Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, Marceno MP, La Seta F, Fusco G, Rinaldi F, Pagliaro L (1988). *Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. *Dig Dis Sci* 33(1):47-51
270. Markowska J, Wilkoszarska J, Emerich J, Debniaak J, Popiela A, Panszczak M, Kornafel J, Rossochacka B, Fisher Z, Goluda M, Malecki P (2000). *Factors influencing period of time between negative second-look laparotomy and ovarian carcinoma recurrence. Multicenter study in Poland*. *Eur J Gynaecol Oncol* 21(2):164-7
271. Marquet PY, Daver A, Sapin R, Bridgi B, Muratet JP, Hartmann DJ, Paolucci F, Pau B (1996). *Highly sensitive immunoradiometric assay for serum thyroglobulin with minimal interference from autoantibodies*. *Clin Chem* 42(2):258-62
272. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Messano A, Pinto E (1999). *Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma*. *Oncology* 57(1):55-62
273. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. (2001). *Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer*. *Am J Surg* 181(1):16-19
274. Massacesi C, Norman A, Price T, Hill M, Ross P, Cunningham D (2000). *A clinical nomogram for predicting long-term survival in advanced colorectal cancer*. *Eur J Cancer* 36(16):2044-52
275. Massuger LF, Koper NP, Thomas CM, Dom KE, Schijf CP (1997). *Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations*. *Gynecol Oncol* 64(3):473-6
276. McArdle C (2000). *ABC of colorectal cancer: effectiveness of follow up*. *BMJ* 321(7272):1332-5
277. McDougall IR, Bayer MF (1980). *Follow-up of patients with differentiated thyroid cancer using serum thyroglobulin measured by an immunoradiometric assay. Comparison with I-131 total body scans*. *J Nucl Med* 21(8):741-4
278. McLaughlin R, O'Hanlon D, Kerin M, Kenny P, Grimes H, Given HF. (1999). *Are elevated levels of the tumour marker CA19-9 of any clinical significance?--an evaluation*. *Ir J Med Sci* 168(2):124-126
279. McMahan BJ, London T (1991). *Workshop on screening for*

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

- hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 83(13):916-9
280. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, Dunaway E, Williams J (2000). *Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study.* Hepatology 32(4 Pt 1):842-6
281. McNeil C (1995). *Ovarian cancer screening: new trial tries new twists.* J Natl Cancer Inst 87(17):1283-5
282. McPeake JR, O'Grady JG, Zaman S, Portmann B, Wight DG, Tan KC, Calne RY, Williams R (1993). *Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: tumor size and number determine outcome.* J Hepatol 18(2):226-34
283. Medl M, Ogris E, Peters-Engl C, Leodolter S (1995). *TATI (tumour-associated trypsin inhibitor) as a marker of ovarian cancer.* Br J Cancer 71(5):1051-4
284. Meier W, Baumgartner L, Stieber P, Hasholzner U, Fateh-Moghadam A (1997). *CA125 based diagnosis and therapy in recurrent ovarian cancer.* Anticancer Res 17(4B):3019-20
285. Micke O, Prott FJ, Schafer U, Tangerding S, Potter R, Willich N. (2000). *The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer.* Anticancer Res 20(6D):5113-5115
286. Miedouge M, Devys A, Simon M, Rouzaud P, Salama G, Reyre J, Pujazon M, Carles P, Serre G. (2001). *High levels of cytokeratin 19 fragments but no evidence of cytokeratins 1, 2, 10/11, 14 or filaggrin in the serum of squamous cell lung carcinoma patients.* Tumour Biol 22(1):19-26
287. Milika-Cabanne N and Bellet D au nom du groupe de travail réuni par l'ANAES(1998). *Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux.* Gastroenterol Clin Biol 22:442-457
288. Mitchell EP (1998). *Role of carcinoembryonic antigen in the management of advanced colorectal cancer.* Semin Oncol 25(5 Suppl 11):12-20
289. Mizushima Y, Hirata H, Izumi S, Hoshino K, Konishi K, Morikage T, Maruyama M, Yamashita N, Yano S (1990). *Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay.* Oncology 47(1):43-8
290. Molica S, Levato D, Cascavilla N, Levato L, Musto P (1999). *Clinico-prognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and beta2-microglobulin in B-cell chronic lymphocytic leukemia.* Eur J Haematol 62(2):117-22
291. Molina R, Filella X, Ballesta AM. *Marcadores tumorales. Estado actual y perspectivas de futuro. Lab. de Bioquímica Clínica (Unidad de estudio del Cáncer). Hospital Clínico de Barcelona.* Publicado por ROCHE Diagnostics S.L. (2º Edición revisada).
292. Molina R, Jo J, Zanon G, Filella X, Farrus B, Munoz M, Latre ML, Pahisa J, Velasco M, Fernandez P, Estape J, Ballesta AM (1996). *Utility of C-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3.* Br J Cancer 74(7):1126-31
293. Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Pahisa J, Muñoz M, Farrus B, Latre ML, Escriche C, Estape J, Ballesta AM (1998). *c-erbB-2 oncoprotein, CEA, and CA 15.3 in patients with breast cancer: prognostic value.* Breast Cancer Res Treat 51(2):109-19
294. Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Farrus B, Muñoz M, Latre ML, Pahisa J, Velasco M, Fernandez P, Estape J, Ballesta AM (1999). *C-erbB-2, CEA and CA 15.3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast cancer patients.* Anticancer Res 19(4A):2551-5
295. Moll R., Franke WW., Schiller DL, Geiger B, Krepler R (1982). *The catalog of human cytokeratins: pattern of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells.* Cell 31: 11-24.
296. Morgan RJ, Speyer J, Doroshow JH, Margolin K, Raschko J, Sorich J, Akman S, Leong L, Somlo G, Vasilev S, et al (1995). *Modulation of 5-fluorouracil with high-dose leucovorin calcium: activity in ovarian cancer and correlation with CA-125 levels.* Gynecol Oncol 58(1):79-85
297. Moro D, Villemain D, Vuillez JP, Delord CA, Brambilla C (1995). *CEA, CYFRA21-1 and SCC in non-small cell lung cancer.* Lung Cancer 13(2):169-76
298. Moser E, Braun S, Buell U, Kirsch CM, Tosch U, Wendt T (1984). *Thyroglobulin levels to follow-up patients with treated differentiated thyroid carcinoma.* Cancer Detect Prev 7(2):79-86

299. Mross K, Bandlow G (1986). *The clinical significance of tissue polypeptide antigen in breast cancer patients*. *Anticancer Res* 6(2):223-5
300. Mumperow E, Hartmann M (1992). *Spermatic cord beta-human chorionic gonadotropin levels in seminoma and their clinical implications*. *J Urol* 147(4):1041-3
301. Muraki M, Tohda Y, Iwanaga T, Uejima H, Nagasaka Y, Nakajima S (1996). *Assessment of serum CYFRA 21-1 in lung cancer*. *Cancer* 77(7):1274-7
302. Nam JH, Chang KC, Chambers JT, Schwartz PE, Cole LA (1990). *Urinary gonadotropin fragment, a new tumor marker. III. Use in cervical and vulvar cancers*. *Gynecol Oncol* 38(1):66-70
303. Nasu K, Etoh Y, Yoshimatsu J, Matsu T, Narahara H, Miyakawa I (1996). *Serum levels of cytokeratin 19 fragments in cervical cancer*. *Gynecol Obstet Invest* 42(4):267-70
304. Nelson RL (1997). *The usefulness of carcinoembryonic antigen in postoperative colorectal cancer patients*. *Dis Colon Rectum* 40(7):866-7
305. Ng DC, Sundram FX, Sin AE (2000). *99mTc-sestamibi and 131I whole-body scintigraphy and initial serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma*. *J Nucl Med* 41(4):631-5
306. Ng Tang Fui SC, Hoffenberg R, Maisey MN, Black EG (1979). *Serum thyroglobulin concentrations and whole-body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation*. *Br Med J* 2(6185):298-300
307. Ngan HY, Cheng GT, Yeung WS, Wong LC, Ma HK (1994). *The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix*. *Gynecol Oncol* 52(1):63-8
308. Nicolini A, Carpi A, Di Marco G, Giuliani L, Giordani R, Palla S (1989). *A rational postoperative follow-up with carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and urinary hydroxyproline in breast cancer patients*. *Cancer* 63(10):2037-46
309. Nicolini A, Colombini C, Luciani L, Carpi A, Giuliani L (1991). *Evaluation of serum CA15-3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients*. *Br J Cancer* 64(1):154-8
310. Nicolini A, Ferrari P, Sagripanti A, Carpi A (1999). *The role of tumour markers in predicting skeletal metastases in breast cancer patients with equivocal bone scintigraphy*. *Br J Cancer* 79(9-10):1443-7
311. Nicolini A, Carpi A, Ferrari P, Anselmi L, Spinelli C, Conte M, Miccoli P (2000). *The role of tumour markers in improving the accuracy of conventional chest X-ray and liver echography in the post-operative detection of thoracic and liver metastases from breast cancer*. *Br J Cancer* 83(11):1412-7
312. NIH consensus conference. (1995). *Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up*. *NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer*. *JAMA* 273(6):491-7
313. Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Hojo F, Ohe Y, Kakinuma R, Kodama T (2000). *Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen*. *Lung Cancer* 27(3):159-67
314. Niklinski J, Furman M, Laudanski J, Kozlowski M (1992). *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* 1(6):401-6
315. Niklinski J, Furman M, Chyczewska E, Chyczewski L, Rogowski F, Laudanski J (1995a). *Diagnostic and prognostic value of the new tumour marker CYFRA 21-1 in patients with squamous cell lung cancer*. *Eur Respir J* 8(2):291-4
316. Niklinski J, Furman M, Rapellino M, Chyczewski L, Laudanski J, Oliaro A, Ruffini E (1995b). *CYFRA 21-1 determination in patients with non-small cell lung cancer: clinical utility for the detection of recurrences*. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 36(5):501-4
317. Nishizaki T, Takenaka K, Yanaga K, Soejima Y, Uchiyama H, Kishikawa K, Sugimachi K (1997). *Early detection of recurrent hepatocellular carcinoma*. *Hepatogastroenterology* 44(14):508-13
318. Nisman B, Lafair J, Heching N, Lyass O, Baras M, Peretz T, Barak V (1998). *Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1, and carcinoembryonic antigen in nonsmall cell lung carcinoma: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information?*. *Cancer* 82(10):1850-9
319. No authors listed (1978). *Clinical use of A.F.P. and H.C.G. in testicular tumours of germ-cell origin*. *Lancet* 2(8098):1042

320. No authors listed (1979). *Testicular germ-cell neoplasms: recent advances in diagnosis and therapy*. Ann Intern Med 90(3):373-85
321. Norgaard-Pedersen B, Schultz HP, Arends J, Brincker H, Krag Jacobsen G, Lindelov B, Rorth M, Svennekjaer IL (1984). *Tumour markers in testicular germ cell tumours. Five-year experience from the DATECA Study 1976-1980*. Acta Radiol Oncol 23(4):287-94
322. Norum J, Olsen JA (1997). *A cost-effectiveness approach to the Norwegian follow-up programme in colorectal cancer*. Ann Oncol 8(11):1081-7
323. Nouts A, Levy P, Voitot H, Bernades P. (1998). *[Diagnostic value of serum Ca 19-9 antigen in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma]*. Gastroenterol Clin Biol 22(2):152-159
324. Oka H, Kurioka N, Kim K, Kanno T, Kuroki T, Mizoguchi Y, Kobayashi K (1990). *Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Hepatology 12(4 Pt 1):680-7
325. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S (1994). *Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma*. Hepatology 19(1):61-6
326. Okuda K (1986). *Early recognition of hepatocellular carcinoma*. Hepatology 6(4):729-38
327. Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, Kurata T, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T, Shinkai T, Saijo N (1997). *Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer*. Clin Cancer Res 3(1):123-7
328. Ong F, Kaiser U, Seelen PJ, Hermans J, Wijermans PW, de Kieviet W, Jaques G, Kluin-Nelemans JC (1996). *Serum neural cell adhesion molecule differentiates multiple myeloma from paraproteinemias due to other causes*. Blood 87(2):712-6
329. Ovarian cancer screening (1998). *Erratum in: Semin Oncol 1998 Dec;25(6):707*. Semin Oncol 25(3):315-25
330. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ (1994). *Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab 79(1):98-105
331. Panza N, Lombardi G, De Rosa M, Pacilio G, Lapenta L, Salvatore M (1987). *High serum thyroglobulin levels. Diagnostic indicators in patients with metastases from unknown primary sites*. Cancer 60(9):2233-6
332. Pasquali C, Sperti C, D'Andrea AA, Costantino V, Filipponi C, Pedrazzoli S. (1994). *Clinical value of serum TAG-72 as a tumor marker for pancreatic carcinoma. Comparison with CA 19-9*. Int J Pancreatol 15(3):171-177
333. Pastor A, Menendez R, Cremades MJ, Pastor V, Llopis R, Aznar J (1997). *Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA 21.1 in lung cancer: a Bayesian analysis*. Eur Respir J 10(3):603-9
334. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aurousseau MH, Mal F, Meicler C, Coderc E, Reboullet P, Beaugrand M (1994). *Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis*. J Hepatol 20(1):65-71
335. Patsner B, Orr JW, Allmen T (1989). *Does preoperative serum squamous cell carcinoma antigen level predict occult extracervical disease in patients with stage Ib invasive squamous cell carcinoma of the cervix?*. Obstet Gynecol 74(5):786-8
336. Paus E, Fossa SD, Risberg T, Nustad K (1987). *The diagnostic value of human chorionic gonadotrophin in patients with testicular seminoma*. Br J Urol 59(6):572-7
337. Pauwels R, Van der Straeten M (1975). *Plasma levels of carcinoembryonic antigen in bronchial carcinoma and chronic bronchitis*. Thorax 30(5):560-2
338. Paz-Ares L, Lianes P, Cortes-Funes H (1994). *The management of non-seminomatous germ cell tumours (GCT)*. Ann Oncol 5(5):457-62
339. Pectasides D, Economides N, Bourazanis J, Pozadzizou P, Gogou L, Koutsidouba P, Athanassiou A (1994). *Squamous cell carcinoma antigen, tumor-associated trypsin inhibitor, and carcinoembryonic antigen for monitoring cervical cancer*. Am J Clin Oncol 17(4):307-12
340. Pectasides D, Pavlidis N, Gogou L, Antoniou F, Nicolaidis C, Tsikalakis D (1996). *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 19(5):459-64
341. Pectasides D, Mylonakis A, Kostopoulou M, Papadopoulou M,

- Triantafyllis D, Varthalitis J, Dimitriades M, Athanassiou A (1997). CEA, CA 19-9, and CA-50 in monitoring gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 20(4):348-53
342. Peters-Engl C, Medl M, Ogris E, Leodolter S (1995). Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) and cancer antigen 125 (CA125) in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 15(6B):2727-30
343. Peters-Engl C, Buxbaum P, Ogris E, Sevelde P, Medl M (1998). TATI (tumor associated trypsin inhibitor) and cancer antigen 125 (CA 125) in patients with early-stage endometrial cancer. *Anticancer Res* 18(6B):4635-9
344. Pettersson T, Klockars M, Froseth B (1988). Neuron-specific enolase in the diagnosis of small-cell lung cancer with pleural effusion: a negative report. *Eur Respir J* 1(8):698-700
345. Pezzilli R, Billi P, Plate L, Laudadio MA, Sprovieri G. (1995). Serum CA 242 in pancreatic cancer. Comparison with CA 19-9 and CEA. *Ital J Gastroenterol* 27(6):296-299
346. Pezzino V, Cozzani P, Filetti S, Galbiati A, Lisi E, Squatrito S, Vigneri R (1977). A radioimmunoassay for human thyroglobulin: methodology and clinical applications. *Eur J Clin Invest* 7(6):503-8
347. Phillips AJ (1974). Summary of the cancer prevention and detection conference, sponsored by the International Union Against Cancer, Sheffield, England 1972. *Cancer* 33(6):1737-9
348. Phillips PJ, Rowland R, Reid DP, Coles ME (1977). Alpha1-fetoprotein in the diagnosis of hepatoma: statistical and cost benefit aspects. *J Clin Pathol* 30(12):1129-33
349. Picozzi VJ, Freiha FS, Hannigan JF, Torti FM (1984). Prognostic significance of a decline in serum human chorionic gonadotropin levels after initial chemotherapy for advanced germ-cell carcinoma. *Ann Intern Med* 100(2):183-6
350. Pinson P, Joos G, Watripont P, Brusselle G, Pauwels R (1997). Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer. *Respiration* 64(1):102-7
351. Plebani M, Basso D, Navaglia F, De Paoli M, Tommasini A, Cipriani A (1995). Clinical evaluation of seven tumour markers in lung cancer diagnosis: can any combination improve the results?. *Br J Cancer* 72(1):170-3
352. Plebani M, De Paoli M, Basso D, Roveroni G, Giacomini A, Galeotti F, Corsini A (1996). Serum tumor markers in colorectal cancer staging, grading, and follow-up. *J Surg Oncol* 62(4):239-44
353. Posner MR, Mayer RJ (1994). The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 8(3):533-53
354. Prat F (1992). [Is follow up of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis justified]?. *Gastroenterol Clin Biol* 16(11):910
355. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT (1998). CA 125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer* 82(9):1720-5
356. Pujol JL, Grenier J, Daures JP, Daver A, Pujol H, Michel FB (1993). Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 53(1):61-6
357. Pujol JL, Grenier J, Parrat E, Lehmann M, Lafontaine T, Quantin X, Michel FB (1996). Cytokeratins as serum markers in lung cancer: a comparison of CYFRA 21-1 and TPS. *Am J Respir Crit Care Med* 154(3 Pt 1):725-33
358. Pujol JL, Boher JM, Grenier J, Quantin X. (2001). Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 31(2-3):221-231
359. Pulgar Encinas R, Torne Poyatos P, Escobar Jimenez F, Olea Serrano N, Torres Vela E, Garcia Puche JL (1988). [Diagnostic accuracy of the serum thyroglobulin determinations and isotopic scanning in differentiated carcinomas of the thyroid with more than 5 years of follow-up]. *Med Clin (Barc)* 91(1):7-10
360. Raedle J, Roth WK, Oremek G, Caspary WF, Zeuzem S (1995). Alpha-fetoprotein and p53 autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 40(12):2587-94
361. Raedle J, Oremek G, Welker M, Roth WK, Caspary WF, Zeuzem S. (1996). p53 autoantibodies in patients with pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreas* 13(3):241-246
362. Raedle J, Oremek G, Truschnowitsch M, Lorenz M, Roth WK, Caspary WF, Zeuzem S (1998).

- Clinical evaluation of autoantibodies to p53 protein in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma.* Eur J Cancer 34(8):1198-203
363. Rajkumar S, Fonseca R, Lacy M, Witzig T, Lust J, Greipp P, Therneau T, Kyle R, Litzow M, Gertz M (1999). *Abnormal cytogenetics predict poor survival after high-dose therapy and autologous blood cell transplantation in multiple myeloma.* Bone Marrow Transplant 24(5):497-503
364. Ramanna L, Waxman AD, Brachman MB, Sensel N, Tanasescu DE, Berman DS, Catz B, Braunstein GD (1985). *Correlation of thyroglobulin measurements and radioiodine scans in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer.* Cancer 55(7):1525-9
365. Ramanna L, Waxman A, Braunstein G (1991). *Thallium-201 scintigraphy in differentiated thyroid cancer: comparison with radioiodine scintigraphy and serum thyroglobulin determinations.* J Nucl Med 32(3):441-6
366. Rapellino M, Niklinski J, Pecchio F, Furman M, Baldi S, Chyczewski L, Ruffini E, Chyczewska E (1995). *CYFRA 21-1 as a tumour marker for bronchogenic carcinoma.* Eur Respir J 8(3):407-10
367. Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B (1996). *Serum beta 2-microglobulin and prognosis of patients with renal cell carcinoma.* Acta Oncol 35(4):479-82
368. Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, Thirion B (1994). *CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumour marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicentre evaluation. CYFRA 21-1 Multicentre Study Group.* Eur J Cancer 30A(5):601-6
369. Refetoff S, Lever EG (1983). *The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice.* JAMA 250(17):2352-7
370. Regan LS (1989). *Screening for hepatocellular carcinoma in high-risk individuals. A clinical review.* Arch Intern Med 149(8):1741-4
371. Ringel MD, Balducci-Silano PL, Anderson JS, Spencer CA, Silverman J, Sparling YH, Francis GL, Burman KD, Wartofsky L, Ladenson PW, Levine MA, Tuttle RM (1999). *Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction of circulating thyroglobulin messenger ribonucleic acid for monitoring patients with thyroid carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab 84(11):4037-42
372. Ritts RE Jr, Nagorney DM, Jacobsen DJ, Talbot RW, Zurawski VR Jr. (1994). *Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease.* Pancreas 9(6):707-716
373. Robertson JF, Jaeger W, Szymendera JJ, Selby C, Coleman R, Howell A, Winstanley J, Jonssen PE, Bombardieri E, Sainsbury JR, Gronberg H, Kumpulainen E, Blamey RW (1999). *The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumour markers. European Group for Serum Tumour Markers in Breast Cancer.* Eur J Cancer 35(1):47-53
374. Rockall TA, McDonald PJ (1999). *Carcinoembryonic antigen: its value in the follow-up of patients with colorectal cancer.* Int J Colorectal Dis 14(1):73-7
375. Roelants V, Nayer PD, Bouckaert A, Beckers C (1997). *The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer.* Eur J Nucl Med 24(7):722-7
376. Romero S, Padilla I, Mauri M, Garcia-Sevila R, Martin C, Perez-Carbonell A (1990). *[Diagnostic usefulness of the determination of serum neuron-specific enolase in small cell bronchial carcinoma].* Med Clin (Barc) 95(1):10-4
377. Ronga G, Fiorentino A, Paserio E, Signore A, Todino V, Tummarello MA, Filesi M, Baschieri I (1990). *Can iodine-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma?.* J Nucl Med 31(11):1766-71
378. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A (1999). *Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma.* Eur J Nucl Med 26(11):1448-52
379. Roti E, Robuschi G, Emanuele R, Bandini P, Russo A, Riva P, Galassi E, Guerra UP, Manfredi A, Bozzetti A, Guazzi AM, Gnudi A (1982). *The value of serum thyroglobulin measurement as a marker of cancer recurrence in the follow-up of patients previously treated for differentiated thyroid tumor.* J Endocrinol Invest 5(1):43-6

380. Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B (1992). *Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study.* J Nucl Med 33(8):1478-80
381. Rubins JB, Dunitz J, Rubins HB, Maddaus MA, Niewoehner DE (1998). *Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 116(3):412-6
382. Ruiz-Garcia J, Ruiz de Almodovar JM, Olea N, Pedraza V (1991). *Thyroglobulin level as a predictive factor of tumoral recurrence in differentiated thyroid cancer.* J Nucl Med 32(3):395-8
383. Rustin GJ (1996a). *The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer.* Ann Clin Biochem 33 (Pt 4):284-9
384. Rustin GJ, Nelstrop AE, McClean P, Brady MF, McGuire WP, Hoskins WJ, Mitchell H, Lambert HE (1996b). *Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125.* J Clin Oncol 14(5):1545-51
385. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE (1996c). *Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study.* Ann Oncol 7(4):361-4
386. Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Bond SJ, McClean P (2000). *Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials.* J Clin Oncol 18(8):1733-9
387. Ruter A, Smeds S, Lennquist S (1998). *Value of serum thyroglobulin measurement in patients operating on for well differentiated thyroid carcinoma.* Eur J Surg 164(9):665-71
388. Ruther U, Rothe B, Grunert K, Bader H, Sessler R, Nunnensiek C, Rassweiler J, Luthgens M, Eisenberger F, Jipp P (1994). *Role of human chorionic gonadotropin in patients with pure seminoma.* Eur Urol 26(2):129-33
389. Sabbioni ME, Siegrist HP, Bacchi M, Bernhard J, Castiglione M, Thurlimann B, Bonnefoi H, Perey L, Herrmann R, Goldhirsch A, Hurny C (2000). *Association between immunity and prognostic factors in early stage breast cancer patients before adjuvant treatment.* Breast Cancer Res Treat 59(3):279-87
390. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. (1996). *CA 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer.* Int J Pancreatol 20(3):155-161
391. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. (1998). *Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer.* Hepatogastroenterology 45(19):253-259
392. Sanchez De Cos J, Masa F, de la Cruz JL, Disdier C, Vergara C (1994). *Squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in the diagnosis and prognosis of lung cancer.* Chest 105(3):773-6
393. Sandler B, Smirnoff P, Shani A, Idelevich E, Kaganski N, Pfefferman R, Davidovich B, Zusman I (1999). *The role of blood levels of soluble 53 kDa protein and CEA in monitoring colon cancer patients.* Anticancer Res 19(5B):4229-33
394. Sanz Rubiales A, Garcia Alvarez G (1998). *[Significance of carcinoembryonic antigen in the follow up of colorectal cancer].* Med Clin (Barc) 110(7):277-8
395. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A (1996). *Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis.* Am J Med 101(4):422-34
396. Satake K, Takeuchi T, Homma T, Ozaki H. (1994a). *CA19-9 as a screening and diagnostic tool in symptomatic patients: the Japanese experience.* Pancreas 9(6):703-706
397. Satake K, Takeuchi T. (1994b). *Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas.* Pancreas 9(6):720-724
398. Saxman SB, Nichols CR, Foster RS, Messemer JE, Donohue JP, Einhorn LH (1996). *The management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular tumors and persistently elevated serologic markers.* J Urol 155(2):587-9
399. Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, Mcintire KR, Mittemeyer B, Javadpour N (1977). *The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis.* J Urol 118(6):994-9
400. Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY, Bekerman C, Pinsky SM (1985). *Prospective serum thyroglobulin measurements in assessing the risk of developing thyroid nodules in patients exposed to childhood neck irradiation.* J Clin Endocrinol Metab 61(3):547-50

401. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, Gutjahr P, Kremens B, Harms D, Gobel U (2000). *Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96*. J Clin Oncol 18(4):832-9
402. Schneider J, Centeno M, Saez F, Genolla J, Ruibal A (1999a). *Preoperative CA-125, CA 19-9 and nuclear magnetic resonance in endometrial carcinoma: correlation with surgical stage*. Tumour Biol 20(1):25-9
403. Schneider J, Centeno M, Saez F, Genolla J, Ruibal A (1999b). *Preoperative CA-125, CA 19-9 and nuclear magnetic resonance in endometrial carcinoma: correlation with surgical stage*. Tumour Biol 20(1):25-9
404. Schneider J, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Neu K, Eigenbrodt E. (2000). *Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer*. Anticancer Res 20(6D):5053-5058
405. Schutter EM, Sohn C, Kristen P, Mobus V, Crombach G, Kaufmann M, Caffier H, Kreienberg R, Verstraeten AA, Kenemans P (1998). *Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining physical examination, ultrasound, serum CA 125, and serum CA 72-4 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study*. Gynecol Oncol 69(1):56-63
406. Schwartz MK (1987). *Biochemical and immunologic diagnosis of cancer. Germ cell tumors*. Tumour Biol 8(2-3):106-8
407. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, Gutmann J, Katopodis N, Foemmel R (1987). *Circulating tumor markers in the monitoring of gynecologic malignancies*. Cancer 60(3):353-61
408. Secco GB, Fardelli R, Rovida S, Gianquinto D, Baldi E, Bonfante P, Derchi L, Ferraris R (2000). *Is intensive follow-up really able to improve prognosis of patients with local recurrence after curative surgery for rectal cancer?*. Ann Surg Oncol 7(1):32-7
409. Seemann MD, Beinert T, Furst H, Fink U (1999). *An evaluation of the tumour markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA 21-1) and neuron-specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions*. Lung Cancer 26(3):149-55
410. Sengoku K, Satoh T, Saitoh S, Abe M, Ishikawa M (1994). *Evaluation of transvaginal color Doppler sonography, transvaginal sonography and CA 125 for prediction of ovarian malignancy*. Int J Gynaecol Obstet 46(1):39-43
411. Shering SG, Sherry F, McDermott EW, O'Higgins NJ, Duffy MJ. (1998). *Preoperative CA 15-3 concentrations predict outcome of patients with breast carcinoma*. Cancer 83(12):2521-7
412. Shibata T, Kubo S, Itoh K, Sagoh T, Nishimura K, Nakano Y, Yamaoka Y, Ozawa K, Konishi J (1991). *Recurrent hepatocellular carcinoma: usefulness of ultrasonography compared with computed tomography and AFP assay*. J Clin Ultrasound 19(8):463-9
413. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, Kiura K, Tabata M, Miyatake K, Kitajima T, Harada M. (2001). *Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC)*. Lung Cancer 32(1):61-69
414. Shimono R, Mori M, Akazawa K y cols (1994). *Inmunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19.9 in colorectal carcinoma*. Am J Gastroenterol 89:101-105.
415. Shiu W, Leung SF, Leung WT, Ho S, Tao M (1992). *Expression of beta-2-microglobulin by nasopharyngeal carcinoma*. Br J Cancer 66(3):555-7
416. SIGN guidelines. *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD report 4. An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines*.
417. *An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines (1999). SIGN guidelines. Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
418. Slesak B, Harlozinska-Szmyrka A, Knast W, Sedlaczek P, van Dalen A, Einarsson R. (2000). *Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9*. Cancer 89(1):83-88
419. Smith EB, Szulman AE, Hinshaw W, Tyrey L, Surti U, Hammond CB (1984). *Human chorionic gonadotropin levels in complete and partial hydatidiform moles and in nonmolar*

- abortuses*. Am J Obstet Gynecol 149(2):129-32
420. Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, Skovsgaard T, Winkel P, Mouridsen HT, Dombernowsky P (1993). *A novel method for monitoring high-risk breast cancer with tumor markers: CA 15.3 compared to CEA and TPA*. Ann Oncol 4(10):861-9
421. Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, Skovsgaard T, Dombernowsky P (1996). *Tumor markers cancer antigen 15.3, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen for monitoring metastatic breast cancer during first-line chemotherapy and follow-up*. Clin Chem 42(4):564-75
422. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M (1997). *Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome*. Obstet Gynecol 90(3):441-7
423. Soules MR, Tyrey L, Hammond CB (1979). *The utility of a rapid assay for human chorionic gonadotropin in the management of trophoblastic disease*. Am J Obstet Gynecol 135(3):384-92
424. Spencer CA, Wang CC (1995). *Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls*. Endocrinol Metab Clin North Am 24(4):841-63
425. Spila A, Ferroni P, Cosimelli M, D'Alessandro R, Abbolito MR, Mariotti S, Aloe S, Carone MD, Graziano F, Tedesco M, Martini F, Mancini R, Stigliano V, Roselli M, Guadagni F. (2001). *Comparative analysis of CA 242 and CA 19-9 serum tumor markers in colorectal cancer patients. A longitudinal evaluation*. Anticancer Res 21(2B):1263-1270
426. Spinazzi A, Soresi E, Boffi R, Nonis A, Nosedà A, Cobelli S, Scanni A (1994). *Evaluation of neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen as markers for staging and monitoring response to therapy of lung cancer*. Cancer Detect Prev 18(3):209-20
427. Sproston AR, Roberts SA, Davidson SE, Hunter RD, West CM (1995). *Serum tumour markers in carcinoma of the uterine cervix and outcome following radiotherapy*. Br J Cancer 72(6):1536-40
428. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, Meier W, Fateh-Moghadam A (1993). *CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer*. Cancer 72(3):707-13
429. Stieber P, Bodenmuller H, Banauch D, Hasholzner U, Dessauer A, Ofenloch-Hahnle B, Jaworek D, Fateh-Moghadam A (1993a). *Cytokeratin 19 fragments: a new marker for non-small-cell lung cancer*. Clin Biochem 26(4):301-4
430. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Muller C, Poley S, Hofmann K, Fateh-Moghadam A (1993b). *Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and tissue polypeptide specific antigen (TPS) as tumour markers in lung cancer*. Eur J Clin Chem Clin Biochem 31(10):689-94
431. Stieber P, Zimmermann A, Reinmiedl J, Muller C, Hoffmann H, Dienemann H (1999). *CYFRA 21-1 in the early diagnosis of recurrent disease in non small cell lung carcinomas (NSCLC)*. Anticancer Res 19(4A):2665-8
432. Sugama Y, Kitamura S, Kawai T, Ohkubo A, Hasegawa S, Kuriyama T, Kato H, Fukuoka M, Ohkawa J (1994). *Clinical usefulness of CYFRA assay in diagnosing lung cancer: measurement of serum cytokeratin fragment*. Jpn J Cancer Res 85(11):1178-84
433. Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishimura H (1996). *Comparison of CA 125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer*. Int J Gynaecol Obstet 54(3):251-6
434. Sutterlin M, Bussen S, Trott S, Caffier H (1999). *Predictive value of CEA and CA 15-3 in the follow up of invasive breast cancer*. Anticancer Res 19(4A):2567-70
435. Swartz DA, Johnson DE, Hussey DH (1984). *Should an elevated human chorionic gonadotropin titer alter therapy for seminoma?* J Urol 131(1):63-5
436. Szanto J, Vincze B, Sinkovics I, Karika Z, Daubner K, Peter I, Kazatsay I, Eckhardt S (1989). *Postoperative thyroglobulin level determination to follow up patients with highly differentiated thyroid cancer*. Oncology 46(2):99-104
437. Szymendera JJ, Zborzil J, Sikorowa L, Kaminska JA, Gadek A (1981). *Value of five tumor markers (AFP, CEA, hCG, hPL and SP1) in diagnosis and staging of testicular germ cell tumors*. Oncology 38(4):222-9
438. Szymendera JJ, Zborzil J, Sikorowa L, Lenko J, Kaminska JA, Gadek A

- (1983). *Evaluation of five tumor markers (AFP, CEA, hCG, hPL and SP1) in monitoring therapy and follow-up of patients with testicular germ cell tumors.* *Oncology* 40(1):1-10
439. Takada M, Masuda N, Matsuura E, Kusunoki Y, Matui K, Nakagawa K, Yana T, Tuyuguchi I, Oohata I, Fukuoka M (1995). *Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay.* *Br J Cancer* 71(1):160-5
440. Takada M, Kusunoki Y, Masuda N, Matui K, Yana T, Ushijima S, Iida K, Tamura K, Komiya T, Kawase I, Kikui N, Morino H, Fukuoka M (1996). *Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) as a tumour marker of small-cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase.* *Br J Cancer* 73(10):1227-32
441. Takashima T, Matsui O, Suzuki M, Ida M (1982). *Diagnosis and screening of small hepatocellular carcinomas. Comparison of radionuclide imaging, ultrasound, computed tomography, hepatic angiography, and alpha 1-fetoprotein assay.* *Radiology* 145(3):635-8
442. Takei Y, Minato K, Tsuchiya S, Takise A, Nakano H, Ezawa K, Fueki N, Hoshino H, Naruse I, Nomoto T, Makimoto T, Ishihara S, Saito R, Mori M (1997). *CYFRA 21-1: an indicator of survival and therapeutic effect in lung cancer.* *Oncology* 54(1):43-7
443. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, Yano K, Yamauchi K, Hasumi K (1998). *The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer.* *Gynecol Oncol* 68(3):263-6
444. Talerman A, Haije WG, Baggerman L (1978). *Serum alphafetoprotein (AFP) in diagnosis and management of endodermal sinus (yolk sac) tumor and mixed germ cell tumor of the ovary.* *Cancer* 41(1):272-8
445. Tatarinov YS (1965). *Content of embryospecific alphaglobulin in the blood serum of human foetus newborn and adult man in primary cancer of the liver.* *Vop Med Khim* 11: 20
446. te Velde ER, Persijn JP, Ballieux RE, Faber J (1982). *Carcinoembryonic antigen serum levels in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix: clinical significance.* *Cancer* 49(9):1866-73
447. Thompson JA, Pande H, Paxton RJ y cols.(1987). *Molecular cloning of a gene belonging to the carcinoembryonic antigen gene family and discussion of a domain model.* *Proc Natl Acad Sci (USA)* 84:3965-9.
448. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, Nustad K (1996). *Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses.* *Br J Obstet Gynaecol* 103(8):826-31
449. Tocchi A, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzone G, Cianetti A, Vannini P (1998). *The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19.9 and CA72.4 in patients with gastric cancer.* *J Cancer Res Clin Oncol* 124(8):450-5
450. Tomoda Y, Asai Y, Arii Y, Kaseki S, Nishi H, Miwa T, Saiki N, Ishizuka N (1977). *Criteria of complete remission from trophoblastic neoplasia with the use of human chorionic gonadotropin (HCG) excretion pattern as a parameter.* *Cancer* 40(3):1016-25
451. Topuz E, Aydinler A, Saip P, Eralp Y, Tas F, Salihoglu Y, Tenekeci N (2000). *Correlations of serum CA125 level and computerized tomography (CT) imaging with laparotomic findings following intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer.* *Eur J Gynaecol Oncol* 21(6):599-602
452. Tremolda F, Benevegnu L, Drago C, Casarin C, Cechetto A, Realdi G, Ruol A (1989). *Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis by alphafetoprotein, ultrasound and fine-needle biopsy.* *Hepatogastroenterology* 36(6):519-21
453. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH (1995). *Clinical evaluation of serum alpha-fetoprotein and circulating immune complexes as tumour markers of hepatocellular carcinoma.* *Br J Cancer* 72(2):442-6
454. Tyrey L (1995). *Human chorionic gonadotropin: properties and assay methods.* *Semin Oncol* 22(2):121-9
455. Ueda T, Shimada E, Urakawa T (1994). *The clinicopathologic features of serum CA 19-9-positive colorectal cancers.* *Surg Today* 24(6):518-25
456. Upham J, Campbell B (1992). *Utility of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) as a tumour marker in pulmonary malignancy.* *Respir Med* 86(3):201-3
457. Urgell E, Puig P, Boadas J, Capella G, Queralto JM, Boluda R, Antonijuan A, Farre A, Lluís F, Gonzalez-Sastre F, Mora J. (2000). *Prospective evaluation of the contribution of K-ras mutational analysis and CA 19.9 measurement to*

- cytological diagnosis in patients with clinical suspicion of pancreatic cancer.* Eur J Cancer 36(16):2069-2075
458. Vaeth M, Schultz HP, Von Der Maase H, Engelholm SA, Krag Jacobsen G, Norgaard-Pedersen B (1984). *Prognostic factors in testicular germ cell tumours. Experiences from 1058 consecutive cases.* Acta Radiol Oncol 23(4):271-85
459. van Dalen A (1990). *Pre-operative tumour marker levels in patients with breast cancer and their prognosis.* Tumour Biol 11(4):189-95
460. van Dalen A, Favier J, Baumgartner L, Hasholzner U, de Bruijn H, Dobbler D, Dombi VH, Fink D, Giai M, McGing P, Harlozinska A, Kainz C, Markowska J, Molina R, Sturgeon C, Einarsson R (1999). *Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after chemotherapy in ovarian cancer patients.* Anticancer Res 19(4A):2523-6
461. van Dalen A, Favier J, Burges A, Hasholzner U, de Bruijn HW, Dobler-Girdziunaite D, Dombi VH, Fink D, Giai M, McGing P, Harlozinska A, Kainz C, Markowska J, Molina R, Sturgeon C, Bowman A, Einarsson R (2000). *Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients.* Gynecol Oncol 79(3):444-50
462. van den Bosch RP, van Eijck CH, Mulder PG, Jeekel J. (1996). *Serum CA19-9 determination in the management of pancreatic cancer.* Hepatogastroenterology 43(9):710-713
463. van der Gaast A, Schoenmakers CH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornillie F, Splinter TA (1994). *Evaluation of a new tumour marker in patients with non-small-cell lung cancer: Cyfra 21.1.* Br J Cancer 69(3):525-8
464. van der Gaast A, Kok TC, Kho GS, Blijenberg BG, Splinter TA (1995). *Disease monitoring by the tumour markers cyfra 21.1 and TPA in patients with non-small cell lung cancer.* Eur J Cancer 31A(11):1790-3
465. van Nagell JR, Gallion HH, Pavlik EJ, DePriest PD (1995). *Ovarian cancer screening.* Cancer 76(10 Suppl):2086-91
466. van Sorge-van Boxtel RA, van Eck-Smit BL, Goslings BM (1993). *Comparison of serum thyroglobulin, 131I and 201Tl scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer.* Nucl Med Commun 14(5):365-72
467. van Zandwijk N, Jassem E, Bonfrer JM, Mooi WJ, van Tinteren H (1992). *Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer.* Semin Oncol 19(1 Suppl 2):37-43
468. Vassilakopoulos T, Troupis T, Sotiropoulou C, Zacharatos P, Katsaounou P, Parthenis D, Noussia O, Troupis G, Papiris S, Kittas C, Roussos C, Zakyntinos S, Gorgoulis V. (2001). *Diagnostic and prognostic significance of squamous cell carcinoma antigen in non-small cell lung cancer.* Lung Cancer 32(2):137-144
469. Verlooy H, Devos P, Janssens J, Mortelmans L, Gerits M, Bonte J, De Roo M (1991). *Clinical significance of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the human uterine cervix. Comparison with CEA and CA-125.* Gynecol Obstet Invest 32(1):55-8
470. Viillard JL, Caillaud D, Kantelip B, Molina C, Dastugue B (1988). *Enzymatic determination of serum neuron-specific enolase in small cell lung cancers. Utility of the serum neuron-specific enolase ratio.* Chest 93(6):1225-33
471. Vincent RG, Chu TM, Fergen TB, Ostrander M (1975). *Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung.* Cancer 36(6):2069-76
472. Vincent RG, Chu TM, Lane WW, Gutierrez AC, Stegemann PJ, Madajewicz S (1978). *Carcinoembryonic antigen as a monitor of successful surgical resection in 130 patients with carcinoma of the lung.* J Thorac Cardiovasc Surg 75(5):734-9
473. Vizcarra E, Lluch A, Cibrian R, jarque F, Alberola V, Belloch V, Garcia-Conde J (1996). *Value of CA15.3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA; a study of specificity in disease-free follow-up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis.* Breast Cancer Res Treat 37:209-16
474. Vladutiu AO, Brason FW, Adler RH (1981). *Differential diagnosis of pleural effusions: clinical usefulness of cell marker quantitation.* Chest 79(3):297-301
475. Von Kleint S, Burtin P (1966). *Mise en evidence dans les tumeurs coliques humaines d'antigenes non presents dans la muquese colique de l'adulte normal.* CR Acad Sci (Paris) 263:1543-6.

476. Walach N, Gur Y (1993). *Leukocyte alkaline phosphatase and carcinoembryonic antigen in lung cancer patients*. *Oncology* 50(4):279-84
477. Webb A, Scott-Mackie P, Cunningham D, Norman A, Andreyev J, O'Brien M, Bensted J (1996). *The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advanced gastric cancer*. *Eur J Cancer* 32A(1):63-8
478. Wee A, Nilsson B, Tan LK, Yap I (1994). *Fine needle aspiration biopsy of hepatocellular carcinoma. Diagnostic dilemma at the ends of the spectrum*. *Acta Cytol* 38(3):347-54
479. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Mann K (1997). *The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study*. *Eur Urol* 32(1):16-22
480. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U, Schubert GE, Mann K, Hartmann M, Dieckmann KP, Fassbinder J (1999). *Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study*. *Seminoma Study Group*. *Eur Urol* 36(6):601-8
481. Westhoff C (1994). *Current status of screening for ovarian cancer*. *Gynecol Oncol* 55(3 Pt 2):S34-7
482. Wichmann MW, Lau-Werner U, Muller C, Hornung HM, Stieber P, Schildberg FW; The Colorectal Cancer Study Group. (2000a). *Carcinoembryonic antigen for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer*. *Anticancer Res* 20(6D):4953-4955
483. Wichmann MW, Muller C, Lau-Werner U, Strauss T, Lang RA, Hornung HM, Stieber P, Schildberg FW (2000b). *The role of carcinoembryonic antigen for the detection of recurrent disease following curative resection of large-bowel cancer*. *Langenbecks Arch Surg* 385(4):271-5
484. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R, Gries P, Kreisman H, Quoix E (1995). *Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role*. *Chest* 108(1):163-9
485. Wiratkapun S, Kraemer M, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW. (2001). *High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study*. *Dis Colon Rectum* 44(2):231-235
486. Wolf RF, Cohen AM (1997). *The miniscule benefit of serial carcinoembryonic antigen monitoring after effective curative treatment for primary colorectal cancer*. *J Am Coll Surg* 185(1):60-4
487. Wong C, Dai ZM, Lele SB, Natarajan N (2000). *Comparison of CA 125 after three courses of chemotherapy and results of second-look surgery*. *Eur J Gynaecol Oncol* 21(1):70-3
488. Yamao T, Kai S, Kazami A, Koizumi K, Handa T, Takemoto N, Maruyama M (1993). *[Screening of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis]*. *Ann Chir* 47(3):203-5
489. Yanagi S, Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, Okushiba S, Kondo S, Katoh H (2000). *Tumor size does not have prognostic significance in stage Ia NSCLC*. *Anticancer Res* 20(2B):1155-8
490. Yasue M, Sakamoto J, Teramukai S, Morimoto T, Yasui K, Kuno N, Kurimoto K, Ohashi Y. (1994). *Prognostic values of preoperative and postoperative CEA and CA19.9 levels in pancreatic cancer*. *Pancreas* 9(6):735-740
491. Yuan CC, Wang PH, Ng HT (1999). *High hCG level is a risk factor for predicting the occurrence of brain and/or liver metastases from gestational choriocarcinoma*. *Int J Gynaecol Obstet* 65(1):67-9
492. Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL (2000). *Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience*. *Hepatology* 31(2):330-5
493. Zafon C, Galofre P, Hernandez C, Gemar E, Obiols B, Mesa J, Simo R (2000). *[Diagnostic performance of serum thyroglobin and iodide-131 Na scan according to the type of recurrence in differentiated thyroid carcinoma]*. *Med Clin (Barc)* 114(13):487-90
494. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. (2001). *Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors*. *Gynecol Oncol* 81(1):63-66

7. Anexos

7. ANEXOS

Anexo 7.1. Direcciones Web de los centros de documentación clínica

Centro de documentación clínica	Web
CCOPGI- CANCER CARE ONTARIO PRACTICE GUIDELINE INITIATIVE	hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines/html
AHRQ-AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY	www.ahrq.gov
ALBERTA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE PROGRAM	www.amda.ab.ca/
ANAES	www.anaes.fr
CANADIAN GUIDE TO CLINICAL PREVENTIVE HEALTH CARE	www.hc-sc.gc.ca/hppb/healthcare/pubs/clinical_preventive/index.htm
CANADIAN TASK FORCE ON PERIODIC HEALTH EXAMINATION. OTAWA	www.ctfphc.org
CANCERNETWORK.COM	www.cancernetwork.com/
CMA-CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION	www.cma.ca/cpgs
COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC	www.cmq.org
COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS OF BRITISH COLUMBIA	www.cpsbc.bc.ca/
ECRI	www.ecri.org/
HEALTH SERVICES UTILIZATION AND RESEARCH- HSURC (SASKATCHEWAN)	www.hsurc.sk.ca/
INAHTA	www.inahta.org
ISTAHC-INTERNATIONAL SOCIETY OF TECHNOLOGY ASSESMENT IN HEALTH CARE	www.istahc.org/
NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE	www.guideline.gov
NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE-HEALTH SERVICES / TECHNOLOGY ASSESMENT TEXT	hstat.nlm.nih.gov/
NCCHTA-NATIONAL COORDINATING CENTRE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESMENT (HTA)	www.hta.nhsweb.nhs.uk/
NICE	www.nice.org.uk/
ONTARIO MINISTRY OF HEALTH AND LONG-TERM CARE	www.gov.on.ca/health/
OSTEBA	www.euskadi.net/sanidad/osteba
SHPIC- SCOTTISH HEALTH PURCHASING INFORMATION CARE	www.nhs.confed.net
SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK	www.show.scot.nhs.uk/sign/
THE HEALTH CARE LIBRARIES UNIT	wwwlib.jr2.ox.ac.uk/
CASPFEW	wwwlib.jr2.ox.ac.uk/caspfew/filters/
BANDOLIER	wwwlib.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/
THE UNIVERSITY OF YORK. NHS	agatha.york.ac.uk/hta.htm

Anexo 7.2. Guías de práctica clínica

1.	“Screening for prostate cancer in american men”	National Guideline Clearinghouse
2.	Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer.	Health Technology Assesment -HTA
3.	Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer.	The University of York. NHS
4.	The PSA test in early detection of prostate cancer .	Health Services Utilization and Research- HSURC (Saskatchewan)
5.	The PSA test in early detection of prostate cancer.	Health Services Utilization and Research- HSURC (Saskatchewan)
6.	1997 Update of Recomendations for the use of tumor markers in breast and Colorectal Cancer	.Journal of Clinical Oncology, Vol 16; N° 2 (February), 1998: pp 793-795
7.	Commission Recommends Against using PSA test to screen asymptomatic men for prostate cancer -	Health Services Utilization and Research- HSURC (Saskatchewan)
8.	Guideline for use of PSA and screening for prostate cancer.	Alberta Clinical Practice Guideline Program
9.	Screening for ovarian cancer: a systematic review .	Health Technology Assesment – HTA
10.	Screening for ovarian cancer: a systematic review.	The University of York. NHS
11.	Follow-up in colo-rectal tumours.	SHPIC-SCOTTISH HEALTH PURCHASING INFORMATION CARE
12.	Ontario prostate specif antigen (PSA) clinical guidelines.	Ontario Ministry of Health and Long-Term Care
13.	The PSA test and screening for prostate cancer.	Collège des médecins du Québec
14.	A guide to Guideline methodology.	SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK
15.	American Journal of Preventive Medicine Nov/Dec 1997; 13(6): 444-446 (ovario)	
16.	Breast Cancer in Women	SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK
17.	Ca Cancer J Clinic, 1997-Sep-Oc; 47(5): 261-269	
18.	Clinical Guidelines: Criteria for Appraisal-.	SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK
19.	Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal	Cancer.Journal of Clinical Oncology, Vol 4; N° 10 (October), 1996: pp 2843-2877
20.	Colorectal Cancer.	SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK
21.	Detección Precoz del Cáncer de Próstata. Síntesis y Evaluación de la evidencia. Presentación de resultados	(Proyecto Colaboración INAHTA). Schersten T, Baile MA, Asua J, Jonsson E.
22.	DRE screening for prostate cancer.	BANDOLIER

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

23.	Prévention dépistage et prise en charge des cancers du colon.	Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:205-18
24.	Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux	Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:442-457
25.	Clinical practice guidelines for detreatment unresectable non-small-cell lung cancer	J Clin Oncol, 1997; 15:2996-3018
26.	Recommended breast cancer surveillance guidelines.	Journal of Clinical Oncology, 15(5), 1997: pp 2149-2156
27.	Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the ASCO.	Journal of Clinical Oncology, 17(4), 1999: pp 1312-1321
28.	ASCO 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines.	Journal of Clinical Oncology, 17, 1999 pp: 1080-1082
29.	Kit Watch Serum PSA.	BANDOLIER
30.	Making sense of PSA and ejaculation.	BANDOLIER
31.	Management of adult testicular germ cell tumors.	SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK
32.	Management of Lung Cancer	SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK
33.	Ovarian cancer screening, treatment and follow-up. Office of Medical applications of Research	NIH
34.	Prostate specific antigen: best practice police.	ONCOLOGY 2000, 14(2): 267-286
35.	PSA and bone scans .	BANDOLIER
36.	Screening for Breast Cancer -Acrobat Reader.	CANADIAN GUIDE TO CLINICAL PREVENTIVE HEALTH CARE
37.	Screening for Cervical Cancer-Acrobat Reader	CANADIAN GUIDE TO CLINICAL PREVENTIVE HEALTH CARE
38.	Screening for Colorectal Cancer- Acrobat Reader.	CANADIAN GUIDE TO CLINICAL PREVENTIVE HEALTH CARE
39.	Screening for lung cancer.	HSTAT
40.	Screening for ovarian cancer.	HSTAT
41.	Screening for Ovarian Cancer- Acrobat Reader.	CANADIAN GUIDE TO CLINICAL PREVENTIVE HEALTH CARE
42.	Screening for Pancreatic cancer.	HSTAT, NML's
43.	Screening for Prostate Cancer- Acrobat Reader.	CANADIAN GUIDE TO CLINICAL PREVENTIVE HEALTH CARE
44.	Screening for prostate cancer.	HSTAT
45.	Screening for testicular cancer.	HSTAT, NML's
46.	Screening for testicular cancer.	CTFPHC
47.	Screenwatch and PSA.	BANDOLIER
48.	Tumor Markers.	NCI
49.	Tumor markers and cancer treatment.	BANDOLIER

Anexo 7.3. Estrategia de búsqueda

- #1 Sensitivity [WORD] OR “sensitivity and specificity” [MesH]
- #2 “Cohort studies” [MesH]
- #3 “Mass screening” [MesH]
- #4 #1 OR #2 OR #3 Limits: human, to 2001-06-01
- #5 “gastrointestinal neoplasms “ [MesH]
- #6 “lung neoplasms“ [MesH]
- #7 “breast neoplasms“ [MesH]
- #8 “carcinoma, hepatocellular “ [MesH]

ALFA-FETOPROTEÍNA (AFP)

- #9 "Alpha-fetoproteins" [MesH]
- #10 #4 AND #9 AND #8

ANTÍGENO CARBOHIDRATO 15-3

- #11 “CA-15-3 Antigen” [MesH]
- #12 #4 AND #11 AND #7 Limits: from 1997/07

ANTÍGENO CARBOHIDRATO 19.9

- #13 “CA-19-9 Antigen” [MesH]
- #14 #4 AND #13 AND #5

ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO

- #15 “carcinoembryonic antigen” [MesH]
- #16 #4 AND #15 AND #5 Limits: from 1997/07
- #17 #4 AND #15 AND #6
- #18 #4 AND #15 AND #7 Limits: from 1997/07

CYFRA 21.1

- #19 CYFRA[All Fields] OR (“Keratin”[MesH] OR CYTOKERATIN 19 [WORD])
- #20 #4 AND #19 AND #6

ENOLASA NEURON ESPECÍFICA

- #21 NSE [All Fields] OR (“phosphopyruvate hydratase”[MesH Terms] OR “neuron-specific enolase” [WORD])
- #22 #4 AND #21 AND #6

ANTÍGENO ASOCIADO A LOS CARCINOMAS ESCAMOSOS

- #23 (“Squamous cell carcinoma-related antigen [Substance Name] OR SCC-Ag[WORD])
- #24 #4 AND #23 AND #6

TPA

- #25 “tissue polipeptide antigen” [MesH]
- #26 #4 AND #25 AND #7

Anexo 7.4. Revistas que no aparecen en el JCR 1999

1. Acta-Biomed-Ateneo-Parmense
2. Acta-Chir-Hung
3. Acta-Chir-Scand
4. Acta-Endocrinol-(Copenh)
5. Acta-Med-Scand
6. Acta-Neurochir-(Wien)
7. Acta-Univ-Palacki-Olomuc-Fac-Med
8. Am-J-Dis-Child
9. Am-Rev-Respir-Dis
10. An-Med-Interna
11. Ann-Acad-Med-Singapore
12. Ann-Ital-Chir
13. Ann-Nucl-Med
14. Arch-Bronconeumol
15. Arch-Esp-Urol
16. Biomedicine
17. Bull-Acad-Natl-Med
18. Bull-Cancer
19. Clin-Liver-Dis
20. Clin-Oncol-(R-Coll-Radiol)
21. Coll-Antropol
22. Curr-Opin-Oncol
23. Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih (Taipei)
24. Endocrinologie
25. Eur-J-Cancer-Clin-Oncol
26. Eur-J-Med-Res
27. Gynecol-Obstet-Fertil
28. Health-Technol-Assess
29. Immunol-Ser
30. J-Clin-Chem-Clin-Biochem
31. J-Gastrointest-Surg
32. J-Gynecol-Obstet-Biol-Reprod-(Paris)
33. J-Infus-Chemother
34. J-Med-Assoc-Thai
35. J-Med-Screen
36. J-Nucl-Med-Allied-Sci
37. J-Postgrad-Med
38. Kaohsiung-J-Med-Sci
39. Khirurgiia (Mosk)
40. Klin-Khir
41. Korean-J-Intern-Med
42. Kurume-Med-J
43. Lippincotts-Prim-Care-Pract
44. Minerva-Chir
45. Mol-Ther
46. Nouv-Presse-Med
47. Nurs-Times
48. Oncol-Nurs-Forum
49. Oncology-(Huntingt)
50. Orv-Hetil
51. Prog-Clin-Biol-Res
52. Radiobiol-Radiother-(Berl)
53. Radiol-Med-(Torino)
54. Recent-Results-Cancer-Res
55. Rev-Assoc-Med-Bras
56. Rev-Esp-Med-Nucl
57. Rev-Esp-Oncol
58. Rev-Gastroenterol-MexRev-Paul-Med
59. Rev-Pneumol-Clin
60. Rev-Prat
61. Rocz-Akad-Med-Bialymst
62. Surg-Gynecol-Obstet
63. Taiwan-Yi-Xue-Hui-Za-Zhi
64. Trop-Gastroenterol
65. Union-Med-Can

Anexo 7.5. Evaluación del factor de impacto

El Institute for Scientific Information (ISI) publica sus índices de citas Science Citation Index (SCI) y Social Sciences Citation Index (SSCI). Estos índices proporcionan enlaces explícitos entre artículos que se citan mutuamente y ofrecen un informe anual del balance de citas entre revistas científicas recogido en el Journal of Citation Reports, en el que se incluyen, además, otros datos sobre las revistas científicas, como la edad media de las citas recibidas o el factor de impacto. Este último, ha sido el indicador bibliométrico más utilizado en los últimos años.

Basándonos en este “índice de calidad” se ha asignado a cada revista su factor de impacto correspondiente al año 1999 (publicado en el año 2000) por el ISI©. (Tabla 1-Anexo V).

Una selección de las revistas basada sólo en el factor de impacto necesita definir un límite a partir del cuál se va a considerar que esas revistas tienen el mínimo de “calidad” buscado. La evaluación de la calidad de las publicaciones en áreas diferentes, comparando el factor de impacto puede considerarse improcedente, habida cuenta de las diferencias en métodos, orientación y contenidos de las distintas áreas.

Para intentar paliar en la medida de lo posible los sesgos producidos, en primer lugar, al determinar el valor del factor de impacto a partir del cuál se van a seleccionar las revistas, y en segundo lugar, al comparar entre revistas de distintas áreas temáticas, se ha calculado el valor de factor de impacto hasta el que queda recogido el 80% de las “mejores” revistas, para cada área temática. Las revistas con factor de impacto inferior a éste valor quedan desestimadas. En el caso de que una revista esté incluida en varias áreas temáticas se aplica el valor menos restrictivo. (Tabla 2-Anexo V).

Las revistas que han sido eliminadas por este criterio están listadas en la tabla 3-Anexo V.

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 1-Anexo V. Factor de impacto y área temática de las revistas implicadas en el estudio

REVISTA	F.I.	AREA TEMATICA 1	AREA TEMATICA 2
Acta-Clin-Belg	0,238	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Acta-Cytol	1,295	CELL BIOLOGY	
Acta-Haematol	1,128	HEMATOLOGY	
Acta-Obstet-Gynecol-Scand	1,040	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Acta-Oncol	0,747	ONCOLOGY	
Acta-Radiol-Oncol	1,096	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	
Am-J-Clin-Oncol	0,956	ONCOLOGY	
Am-J-Gastroenterol	2,945	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Am-J-Med	4,977	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Am-J-Obstet-Gynecol	2,401	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Am-J-Respir-Crit-Care-Med	5,491	RESPIRATORY SYSTEM	EMERGENCY MEDICINE & CRITICAL CARE
Am-J-Surg	1,721	SURGERY	
Ann-Clin-Biochem	1,564	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	
Ann-Clin-Lab-Sci	1,112	MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY	
Ann-Chir	0,632	SURGERY	
Ann-Chir-Gynaecol	0,278	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	SURGERY
Ann-Intern-Med	10,097	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Ann-Oncol	3,195	ONCOLOGY	
Ann-Surg	5,647	SURGERY	
Ann-Surg-Oncol	2,247	ONCOLOGY	SURGERY
Ann-Thorac-Surg	2,022	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	
Anticancer-Res	1,375	ONCOLOGY	
Arch-Intern-Med	6,705	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Arch-Surg	2,584	SURGERY	
Asian-Pac-J-Allergy-Immunol	0,290	ALLERGY	
Aust-N-Z-J-Obstet-Gynaecol	0,421	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Biochemistry	4,493	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	
Biochem-Soc-Trans	0,964	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	
Biomed-Pharmacother	0,852	MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	
Blood	8,782	HEMATOLOGY	
BMJ	5,142	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Bone-Marrow-Transplant	2,277	HEMATOLOGY	IMMUNOLOGY
Breast-Cancer-Res-Treat	2,889	ONCOLOGY	
Br-J-Cancer	3,282	ONCOLOGY	
Br-J-Obstet-Gynaecol	2,657	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Br-J-Surg	2,732	SURGERY	
Br-J-Urol	1,282	UROLOGY & NEPHROLOGY	
Br-Med-J	5,143	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Cancer	3,632	ONCOLOGY	
Cancer-Detect-Prev	0,927	ONCOLOGY	
Cancer-Epidemiol-Biomarkers-Prev	3,572	ONCOLOGY	
Cancer-Res	8,614	ONCOLOGY	
Cancer-Treat-Rev	1,455	ONCOLOGY	
Can-J-Surg	0,527	SURGERY	
Can-Med-Assoc-J	2,356	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Clin-Biochem	0,936	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	
Clin-Cancer-Res	3,442	ONCOLOGY	
Clin-Chem	3,769	MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY	
Clin-Chem-Lab-Med	1,084	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	
Clin-Chim-Acta	1,035	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY
Clin-Endocrinol-(Oxf)	2,833	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	
Clin-Invest-Med	1,118	MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	

Osteba 02-01

REVISTA	F.I.	AREA TEMATICA 1	AREA TEMATICA 2
Curr-Opin-Obstet-Gynecol	0,922	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Chest	2,410	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	
Chirurg	0,725	SURGERY	
Dig-Dis-Sci	1,867	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Digestion	1,442	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Dig-Surg	0,389	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	SURGERY
Dis-Colon-Rectum	1,926	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Dis-Markers	0,524	BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY	
East-Afr-Med-J	0,192	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Endocrinol-Metab-Clin-North-Am	2,306	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	
Endocr-J	0,532	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	
Eur-J-Cancer	2,537	ONCOLOGY	
Eur-J-Cancer-Prev	1,287	ONCOLOGY	
Eur-J-Clin-Chem-Clin-Biochem	1,489	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	
Eur-J-Clin-Invest	1,922	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Eur-J-Gastroenterol-Hepatol	1,583	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Eur-J-Gynaecol-Oncol	0,397	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Eur-J-Haematol	1,478	HEMATOLOGY	
Eur-J-Haematol-Suppl	1,478	HEMATOLOGY	
Eur-J-Nucl-Med	3,239	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	
Eur-J-Obstet-Gynecol-Reprod-Biol	0,776	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Eur-J-Surg	0,687	SURGERY	
Eur-J-Surg-Oncol	1,098	ONCOLOGY	SURGERY
Eur-Respir-J	2,334	RESPIRATORY SYSTEM	
Eur-Urol	1,243	UROLOGY & NEPHROLOGY	
Exp-Clin-Endocrinol	1,044	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	
Gastroenterol-Clin-Biol	1,070	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Gastroenterol-Clin-North-Am	1,585	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Gastroenterology	12,182	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Gut	5,748	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Gynecol-Obstet-Invest	0,465	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Gynecol-Oncol	1,860	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Haematologica	2,074	HEMATOLOGY	
Hematol-Oncol	0,579	HEMATOLOGY	ONCOLOGY
Hematol-Oncol-Clin-North-Am	1,809	HEMATOLOGY	ONCOLOGY
Hepatogastroenterology	0,937	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Hepatology	7,344	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Horm-Metab-Res	1,465	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	
Indian-J-Med-Res	0,365	IMMUNOLOGY	
Intern-Med	0,476	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Int-J-Biol-Markers	0,729	ONCOLOGY	
Int-J-Cancer	3,545	ONCOLOGY	
Int-J-Colorectal-Dis	1,184	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Int-J-Gynaecol-Obstet	0,401	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Int-J-Pancreatol	1,420	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	PHYSIOLOGY
Int-Surg	0,299	SURGERY	
Ir-J-Med-Sci	0,269	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Ir-Med-J	0,314	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Ital-J-Gastroenterol	0,916	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
JAMA	11,435	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
J-Am-Coll-Surg	2,243	SURGERY	
J-Cancer-Res-Clin-Oncol	1,052	ONCOLOGY	
J-Cardiovasc-Surg-(Torino)	0,491	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	SURGERY
J-Clin-Endocrinol-Metab	5,805	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	
J-Clin-Oncol	7,963	ONCOLOGY	
J-Clin-Pathol	1,657	PATHOLOGY	
J-Clin-Ultrasound	0,505	ACOUSTICS*	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING
J-Chemother	1,821	CHEMISTRY, ANALYTICAL	
J-Chir-(Paris)	0,234	SURGERY	
J-Endocrinol-Invest	0,957	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

REVISTA	F.I.	AREA TEMATICA 1	AREA TEMATICA 2
J-Formos-Med-Assoc	0,362	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
J-Gastroenterol-Hepatol	0,983	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
J-Hepatol	3,705	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
J-Natl-Cancer-Inst	12,945	ONCOLOGY	
J-Nucl-Med	3,326	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	
J-Pediatr-Surg	1,185	PEDIATRICS	SURGERY
Jpn-J-Cancer-Res	2,117	ONCOLOGY	
Jpn-J-Clin-Oncol	0,728	ONCOLOGY	
J-Reprod-Med	0,824	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
J-Surg-Oncol	1,451	ONCOLOGY	SURGERY
J-Thorac-Cardiovasc-Surg	2,986	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	SURGERY
J-Urol	2,486	UROLOGY & NEPHROLOGY	
J-Urol-(Paris)	0,190	UROLOGY & NEPHROLOGY	
J-Womens-Health-Gend-Based-Med	0	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Klin-Pediatr	0,414	PEDIATRICS	
Lancet	10,197	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Langenbecks-Arch-Surg	1,175	SURGERY	
Leuk-Lymphoma	1,140	HEMATOLOGY	
Liver	1,703	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Lung	1,925	RESPIRATORY SYSTEM	
Lung-Cancer	1,913	ONCOLOGY	RESPIRATORY SYSTEM
Maturitas	1,119	GERIATRICS & GERONTOLOGY	
Med-Clin-(Barc)	0,811	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Medicina-(B-Aires)	0,257	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Med-Pediatr-Oncol	1,528	ONCOLOGY	PEDIATRICS
Neoplasma	0,448	ONCOLOGY	
Nucl-Med-Biol	1,623	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	
Nucl-Med-Commun	1,165	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	
Obstet-Gynecol	2,132	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	
Oncology	2,684	ONCOLOGY	
Oncol-Rep	0,659	ONCOLOGY	
Otolaryngol-Clin-North-Am	0,511	OTORHINOLARYNGOLOGY	
Otolaryngol-Head-Neck-Surg	0,893	SURGERY	OTORHINOLARYNGOLOGY
Pancreas	1,685	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	PHYSIOLOGY
Panminerva-Med	0,153	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Pathol-Int	0,951	PATHOLOGY	
Presse-Med	0,429	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Radiology	4,621	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	
Respiration	0,913	RESPIRATORY SYSTEM	
Respir-Med	0,913	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	RESPIRATORY SYSTEM
Rev-Clin-Esp	0,198	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Rev-Epidemiol-Sante-Publique	0,458	PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH	
Rev-Esp-Enferm-Dig	0,303	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Rev-Invest-Clin	0,151	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Rev-Mal-Respir	0,451	RESPIRATORY SYSTEM	
Rev-Rhum-Mal-Osteoartic	0,734	RHEUMATOLOGY	
Scand-J-Clin-Lab-Invest-Suppl	1,253	MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	
Scand-J-Gastroenterol	2,336	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	
Schweiz-Med-Wochenschr	0,316	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
Semin-Cancer-Biol	6,205	ONCOLOGY	
Semin-Nucl-Med	2,937	RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	
Semin-Oncol	2,986	ONCOLOGY	
Surgery	2,344	SURGERY	
Surg-Laparosc-Endosc	0,974	SURGERY	
Surg-Oncol	0,949	ONCOLOGY	SURGERY
Surg-Today	0,379	SURGERY	
Thorax	3,427	RESPIRATORY SYSTEM	

Osteba 02-01

REVISTA	F.I.	AREA TEMATICA 1	AREA TEMATICA 2
Thyroid	1,899	ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	
Tumori	0,569	ONCOLOGY	
Tumour-Biol	1,481	Oncology	
Ultrasound-Obstet-Gynecol	2,196	OBSTETRICS & GYNECOLOGY	ACOUSTICS
Wien-Klin-Wochenschr	0,588	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	
World-J-Surg	2,025	SURGERY	

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 2-Anexo V. Factor impacto límite 80% del área temática

Area Temática	N° Revistas	Factor impacto Límite 80%
ACOUSTICS	26	0,338
ALLERGY	17	0,354
BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	293	0,798
BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY	123	0,404
CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	65	0,392
CELL BIOLOGY	138	0,986
CHEMISTRY, ANALYTICAL	66	0,653
ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	85	0,811
GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	44	0,793
GERIATRICS & GERONTOLOGY	22	0,571
HEMATOLOGY	60	0,638
IMMUNOLOGY	115	0,821
MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY	26	0,348
MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	110	0,263
MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	75	0,517
OBSTETRICS & GYNECOLOGY	56	0,396
ONCOLOGY	105	0,747
OTORHINOLARYNGOLOGY	30	0,482
PATHOLOGY	66	0,603
PEDIATRICS	72	0,383
PHYSIOLOGY	70	0,726
PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH	48	1,442
RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	60	0,904
RESPIRATORY SYSTEM	30	0,622
RHEUMATOLOGY	20	0,657
SURGERY	131	0,362
UROLOGY & NEPHROLOGY	45	0,444

Tabla.3-Anexo V

Revistas con factor de impacto por debajo del 80% mejor de su área temática

Revista	Factor de impacto
Acta Clin Belg	0,238
Ann Chir Gynaecol	0,278
Asian Pac J Allergy Immunol	0,290
East Afr Med J	0,192
Endocr J	0,532
Hematol Oncol	0,579
Indian J Med Res	0,365
Int J Biol Markers	0,729
Int Surg	0,299
J Chir (Paris)	0,234
J Urol (Paris)	0,190
J Womens Health Gend Based Med	0,000
Jpn J Clin Oncol	0,728
Medicina (B Aires)	0,257
Neoplasma	0,448
Oncol Rep	0,659
Panminerva Med	0,153
Rev Clin Esp	0,198
Rev Epidemiol Sante Publique	0,458
Rev Esp Enferm Dig	0,303
Rev Invest Clin	0,151
Rev Mal Respir	0,451
Tumori	0,569

Anexo 7.6.: Artículos excluidos

Tabla 1. Artículos excluidos referidos al CA19.9 y cáncer colo-rectal

Autores	Año	Motivo exclusión
<i>Cherchi PL y cols</i>	1999	Error del PubMed. Corresponde a CA125
<i>Duffy MJ</i>	1998	Cáncer gástrico
<i>Forones NM y cols</i>	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Griesenberg D y cols</i>	1999	Pérdidas de pacientes > 10%
<i>Holubec L Jr y cols</i>	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Marrelli D y cols</i>	1999	Cáncer gástrico y pérdidas > 10%
<i>Pectasides D y cols</i>	1997	Cáncer gástrico
<i>Schneider J y cols</i>	1999a	Error del PubMed. Corresponde a endometrio
<i>Tocchi A y cols</i>	1998	Cáncer gástrico

Tabla 2. Artículos excluidos referidos al CEA y cáncer colo-rectal

Autores	Año	Motivo exclusión
<i>Avital S y cols</i>	2000	< 50 pacientes
<i>Blumberg D y cols</i>	1998	Pérdidas de pacientes > 10%
<i>Castells A y cols</i>	1998	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Carriquiry LA y cols</i>	1999	Pérdidas de pacientes > 10%
<i>Diez M y cols</i>	2000	Pérdidas de pacientes > 10%
<i>Engaras B y cols</i>	2001	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Forones NM y cols</i>	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Griesenberg D y cols</i>	1999	Pérdidas de pacientes > 10%
<i>Hamm CM y cols</i>	1998	Pérdidas de pacientes > 10%
<i>Holubec L Jr y cols</i>	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Ishizuka D y cols</i>	2001	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Komuta K y cols</i>	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Li Destri G y cols</i>	1998a	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
<i>Marrelli D y cols</i>	1999	Pérdidas de pacientes > 10%
<i>Marrelli D y cols</i>	2001	Cáncer gástrico
<i>Massacesi C y cols</i>	2000	Pérdidas de pacientes > 10%
<i>McArdle C</i>	2000	Artículo no original
<i>Mitchell EP</i>	1998	Artículo no original
<i>Nelson RL</i>	1997	Artículo no original

Norum J y Olsen JA	1997	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Pectasides D y cols	1997	Cáncer gástrico
Sandler B y cols I	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Sanz Rubiales A y Garcia Alvarez G	1998	Artículo no original
Secco GB y cols	2000	No se ajusta a la pregunta
Tocchi A y cols	1998	Cáncer gástrico
Wichmann MW y cols	2000a	Pérdidas de pacientes > 10%
Wichmann MW y cols	2000b	Pérdidas de pacientes > 10%

Tabla 3. Artículos excluidos referidos a AFP y HCC

Autores	Año	Motivo exclusión
Bolondi L y cols	2001	No se ajusta a la pregunta
Brummund W y cols	1980	Metodología
Colombo M	1994	Artículo no original
Colombo M	1998	Artículo no original
Czaja AJ y cols	1987	No compara gold standard
Di Bisceglie AM y cols	1989	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Dumas O y cols	1990	Artículo no original
Ebara M y cols	1986	< 50 pacientes
Fabris C y cols	1991	AFP como gold standard
Ferris JV y cols	1996	Pérdidas de pacientes > 10%
Haydon GHy Hayes PC	1996	Artículo no original
Ishii H y cols	1996	< 50 pacientes
Izzo F y cols	1998	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Javadpour N	1978a	Artículo no original
Johnson PJ y cols	1978	< 50 pacientes
Jones DB y Koorey DJ	1987	Artículo no original
Lai CL y cols	1992	Datos en otros artículos
Lee HS y cols	1991	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Liaw YF y cols	1986b	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
McMahon BJ y cols	1991	Artículo no original
McMahon BJ y cols	2000	94% de los pacientes incluidos en otro estudio
McPeake JR y cols	1993	No se ajusta a la pregunta
Nishizaki T y cols	1997	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Oka H y cols	1990	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Oka H y cols	1994	Pérdidas de pacientes > 10%
Okuda K	1986	Artículo no original
Pateron D y cols	1994	Artículo no original
Pateron D y cols	1994	Pérdidas de pacientes > 10%

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Phillips PJ y cols	1977	< 50 pacientes
Prat F	1992	Artículo no original
Regan LS	1898	Artículo no original
Sarasin FP y cols	1996	Artículo no original
Takashima T y cols	1982	< 50 pacientes
Tsai JF y cols	1995	No se ajusta a la pregunta
Wee A y cols	1994	No se ajusta a la pregunta
Yuen MF y cols	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador

Tabla 4 . Artículos excluidos referidos al CA15.3 y cáncer de mama

Autores	Año	Motivo exclusión
Buffaz PD y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Cheung KL y cols	2000	Artículo no original
Heinze T y cols	1997	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Lumachi F y cols.	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Nicolini A y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Nicolini A y cols	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Robertson JF y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador

Tabla 5. Artículos excluidos referidos al CEA y cáncer de mama

Autores	Año	Motivo exclusión
Buffaz PD y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Cheung KL y cols	2000	Artículo no original
Lumachi F y cols	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Robertson JF y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Nicolini A y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Nicolini A y cols	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador

Tabla 6. Artículos excluidos referidos al TPA y cáncer de mama

Autores	Año	Motivo exclusión
Barak M y cols	1990	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Mansour O y cols	1993	Marcador no objeto de estudio
Mross K y cols	1986	Datos incongruentes
Nicolini A y cols	1989	Pérdidas de pacientes >10 %
Nicolini A y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Nicolini A y cols	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Nicolini Ay cols	1991	Pérdidas de pacientes >10%
Sólétormos G y cols	1996	Pérdidas de pacientes >10%
Van Dalen A y cols	1990	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador

Tabla 7. Artículos excluidos refereridos al CEA y cáncer de pulmón

Autores	Año	Motivo exclusión
Buffaz PD y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad del marcador
Cheah PL y cols	1994	Nº pacientes<50
Ebert W y cols	1997	Pérdida de pacientes>10%
Gail MH y cols	1988	Modelo matemático
Gronowitz JS y cols	1986	Datos no concordantes
Icard P y cols	1994	Datos insuficientes p/evaluar utilidad del marcador
Jaques G y cols	1988	Pérdida de pacientes >10%
Johnson PW y cols	1993	Pérdida de pacientes>10% a
Margolis ML y cols	1994	Marcador es el gold estandar
Molina R y cols	1996	Error PubMed
Niho S y cols	2000	Pérdida de pacientes>10%
Pauwels R y Van der Straeten M	1975	Nº pacientes<50
Rubins JB y cols	1998	Datos insuficientes p/evaluar utilidad del marcador
Spinazzi A y cols	1994	Pérdida de pacientes >10%
Vincent RG y cols	1978	Pérdidas de pacientes>10% Datos insuficientes
Walach N y Gur Y	1993	Marcador es el gold estandar
Yanagi S y cols	2000	No se ajusta a la pregunta

Tabla 8. Artículos excluidos refereridos al CYFRA 21.1 y cáncer de pulmón

Autores	Año	Motivo exclusión
Boher JM y cols	1999	No se ajusta a la pregunta
Buffaz PD y cols	1999	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Ebert W y cols	1995	Artículo no original
Ebert W y cols	1997	Pérdida de pacientes >10%
Fuhrman C y cols	2000	No se ajusta a la pregunta
Hamzaoui A y cols	1997	Pérdida de pacientes >10%
Kashiwabara K y cols	2000	No se ajusta a la pregunta
Krismann M y cols	1995	No se ajusta a la pregunta
Pujol JL y cols	1993	Pacientes incluidos en otro estudio
Stieber P y cols	1993	Resultados incluidos en otro artículo
Van der Gaast A y cols	1995	Pérdida de pacientes >10%

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Tabla 9. Artículos excluidos referidos al NSE y cáncer de pulmón

Autores	Año	Motivo exclusión
Boher JM y cols	1999	No se ajusta a la pregunta
Bonner JA y cols	2000	Datos insuficientes p/evaluar utilidad marcador
Cooper EH	1985	Artículo no original
Ebert W y cols	1997	Pérdida de pacientes >10%
Jaques G y cols	1998	Pérdida de pacientes >10%
Johnson PW y cols	1993b	Pérdida de pacientes >10%
Jorgensen LG y cols	1994	Nº pacientes<50
Lippo KK y Terho T	1991	Nº pacientes<50
Okusaka T y cols	1997	No se ajusta a la pregunta
Pettersson T y cols	1988	No sérico
Seemann MD y cols	1999	Pérdida de pacientes >10%
Spinazzi A y cols	1994	Pérdida de pacientes >10%
Van Zandwijk N y cols	1992	Nº pacientes<50
Viallard JL y cols	1988	Metodológico

Tabla 10. Artículos excluidos referidos a SCC y cáncer de pulmón

Autores	Año	Motivo exclusión
Cheah PL y cols	1994	Nº pacientes <50
Margolis ML y cols	1994	Marcador es el gold estándar
Stieber P y cols	1993	Resultados incluidos en otro estudio
Upham J y Campbell B	1992	Datos incongruentes

Anexo 7.7. Número de determinaciones de marcadores tumorales en CAPV

Marcador	Centro hospitalario				TOTAL
	Basurto	Cruces	Donostia	Txagorritxu	
AFP	2.887	7.541	5.349	3.153	18.930
CA 125	1.301	6.188	4.043	1.091	12.623
CA 15.3	545	5.243	1.680	2.152	11.161
CA 19.9	1.507	9.667	5.684	587	17.445
CEA	4.282	14.431	8.142	3.827	30.682
CYFRA 21.1	77	3.410	271	-	3.758
NSE	113	3.666	89	-	3.868
SCC	191	1.263	80	-	1.534
TPA	545	6.920	-	-	7.465

Tablas de evidencia

Anexo 7.8. 1. Cáncer colorectal

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel del CEA en la detección precoz de recidivas

Autor País	Li Destri G y cols (1998b) Italia	Rockall TA y McDonald PJ (1999) Reino Unido	Spila A y cols.(2001) Italia	
Tipo de estudio	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos	
• prospectivo-retrospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	-	
Objetivo del estudio	Racionalizar el seguimiento de los pacientes con cáncer colo-rectal en función de la precisión diagnóstica de las pruebas empleadas (CEA, CT y US) y de la cronología de la enfermedad	Examen del valor de CEA en la detección precoz de recurrencia de cáncer colo-rectal	Comparar la utilidad clínica de CA19.9, CEA y CA242 en pacientes con cáncer colo-rectal	
Reclutamiento • Fecha	Desde Julio 1979 a junio de 1997	Abril de 1993 – marzo 1995	Consecutivo	
Población estudiada	Pacientes intervenidos con intención curativa por cáncer colo-rectal y seleccionados por haber sido incluidos en programa de seguimiento durante al menos un año	Pacientes intervenidos con intención curativa por cáncer colo-rectal	Pacientes con cáncer colo-rectal primario o secundario	
Criterios exclusión	De 1979 pacientes operados, seleccionan 232. Dan los criterios de exclusión de pacientes en su protocolo de seguimiento		No todos los datos	
Nº Final de pacientes	232 pacientes	193 pacientes	429 pacientes	
Características de los pacientes	-	-	Edad media 63 (rango 29-80)	
•	-	-	-	
Toma de muestras	Cada tres meses, la 1ª toma se efectúa tres meses post-cirugía	Cada 6 meses, no información sobre la primera toma	-	
Test de medida del marcador	-	-	CEA, RIA MAb kit (Abbott Laboratories)	
Punto de corte. razón			-	
• Concentración (ng/ml)	5 ng/ml	1º 14 ng/ml y luego, 9 ng/ml	5 ng/ml	
• Sensibilidad (%)	63,8	100	66,4	
• Especificidad (%)	89,7	91	67,5	
• Valor predictivo positivo (%)	61,2	48	50,5	
• Valor predictivo negativo (%)	90,7	0	80	
• Precisión diagnóstica (%)	84	-	-	
Compara con estándar	CT abdominal	-	CA19.9 (37 U/ml) RIA Centocor-Diagnostic	CA 242 (20 U/ml) EUA –Can Ag Diagnóstics
• Sensibilidad (%)	74,5	-	51,7	55,94
• Especificidad (%)	89,7	-	81,1	78,67
• Valor predictivo positivo (%)	64,8	-	57,8	56,73
• Valor predictivo negativo (%)	93,3	-	77,1	78,12
• Precisión diagnóstica (%)	87	-	-	-
Conclusiones de los autores	Proponen un protocolo de seguimiento	A pesar de sus ventajas teóricas, la monitorización rutinaria del CEA no es beneficiosa en la vigilancia del paciente con cáncer colo-rectal para detectar precozmente recidivas potencialmente tratables en pacientes asintomáticos	Las determinaciones de CA 242 no ofrecen particular avance sobre CA 19.9	
Comentarios de los autores	En esta serie, el aumento de CEA fue lo primero en revelar la recurrencia en el 72,7% de los pacientes y adelantó el diagnóstico de la misma 2 meses.	De los 31 pacientes con CEA elevado, 15 recurren (45%). A 9 no se les pudo tratar (6 habían muerto en el momento del estudio), a 4 se les sometió a radio o quimioterapia (3 mueren) y a 2 se les practica laparotomía (mueren los dos). Los aumentos de CEA no debidos a recurrencia pueden ser distinguidos mediante mediciones seriadas, pero esto conlleva una pérdida de la precocidad en el diagnóstico.	También realizan un seguimiento, pero a <50 pacientes.	

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel del CA19.9 y CEA en el diagnóstico del cáncer colorectal

Autor	Spila y cols.(2001)	
País	Italia	
Tipo de estudio	Serie de casos	
• prospectivo-retrospectivo	-	
Objetivo del estudio	Compara la utilidad clínica del CA242 con CA19.9 y CEA en pacientes con cáncer colorectal	
Reclutamiento	Pacientes consecutivos	
• Fecha		
Población estudiada	Pacientes con cáncer colo-rectal primario o secundario	
Criterios exclusión	No todos los datos	
Nº Final de pacientes	429 pacientes	
Características de los pacientes	Edad media 63(rango 29-80)	
Toma de muestras	Preoperatoria	
Marcador	CEA	CA 19.9
Test de medida del marcador	RIA MAb kit (Abbott)	RIA (Centocor Diagnostics)
Punto de corte		
• Concentración	5 ng/ml	37 U/ml
• Sensibilidad (%)	43,8	29,8
• Especificidad (%)	91,5	93,5
• Valor predictivo positivo (%)	91,7	90,8
• Valor predictivo negativo (%)	43,3	38,4
• Precisión diagnóstica (%)		
Compara con estándar	CA 242 (20 U/ml)	
• Sensibilidad (%)	32,9	
• Especificidad (%)	93,5	
• Valor predictivo positivo (%)	91,6	
• Valor predictivo negativo (%)	39,5	
1. Precisión diagnóstica (%)		
Conclusiones de los autores	Las determinaciones de CA 242 no ofrecen particular avance sobre CA 19.9 ni CEA	

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al CEA pre-resección como indicador pronóstico de recidiva

Autor País	Bakalakos EA y cols (1999) USA	Cady B y cols (1998) USA	Wolf RF y cols (1997) USA
Tipo de estudio	-	Serie de casos	-
prospectivo-retrospectivo	-	Retrospectivo	-
Objetivo del estudio	Determinar el valor pronóstico del nivel de CEA preoperatorio	Identificar indicadores pronósticos relacionados con factores técnicos y biológicos en pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de cáncer colo-rectal	Cuantificar el potencial beneficio de la vigilancia con CEA en pacientes con cáncer colo-rectal recurrente
Reclutamiento • Fecha	Enero 1978 – diciembre 1993	Pacientes consecutivos - octubre 1996	- -
Población estudiada	Pacientes con resección hepática programada por metástasis de cáncer colo-rectal	Pacientes sometidos a resección hepática curativa por metástasis de cáncer colo-rectal	Pacientes con cáncer colo-rectal recurrente seguidos mediante determinaciones seriadas de CEA tras la resección
Criterios exclusión			
Nº Final de pacientes	301 pacientes	244 pacientes (100% seguimiento)	163 pacientes
Media seguimiento	40 meses	37 meses	31 meses
• % Recurrencia			
Toma de muestras	Pre-resección hepática	Pre-resección hepática	Pre-resección hepática
Test de medida del marcador			
Punto de corte (ng/ml)	30 ng/ml	5 ng/ml	5 ng/ml
Factores pronósticos super-vivencia libre de enfermedad • Univariado • Multivariado		Niveles pre-operatorios de CEA, nº de nódulos hepáticos y márgenes quirúrgicos	
Supervivencia a 5 años (CEA- vs CEA +)	25 meses vs 17 meses	-	-
Factores pronósticos supervivencia • Univariado • Multivariado			
Conclusiones de los autores	CEA es útil en la evaluación preoperatoria de los pacientes con metástasis hepática de cáncer colo-rectal para el pronóstico y es complementario a la historia y examen físico en el diagnóstico de las metástasis hepáticas.	Factores biológicos como el nivel de CEA o el nº de metástasis hepáticas determinan la curabilidad potencial de los pacientes pero los márgenes quirúrgicos gobiernan en última instancia el patrón de fallos y resultados de los pacientes. Es muy importante una optimización de los criterios de selección de pacientes candidatos a cirugía.	Sólo 17% de los pacientes con cáncer colo-rectal recurrente que son sometidos a resección potencialmente curativa tienen un elevado CEA. Utilizando como denominador la población de estudio y considerando la tasa de recidiva entre 25 y 50%, este estudio confirma que el beneficio directamente proporcionado por el CEA sólo alcanza el 5%.
Comentarios de los autores	En los pacientes en los que la resección fue completa no hay diferencias en la supervivencia entre los pacientes que tienen niveles de CEA normales o elevados.		La supervivencia de los pacientes a los que se les ha practicado una resección completa no varía dependiendo de los niveles de CEA.

Osteba 02-01

Estudios referidos al CEA preoperatorio del cáncer colo rectal (Tabla 1 de 2)

Autor	Chapman MA y cols (1998)	Harrison LE y cols (1997)	Kos J y cols (1998)
País	Reino Unido	USA	Dinamarca
Tipo de estudio	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos
prospectivo-retrospectivo	-	Retrospectivo	-
Objetivo del estudio	Investigar el valor pronóstico del CEA pre-operatorio en pacientes intervenidos por cáncer colo-rectal	Determinar factores pronósticos en pacientes con cáncer de colon y ganglios negativos	Determinar el valor pronóstico de la catepsina B, comparable con el del CEA en pacientes con cáncer colo rectal
Reclutamiento	-	-	-
• Fecha	Noviembre 1982-marzo 1988	1985-1993	-
Población estudiada	Pacientes con cáncer de colon y recto intervenidos quirúrgicamente	Pacientes con cáncer de colon T1,2,3,4, N0, M0 intervenidos quirúrgicamente con intención curativa	Pacientes con cáncer colo-rectal confirmado histológicamente
Criterios exclusión	Muerte en los 30 días siguientes a la cirugía	Cáncer rectal	-
Nº Final de pacientes	277 pacientes	572 pacientes	325 pacientes + 90 controles sanos
Media seguimiento	-	35 meses	-
• % Recurrencia	-	-	-
Toma de muestras	Preoperatoria	Preoperatoria	Preoperatoria
Test de medida del marcador	Serono Brigde kit	ELISA	Immulite CEA assay (EURO/PPC Ltd.)
Punto de corte	-	-	-
• Razón	-	-	-
• Concentración (ng/ml)	10 ng/ml	Utilizan diferentes rangos entre 0 y 20	3,6 ng/ml
Factores pronósticos super-vivencia libre de enfermedad	-	-	-
• Univariado	-	-	-
• Multivariado	-	-	-
Supervivencia a 5 años (CEA – vs CEA +)	57% vs 39%	-	-
Factores pronósticos supervivencia	-	-	-
• Univariado	-	Estadio de la enfermedad, estadio tumoral y nivel pre-operatorio de CEA	Edad, estadio de Dukes y nivel preoperatorio de CEA
• Multivariado	-	Estadio de la enfermedad y nivel pre-operatorio de CEA	Estadio de Dukes
Conclusiones de los autores	Un aumento de CEA sérico preoperatorio está asociado con peor pronóstico y estadio tumoral más avanzado pero es de poco valor para predecir supervivencia si se conoce estadio de Dukes	Los aumentos preoperatorios de CEA definen un subgrupo de pacientes con peor pronóstico y potencialmente beneficiarios de quimioterapia	Elevados niveles de CEA preoperatorio en pacientes con carcinoma colo-rectal se correlacionan con peor supervivencia libre de enfermedad y global. Sin embargo, su asociación con el estadio de Dukes, las diferentes tasas de secreción individual tumoral y las elevaciones inespecíficas del CEA reducen su impacto pronóstico.
Comentarios de los autores	-	-	Existe asociación significativa entre el nivel de CEA y el estadio de Dukes.

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al CEA preoperatorio del cáncer colo rectal (Tabla 1 de 2)

Autor	Wiratkapun S y cols (2001)
País	India
Tipo de estudio	-
prospectivo-retrospectivo	Prospectivo
Objetivo del estudio	Evaluar el valor del CEA preoperatorio como indicador pronóstico.
Reclutamiento	
• Fecha	Abril 1989 a Abril 1994
Población estudiada	Pacientes con cáncer colo rectal, operables con intención curativa
Criterios exclusión	Cáncer rectal
Nº Final de pacientes	261
Media seguimiento	85 meses (60-120)
• % Recurrencia	-
Toma de muestras	Preoperatoria
Test de medida del marcador	EIA (Abbott)
Punto de corte (ng/ml)	5
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años (CEA- vs CEA+)	37,2 % vs 7,5%
Factores pronósticos super-vivencia libre de enfermedad	
• Univariado	-
• Multivariado	-
Supervivencia a 5 años años (CEA – vs CEA +)	81% vs 51% en pacientes con estadio B
Factores pronósticos supervivencia	
• Univariado	-
• Multivariado	-
Conclusiones de los autores	CEA es complementario al estadio de Dukes, en la predicción de recurrencia y supervivencia
Comentarios de los autores	

**Anexo 7.8. 2. AFP y Carcinoma
Hepatocelular**

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel de la AFP en la detección precoz de HCC (Tabla1 de 6)

Autor	Cedrone A y cols (2000)	Cottone M y cols (1988)	Cottone M y cols (1994)
País	Italia	Italia	Italia
Tipo de estudio	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos
• prospectivo-retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo
Objetivo del estudio	Verificar la utilidad de AFP en la detección de HCC y la influencia de la etiología viral en los niveles de AFP	Evaluar papel de AFP y US en la detección precoz de HCC	Determinar valor de AFP y US en el diagnóstico precoz de HCC
Reclutamiento	Pacientes consecutivos	-	Pacientes consecutivos
• Fecha	Septiembre 1996 a Junio 1997	-	1979 a 1984
Población estudiada	Pacientes con sospecha clínica y serológica de enfermedad postviral crónica de hígado	Pacientes con cirrosis asintomática clase A de Child	Pacientes mayores de 40 años con cirrosis de clase A Child.
Criterios exclusión	Abuso alcohólico crónico Enfermedades autoinmunes	No	-
Nº Final de pacientes	350	157	147
Características de los pacientes	197 Hepatitis; 205 hombres /145 mujeres	90 hombres/67 mujeres	81 hombres/66 mujeres. 18 con HbsAg+
• % Cirrosis	41,7	100	100
• % Hepatocarcinoma	21,1	9,6	20,4
Toma de muestras	-	-	-
Test de medida del marcador	RIA (Abbot Laboratories)	RIA (Abbott Laboratories)	RIA (Abbott Laboratories)
Punto de corte	-	20 ng/ml o 400 ng/ml	50 ng/ml
• Razón	-	-	-
Concentración (ng/ml)	10 13 20 50 100 200	20 400	50
• Sensibilidad (%)	76 70,3 55,4 35,1 25,7 20,3	66,7 26,7	¿?
• Especificidad (%)	77,6 83,3 88,1 94,1 97,8 99,3	72,7 100	-
• Valor predictivo positivo (%)	59,7* 70,8* 79,1* 94,4* 95,0* 98,6*	- -	-
• Valor predictivo negativo (%)	47,5 53,1 55,4 70,3 76,0 88,2	- -	-
• Valor predictivo negativo (%)	- - - - - -	- -	-
Compara con estándar	US	No	US
• Sensibilidad (%)	93,7	-	¿?
• Especificidad (%)	100	-	-
• Valor predictivo positivo (%)	-	-	-
• Valor predictivo negativo (%)	-	-	-
Conclusiones	La etiología viral no influye en los niveles de AFP. Edad>60 años, sexo masculino y niveles de AFP> 100 son factores predictivos independientes de HCC.	US tiene mayor sensibilidad que AFP y US identifica más HCC potencialmente resecables	
Comentarios de los autores		Valores de AFP>400 ng/ml se pueden considerar específicos de HCC y entre 20 y 400 no es específico pero sirve para seleccionar grupo de alto riesgo	Durante el seguimiento se detectan 30 HCC por US. En ese momento ningún paciente presentaba niveles altos de AFP
Observaciones	Todos los pacientes con HCC son cirróticos * Sólo con pacientes cirróticos. La sensibilidad no varía	El diagnóstico se hace por US y después de hecho analizan los valores de AFP	

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel de la AFP en la detección precoz de HCC (Tabla 2 de 6)

Autor	Chalasaní N y cols (1999)			Chayvialle JA y cols (1997)	Furukawa R y cols (1984)
País	Estados Unidos			Francia	Japón
Tipo de estudio	Serie de casos			Serie de casos	Serie de casos
• prospectivo-retrospectivo	Retrospectivo			-	-
Objetivo del estudio	Determinar el riesgo de HCC en pacientes de U.S.A. con cirrosis			Determinar valor de AFP en la detección precoz de HCC	Determinar el significado clínico de la AFP en pacientes con cirrosis monitorizados más de un año
Reclutamiento	1 Enero 1994 a 31 Diciembre 1997			Diciembre 1974 a Junio 1976	-
• Fecha	-			-	-
Población estudiada	Pacientes con cirrosis evaluados para trasplante hepático			Pacientes con hemocromatosis o cirrosis (fundamentalmente alcohólica)	Pacientes con cirrosis
Criterios exclusión	-			-	Hemocromatosis, enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-chiari, cirrosis biliar, y cirrosis cardiaca
Nº Final de pacientes	285			137	114
Características de los pacientes	160 hombres/125 mujeres			100 hombres/37 mujeres	85 hombres/29 mujeres
• % Cirrosis	100			100	100
• % Hepatocarcinoma	9,5			9,5	25,4
Toma de muestras	-			-	-
Test de medida del marcador	-			RIA (IARC Lyon)	RIA
Punto de corte	-			7,7 ng/ml	20ng/ml
• Razón	-			Media + 3SD	-
Concentración (ng/ml)	20	100	200	7,7	20
• Sensibilidad (%)	63	41	27	83,3	62,1
• Especificidad (%)	87	97	100	97,6	75,3
• Valor predictivo positivo (%)	30	60	100	73	46,2
• Valor predictivo negativo (%)	*	*	*	98	85,3
Compara con estándar	US		CT	No	No
• Sensibilidad (%)	59		91	-	-
• Especificidad (%)	93		96	-	-
• Valor predictivo positivo (%)	44		66	-	-
• Valor predictivo negativo (%)	-		-	-	-
Conclusiones	En pacientes con cirrosis avanzadas, CT tiene mayor sensibilidad y VPP para detectar HCC asintomático que AFP o US			Niveles anormales de AFP no son una prueba de HCC	Los pacientes cirróticos con un patrón fluctuante constituyen un grupo de alto riesgo para HCC
Comentarios de los autores	Pacientes con cirrosis avanzadas, quizás resultados no sean extrapolables a otros grupos			-	-
Observaciones	* No dan datos de cómo han calculado sensibilidad, especificidad y VPP y por tanto no se puede calcular VPN.			Datos no mostrados de 63 pacientes con hemocromatosis (sensibilidad 43% y especificidad 100%). No se tiene en cuenta el seguimiento por pérdidas <10%	Clasifican a los pacientes con AFP <20 ng/ml en dos subgrupos: fluctuante o siempre <20ng/ml.

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel de la AFP en la detección precoz de HCC (Tabla 3 de 6)

Autor	Ganne-Carrié N y cols (1996)	Heyward WL y cols (1985)	Imberti D y cols (1993)	
País	Francia	Alaska	Italia	
Tipo de estudio	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos	
• prospectivo-retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	
Objetivo del estudio	Identificar pacientes de alto riesgo de HCC	Determinar valor de AFP en la detección precoz de HCC en pacientes con hepatitis VHB	Determinar la efectividad del seguimiento periódico (US+AFP) en pacientes cirróticos para detectar HCC	
Reclutamiento	Pacientes consecutivos	-	Pacientes consecutivos	
• Fecha	Enero 1987 a Enero 1990	1 Noviembre 1982 a 31 Diciembre 1984	Enero 1984 a Diciembre 1989	
Población estudiada	Pacientes con cirrosis, AFP < 250 ng/ml	Pacientes con HBsAg+	Pacientes con cirrosis de clase A o B de Child	
Criterios exclusión	HCC detectable en el momento de reclutamiento	-	HCC o nódulos de hiperplasia adenomatosa	
Nº Final de pacientes	150	1394	200	
Características de los pacientes	-	792 hombres/602 mujeres	119 hombres/81 mujeres	
• % Cirrosis	100	-	100	
• % Hepatocarcinoma	20,7	0,6	16,9	
Toma de muestras	-	-	-	
Test de medida del marcador	Inmunoenzymología (Boehringer, Mannheim, Alemania)	ELISA	Enzygnost-AFP Immunassay (Behring)	
Punto de corte	15 ng/ml	25 ng/ml	20 ng/ml	
• Razón	Indicación fabricante	-	-	
Concentración (ng/ml)	15	25	20	200
• Sensibilidad(%)	35,5	90	55,3	8
• Especificidad (%)	88	91,5	83	100
• Valor predictivo positivo (%)	-	7,1	42,9	100
• Valor predictivo negativo (%)	-	99,9	88,7	82,2
Compara con estándar	No	No	No	
• Sensibilidad(%)	-	-	-	
• Especificidad (%)	-	-	-	
• Valor predictivo positivo (%)	-	-	-	
• Valor predictivo negativo (%)	-	-	-	
Conclusiones	-	Se necesitan más estudios encaminados a la prevención	Incidencia de HCC en población cirrótica es de 5,1%. Pacientes cirróticos con AFP >20 ng/ml desarrollan HCC más frecuentemente.	
Comentarios de los autores	Identifican un grupo de pacientes de alto riesgo de HCC en función de 6 variables: edad >50, sexo masculino, actividad protrombina <70 %, varices esofágicas, Ac anti-VHC y AFP>15 ng/ml		El 37% de los tumores es menor de 3cm, lo que les permite operar y aumentar la supervivencia tres veces.	
Observaciones		Si sólo se aplica la AFP al grupo de riesgo (sexo masculino) el VPP aumenta a 47,4%.	Proponen US cada 3 meses sobre todo en pacientes con AFP >20 ng/ml	

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel de la AFP en la detección precoz de HCC (Tabla 4 de 6)

Autor País	Liaw YF y cols (1986) China	Lock AS y Lai CL (1989) China	Maringhini A y cols (1998) Italia						
Tipo de estudio	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos						
• prospectivo-retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo						
Objetivo del estudio	Determinar el significado de AFP en el curso de hepatitis crónica	Determinar el papel de la AFP en la detección precoz de HCC en pacientes con hepatitis crónica por VHB	Determinar el valor diagnóstico de US y AFP en HCC						
Reclutamiento	-	-							
• Fecha	-	Julio 1983 a Septiembre 1987	Enero 1980 a Octubre de 1984						
Población estudiada	Pacientes con hepatitis crónica	Pacientes con hepatitis crónica VHB	Pacientes con cirrosis y sospecha clínica de HCC						
Criterios exclusión	-	Seguimiento menor de 1 año , tratados con inmunosupresores y/o, embarazo durante el estudio	-						
Nº Final de pacientes	537	290	363						
Características de los pacientes	432 HBsAg+/ 105 HBsAg-	203 hombres/ 87 mujeres							
• % Cirrosis	-	15	100 (Virica B/C y alcohólica)						
• % Hepatocarcinoma	1,7 (88,9 % de ellos HBsAg+)	2,1	40,2						
Toma de muestras	-	-	-						
Test de medida del marcador	Alfa feto RIA-II (Dainabot, Tokio Japón)	-	RIA						
Punto de corte	-	20 ng/ml	500 ng/ml						
• Razón	-	-	Mayor especificidad						
Concentración (ng/ml)	20	100	20	500	400	300	200	100	20
• Sensibilidad(%)	77,8	66,7	100	48,6	52,7	57,5	65,8	69,9	78,1
• Especificidad (%)	60,6	84,8	86,6	100	99,5	99,5	99,5	95,4	78,8
• Valor predictivo positivo (%)	3,3	7	15,8	100	98,7	98,8	98,9	91,1	71,3
• Valor predictivo negativo (%)	99,1	99,3	100	74,3	75,8	77,7	80,6	82,5	84,2
Compara con estándar	No	No	US						
• Sensibilidad(%)	-	-	90						
• Especificidad (%)	-	-	93,3						
• Valor predictivo positivo (%)	-	-	90,9						
• Valor predictivo negativo (%)	-	-	92,8						
Conclusiones	En el seguimiento es necesario también la US.	-	Cuando US es negativa, la validez de los niveles de AFP es cuestionable						
Comentarios de los autores	AFP también ocurre en pacientes con HBs Ag (con mucha menor frecuencia que en HBsAg+)	Monitorización con AFP exclusivamente es inadecuado para detección precoz de HCC en pacientes con hepatitis crónica por VHB	-						
Observaciones	Dan datos diferenciados para pacientes HBsAg+ y HBsAg-	Discuten sobre las posibles causas de aumento de AFP, exacerbación de la hepatopatía subyacente con o sin aumento de la replicación viral De 44 pacientes con AFP elevado sólo 6 tienen HCC.	Intentan demostrar relación entre patrón ecográfico y niveles de AFP pero la conclusión es que no existe relación						

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel de la AFP en la detección precoz de HCC (Tabla 5 de 6)

Autor	Raedle J y cols (1995)		Raedle J y cols (1998)		Shibata T y cols (1991)	
País	Alemania		Alemania		Japón	
Tipo de estudio	Serie de casos		Serie de casos		Serie de casos	
• prospectivo-retrospectivo	Prospectivo		Prospectivo		Prospectivo	
Objetivo del estudio	Determinar valor diagnóstico p53 y AFP		Evaluar sensibilidad y especificidad anticuerpos anti p53 como marcador de HCC		Comparación de AFP, US y CT en el seguimiento de pacientes sometidos a hepatectomía parcial por HCC	
Reclutamiento	Pacientes consecutivos		-		-	
• Fecha	Abril 1993 a Junio 1994		Junio 1994- Mayo 1996		Abril 1987 a Mayo 1990	
Población estudiada	Pacientes con hepatitis crónica por VHC.		Pacientes con hepatopatía crónica		Pacientes sometidos anteriormente a hepatectomía parcial por HCC	
Criterios exclusión	-		-		-	
Nº Final de pacientes	147		711		75	
Características de los pacientes	88 hombres / 59 mujeres		422 hombres/289 mujeres		53 hombres/22 mujeres	
• % Cirrosis	39,5		36,4		-	
• % Hepatocarcinoma	5 (todos con cirrosis)		10,6 (88 % de ellos con cirrosis)		41,33	
Toma de muestras	-		-		-	
Test de medida del marcador	ELISA (Enzymun test, Boehringer, Alemania)		Enzyme immunological assay (Boehringer M., Alemania)		-	
Punto de corte	20 ng/ml		20 ng/ml		100 ng/ml	
• Razón	-		-		-	
Concentración (ng/ml)						
	20		100		100	
• Sensibilidad(%)	85,7		69,3		38,7	
• Especificidad (%)	85,7		91,8		93,2	
• Valor predictivo positivo (%)	23,1		50		-	
• Valor predictivo negativo (%)	99,2		87		-	
Compara con estándar	No		No			
• Sensibilidad(%)	-		-		US 93,5	
• Especificidad (%)	-		-		83,9	
• Valor predictivo positivo (%)	-		-		90,9	
• Valor predictivo negativo (%)	-		-		-	
Conclusiones	Se necesitan más estudios con más pacientes para determinar si los anticuerpos anti-p53 aumentan el poder diagnóstico de AFP		Presencia de Ac anti p53 no es específica de HCC		La US es un método con alta sensibilidad y es fundamental en el diagnóstico precoz de HCC recurrente.	
Comentarios de los autores	-		¿El cribado serológico de HCC puede ser mejorado con la combinación de AFP y anti p53?		Atribuyen la poca sensibilidad de AFP al pequeño tamaño de los nódulos recurrentes	
Observaciones	-		El estándar es la AFP		-	

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel de la AFP en la detección precoz de HCC (Tabla 6 de 6)

Autor	Tremolda F y cols (1989)	
País	Italia	
Tipo de estudio	Serie de casos	
• prospectivo-retrospectivo	Prospectivo	
Objetivo del estudio	Determinar prevalencia e incidencia de HCC en cirróticos	
Reclutamiento	Pacientes consecutivos	
• Fecha	1987	
Población estudiada	Pacientes con cirrosis asintomática	
Criterios exclusión	No	
Nº Final de pacientes	214	
Características de los pacientes	148 hombres/ 66 mujeres	
• % Cirrosis	100	
• % Hepatocarcinoma	9,4	
Toma de muestras	-	
Test de medida del marcador	RIA (Abbot laboratories)	
Punto de corte	-	
• Razón	-	
Concentración (ng/ml)	20	400
• Sensibilidad(%)	75	50
• Especificidad (%)	80	100
• Valor predictivo positivo (%)	-	-
• Valor predictivo negativo (%)	-	-
Compara con estándar	US	US+AFP
• Sensibilidad(%)	85	100
• Especificidad (%)	91	74
• Valor predictivo positivo (%)	-	-
• Valor predictivo negativo (%)	-	-
Conclusiones	La combinación de AFP +US da una sensibilidad del 100%, lo que confirma la validez de los programas que utilizan los dos test	
Comentarios de los autores		
Observaciones	La reseccabilidad del tumor está influenciada además de por el tamaño del tumor, por la existencia de diseminación extrahepática y por la severidad de la hepatopatía subyacente. De los 5 pacientes con HCC pequeños, 4 eran inoperables por las razones comentadas y 1 rechazó la cirugía	

7.8. 3 Cáncer de mama

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel del CA 15.3, CEA y TPA en el diagnóstico de cáncer de mama

Autor	Barrenetxea G y cols. (1998)							Locker GJ y cols. (1995)				
País	España							Holanda				
Tipo de estudio	Serie de casos							Serie de casos				
Prospectivo-retrospectivo	Prospectivo							-				
Objetivo del estudio	Determinar el valor clínico del TPA, CEA y CA15.3 en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama							Determinar el valor diagnóstico de CEA, TPA, TPS, CA M26, CA M 29, CA15.3 y CA 549				
Reclutamiento	-							-				
• Fecha	-							-				
Población estudiada	Pacientes con cáncer de mama							Pacientes con cáncer de mama				
Criterios exclusión	-							-				
Nº Final de pacientes	164 pacientes con cáncer de mama y 26 con patologías benignas de mama.							153 pacientes, 84 con enfermedad diseminada y 69 que tras cirugía permanecen libres de enfermedad				
Características de los pacientes	-							-				
• % Recurrencia	-							55 %				
Toma de muestras	Toma anterior a cualquier tratamiento							Post-operatorio y luego cada 3 ó 6 meses				
	CA 15.3			CEA			TPA		CA 15.3		CEA	TPA
Test de medida del marcador	-			-			-		EIA (Abbott)		RIA (Centocor)	IRMA, Sangtec Medical
• Razón punto de corte	-			-			-		-		-	Recomendación del fabricante
• Concentración punto de corte	20U/ml	30U/ml	40U/ml	2ng/ml	4ng/ml	6ng/ml	120 U/ml	100 U/ml	(25 U/ml)	(5 ó 10ng/ml en fumadores)	80	
• Sensibilidad (%)	45,1	13,4	8,5	33,5	9,2	6,7	29,9	44,5	60	39	57	
• Especificidad (%)	76,9	92,3	100	65,4	76,9	92,3	92,3	84,6	80	94	91	
• Valor predictivo positivo (%)	89,5	91,7	100	85,9	71,4	84,6	96,1	94,9	50,4	89,2	88,9	
• Valor predictivo negativo (%)	15	14,5	14,8	13,5	11,8	14,1	17,7	19,5	55,2	56	63,6	
Conclusiones de los autores	El TPA, independientemente del punto de corte usado, es el marcador más sensible en la detección de cáncer de mama.							Resultados obtenidos con los marcadores tumorales insatisfactorios				
Comentarios de los autores	-							Compara los resultados obtenidos con TPS y TPA: el TPS no es en ningún caso superior al TPA.				

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel del CEA y CA15.3 en el pronóstico de cáncer de mama

Autor	Ebeling FC y cols (1999)	Molina R y cols (1998)	Shering SG y cols (1998)
País	Alemania	España	Reino Unido
Tipo de estudio	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos
Objetivo del estudio	Obtener más información a cerca del papel de CEA y CA15.3 como factores pronósticos independientes para supervivencia libre de enfermedad y total	Determinar el valor diagnóstico y pronóstico de c-erbB-2, Ca 15.3 y CEA en pacientes con cáncer de mama	Determinar el valor pronóstico de los niveles pre-operatorios de CA15.3
Fecha Reclutamiento	-	-	1 de enero de 1985 a 30 de junio de 1995
Población estudiada	Mujeres con cáncer de mama primario	-	Pacientes con carcinoma de mama invasivo
Criterios exclusión	Mujeres con metástasis de cáncer de mama y con otras neoplasias (n=34)	-	Historia previa de carcinoma de mama invasivo, evidencia de metástasis en el momento del diagnóstico, tratamiento de elección no cirugía curativa, no se recoge muestra para determinar CA15.3 en los 42 días previos a la cirugía
Nº Final de pacientes	550 pacientes, de ellos en 487 hay datos sobre recidiva	186 con recidiva loco-regional	368 pacientes
Características de los pacientes	Edad media: 55 años	-	Edad media: 56 años (de 24 a 58 años)
• % Recurrencia	26	90	
Toma de muestras	Preoperatoria y seguimiento postoperatorio	-	Pre-operatorio
Marcador	CA 15.3 CEA	CA 15.3 CEA	cerb B-2 CA 15.3
Test de medida del marcador	ELISA, Boehringer Mannheim, MEA, Abbott	IRMA, Boehringer IRMA, Boehringer EIA, Ciba Corning	ELISA, Boehringer Mannheim, Germany
Punto de corte	Percentil 95% en individuos sanos	-	-
• Razón			
• Concentración	25 U/ml 2 ng/ml	35 U/ml 5 ng/ml	30,38
Factores pronósticos recurrencia	-	-	-
• Univariado	Ganglios positivos, tamaño tumoral, grado histológico, edad, receptores hormonales, niveles pre-operatorios de CEA y CA 15.3, niveles post-operatorios aislados no son factor pronóstico pero sí el descenso >33% del nivel preoperatorio de CEA y CA 15.3	Ganglios positivos, tamaño tumor, niveles preoperatorios de CEA y c-erbB2. No son factores pronósticos el estatus menopáusico, receptores hormonales y niveles preoperatorios de CA15.3	Ganglios positivos, tamaño tumor y CA15.3 sérico pre-operatorio (receptores hormonales y menopausia, no)
• Multivariado	Tamaño tumoral, ganglios positivos, descenso >33% del nivel pre-operatorio de CEA (más riesgo de recidiva) y niveles elevados de CA15.3 combinados con descenso >33% de los mismos.	Ganglios positivos, niveles preoperatorios de c-erbB2 y de CEA. No son factores pronósticos: el estatus menopáusico, receptores hormonales y niveles preoperatorios de CA15.3	Ganglios positivos y CA15.3 sérico pre-operatorio (receptores hormonales, menopausia y tamaño tumoral, no)
Probabilidad supervivencia a 5 años (+) vs (-)	-	-	83 vs 67
Factores pronósticos supervivencia			
• Univariado	Ganglios positivos, tamaño tumoral, grado histológico, receptores hormonales, niveles pre-operatorios de CEA y CA 15.3, niveles post-operatorios aislados no son factor pronóstico pero sí el descenso >33% del nivel preoperatorio de CEA y CA 15.3	Ganglios positivos y tamaño tumor. No son factores pronósticos: receptores hormonales, grado histológico, estatus menopáusico y niveles pre operatorios de CEA y CA 15.3	Ganglios positivos, tamaño tumor y CA15.3 sérico pre-operatorio (receptores hormonales y menopausia, no)
• Multivariado	Tamaño tumoral, ganglios positivos, grado histológico y niveles pre-operatorios de CEA y CA15.3.	Tamaño tumor y nivel preoperatorio de c-erbB2. No son factores pronósticos: ganglios positivos, receptores hormonales, grado histológico, estatus menopáusico y niveles pre operatorios de CEA y CA 15.3	Ganglios positivos y CA15.3 sérico pre-operatorio (receptores hormonales, menopausia y tamaño tumoral, no)
Conclusiones	CEA y CA15.3 son factores pronósticos independientes en pacientes con cáncer de mama	El nivel sérico de cerbB2 parece ser un marcador tumoral útil en los pacientes con cáncer de mama.	Si se confirman estos resultados, CA15.3 es un método relativamente barato y no invasivo para obtener información pronóstica.

Osteba 02-01

Estudio referido al papel del TPA en el pronóstico de cáncer de mama

Autor	Pectasides D y cols (1996)
País	Grecia
Tipo de estudio	Serie de casos
Prospectivo-retrospectivo	Prospectivo
Objetivo del estudio	Determinar el papel de TPA, CEA, MCA y CA15.3 en la detección de recurrencia en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces
Reclutamiento	Pacientes consecutivos
• Fecha	Febrero de 1989 a junio de 1994
Población estudiada	Pacientes con cáncer de mama en estadio I ó II
Criterios exclusión	-
Nº Final de pacientes	209 pacientes, el seguimiento sólo se hace a los 141 que no presentan evidencia de enfermedad
Características de los pacientes	Edad media: 52, rango: 37-76 años
• % Recurrencia	• 32,5
• pre/post-menopausal	• 53/47
• % hormono-receptores (+)	• 51,2
Toma de muestras	Post-operatorio y luego cada 3 ó 6 meses
Test de medida del marcador	IRMA (BYK)
Punto de corte	
• Razón	Recomendación del fabricante
• Concentración (U/ml)	85
Supervivencia libre de enfermedad (TPA – vs TPA +)	96 vs 44,3 meses
Factores pronósticos supervivencia libre de enfermedad	-
• Univariado	-
• Multivariado	-
Supervivencia a 5 años (TPA – vs TPA +)	-
Factores pronósticos supervivencia	-
• Univariado	-
• Multivariado	-
Conclusiones de los autores	En pacientes con recidiva, los niveles de TPA y CEA presentan elevaciones antes de la detección clínica de la misma, menos frecuentemente que el CA 15.3
Comentarios de los autores	El nivel anormal de TPA precede a la detección clínica de recurrencia 3 meses como media (rango: 1-12 meses)

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel del CA15.3 y CEA en la detección precoz de recidivas de cáncer de mama

Autor	Lumachi F y cols (1999)		Molina R y cols (1999)			Sütterlin M y cols (1999)	
País	Italia		España			Alemania	
Tipo de estudio	Serie de casos		Serie de casos			Serie de casos	
prospectivo-retrospectivo	Retrospectivo		-			Prospectivo	
Objetivo del estudio	Determinar el papel de CEA y CA15.3 en el diagnóstico y en la detección precoz de recidivas en pacientes con cáncer de mama		Determinar el papel de c-erbB-2, CEA, y CA15.3 en la detección precoz de recurrencia en pacientes con cáncer de mama sin evidencia de enfermedad residual tras el tratamiento radical			Evaluar la precisión diagnóstica y la significación clínica del CEA y del CA 15.3 en la vigilancia de pacientes con cáncer de mama tratado quirúrgicamente.	
Reclutamiento	-		-			-	
Fecha	-		-			Enero 1994 a Diciembre 1994	
Población estudiada	Pacientes con cáncer de mama tratadas quirúrgicamente y en estadio T1-2, N0-1 y M0		Pacientes con cáncer de mama sin evidencia de enfermedad residual tras el tratamiento radical			Pacientes con cáncer de mama sin evidencia de enfermedad en su último examen de seguimiento.	
Criterios exclusión	Tamaño del tumor >5 cm, detección de metástasis antes de la cirugía y seguimiento <5 años		Presencia de metástasis			Pacientes con enfermedades malignas de otros órganos, previas o concomitantes, o con metástasis.	
Nº Final de pacientes	103 pacientes		250 pacientes, de los cuales recurren 95			664 pacientes	
Características de los pacientes	Edad media 59; rango: 31-83 años.		-			Edad media 60,3; rango: 27-91 años	
• % recurrencias	20%		38%			11%	
Toma de muestras	Pre-operatorio y en el post-operatorio cada 6 meses		Post-operatorio y luego cada 3-6 meses			No indicado	
Marcador	CA 15.3	CEA	CA 15.3	CEA	Erb B-2	CA 15.3	CEA
Test de medida del marcador	ELISA	ELISA	EIA, Boehringer M.	EIA Boehringer M.	EIA, Ciba Corning	EIA, Cis Diagnostik	EIA, Hofmann-La Roche
Punto de corte		Recomendación del fabricante					Recomendación del fabricante
• Razón	-		-	-	-	-	
• Concentración	30 U/ml	10 ng/ml	60 U/ml	10 ng/ml	20 U/ml	25 U/ml	5 ng/ml
Sensibilidad (%)	61,1	38,1	46,3	31,6	28,4	48,7	30,3
Especificidad (%)	91,2	98,8	100	100	100	92,9	89,3
Valor predictivo positivo (%)	68,7	88,9	100	100	100	46,8	26,7
Valor predictivo negativo (%)	88,1	86,2	75,2	70,5	69,5	93,3	90,8
Conclusiones de los autores	En la actualidad el CA15.3 y el CEA no son suficientemente específicos ni sensibles para el diagnóstico precoz de enfermedad maligna		El CA15.3, CEA y c-erbB-2 son herramientas útiles en el diagnóstico precoz de metástasis del cáncer de mama.			El bajo valor predictivo positivo y la baja sensibilidad del CA 15.3 demuestra su limitada utilidad clínica y cuestiona su eficiencia durante la rutina del seguimiento de los pacientes con cáncer de mama.	
Comentarios de los autores	El aumento de CEA o CA15.3 es el primer signo de recidiva en el 43% de los casos Se adelanta el diagnóstico una media de 3 a 5 meses		El aumento de estos marcadores es el primer signo de recidiva en el 69,5% de los casos. Se adelanta el diagnóstico una media de 4,8+ 2,4 y 5,2+2,3 meses, respectivamente. La sensibilidad de CEA y CA15.3 cuando la recidiva es a distancia aumenta respecto a recidiva loco-regional.			-	

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel del TPA en la detección precoz de recidivas de cáncer de mama

Autor	Pectasides D y cols (1996)		Søletormos G y cols (1993)	
País	Grecia		Dinamarca	
Tipo de estudio	Serie de casos		Serie de casos	
• prospectivo-retrospectivo	Prospectivo		-	
Objetivo del estudio	Determinar el papel de TPA, CEA, MCA y CA15.3 en la detección precoz de recurrencia en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces		Determinar la capacidad del CA15.3, CEA y TPA para identificar, predecir y excluir metástasis durante el tratamiento adyuvante y seguimiento de los pacientes con cáncer de mama de alto riesgo	
Reclutamiento	Pacientes consecutivos		Pacientes consecutivos	
• Fecha	Febrero de 1989 a junio de 1994		-	
Población estudiada	Pacientes con cáncer de mama en estadio I ó II		Pacientes con cáncer de mama de alto riesgo (tumor primario >5cm, ganglios axilares positivos e invasión en profundidad)	
Nº Final de pacientes	209 pacientes		90 pacientes	
Características de los pacientes	Edad media: 52, rango: 37-76		Edad media: 60 años, rango: 33-78	
• % Recurrencia	32,5 %		27,8%	
Toma de muestras	Post-operatorio y luego cada 3 ó 6 meses		-	
Marcador	TPA		TPA	
Test de medida del marcador	IRMA (BYK)		IRMA (BYK)	
• Razón punto de corte	Recomendación del fabricante		Arbitrario	
• Concentración punto de corte	85 U/ml		357 U/ml	
• Sensibilidad (%)	72,7		19	
• Especificidad (%)	86,5		98	
• Valor predictivo positivo (%)	65,3		60	
• Valor predictivo negativo (%)	90,1		79	
Compara con	CEA	CA 15.3	CEA	CA15.3
Test de medida del marcador	IRMA, Cis International	IRMA, Cis International	IRMA, Pharmacia	IRMA (international CIS)
Concentración punto de corte	5 ng/ml	30 U/ml	8 ng/ml	30U/ml
• Sensibilidad (%)	34,1	68,2	10	48
• Especificidad (%)	99,2	97,6	94	100
• Valor predictivo positivo (%)	93,8	90,9	33	100
• Valor predictivo negativo (%)	81,3	89,8	76	86
Conclusiones de los autores	Aunque para otros autores la sensibilidad del TPA es más baja que la de CA 15.3 y mayor que la de CEA, en este trabajo se demuestra que CA15.3 y TPA tienen sensibilidades equivalentes		Sólo el CA15.3 proporciona información veraz sobre la recurrencia del cáncer de mama.	

Anexo 7.8. 4. Cáncer de pulmón

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 1 de 16)

Autor	Bates J y cols (1997)			Bergman B y cols (1993)				Berthiot G y cols (1989)				
País	Irlanda			Suecia				Francia				
Tipo de estudio	-			-				-				
• prospectivo-retrospectivo	-			-				-				
Objetivo del estudio	Estudiar el valor clínico de la medida CYFRA 21.1, CEA, NSE, TPA y TPS en pacientes con sospecha clínica de carcinoma pulmonar.			Evaluar las propiedades diagnósticas de CA50 respecto a CEA y NSE				Valor de los niveles séricos de CA50, CA19.9, CA125, NSE y CEA en cáncer y enfermedades benignas de pulmón				
Reclutamiento	-			Pacientes consecutivos				-				
• Fecha	Julio 1994 a Mayo 1995			Noviembre 1987 a Diciembre 1998				-				
Población estudiada	Pacientes con sospecha clínica de carcinoma de pulmón a los que se les hace broncoscopia.			Pacientes con sospecha clínica de cáncer de pulmón				Pacientes con enfermedad pulmonar no maligna y pacientes con cáncer de pulmón primario				
Grupo control	Sanos:	0	EPB	93	Sanos:	-	EPB:	102	Sanos:	-	EPB	60
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	70 + 8 tumores sin tipar + 9 cáncer intratorácicos= 87			168 (incluidos 15 de otros tipos)				96				
1) NSCLC	-			-				79				
a) SQC	-			71				59				
b) Adenocarcinoma	-			37				13				
c) LCC	-			10				7				
2) SCLC	-			35				17				
Marcador	CEA	CYFRA	NSE	CEA	NSE		CA 125	CEA	NSE			
Test de medida	ELISA	IRMA	IRMA	-	-		RIA	RIA	RIA			
Fabricante	Abbot	Cis Bio internacional	Cis Bio International	Pharmacia	Pharmacia		Mallinckrodt	Pharmacia	Pharmacia			
Razón punto de corte	-	-	-	-	-		Media + 2SD	Media + 2SD	Media + 2SD			
Concentración (ng/ml) pto corte	7,4	3,3	12,5	5	10	12,5	25	20 U/ml	10	15		
Sensibilidad (%)	31	54	23	-	-	-	-	54	38	23		
1) NSCLC	-	-	-	62	41	12	3	-	-	-		
a) SQC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
b) Adenocarcinoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
c) LCC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2) SCLC	-	-	-	69	33	69	56	-	-	56		
Especificidad (%)	98			72	94	-	-	46,7	96,7	93,3		
Conclusiones de los autores	La detección de estos marcadores tumorales tiene valor en los pacientes con sospecha clínica de carcinoma pulmonar y que presentan broncoscopia negativa			Sólo un 7-33% de los pacientes con cáncer de pulmón pueden ser discriminados de los que tienen enfermedades pulmonares benignas por un aumento de nivel de CEA o NSE				En ausencia de un marcador específico para cáncer pulmonar, para conseguir información complementaria de ayuda en diagnóstico es necesario hacer combinaciones de marcadores				
Observaciones	Valores calculados para los 87 pacientes con cáncer			Predicen unos puntos de corte pero dan los datos de otros				No se tiene en cuenta el seguimiento por pérdidas mayores a 10%				

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 2 de 16)

Autor	Body JJ y cols (1990)						Bréchet JM y cols (1997)						Buccheri GF y cols (1987)					
País	Bélgica						Francia						Italia					
Tipo de estudio	-						-						Serie de casos					
• prospectivo-retrospectivo	-						Prospectivo						-					
Objetivo del estudio	Asignar la sensibilidad, especificidad y valor pronóstico de SCC en pacientes con cáncer de pulmón avanzado y compararlo con CEA						Evaluar valor diagnóstico y pronóstico de CYFRA 21.1 y su relación con otros marcadores tumorales, en pacientes con NSCLC.						Comparar el significado clínico de TPA, CA 19.9 y CEA en pacientes con carcinoma primario de pulmón.					
Reclutamiento	-						Pacientes consecutivos						Pacientes consecutivos					
• Fecha	-						Mayo 1992 a Abril 1995						Enero 1985 a Marzo 1986					
Población estudiada	Pacientes con cáncer de pulmón, pacientes con enfermedades pulmonares benignas y personas sanas						Pacientes con NSCLC probado histológicamente						Pacientes con cáncer de pulmón					
Grupo control	Sanos:		382	EPB	90		Sanos:		-	EPB:	23		Sanos		120	EPB	57	
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	291						116 (88 resecables y 28 no resecables)						106					
1) NSCLC	162						49						87					
a) SQC	96						51						73					
b) Adenocarcinoma	41						15						10					
c) LCC	14												4					
2) SCLC	129												19					
Marcador	CEA			SCC			CA 125	CEA	CYFRA		NSE	SCC	CEA					
Test de medida	RIA			RIA			-	IRMA	ELISA		-	-	CEAK-PR					
Fabricantes	Pharmacia			Abbot			BYK Medlinked	Behring RIA gnost	Cis Bio International		Cis Bio International	Abbott	CIS internacional					
Razón punto de corte	95% sanos			95% sanos			-	-	-		-	-	Valor establecido					
Concentración (ng/ml) pto corte	7,5			3			35 U/ml	5	3,3	2,5	1,25	12,5	3	5				
Sensibilidad (%)							57	53	54	65	70	15	19	33				
1) NSCLC	55			48			-	-	-		-	-	-					
a) SQC	56			35			-	-	-		-	-	-					
b) Adenocarcinoma	-			-			-	-	-		-	-	-					
c) LCC	-			-			-	-	-		-	-	-					
2) SCLC	49			8,5			-	-	-		-	-	-					
Especificidad (%)	NSCLC	SQC	SCLC	NSCLC	SQC	SCLC	-	65	96	65	70	70	-	89				
	48	49	44	80	89	72												
Conclusiones de los autores	Para los autores, SCC proporciona información adicional a la del CEA y es más específica que éste último.						Confirman el valor diagnóstico y pronóstico de CYFRA 21.1						Ninguno de los marcadores estudiados puede ser satisfactoriamente usado en el diagnóstico de cáncer de pulmón					
Observaciones							CYFRA varía significativamente según estadiaje y resecabilidad. No sirve para distinguir resecable y no resecable (36% vs 60%)						La estrella es el TPA. Quitar el valor que ellos mismos habían atribuido al CEA					

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 3 de 16)

Autor	Burghuber OC y cols (1990)				Casas-Pina T y cols (1999)															
País	Austria				España															
Tipo de estudio	-				Caso-Control															
• prospectivo-retrospectivo	-				-															
Objetivo del estudio	Establecer la especificidad de NSE para SCLC				Evaluar los parámetros diagnósticos de CA-125, CEA, NSE, SCC y TPS en pacientes con cáncer de pulmón y establecer el punto de corte adecuado para cada marcador															
Reclutamiento	-				-															
• Fecha	-				-															
Población estudiada	-				-															
Grupo control	Sanos:	105	EPB	93	Sanos:	25				EPB:	80									
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	131 (+ 104 pacientes con otros cánceres)				116															
1) NSCLC	50				109															
a) SQC	22				52															
b) Adenocarcinoma	25				40															
c) LCC	3				17															
2) SCLC	81				7															
Marcador	NSE				CA 125			CEA				NSE				SCC				
Test de medida	RIA				-			ELISA				-				MEIA-MIX				
Fabricante	Pharmacia				Roche			Boehringer Mannheim				Roche				Abbot				
Razón punto de corte	Media + 2 SD		Media +3SD		Sanos		EPB		Sanos		EPB		Sanos		EPB		Sanos		EPB	
Concentración (ng/ml) pto corte	12,3		16,1		24		32 37		2,8 3,9		3,1 5,7		9,8 16		12 17		1,6		2,6	
Sensibilidad (%)	-		-		55		47 46		74 57		68 40		78,4 37		65 34,1		39		22,7	
1) NSCLC	18		6		-		-		-		-		-		-		-		-	
a) SQC	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
b) Adenocarcinoma	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
c) LCC	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
2) SCLC	78		72		-		-		-		-		-		-		-		-	
Especificidad (%)	85		94		95		95 95		100 95		77 95		59 95		87 95		95		95	
Conclusiones de los autores	Los resultados parecen indicar que el NSE es un marcador específico para SCLC (85%) aunque la sensibilidad parece dependiente del estadio de la enfermedad				El método para elegir el punto de corte y la población que sirve como grupo control influencia la determinación de los parámetros diagnósticos de los marcadores tumorales en cáncer de pulmón															

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 4 de 16)

Autor	Casas-Pina T y cols (2001)				Diez M y cols (1993)				Ebert W y cols (1994)			
País	España				España				Multicéntrico			
Tipo de estudio	Transversal/Caso control				-				-			
• prospectivo-retrospectivo	-				Prospectivo				-			
Objetivo del estudio	Evaluar la utilidad de CA125, CEA, NSE, SCC y TPS en muestras de suero, lavado broncoalveolar y biopsia de citosol en pacientes con carcinoma broncopulmonar.				Evaluar el comportamiento de NSE sérico en pacientes con NSCLC y su utilidad como factor pronóstico				Determinar el valor diagnóstico de CYFRA 21.1 en cáncer pulmonar en comparación con CEA, SCC y NSE.			
Reclutamiento	-				Pacientes consecutivos				-			
• Fecha	Noviembre 1994-Septiembre 1997				Noviembre 1988 a Septiembre 1991				-			
Población estudiada	-				Pacientes NSCLC probado histológicamente				Pacientes con cáncer de pulmón			
Grupo control	Sanos	-	EPB	20	Sanos:	40	EPB	20	Sanos:	562	EPB:	526
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	85				168				244 (12 indefinidos)			
1) NSCLC	-				84				177			
a) SQC	-				48				81			
b) Adenocarcinoma	-				28				63			
c) LCC	-				8				33			
2) SCLC	-				-				55			
Marcador	CA 125	CEA	NSE	SCC	NSE				CEA	CYFRA	NSE	SCC
Test de medida	ELISA	ELISA	ELISA	MEIA	EIA				IMX, EIA, RIA	EIA	RIA	IMX y RIA
Fabricante	Cobas Core	Boehringer Mannheim	Cobas Core	Abbott	Hoffmann La-Roche				Abbot, Roche y Sorin	Boehringer Mannheim	Pharmacia y BYK-Gulden	Abbot
Razón punto de corte	-	-	-	-	Mejor proporción sensibilidad /especificidad				Percentil 95 EPB			
Concentración (ng/ml) pto corte	32U/ml	3,1	11,9	2,6	15				7,8	3,3	1,9	13,7
Sensibilidad (%)	46,6	68,2	61,5	22,7	27,3				32	46	28	25
1) NSCLC	-	-	-	-	-				33	50	12	24
a) SQC	-	-	-	-	-				23	58	14	32
b) Adenocarcinoma	-	-	-	-	-				44	42	9	14
c) LCC	-	-	-	-	-				36	45	14	24
2) SCLC	-	-	-	-	-				28	36	77	32
Especificidad (%)	94,7	76,9	87	92,5	96				95			
Conclusiones de los autores	De los parámetros determinados en este estudio , el CEA en lavado broncoalveolar es el más útil.				NSE puede ser usado como test de pronóstico en pacientes con NSCLC.				CYFRA 21.1 es el marcador de elección en el diagnóstico de NSCLC de pulmón			
Observaciones									Ningún marcador discrimina entre pacientes con enfermedad límite SCLC y EPB; en NSCLC en estadio I, el marcador más sensible es el CYFRA 21.1 (44%)			

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 5 de 16)

Autor	Huang MS y cols (1997)	Kim YC y cols (2000)	Lai RS y cols (1996)
País	China	Corea	China
Tipo de estudio	Serie de casos	-	-
• prospectivo-retrospectivo	Retrospectivo	-	Retrospectivo
Objetivo del estudio	Determinar el valor diagnóstico de CYFRA 21.1 en carcinoma broncogénico comparándolo con CEA	Evaluar si CYFRA 21.1 sirve para diferenciar lesiones malignas de enfermedades benignas cavitarias	Evaluar la sensibilidad y especificidad de CYFRA 21.1 como marcador tumoral e investigar su papel en la monitorización terapéutica en pacientes con cáncer de pulmón
Reclutamiento	-	-	-
• Fecha	Abril 1993 a Abril 1995	Enero 1993 a Mayo 1996	-
Población estudiada	Pacientes con carcinoma broncogénico	Pacientes sometidos a broncoscopia para diferenciar lesiones pulmonares benignas y malignas	Pacientes con cáncer de pulmón histológicamente probado
Grupo control	Sanos	-	Sanos:
	-	EPB	-
	58	163	EPB
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	103	143 (20 indeterminados)	164
1) NSCLC	87	101	139
a) SQC	36	56	74
b) Adenocarcinoma	45	43	54
c) LCC	6	2	11
2) SCLC	16	20	25
Marcador	CEA	CYFRA	CYFRA
Test de medida	-	IRMA	IRMA
Fabricante	Abbot	Centocor Diagnostic	Cis Bio International
Razón punto de corte	95% esp EPB	95% esp EPB	-
Concentración (ng/ml) pto corte	5	3,5	1,5
Sensibilidad (%)	47	64	72
1) NSCLC	50	67	-
a) SQC	39	75	-
b) Adenocarcinoma	58	67	-
c) LCC	67	17	-
2) SCLC	25	50	-
Especificidad (%)	95	95	73
Conclusiones de los autores	CYFRA 21.1. es un marcador sensible en el diagnóstico de carcinoma broncogénico	CYFRA tiene limitaciones para diferenciar lesiones no cavitarias malignas de las cavitarias benignas	CYFRA 21.1. es un marcador sensible y específico para NSCLCL, especialmente en SQC
Observaciones			Monitorizan sólo 20 pacientes (pérdidas >10%)

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 6 de 16)

Autor	Lee YC y cols (1991)				Lombardi C y cols (1990)											
País	Taiwan				Italia											
Tipo de estudio	-				-											
• prospectivo-retrospectivo	-				-											
Objetivo del estudio	Evaluar y comparar la utilidad clínica de TPA y CEA en diagnóstico y pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón				Evaluar el significado clínico de un test con varios marcadores (CEA, AFP, ferritina y NSE) en pacientes con cáncer de pulmón											
Reclutamiento	Pacientes aleatorios				-											
• Fecha	Enero 1987 a Julio 1989				-											
Población estudiada	Pacientes con cáncer de pulmón probado histológicamente o citológicamente				Pacientes no tratados con cáncer de pulmón probado histológicamente											
Grupo control	Sanos	-	EPB	-	Sanos:	75	EPB	68								
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	106				68											
1) NSCLC	93				50											
a) SQC	26				34											
b) Adenocarcinoma	63				14											
c) LCC	4				2											
2) SCLC	9				18											
Marcador	CEA				CEA				NSE							
Test de medida	RIA				RIA				RIA							
Fabricante	Dainabot				Sorin Biomedica				Pharmacia							
Razón punto de corte	-				Población Normal			EPB			Población Normal			EPB		
					Esp 50	Esp 80	Esp 90	Esp 50	Esp 80	Esp 90	Esp 50	Esp 80	Esp 90	Esp 50	Esp 80	Esp 90
Concentración (ng/ml) pto corte	3				0,6	1,4	2,1	2,5	4,1	5	9,7	12,4	14,9	6,7	11	14,2
Sensibilidad (%)	47,2				87	82	71	71	38	34	74	57	35	85	63	38
1) NSCLC	-				86	80	66	66	32	26	64	44	22	80	50	24
a) SQC	23,1															
b) Adenocarcinoma	65,3															
c) LCC	50															
2) SCLC	66,7				89	89	83	83	56	56	100	94	72	100	100	78
Especificidad (%)	95				49	80	89	53	81	90	51	80	91	49	81	90
Conclusiones de los autores	Niveles de CEA aumentan con estadíos				Los marcadores tumorales analizados no proporcionan información adicional a la aportada por los métodos diagnósticos tradicionales											

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 7 de 16)

Autor	Maeda Y y cols (1996)				Miedouge M y cols (2001)				Mizushima Y y cols (1990)			
País	Japón				Francia				Japón			
Tipo de estudio	-				-				-			
• prospectivo-retrospectivo	Retrospectivo				-				-			
Objetivo del estudio	Determinar la utilidad clínica de la determinación de los niveles de CYFRA 21.1 en el diagnóstico y monitorización del cáncer de pulmón				Identificar marcadores tumorales séricos más sensibles que el SCC para el carcinoma escamoso				Determinar la significación clínica de CEA, CA19.9, TPA, SCC y NSE en el diagnóstico de cáncer de pulmón			
Reclutamiento	-				-				-			
• Fecha	Enero 1991 a Diciembre 1994				1993 a 1996				-			
Población estudiada	-				Pacientes con carcinoma escamoso				-			
Grupo control	Sanos:	-	EPB	139	Sanos	53	EPB	38	Sanos	15	EPB	115
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	251				138				67 cáncer primario de pulmón + 21 cáncer metastático pulmón			
1) NSCLC	218				138				48			
a) SQC	110				138				22			
b) Adenocarcinoma	98				-				24			
c) LCC	10				-				2			
2) SCLC	33				-				19			
Marcador	CEA	CYFRA	NSE	SCC	CEA	CYFRA	SCC	CEA	NSE	SCC		
Test de medida	EIA	ELISA	RIA	EIA	ELISA	ELISA	ELISA	RIA	RIA	RIA		
Fabricante	Boehringer Mannheim	Boehringer Mannheim	Eiken Kagaku	Dainapack	Abbot	Boehringer Mannheim	Abbot	-	-	-		
Razón punto de corte	95% esp EPB	95% esp EPB	95% esp EPB	95% esp EPB	95% especificidad del grupo de Ebert			-	-	-		
Concentración (ng/ml) pto corte	6,7	3,5	10,7	1,9	-	-	-	2,5	10	2		
Sensibilidad (%)					-	-	-	46	34	33		
1) NSCLC	39,5	57,3	19	27,1	-	-	-					
a) SQC	25,2	66,4	18,2	43,7	23,1	55,6	38,3	14	9	59		
b) Adenocarcinoma	58	46,9	-	-	-	-	-	71	38	17		
c) LCC	-	50	-	-	-	-	-	50	50	50		
2) SCLC	-	24,2	58,6	-	-	-	-	53	58	26		
Especificidad (%)	95	95	95	95	95	95	95	>90%				
Conclusiones de los autores	Sugieren que CYFRA puede ser un marcador de elección para cribado y monitorización de cáncer de pulmón, en particular de carcinoma escamoso				En el suero de pacientes con carcinomas escamosos, se pueden detectar citoqueratinas de tipo epidérmico y filagrinas, pero la sensibilidad de CYFRA es más alta.				Los autores apoyan la utilización de múltiples marcadores tumorales para ayuda en el diagnóstico de cáncer de pulmón			

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 8 de 16)

Autor	Moro D y cols (1995)			Muraki M y cols (1996)		Niklinski J y cols (1995a)						
País	Francia			Japón		Polonia						
Tipo de estudio	Serie de casos					-						
• prospectivo-retrospectivo	Retrospectivo			-		-						
Objetivo del estudio	Determinar utilidad de CEA, CYFRA 21.1 y SCC en NSCLC para analizar valor pronóstico			Determinar el valor de CYFR 21.1. sérico en cáncer de pulmón		Examinar significación diagnóstica y pronóstica de CYFRA 21.1 sérico en pacientes con carcinoma escamoso de pulmón						
Reclutamiento	-			-		-						
• Fecha	1987 a 1991			-		Enero 1991 a mayo 1992						
Población estudiada	Pacientes con NSCLC			-		Pacientes con NSCLC						
Grupo control	Sanos:	-	EPB	-	Sanos:	0	EPB:	151	Sanos	-	EPB	45
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	105			114		98						
1) NSCLC	72			43		76						
a) SQC	21			46		12						
b) Adenocarcinoma	11			8		10						
c) LCC	-			16		-						
2) SCLC	-			-		-						
Marcador	CEA	CYFRA	SCC	CYFRA		CYFRA						
Test de medida	IRMA	IRMA	IRMA	EIA		IRMA						
Fabricante	Behring Weker	Cis Bio International	Abbott	Boehringer Mannheim		Cis Bio International						
Razón punto de corte	Fabricante	Fabricante	Fabricante	Indicación fabricante		Indicación fabricante						
Concentración (ng/ml) pto corte	5	3,3	2	3,5	4,5	3,6						
Sensibilidad (%)	-	-	-	85	73,7	-						
1) NSCLC	-	27	-	-	-	56						
a) SQC	31	36	30	86	-	63						
b) Adenocarcinoma	59	31	19	85	-	33						
c) LCC	-	-	-	87	-	30						
2) SCLC	-	-	-	81	-	-						
Especificidad (%)	95			88	96,6	96						
Conclusiones de los autores	Los tres marcadores tumorales presentan baja sensibilidad para poder ser usados en el diagnóstico de NSCLC. CYFRA y CEA resultan factores positivos independientes de supervivencia no SCC.			El CYFRA 21.1 es un marcador útil en el diagnóstico de carcinoma pulmonar		CYFRA 21.1 es un marcador útil en SQC, sobre todo sus determinaciones seriadas reflejan el proceso de la enfermedad durante el seguimiento						

Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 9 de 16)

Autor	Niklinski J y cols (1995b)			Nisman B y cols (1998)			Pastor A y cols (1997)					
País	Italia y Polonia			Israel			España					
Tipo de estudio	-			-			Estudio transversal					
• prospectivo-retrospectivo	Retrospectivo			Prospectivo			-					
Objetivo del estudio	Evaluar la utilidad de CYFRA en seguimiento de pacientes con NSCLC tratados quirúrgicamente			Evaluar la utilidad de CYFRA 21.1, TPS y CEA en aplicaciones clínicas para NSCLC (diagnóstico, estadiaje y pronóstico)			Determinar el valor diagnóstico de SCC, CEA y CYFRA 21.1					
Reclutamiento	-			Pacientes consecutivos			-					
• Fecha	-			Enero 1992 a Diciembre 1995			Marzo 1992 a Agosto 1993					
Población estudiada	Pacientes con carcinoma de células no pequeñas operable			-			-					
Grupo control	Sanos:	-	EPB	30	Sanos	-	EPB	85	Sanos:	40	EPB:	40
Pacientes cáncer pulmón (1+2)												
1) NSCLC	57 operables			94			94					
a) SQC	25			40			71					
b) Adenocarcinoma	20			41			42					
c) LCC	12			13			29					
2) SCLC	-			0			15					
Marcador	CYFRA			CEA			CYFRA			CEA	CYFRA	SCC
Test de medida	IRMA			-			-			EIA	EIA	EIA
Fabricante	Cis Bio International			-			Cis-Bio internacional			Abbott	Boehringer Mannheim	Abbott
Razón punto de corte	95% esp EPB			95% especificidad EPB			95% especificidad EPB			Percentil 95 EPB		
Concentración (ng/ml) pto corte	3,6			4,7			3,2			5,9	2,1	2,1
Sensibilidad (%)	-			-			-			33	79	41
1) NSCLC	44			53,2			49,5			-	-	-
a) SQC	60			40			52,5			15	83	61
b) Adenocarcinoma	30			56,1			36,6			57	79	41
c) LCC	33			61,5			53,8			-	-	-
2) SCLC	-			-			-			31	79	21
Especificidad (%)	97			95			95			95		
Conclusiones de los autores	Las determinaciones seriadas de CYFRA 21.1 pueden ser útiles a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento quirúrgico en pacientes con NSCLC			No concluyen nada sobre diagnóstico si no sobre el valor pronóstico de los niveles de CYFRA. Los marcadores tumorales tienen limitaciones y no hay evidencia de que éstos puedan reemplazar otras técnicas diagnósticas.			Con idéntica especificidad, CYFRA presenta mayor sensibilidad que SCC y CEA para diagnóstico de cáncer de pulmón en los 3 tipos histológicos estudiados. Es más, al hacer un análisis Bayesiano, CYFRA obtiene la ganancia diagnóstica máxima en VPP y VPN, en prevalencia o probabilidad pre-test de 0,30-0,40 y el mayor intervalo de confianza					
Observaciones				Monitorizan, pero tienen pérdidas de más del 60% (30/94 NSCLC)								

Osteba 02-01

Estudios referidos al papel de CA125, CEA, CYFRA 21.1., NSE y SCC en el diagnóstico del cáncer de pulmón (Tabla 10 de 16)

Autor	Pinson P y cols (1997)				Plebani y cols (1995)				Pujol JL y cols (1996)			
País	Bélgica				Italia							
Tipo de estudio	-				Serie de casos				-			
• prospectivo-retrospectivo	-				Prospectivo				Prospectivo			
Objetivo del estudio	Evaluar el valor de NSE sérico en diagnóstico diferenciado con otras condiciones pulmonares y en respuesta al tratamiento				Determinar el valor diagnóstico de CYFRA 21.1, TPA, TPS, TPM, NSE, SCC y CEA en pacientes con SCLC y NSCLC				Comparar sensibilidad y significado pronóstico en el momento del diagnóstico de CYFRA 21.1 y TPA.			
Reclutamiento	Pacientes SLC consecutivos, NSCLC randomizados				-				Pacientes consecutivos			
• Fecha	Enero 1985 a Diciembre 1988				-				Febrero 1990 a Julio 1994			
Población estudiada	Pacientes con EPB o cáncer de pulmón probado histológicamente				Pacientes con enfermedad pulmonar benigna y cáncer de pulmón				Pacientes con cáncer de pulmón confirmado histológicamente			
Grupo control	Sanos	0	EPB	110	Sanos:	0	EPB:	66	Sanos	0	EPB	59
Pacientes cáncer pulmón (1+2)	100 (incluidos 12 adenoescamosos)				115				405			
1) NSCLC	71				94				314			
a) SQC	13				54							
b) Adenocarcinoma	4				40							
c) LCC	64				21				91			
2) SCLC												
Marcador	NSE				CEA	CYFRA	NSE	SCC	CYFRA			
Test de medida	RIA				-	ELISA	-	-	-			
Fabricante	Farmacia				Sorin Biomedica	Boehringer-Mannheim	BYK Gulden	Abbot	Centocor Dianostic			
Razón punto de corte					95% esp EPB				90-95% esp			
Concentración (ng/ml) pto corte	12,4				7	2	4	3	22	4	3,6	
Sensibilidad (%)	-				35	89	52	64	23	15	-	
1) NSCLC	16				-	-	-	-	-	-	55	
a) SQC	-				-	-	-	-	-	-	61	
b) Adenocarcinoma	-				-	-	-	-	-	-	43	
c) LCC	-				-	-	-	-	-	-	43	
2) SCLC	73				-	-	-	-	-	-	36	
Especificidad (%)	83				95	56	95	86	95	95	96	
Conclusiones de los autores	La determinación de los niveles de NSE es de dudosa utilidad en el diagnóstico de SCLC				CYFRA 21.1. es el marcador más sensible de los usados, sobre todo en estadios precoces.				CYFRA 21.1 es un signo determinante de supervivencia. Otras aplicaciones, como la sensibilidad diagnóstica de CYFRA en SQC y la predicción de enfermedad metastática están todavía limitadas			
Observaciones					Se plantean qué punto de corte elegir ¿esp 95% o mejor combinación esp/senb?							