

Valor diagnóstico de la combinación de nueve marcadores tumorales en neoplasias

Diagnostic value of nine tumor markers combination in different malignancies

Ivón Howland Álvarez^{1*}, *Yolanda Cruz Gómez*², *Nairobi Fonseca Torres*², *Bárbara Dinorah Hidalgo Martínez*¹, *Viorkis Pérez Ortiz*¹, *Rasiel Acosta Pérez*¹

¹Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

²Laboratorio Clínico. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Cuba.

*ihowland@utm.edu.ec

Artículo original

Área: Laboratorio clínico

Recibido: 30 de junio, 2016

Aceptado: 18 de septiembre, 2016

Resumen

Muchos marcadores tumorales (MT) no son específicos a un tipo particular de cáncer y el nivel de uno de ellos puede aumentar como consecuencia de más de un tipo de cáncer, por lo que se utilizan en combinación para lograr mayor efectividad diagnóstica. Este trabajo se propone evaluar el valor diagnóstico de la combinación de nueve MT utilizados en diagnóstico de neoplasia tanto de forma individual como combinados. Se realizó un estudio retrospectivo entre enero 2013 y mayo de 2015 en el Laboratorio Clínico del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de La Habana a 100 pacientes con diagnóstico de cáncer o sospecha clínica de neoplasia oculta a quienes se les determinaron los marcadores tumorales: antígeno carbohidrato (CA) 19.9, CA 72.4, CA 125, CA 15.3, antígeno carcinoembrionario (CEA), componente de la citoqueratina 19 (Cyfra 21-1), gonadotropina coriónica (HCG), ferritina y antígeno prostático de superficie (PSA). En todos los MT se observó un incremento del valor de corte sobre el valor límite superior de referencia mayor al 8%. En conjunto, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo fueron de 23%, 99%, 96% y 51%, respectivamente. Para un valor de corte de 50 la especificidad y el VPP aumentaron a 99,6% y 97,5%, respectivamente. El uso de los 9 marcadores tumorales en conjunto mostró ser útil en el proceso de diagnóstico de pacientes con enfermedad neoplásica.

Palabras clave: marcadores tumorales, CA 19.9, CA 72.4, CA 125, CA 15.3, CEA, Cyfra 21-1, HCG, Ferritina y PSA

Abstract

Many tumor markers are not specific to a particular type of cancer and the level of one of them may increase as a result of more than one type of cancer, that's why they are used in combination to achieve greater diagnostic effectiveness. This work aims to evaluate the diagnostic value of the combination of nine tumor markers commonly used in diagnosis of neoplasia both individually and in combination. A retrospective study from January 2013 to May 2015 was conducted at the Clinical Laboratory of the Center for Medical and Surgical Research in Havana, in 100 patients with cancer diagnosis or clinical suspicion of occult malignancy and to whom carbohydrate antigen (CA) 19.9, 72.4, CA 125, CA 15.3, carcinoembryonic antigen (CEA), component cytokeratin 19 (CYFRA 21-

1), chorionic gonadotropin (HCG), ferritin and prostate surface antigen (PSA) tumor markers were identified. An increase of cutoff value above the upper limit reference value in all higher TM 8% was observed. Overall, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value were 23 %, 99 %, 96 % and 51 %, respectively. For a cut value of 50 specificity and PPV, they increased to 99.6% and 97.5%, respectively. The use of 9 tumor markers together showed to be useful in the process of diagnosing patients with neoplastic disease.

Key words: tumor markers, CA 19.9, CA 72.4, CA 125, CA 15.3, CEA, Cyfra 21-1, HCG, Ferritina and PSA.

Introducción

La mayoría de los Marcadores Tumorales (MT) podrían ser clasificados dentro de más de un grupo sin embargo, es más práctico, agruparlos en función de su utilidad clínica o valor diagnóstico: sensibilidad o especificidad. Este enunciado no indica que los MT sean específicos de cáncer, ya que la mayoría de ellos son sintetizados y liberados también por las células normales, de ahí que se establezcan valores de referencia. La especificidad de los MT por tanto, no está en su presencia, sino en la concentración detectada en tumores malignos. Además el nivel de un marcador tumoral no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad. El nombre MT, es por tanto cuestionable, y quizás deberían denominarse antígenos asociados al tumor¹.

Los conceptos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) son esenciales y se trata de cuatro conceptos realmente nucleares en medicina, constituyen, de hecho, el esqueleto abstracto del diagnóstico. Existen multitud de indicadores de pruebas diagnósticas que valoran la capacidad de la prueba diagnóstica para discriminar entre enfermos y sanos comparando los resultados con los de un estándar de referencia. Todos ellos se derivan de la comparación entre positivos y negativos en una tabla de contingencia, el problema es que la mayoría de ellos valoran parcialmente la capacidad de la prueba².

Para valorar adecuadamente la sensibilidad y especificidad de un MT, debe considerarse tanto la influencia del estadio tumoral en la sensibilidad como las notables diferencias que pueden observarse en la especificidad de cada marcador en función del grupo de enfermedad no cancerosa que se haya seleccionado. No existe un marcador tumoral 100% sensible y específico. Así, los marcadores con altos valores de sensibilidad y especificidad permitirían detectar a los pacientes que padecen cáncer y diferenciarlos de individuos sanos o de pacientes que presenten patologías benignas. Se dice que, en general, debido a la falta de una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica, los marcadores tumorales no sirven para la detección temprana de las neoplasias, pero sí ayudan a la confirmación de un diagnóstico ya establecido por métodos más sensibles. La mayoría de ellos tienen además un valor pronóstico en el momento del diagnóstico, ya que su concentración se relaciona con el tamaño tumoral³⁻⁷. El VPP depende de la sensibilidad, de la especificidad, de la relación entre ambas, pero especialmente depende de la presencia de la enfermedad⁸.

La expresión de los MT por parte de las células normales del organismo implica la necesidad de delimitar unos niveles de referencia a partir de los cuales un resultado será considerado como positivo^{5,9}. Los límites de decisión o valores de corte son además de una alternativa “alertas” para el diagnóstico y para los médicos, muchas veces son de mayor utilidad¹⁰.

Por otra parte, varios estudios demuestran que la utilización de la combinación de MT en pacientes con riesgo de padecer algún tipo de cáncer, puede facilitar el diagnóstico ya que aumenta la sensibilidad y especificidad, y además se puede determinar su origen en más de la mitad de los

casos, evitando así días de ingreso hospitalario y realización de pruebas costosas¹¹⁻¹⁷.

Ante la detección de un valor elevado de cualquiera de los marcadores tumorales, es necesario discriminar si dicha elevación es debida o no a la presencia de un tumor y para ello son válidos los siguientes criterios:

1. Detectar concentración sérica del marcador. Cuanto mayor es la concentración de un MT detectado en un paciente, mayor es la probabilidad de que se trate de un tumor maligno.
2. Descartar patología benigna. Las hepatopatías crónicas y la insuficiencia renal son las dos principales causas de falsos incrementos (en general moderados) de los MT. Además, hay determinados MT que pueden tener una fuente especial de falsos positivos, como ocurre con el CA 19.9 y la colestasis y el CA 125 y la existencia de derrames.
3. Control evolutivo. El hallazgo de concentraciones elevadas de cualquier marcador, de forma aislada, tiene un valor limitado.
4. Estudiar grupos de MT en combinación para lograr mejores resultados en el diagnóstico clínico de neoplasias.

Este trabajo se propone evaluar el valor diagnóstico de nueve de los marcadores tumorales más utilizados en laboratorios clínicos, tanto de forma individual como combinados a partir de los resultados de la determinación de los mismos en pacientes que han presentado diagnóstico de cáncer o sospecha clínica de neoplasia oculta (cáncer de origen desconocido). Para ello, se realizó una caracterización de los MT obtenidos y se determinó la sensibilidad y especificidad VPP y VPN de los marcadores estudiados por separado y en conjunto.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los resultados de MT en una muestra de 100 pacientes (70 hombres y 30 mujeres con edad promedio de $63 \pm 13,3$ años), con diagnóstico de cáncer de etiología diversa o sospecha clínica de neoplasia oculta, obtenidos en el Laboratorio Clínico del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de La Habana, entre enero de 2013 y mayo de 2015. El universo de trabajo, estuvo constituido por todos los pacientes con tumores diversos estudiados en el laboratorio. El criterio de inclusión fue: Resultados de MT en pacientes con diagnóstico o impresión diagnóstica de neoplasias diversas en el período comprendido entre enero 2013 y mayo 2015 y los criterios de exclusión: Ausencia de datos analíticos y clínicos suficientes para realizar el estudio de MT en estos pacientes.

Los MT estudiados en conjunto fueron nueve: Ca 19.9, Ca 72.4, Ca 125, Ca 15.3, CEA, AFP, HCG, Ferritina y PSA (este último solo en varones) y todos fueron utilizados en el total de pacientes estudiados. Las determinaciones se realizaron en suero, en un equipo Elecsys 2010 cuyo principio es la electroquimioluminiscencia (ECLIA). Los reactivos y equipo fueron suministrados por la casa comercial ROCHE. Los valores de referencia que se utilizaron fueron extraídos de la literatura interior de los diagnosticadores. Para las determinaciones se siguieron los procedimientos normalizados de operación establecidos en el laboratorio. La sensibilidad, la especificidad, el VPP y VPN se calcularon mediante las fórmulas de Bayes que se describen en la Tabla 1¹⁸.

Tabla1. Determinación de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos.

Resultado	Enfermo	Sano	Ecuación
Positivo	VP	FP	$S=VP/(VP+FN)$ $E=VN/(VN+FP)$
Negativo	FN	VN	$VPP=VP/(VP+FP)$ $VPN=VN/(VN+FN)$

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, VP: Valor positivo, FP: Falso positivo, FN: Falso negativo, VN: Valor negativo.

Los datos se procesaron en el paquete de programas estadísticos aplicados a las ciencias sociales (SPSS) versión 19.0. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de las distintas categorías; para las variables cuantitativas se obtuvieron las medias y desviaciones estándar. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado (χ^2) para las variables cualitativas y la *t Student* para las cuantitativas. Se tuvo como significativo una $p < 0,05$ y un nivel de confianza del 95%. Se eligió como punto de corte óptimo el valor de MT para el que se obtuvo el resultado de χ^2 más elevado, o lo que es lo mismo, el que corresponde a un menor valor de probabilidad de la prueba.

La investigación se realizó según los preceptos establecidos en el «Código internacional de ética médica» y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la «Declaración de Helsinki», adoptada por la «18ª Asamblea de la Asociación médica mundial» en junio de 1964 y enmendadas en los años 1975, 1983, 1989, 1996 y 2000, junto a las notas de clarificación agregadas en el año 2002 y 2004¹⁹. Toda la información utilizada en el estudio se conservó bajo los principios de máxima confiabilidad y en ningún caso se reflejó la identidad de las personas. Solo fue empleada la información con fines científicos.

Resultados y discusión

En la Tabla 2 se exponen los valores medios, medianas y rangos de los resultados de los nueve MT obtenidos tanto de los pacientes con diagnóstico de cáncer como de los pacientes con sospecha clínica de neoplasia oculta.

Tabla 2. Valores medios, mediana y rango de los marcadores tumorales estudiados ($p < 0.05$).

	PSA	CA15-3	CEA	CA125	CA19-9	CA72-4	CYFRA	HCGBETA	FERRITINA
Diagnóstico cáncer (n=95)									
Media±DE	11,1 ± 22,2	47,8 ± 55,6	76,8 ± 248	238,1 ± 668,6	150 ± 299,5	21,6 ± 59,7	40,6 ± 47,2	7,3 ± 22,5	651,6 ± 607,5
Mediana	1,9	30,2	6,0	35,1	27,2	1,6	3,8	1,4	405,4
(Rango)	(0,01-100)	(7,8-300)	(0,2-1000)	(5-5000)	(0,6-1000)	(0,2-300)	(0,7-288,5)	(0,1-119,9)	(6,2-2000)
Sospecha clínica (n=5)									
Media±DE	3,5 ± 3,9	5,8 ± 6,1	23,2 ± 1,1	13,8 ± 6,9	2,0 ± 2,4	1,3 ± 0,3	2,2 ± 0,9	0,5 ± 0,3	879,6 ± 235,4
Mediana	2,3	2,0	12,0	11,6	0,9	1,3	2,2	0,5	956,4
(Rango)	(0,2-2,5)	(1,0-13,0)	(10,0-13,0)	(5,0-18,5)	(0,6-5,5)	(1,0-1,8)	(2,0-3,3)	(0,2-0,8)	(615,4-1067)

En los pacientes con sospecha de neoplasia (5) solo se observó aumento del CEA y la ferritina. En cuanto a los valores de ferritina en estas circunstancias ya no reflejan la magnitud de las reservas de hierro sino la magnitud de la inflamación²⁰. Por otra parte, en cuanto al CEA múltiples artículos describen incrementos en enfermedades tanto malignas como benignas y que no es infrecuente hallar valores anormales^{1, 21, 22}.

En los rangos de los pacientes diagnosticados con neoplasia, se puede observar que los resultados fluctúan desde valores muy bajos a valores de hasta mayores e iguales que 100, los valores bajos obtenidos es un indicador de que no todos los MT estudiados se elevaron en todas las neoplasias diagnosticadas, incluso se observaron resultados de MT bajos o elevados no coincidentes con la neoplasia diagnosticada, según protocolos ya establecidos¹. Estos resultados demostraron que los MT estudiados fueron muy poco sensibles y específicos cuando se evaluaron en solitario.

En la Tabla 3 se presentan los valores de corte obtenidos para este trabajo de los MT que se estudiaron en la muestra de pacientes seleccionada. Se puede apreciar que el incremento del valor de corte sobre el valor límite superior de referencia en todos los MT es mayor del 8%, lo cual indica presencia de la enfermedad y corrobora el diagnóstico clínico. Se muestra además a cada marcador en relación a los MT que también dieron elevados junto con él (de los nueve estudiados) y las neoplasias asociadas a esa elevación.

En la Tabla 4 se puede observar las variables del valor diagnóstico de cada MT por separado y en combinación, teniendo en cuenta el valor de referencia del fabricante. Para los marcadores en conjunto la especificidad fue alta (98%) sin embargo, la sensibilidad fue baja (23%) lo que representa que un número considerable de pacientes pueden ser considerados como falsos negativos o no pueden ser diagnosticados mediante el uso de los MT para cualquier tipo de neoplasia, sin embargo para el valor de corte de 50 la sensibilidad, especificidad, el VPP aumentaron a 60%, 99%, 97% y 85%, respectivamente.

En el bajo valor de sensibilidad encontrado para los MT estudiados en conjunto, influye el hecho de que el número de casos estudiados es aún escaso y no se encontró información sobre el estadio de la enfermedad. La sensibilidad de los marcadores en pacientes con cáncer varía en función del tipo histológico y la extensión tumoral, la mayor sensibilidad se encuentra en los pacientes con metástasis, con lo cual coinciden Molina y col.,²³ que evaluaron la sensibilidad y especificidad de MT en el diagnóstico diferencial de 2.711 pacientes con sospecha de cáncer y utilizaron niveles de corte más elevados. Los MT que ellos estudiaron entre otros fueron como CEA (Nivel de corte de 15 ng/mL), CA 19.9 (200 U/mL), PSA (30 ng/mL), Cyfra 21.1 (7,5 ng/mL), CA 15.3 (100 U/ mL), y el CA 125 (350 U/mL). Ellos encontraron una sensibilidad del 81,4% en el uso combinado de esos y otros MT en pacientes con cáncer de sitio primario desconocido y concluyeron que los MT fueron útiles en el diagnóstico diferencial de tumores epiteliales y no epiteliales, metástasis en comparación con los tumores primarios, y entre el origen benigno o maligno de diferentes situaciones clínicas con un VPP más alto que 95%.

Tabla 3. Nivel de corte establecido para cada marcador estudiado en comparación a los valores de referencia y las enfermedades asociadas.

Marcador Tumoral	Nivel de Corte	Incremento sobre el valor límite superior establecido (%)	Valor de Referencia	Relación a otros MT elevados	Neoplasias asociadas
Ferritina	431,3 ng/mL	8	Hasta 400 ng/mL	PSA y CA 72-4	Pulmón, Metástasis hepática, Linfoma, Mama, Carcinosis peritoneal, Tumor vías biliares, Metástasis cerebral
HCG Beta	3,5 U/mL	75	Hasta 2,0 U/mL	Cyfra 21-1, 72-4, 125, CEA, 15-3	Tumor ovario y útero, Pulmón, Metástasis hepática, Metástasis pulmonar, Colon
Cyfra 21-1	4,2 ng/mL	27	Hasta 3,3 ng/mL	CA 15-3, PSA	Linfoma, Colon, Metástasis hepática, Tumor ovario y útero
CA 19-9	40,0 U/mL	48	Hasta 27 U/mL	CA 125	Páncreas, Metástasis hepática, Tumor abdominal, Metástasis cerebral
CA 72-4	25,1 U/mL	>100	5,6 -8,2 U/mL	Cyfra 21-1, HCG Beta, Ferritina	Mama, Pulmón, Colon, Tumor abdominal, Metástasis cerebral
CA 125	50,0 U/mL	43	Hasta 35 U/mL	CA 19-9, Cyfra 21-1 y 15-3	Colangiocarcinoma y Páncreas
PSA	10,8 ng/mL	>100	Hasta 4 ng/mL	CA 125 y Ferritina	Metástasis hepática y Pulmón, Metástasis cerebral
CA 15-3	35,0 U/mL	40	Hasta 25 U/mL	Cyfra 21-1, CA 125	Mama, Linfoma, Páncreas, Tumor abdominal, Pulmón, Metástasis cerebral
CEA	7,0 ng/mL	84	Hasta 3,8 ng/mL	Ca 15-3, Cyfra 21-1, HCG beta y CA 125	Pulmón, Mama, Páncreas, Tumor abdominal

Tabla 4. Variables para cada marcador tumoral por separado y en conjunto teniendo en cuenta el valor de referencia del fabricante

Variable (%)	PSA	CA15-3	CEA	CA125	CA19-9	CA72-4	CYFRA 21-1	βHCG	Ferritina	Media±DS
Sensibilidad (S)	10	35	14	37	32	15	37	9	15	23 ± 12
Especificidad (E)	98	100	100	100	100	100	98	100	97	98 ± 2
Valor Predictivo Positivo (VPP)	83	100	100	100	100	100	97	100	83	96 ± 7
Valor Predictivo Negativo (VPN)	51	52	51	52	52	52	48	51	52	51 ± 1

En cuanto al VPN obtenido se puede decir que este valor puede cambiar en función de la prevalencia. Si la prevalencia de una enfermedad aumenta mucho, los falsos negativos pueden provocar una disminución muy considerable del VPN y por lo tanto de la capacidad predictiva que pueda tener el valor negativo de una prueba diagnóstica. Por otra parte, un VPP elevado como el obtenido en este trabajo es muy importante. Tener alta sensibilidad pero bajo VPP lleva a una técnica muy poco útil. Por lo tanto, una gran sensibilidad si no va acompañada de un elevado VPP de poco servirá en el día a día de la práctica médica. En diagnóstico clínico, cuando el valor de especificidad supera el 80%, la prueba se considera buena. Con una prueba muy específica se obtienen muchos falsos negativos en lugar de falsos positivos, pero se asegura de que un paciente tiene realmente una enfermedad y es de gran importancia desde el punto de vista sanitario y psicológico saber que no se padece la enfermedad pues un resultado falso positivo supone un trauma económico y psicológico para el paciente.

Los resultados de MT en este trabajo a pesar de su baja sensibilidad en conjunto, mostraron ser un instrumento útil como complementario en el diagnóstico de neoplasia con una buena especificidad.

Conclusiones

Los valores de corte obtenidos estuvieron incrementados en comparación a los valores de referencia lo cual indica presencia de la enfermedad y corrobora el diagnóstico clínico por lo que pueden ayudar a mejorar el rendimiento de los marcadores tumorales. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para diferenciar enfermedad benigna de maligna así como los resultados de especificidad y valor predictivo positivo a un mayor valor de corte, evidenciaron que el uso de los nueve marcadores tumorales utilizados, en conjunto, es una herramienta útil en el proceso de diagnóstico de pacientes con enfermedad neoplásica instaurada. Se precisan urgentemente mayores esfuerzos en materia de prevención y detección precoz para complementar los avances realizados en los tratamientos y hacer frente al alarmante aumento del cáncer a nivel mundial. El trabajo en equipo con los clínicos, la valoración conjunta de datos clínicos y de laboratorio y un conocimiento amplio de los marcadores tumorales, son imprescindibles para una correcta utilización y obtención de la máxima eficacia.

Referencias bibliográficas

1. Molina R, Filella X, Augé J-M, Escudero JM. Utilidad clínica de los marcadores tumorales (Estado actual y perspectivas de futuro III) Folleto Roche Diagnostics S.L. 2011.
2. Carvajal C-F, Morales M. Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales. Rev Médica Cochabamba. 2010; 86. [Internet] 2010 [acceso: 10 de marzo de 2016] Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2074_6092010000100014&script=sci_arttext&lng=en
3. Liu W, Yang J, Chi P-D, Zheng X, Dai S-Q, Chen H, *et al.* Evaluating the clinical significance of serum HE4 levels in lung cancer and pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Oct; 17(10):1346–1353.
4. Kong S-Y, Han MH, Yoo H-J, Hwang J-H, Lim M-C, Seo S-S, *et al.* Serum HE4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. Ann Surg Oncol. 2012 May; 19(5):1707–1712.
5. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, Krockner K, Nagel D, Lenhard M, *et al.* Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. Clin Chem Lab Med. 2012 Dec; 50(12):2181–2188.
6. Yamashita S, Tokuishi K, Moroga T, Yamamoto S, Ohbo K, Miyahara S, *et al.* Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med. 2012 Dec; 33(6):2365–2370.
7. Hermida I, Sánchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. Rev Clín Med

Fam. 2016; 9(1):31-42.

8. Molina R, Escudero J-M, Augé J-M, Filella X, Foj L, Torné A, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011 Dec; 32(6):1087–1095.

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

10. Sánchez A. Valores de referencia o valores de corte clínico: ¿qué criterio tomar en el laboratorio clínico actual? *Bioquímica. Volumen 32 No. 2 Abril-Junio 2007.* p. 37-38.

11. Ramírez M-T *et al.* Marcadores biológicos en el diagnóstico del derrame pleural maligno. *Revista de Patología Respiratoria.* 2010; 13(3):137-147

12. Ocaña E, Aceituno M-I. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Revista médica Jaen en Internet* No.4 Oct 2014 p.3, [Internet] 2014 [acceso: 12 de abril de 2016] Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/chjaen/files/pdf/1414585159.pdf>

13. Escudero J-M, Auge J-M, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem.* 2011 Nov; 57(11): 1534–1544.

14. González E. Marcadores tumorales en dermatología. *Más dermatol.*2010; 11:4-11 [Internet] 2010 [acceso: 12 de abril de 2016] Disponible en: <http://www.masdermatologia.com/PDF/0063.pdf>

15. Selcukbiricik F, Bilici A, Tural D, Erdamar S, Soyuluk O, Buyukunal E, *et al.* Are high initial CEA and CA 19-9 levels associated with the presence of K-ras mutation in patients with metastatic colorectal cancer? *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2013 Aug; 34(4):2233–2239.

16. Dai H, Liu J, Liang L, Ban C, Jiang J, Liu Y, *et al.* Increased lung cancer risk in patients with interstitial lung disease and elevated CEA and CA125 serum tumour markers. *Respirol Carlton Vic.* 2014 Jul;19(5):707–713.

17. Donepudi M-S, *et al.* Breast cancer statistics and markers [Internet]. [cited 2016 Aug 10]. Available from: <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2014;volume=10;issue=3;spage=506;epage=511;aulast=Donepudi>

18. Documento: Cociente de probabilidad negativo, Cociente de probabilidad positivo, Especificidad, Índice de exactitud, Índice de Youden, Odds ratio diagnóstica, Pruebas diagnósticas, Sensibilidad, Valor predictivo negativo, Valor predictivo positivo. [Internet]. 2012 [acceso: 12 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.cienciasinseso.com/tag/cociente-de-probabilidad-positivo/>

19. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975; la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983; la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989; la 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996; y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002; y del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 [acceso: 10 de diciembre de 2011]. Disponible en: <http://www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdf>.

20. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, (OMS/NMH/NHD/ MNM/11.2) 2011 [acceso: 12 de abril de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_es.pdf

21. Cerezo A, Rosa F, Lobón J-A, Gómez F-J. Diagnostic capability of carcinoembryonic antigen elevation. *Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec; 37(10):51–557.

22. Grunnet M, Sorensen J-B. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* 2012 May; 76(2):138–143.

23. Molina R, Bosch X, Auge J-M, Filella X, Escudero J-M, Molina V, Solé M, López-Soto A. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol.* 2012 Apr; 33(2):463-474.