

Revisió

Secció Oncològica de l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic

Augments de la concentració de marcadors tumorals en el plasma en absència de neoplàsia

Jaume Trapé Pujol¹, Xavier Filella Pla², Montse Alsina Donadeu³,
Lluïsa Juan Pereira⁴, Àngels Bosch Ferrer⁵, Raül Rigo Bonnin⁶

¹Servei de Bioquímica Clínica, Departament de Diagnòstic Biològic, Altaïa
Xarxa Assistencial de Manresa

²Servei de Bioquímica i Genètica Molecular (CDB), Hospital Clínic de Barcelona

³Laboratori d'Anàlisis Clíniques, CATLAB, Viladecavalls

⁴Servei d'Anàlisis Clíniques, Hospital Sant Joan de Deu de Martorell

⁵Consorci Laboratori Intercomarcal, Igualada

⁶Laboratori Clínic, Hospital de Bellvige, L'Hospitalet de Llobregat

Introducció

Els marcadors tumorals són un grup molt heterogeni de molècules, que generalment es troben en concentracions molt petites en el plasma dels individus sans (1, 2). En malalts amb càncer, la seva concentració en el plasma augmenta per diferents raons que impliquen un major recanvi cel·lular, l'alliberament per necrosi de la cèl·lula o la sobreexpressió i secreció de determinades proteïnes.

Igualment, en certs casos, les cèl·lules neoplàsiques poden induir la síntesi de marcadors tumorals per part d'altres cèl·lules. La concentració dels marcadors tumorals en el plasma, o en altres líquids biològics, pot ser utilitzada en el cribratge, diagnòstic i pronòstic del càncer, encara que el seu valor semiològic principal rau en el seguiment dels malalts ja diagnosticats, amb la finalitat de monitoritzar el

tractament i de diagnosticar precoçment l'aparició d'una recidiva del tumor (3, 4).

En absència de càncer, els valors de les concentracions dels marcadors tumorals en el plasma¹ poden estar per sobre del límit superior de referència establert per a individus presumiblement sans. En processos d'inflamació o necrosi es poden alliberar quantitats d'aquestes substàncies suficients com per a què les seves concentracions superin aquest límit. Igualment, la seva concentració pot augmentar a causa de la disminució del seu catabolisme, per la disfunció dels òrgans encarregats d'eliminar-los, com el fetge i els ronyons.

L'augment² de la concentració d'un marcador tumoral en absència de neoplàsia es considera un fals positiu.

Hi ha diferents tipus de falsos positius, que es poden classificar en metodològics, fisiològics i patològics. Els primers són aquells atribuïbles al sistema de mesura, sigui a causa de la falta d'especificitat de l'anticòs, sigui per reaccions creuades amb altres molècules o per causa de la presència d'anticòssos heteròfils. Entre els falsos positius amb un origen fisiològic o patològic hi ha les alteracions que augmenten l'alliberament del marcador, per necrosi o inflamació, i les alteracions que redueixen la seva eliminació (insuficiència renal, insuficiència hepàtica). Igualment, cal considerar els casos en què el fals positiu està originat per la composició de la dieta (per un consum excessiu de te en el cas de la concentració d'antigen CA 19-9), per contaminacions (per saliva en el cas de la concentració de l'antigen del carcinoma escatós) o per maniobres que augmenten l'alliberament del marcador tumoral (manipulacions

prostàtiques en el cas de la concentració d'antigen específic de la pròstata).

Per a cada marcador tumoral hi ha diferents causes que poden conduir a resultats falsos positius. En la taula 1 es descriuen la majoria de condicions fisiològiques i patològiques que poden causar elevacions de la concentració dels marcadors tumorals en absència de càncer.

La correcta interpretació d'un resultat de mesura de la concentració d'un marcador tumoral en un determinat fluid biològic, principalment en el plasma, requereix conèixer l'existència d'aquests falsos positius. D'una banda, els valors d'algunes magnituds biològiques relacionades amb la funció hepàtica (les concentracions d'aspartat-aminotransferasa, d'alanina-aminotransferasa, de bilirubina i de g-glutamilttransferasa) i per una altra, les magnituds relacionades amb la funció renal (les concentracions de creatinina i d'urea i el cabal de volum del filtrat glomerular, mesurat o calculat) poden permetre identificar alteracions en el catabolisme dels marcadors tumorals. Igualment, algunes de les magnituds relacionades amb la funció pancreàtica (les concentracions d' α -amilasa i de triacilglicerol-lipasa) poden ser útils per identificar augments de la concentració dels marcadors tumorals relacionats amb les malalties del pàncrees.

¹ A no ser que s'especifiqui el contrari, quan es faci referència a "la concentració de ..." o "concentracions de...", sempre indicarà la concentració del marcador tumoral esmentat en el plasma.

² En aquest article, els conceptes "augment" o "elevació" de la concentració d'un marcador tumoral en el plasma es defineix en relació a un valor discriminant, inclòs un límit superior de referència biològic, prèviament establert.

També cal conèixer quines són les concentracions dels marcadors tumorals en aquestes situacions i quins són els valors màxims que, en general, es poden observar. No totes aquestes magnituds presenten el mateix increment en aquestes malalties i, per exemple, hi ha casos, com succeeix amb la concentració d'antigen CA 19-9, en què, en absència de càncer, es poden observar valors mil vegades per sobre del límit superior de referència (5). En la majoria de casos, tanmateix, l'increment és menor i no arriba a cinc vegades (6) aquest límit, i de forma extraordinària a deu vegades (7).

Seguidament es descriuen les principals causes d'elevacions de la concentració de diversos marcadors tumorals en absència de càncer.

α -Fetoproteïna

L' α -fetoproteïna és una glicoproteïna amb una massa molar de 69000 g/mol, formada per una sola cadena polipeptídica i un 4% de carbohidrats, amb una elevada similitud estructural amb l'albumina. És produïda en la fetogènesi, en el sac vitel·lí, en el fetge i en el tracte gastrointestinal.

La causa més freqüent d'augment de la seva concentració es troba en dones sanes durant l'embaràs, en què pot arribar a tenir concentracions de vint-i-cinc vegades el límit superior de referència. Després del part hi ha una disminució ràpida de les seves concentracions, amb una semivida de 3-7 dies (8). En els neonats, la concentració d' α -fetoproteïna és molt elevada. A més, s'han descrit concentracions mitjanes d'aquest marcador en sang de cordó de més de quatre mil vegades el límit superior de referència (9), però en els primers mesos els seus valors van disminuint fins a arribar als valors fisiològics dels adults, amb una semivida de 3-8 dies (10).

En adults s'han descrit valors més elevats en pacients amb hepatopaties que en individus sans (11). Així, s'han observat augments de la concentració d' α -fetoproteïna en: a) processos de necrosi, inflamació i regeneració hepàtica, com l'atrèsia de les vies biliars i l'hepatitis aguda causada per qualsevol virus de les hepatitis A, B o C o pel citomegalovirus; b) la insuficiència hepàtica aguda de qualsevol etiologia (intoxicació per paracetamol, hepatitis autoimmune, malaltia de Wilson, reaccions idiosincràtiques a drogues, hepatitis isquèmica), en què el 36 % dels pacients sobrepassaven els 20 μ g/L i, en algun cas, podia arribar a quasi dues-centes vegades el límit superior de referència (12); c) l'hepatitis crònica de qualsevol etiologia, sigui vírica, autoimmune, tòxica, fulminant, cirrosi hepàtica o abscessos hepàtics, en què es poden observar valors fins a deu vegades el valor discriminant (13, 14, 15); d) nens de menys de tres mesos amb atrèsia de les vies biliars o hepatitis on es poden observar concentracions d' α -fetoproteïna entre mil i tres mil cinc-centes vegades el límit superior de referència (16).

Igualment, s'han descrit augments de la concentració d' α -fetoproteïna en pacients afectes de càncer de testicle a causa del propi tractament del tumor, en els quals s'ha induït una hepatitis tòxica per fàrmacs (17). També els anestèsics i els antiepilèptics poden causar l'elevació de la concentració d' α -fetoproteïna per aquesta mateixa causa (18).

La tirosinèmia hereditària de tipus I també és una causa de falsos positius de la concentració d' α -fetoproteïna. En aquest sentit, Phaneuf *et al.* (19) descriuen valors fins a cent-quaranta vegades el límit superior de referència, amb un 71 % dels pacients amb una concentració d' α -fetoproteïna per sobre del doble del límit superior de referència. Per altra banda, s'ha observat l'augment de la concentració

d'aquest marcador tumoral en la persistència hereditària d' α -fetoproteïna (20, 21), i en els pacients amb atàxia telangiectàsica, malaltia en què s'han descrit augments pròxims a cinquanta vegades el valor del límit superior de referència (22). Finalment, Dursun *et al.* (23) han descrit elevacions importants de la concentració d' α -fetoproteïna en un pacient afecte de tuberculosi peritoneal, mentre Petri *et al.* (24) comuniquen l'augment d'aquesta magnitud biològica en dones embarassades amb lupus eritematós sistèmic.

Antigen CA 125

L'antigen CA 125 és una glicoproteïna d'elevada massa molar (superior a 200000 g/mol) present en les estructures derivades dels conductes de Müller i mesotelis.

Una de les principals causes de falsos positius de la concentració d'antigen CA 125 són els vessaments i les retencions de líquids. Trapé *et al.* (25) descriuen que la concentració d'antigen CA 125 supera cent vegades el valor discriminant en pacients amb vessaments benignes, sent la mitjana entre cinc i sis vegades per sobre d'aquest límit. Molina *et al.* (26) descriuen també valors molt augmentats en pacients amb malalties hepàtiques, especialment en aquells amb cirrosi descompensada amb ascitis, grup en què quasi el 90 % dels malalts presenten una concentració d'antigen CA 125 augmentada. Aquests autors, a més, comuniquen que en el 50 % dels pacients, la concentració d'aquest marcador tumoral sobrepassa en deu vegades el valor discriminant i que, en algun cas, arriben a valors de més de cent vegades el límit superior de referència. En canvi, el nombre de falsos positius en pacients amb hepatitis crònica o aguda o bé amb cirrosi compensada són

bastant inferiors, de manera que tant sols un 10 % d'aquests malalts tenen una concentració d'antigen CA 125 entre cinc i deu vegades el valor discriminant. Per la seva banda, Takahashi *et al.* (27) descriuen elevacions importants en el hipotiroïdisme greu, sobretot quan està associat a vessaments.

En la malaltia benigna ovàrica, la concentració d'antigen CA 125 pot incrementar fins a dues o tres vegades el límit superior de referència (28), però en la síndrome de Meig (29), en què a més del tumor benigne hi ha ascitis i vessament pleural, els augments són molt importants. En aquestes malalties s'han descrit concentracions d'antigen CA 125 fins a cinquanta vegades el valor discriminant.

Durant l'embaràs, la concentració d'aquest marcador tumoral augmenta a partir de la desena setmana de gestació i fins al final de l'embaràs, moment en què la concentració d'antigen CA 125 pot arribar a ser de fins a dues vegades el valor discriminant (30).

S'han descrit augments d'aquesta magnitud biològica durant el cicle menstrual en el 5 % de les dones estudiades, encara que no se supera dues vegades el límit superior de referència (31). Aquests mateixos autors comuniquen que en la fase menstrual del cicle s'observa un percentatge de falsos positius del 5,5 %, mentre que en les fases fol·licular i luteínica el nombre de falsos positius és inferior al 2 %. Per altra banda, els autors d'aquest estudi no descriuen augments de la concentració d'antigen CA 125 durant el període periovulatori. El menor nombre de falsos positius es troben en les fases fol·licular, periovulatoria i luteínica. Aquest comportament és contrari al que presenta la concentració d'antigen CA 15-3, fet que fa difícil aconsellar en quin període del cicle menstrual s'ha de realitzar l'extracció si es

mesuren de forma simultània les dues magnituds biològiques.

Filella *et al.* (6) descriuen que en pacients amb insuficiència renal la concentració d'antigen CA 125 augmenta en el 17 % dels pacients sense tractament amb hemodiàlisi i en menys del 10 % dels pacients tractats amb aquest procediment. Els autors observen elevacions moderades de la concentració d'antigen CA 125, les quals no arriben a cinc vegades el límit superior de referència en el primer grup de malalts i fins a menys del doble en el segon.

També s'han descrit augments de la concentració d'aquest marcador en malalties pulmonars, entre les quals es troba la tuberculosi activa, amb valors de fins a quatre vegades el valor discriminant. Tant en la malaltia pulmonar obstructiva crònica, com la pneumònia, la malaltia pulmonar intersticial i el lupus eritematós s'han descrit concentracions mitjanes d'antigen CA 125 que superen dues vegades el valor discriminant (32, 33).

Faggiano *et al.* (34) descriuen una concentració d'antigen CA 125 augmentada en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva que, a més, es correlaciona amb la gravetat de la malaltia establerta segons la classificació de l'Associació del Cor de Nova York (NYHA). Així, la concentració mitjana d'antigen CA 125 és al voltant de la mitjana de l'interval de referència en els pacients en classe I i classe II, mentre que els pacients de classe III presenten valors mitjans pròxims al doble de límit superior de referència i els pacients de classe IV entre set i vuit vegades el límit superior de referència. L'estudi mostra igualment una correlació entre les concentracions d'antigen CA 125 i de pèptid natriurètic cerebral, sent aquesta darrera magnitud biològica utilitzada en el diagnòstic i seguiment de la

insuficiència cardíaca. D'altra banda, els autors descriuen que la concentració d'antigen CA 125 s'associa amb la resposta de la malaltia al tractament.

Finalment, depenent del sistema de mesura emprat, s'han descrit falsos positius de la concentració d'antigen CA 125 relacionats amb la presència d'anticossos heteròfils (35).

Antigen CA 15-3

L'antigen CA 15-3 és una molècula molt heterogènia d'elevada massa molar (superior a 350000 g/mol) que va ser identificada mitjançant dos anticossos, el 115D8 i el DF3. Existeixen una sèrie d'antigenis mamaris relacionats com són la mucina de carcinoma de mama (BCM), l'antigen mucinos associat al càncer de mama (MCA) i l'antigen carbohidrat 549 (CA549), tots ells relacionats amb el gen MUC-1.

En absència de neoplàsia, es poden trobar concentracions d'antigen CA 15-3 amb valors deu vegades superiors al límit superior de referència en malalts amb dèficit de vitamina B-12 i macrocitosis. S'ha descrit que els pacients amb majors concentracions d'antigen CA 15-3 eren aquells que presentaven una menor concentració de cobalamines i una major concentració de L-Lactat-deshidrogenasa tenien (7), relacionant la intensitat del procés hemolític amb l'augment de la concentració d'antigen CA15-3. El tractament amb GCSF (acrònim del factor estimulant de colònies de granulòcits) augmenta la concentració d'antigen CA 15-3, la qual passa d'un valor inicial de $23,2 \pm 4,7$ karb.u./L — dins de l'interval de referència— a valors de $56,8 \pm 11,8$ karb.u./L, que, finalment, als 2 mesos d'acabar el tractament disminueixen i retornen a valors fisiològics ($19,3 \pm 3,9$ karb.u./L) (36).

En l'esclerosi sistèmica hi ha un percentatge discretament més elevat de pacients amb una concentració d'antigen CA 15-3 augmentada, 28 % en front del 14 %, respectivament (37). A més Szekanez *et al.* (37), troben una correlació d'aquesta magnitud amb la concentració de proteïna C reactiva, amb l'afectació del genoll i amb la concentració d'anticòs antinuclear. També es descriuen augments de la concentració d'antigen CA 15-3 en malalties amb quists d'ovari (38). D'altra banda, s'observen augments importants d'aquesta magnitud —de fins a deu vegades el límit superior de referència— en la malaltia pulmonar intersticial (39) i en altres pneumonitis associades a malalties del metabolisme del col·lagen, amb valors que arriben fins a quasi el doble del valor del límit superior de referència (40). Una magnitud relacionada amb la concentració d'antigen CA 15-3, la concentració d'antigen KL-6, i que també empra anticossos dirigits contra l'antigen central del gen MUC-1 per dur a terme la seva mesura, presenta concentracions augmentades en la pneumonitis per radiació (41). Wong *et al.* (39) descriuen una elevació de la concentració d'antigen CA 15-3 de fins a quatre vegades el límit superior de referència en un pacient afectat de polimiositis. Amoura *et al.* (42) descriuen valors de la concentració d'antigen CA 15-3 elevada en un 22 % dels 102 pacients amb miopaties inflamatòries.

Collazos *et al.* (43) descriuen augments de la concentració d'antigen CA 15-3 en un 11 % de pacients amb cirrosi i en un 6 % de pacients amb hepatopatia sense cirrosi. Aquests autors, en un altre estudi (44), observen que els pacients amb una concentració d'immunoglobulina A elevada presenten una concentració d'antigen CA 15-3 augmentada.

En la insuficiència renal s'han descrit augments importants de la concentració d'antigen CA 15-3, que poden superar fins cinc vegades el límit superior de referència, en un 4,5 % dels pacients (6). Tanmateix, en un treball recent (45), no s'han trobat diferències entre els individus sans i els pacients amb insuficiència renal tractada o no amb hemodiàlisi.

També s'han descrit elevacions d'aquesta magnitud que arriben al doble del límit superior de referència durant el cicle menstrual en el 7 % de les pacients (31). El percentatge de dones amb una concentració d'antigen CA 15-3 per sobre d'aquest límit, en les diferents fases del cicle menstrual, és el següent: 3 %, 7 %, 6 % i 6 % en les fases menstrual, fol·licular, periovulatòria i luteínica, respectivament. En aquest cas seria recomanable que la mesura de la concentració d'antigen CA 15-3 en el plasma es realitzi durant la fase menstrual per tal de poder reduir el nombre de falsos positius. Molina *et al.* (46) descriuen augments d'aquesta magnitud fins al doble del límit superior de referència en la malaltia gastrointestinal benigna que inclou la colitis ulcerosa, la malaltia de Crohn, la pancreatitis, l'hepatitis, la cirrosi hepàtica i la colecistitis.

Antigen CA 19-9

L'antigen CA 19-9 és un antigen mucinós d'elevada massa molar (35000 - 40000 g/mol). L'epítot que reconeix aquest antigen és un glucolípid silaolacto-N-fucopentosa II gangliòsid, que és el derivat sialitzat de l'antigen de Lewis A sanguini. Els pacients amb un fenotip de Lewis a-b- no expressen aquest antigen i representen el 5 % de la població. En absència de càncer s'han observat augments de la concentració d'antigen CA 19-9 tant en individus sans com en pacients amb malaltia benigna. Únicament entre el 1 i

el 4 % dels individus sans presenten una concentració d'aquest marcador tumoral augmentada. Així, per exemple, Del Villano *et al.* (47) indiquen que únicament 6 de 1020 individus sans tenen una concentració augmentada.

Les malalties hepatobiliars són una causa freqüent de falsos positius en el cas de la concentració d'antigen CA 19-9, particularment quan el pacient presenta icterícia. Duraker *et al.* (48) assenyalen que la concentració d'antigen CA 19-9 no permet establir un diagnòstic diferencial entre el càncer de pàncrees i les malalties pancreàtiques benignes. A una conclusió semblant hi arriben Peterli *et al.* (49) que assenyalen que la concentració d'antigen CA 19-9 no és útil en malalts amb icterícia obstructiva.

Per la seva banda, Sakamoto *et al.* (50) observen augments d'aquesta magnitud en el 21 % de les cirrosi hepàtiques i en el 10 % de les hepatitis cròniques, mentre Filella *et al.* (51) indiquen que el 20 % dels malalts amb cirrosi hepàtica presenten una concentració d'antigen CA 19-9 augmentada. Resultats semblants han estat publicats per Klapdor *et al.* (52) que assenyalen un 25 % d'augments en malalts amb cirrosi hepàtica i en el 71 % de les colecistitis agudes. Barone *et al.* (53) comuniquen que el 54 % dels malalts amb icterícia obstructiva benigna d'origen extra hepàtic presenten una concentració d'aquest antigen per sobre del límit superior de referència. Aquests autors assenyalen, a més, que en el 34 % dels casos, l'augment de la concentració d'aquest marcador tumoral és superior al doble del límit superior de referència i que en l'11,5 % dels casos, el seu valor supera deu vegades aquest límit.

En aquest sentit, les concentracions d'antigen CA 19-9 que han estat reportades en malalties hepatobiliars poden ser extremament elevades. Murohisha *et al.* (5)

publiquen un valor de més de mil vegades el límit superior de referència en un malalt amb un càlcul en el conducte biliar complicat amb colangitis. Igualment, Akdogan *et al.* (54) observen una concentració pròxima a mil vegades el límit superior de referència en un malalt amb colangitis i un pseudoquist pancreàtic. Finalment, Albert *et al.* (55), després d'avaluar una sèrie de malalts amb malalties benignes del tracte biliar, indiquen que les colangitis són causa de marcats increments de la concentració d'antigen CA 19-9. Totes aquestes dades subratllen el paper del fetge i la via biliar en la metabolització i eliminació de l'antigen CA 19-9.

Per una altra banda, l'elevació de la concentració d'antigen CA 19-9 es pot observar en malalts amb pancreatitis aguda i crònica, tant per la pròpia inflamació pancreàtica com per la possible implicació de la via biliar en el procés. Klapdor *et al.* (52) observen augments d'aquesta magnitud en el 88 % de les pancreatitis agudes i en el 5 % de les pancreatitis cròniques. Piantino *et al.* (56) indiquen que la concentració d'antigen CA 19-9 està elevada en el 40 % dels malalts amb pancreatitis aguda, mentre Heptner *et al.* (57) indiquen una elevació en el 27 % de les pancreatitis agudes, en el 10 % de les pancreatitis cròniques i en el 50 % dels episodis de reagudització en malalts amb pancreatitis crònica. Nogensmenys, Petit *et al.* (58) han observat l'augment de la concentració d'aquest marcador tumoral en malalts amb diabetis mellitus descompensada.

Bucheri *et al.* (59) descriuen l'augment de la concentració d'antigen CA 19-9 en 18 de 57 malalts amb malaltia benigna del pulmó, mentre Vindimian *et al.* (60) comuniquen un augment de la concentració d'aquest marcador tumoral en 4 de 25 malalts amb

malaltia benigna del pulmó. Takayama *et al.* (61) destaquen el percentatge de falsos positius de la concentració d'antigen CA 19-9 en malalts amb malaltia benigna del pulmó, particularment en tuberculosi (52 %), en bronquiectàcies (59 %) i en fibrosi pulmonar idiopàtica (81 %). Igualment, Kodama *et al.* (62) subratllen l'augment d'aquesta magnitud en pacients amb malaltia pulmonar no cancerosa i la relacionen amb el pronòstic de la malaltia.

Concentracions d'antigen CA 19-9 augmentades també són observades en malalts amb quists i pseudoquists en diferents localitzacions (63, 64, 65). El percentatge de falsos positius en altres malalties és bastant inferior al descrit anteriorment. Així, Filella *et al.* (6) observen un augment del 6 %, d'aquesta magnitud, en malalts amb insuficiència renal tractada amb hemodiàlisi i Sakamoto *et al.* (50) comuniquen un 9 % d'augment en un grup de malalts amb ulcus pèptic. Finalment, l'increment de la concentració d'aquest marcador tumoral ha estat descrita en l'endometriosi (66), en les malalties reumatològiques (67) i en relació a un consum de te excessiu (68).

En un treball recent, Stiber *et al.* (69) descriuen concentracions d'antigen CA 19-9 més de deu vegades per sobre del valor discriminant en pacients amb malalties gastrointestinals benignes que inclouen cirrosi, malaltia de Crohn, gastritis i colecistitis. També descriuen valors per sobre de deu vegades el valor discriminant en la malaltia pulmonar benigna.

Antigen CA 72-4

L'antigen CA 72-4 és una mucina d'elevada massa molar (> 106 g/mol) identificada per medi de l'anticòs B72.3 obtingut per hibridació després d'emprar com a immunogen un extracte de

membranes enriquides procedents d'un adenocarcinoma mamari. Posteriorment aquest antigen va ser purificat a partir d'una línia cel·lular d'un carcinoma de colon (LS-174T) obtenint-se així, una segona generació d'anticòssos anomenats TAG-72 CC.

Filella *et al.* (70, 71) descriuen que un 5 % de gestants presenten concentracions d'antigen CA 72-4 per sobre del doble del límit superior de referència. També informen de valors per sobre d'aquest límit en el 5 % dels pacients amb malaltia gastrointestinal benigna o malaltia cardíaca, el 4 % en hepatopaties, el 6 % en malaltia pulmonar (especialment en les pneumònies, un 9 %), el 10 % en malalties ginecològiques benignes (especialment en el quist ovàric, un 25 %) trobant, que el major nombre de pacients amb valors augmentats són els que cursen amb malalties reumatoïdes.

Per altra banda el grup d'aquest mateix autor, a l'igual que Halm *et al.* (72), reporten valors augmentats d'aquesta magnitud biològica entre un 3 i un 7 % dels pacients amb pancreatitis.

Finalment, Balaban *et al.* (73) descriuen concentracions d'antigen CA 72-4 elevades en un 50 % dels pacients amb febre mediterrània familiar. A més, indiquen l'existència de diferències significatives entre les concentracions d'aquest grup de pacients i les dels individus sans.

Antigen carcinoembriogènica

L'antigen carcinoembriogènica és una glicoproteïna d'elevada massa molar (180000 g/mol), que pertany a la família de les immunoglobulines. Presenta una porció C-terminal de 28 aminoàcids molt hidrofòbics que li permeten ancorar-se a la membrana

citoplasmàtica. Hi ha diferents teixits que expressen aquest antígen, entre els quals hi ha l'estómac, el budell gros, el pàncrees i els pulmons. Processos d'inflamació o necrosi d'aquests òrgans poden alliberar quantitats importants d'antigen carcinoembriògènic i augmentar-ne la concentració. Així s'han descrit elevacions de la concentració d'aquest marcador tumoral en pancreatitis, diverticulitis, úlcera peptídica i malaltia inflamatòria intestinal, malalties en les quals la concentració pot arribar a ser de fins a quatre i cinc vegades superior al valor discriminant. Rule *et al.* (74) descriuen que el percentatge de pacients amb valors augmentats d'aquesta magnitud s'incrementa en augmentar la gravetat de la malaltia; així, en la malaltia ulcerativa el percentatge de pacients amb elevacions per sobre del valor discriminant és, respectivament, de 17, 18, 63 i 85 %, segons si la malaltia està en remissió o si la malaltia presenta una activitat mitjana, moderada o greu. En el cas de malaltia greu, els autors indiquen que la concentració d'antigen carcinoembriògènic pot arribar a ser de vuit vegades el límit superior de referència. Resultats similars s'observen en la malaltia granulomatosa, arribant a valors màxims de quasi dues vegades el límit superior de referència.

D'altra banda, s'han descrit augments de la concentració d'antigen carcinoembriògènic fins a dues i tres vegades el límit superior de referència en pneumònies per diferents microorganismes, incloent bacteris (75) i fongs (76, 77), i tuberculosi (78). Igualment, s'han observat valors augmentats d'aquesta magnitud biològica en la malaltia pulmonar obstructiva crònica i la fibrosi pulmonar idiopàtica (79).

La concentració d'antigen carcinoembriògènic s'incrementa en malalties que afecten a òrgans que

estan relacionats amb la seva metabolització (fetge) i eliminació (ronyons). Filella *et al.* (6) descriuen augments d'aquesta magnitud en malalts amb insuficiència renal i troben una correlació entre les concentracions de creatinini i d'antigen carcinoembriògènic. Així, el 30 % dels pacients amb insuficiència renal tenen una concentració d'antigen carcinoembriògènic elevada amb valors que poden arribar fins a tres vegades el límit superior de referència. En pacients amb insuficiència renal tractats amb hemodiàlisi, el percentatge amb una concentració d'antigen carcinoembriògènic augmentada és del 47 %, amb valors màxims de fins a cinc vegades aquest límit.

Un altre òrgan involucrat en el metabolisme de l'antigen carcinoembriògènic és el fetge. Així, George *et al.* (80) descriuen l'augment de la concentració d'aquest marcador tumoral en pacients amb hepatitis fulminant, amb increments de fins a cinc vegades el límit superior de referència, amb valors mitjans entre una i dues vegades el límit superior de referència. En la icterícia obstructiva s'han trobat valors elevats de la concentració d'antigen carcinoembriògènic, amb valors mitjans del doble del límit superior de referència. Malalts amb tumors benignes, colangitis esclerosant i quists del colèdoc presenten valors més elevats, al voltant de quatre vegades el límit superior de referència (81), amb valors màxims en els malalts amb quists de colèdoc. Collazos *et al.* (82) troben augments de la concentració d'aquest marcador tumoral en el 38 % dels pacients amb cirrosi, observant-ne un 42 % d'augments en malalts en els estadis B i C de Child Pug mentre que en l'estadi A, el percentatge de falsos positius és de tan sols el 28 %.

S'han descrit augments de la concentració d'antigen carcinoembriogènic en el 7 % en pacients amb masses axials (83). Amino *et al.* (84) descriuen elevacions de la concentració d'aquest marcador tumoral en pacients amb hipotiroidisme que es correlacionen directament amb la durada de l'hipotiroidisme i inversament amb la concentració de tiroxina. Finalment, cal constatar que s'han observat falsos positius de la concentració d'antigen carcinoembriogènic, en ocasions amb valors notables, que no poden ser atribuïts a cap causa. En aquest sentit, Shapiro *et al.* (85) comuniquen un cas on el valor d'aquesta magnitud és de quasi deu vegades el límit superior de referència sense que se n'hagi arribat a descobrir la causa de l'augment.

Antigen CYFRA 21-1

L'antigen CYFRA 21-1, de massa molar 30000 g/mol, està compost per fragments solubles de la citoqueratina 19 identificats mitjançant els anticossos BM 12.21 i KS19.1.

En les malalties pulmonars benignes les elevacions més importants de la concentració d'antigen CYFRA 21-1 s'observen en els processos de fibrosi pulmonar intersticial, amb augments per sobre del límit superior de referència en el 50 % de casos (arribant a valors entre tres i quatre vegades el límit superior de referència) i en la fibrosi pulmonar associada a malalties del col·lagen, amb un 30 % de pacients per sobre del límit superior de referència (amb valors que poden arribar a ser de 20,0 µg/L). També els pacients amb tuberculosi o malaltia pulmonar obstructiva crònica poden presentar concentracions augmentades d'aquesta magnitud fins dues i tres vegades el límit superior de referència (86).

Igualment, entre els malalts amb pneumopaties, s'han observat concentracions d'antigen CYFRA 21-1 per sobre del límit superior de referència en malalts amb pneumonitis causada per radiació (87). En pacients amb insuficiència renal (88) tractada amb diàlisi s'observa un major nombre de falsos positius d'aquesta magnitud, quan la diàlisi és peritoneal —un 73 % d'augment per sobre del límit superior de referència —que quan es tracta d'hemodiàlisi —un 57 % d'augment— (89). Finalment, s'han observat, elevacions de la concentració d'antigen CYFRA 21-1 en pacients amb nefropatia diabètica (amb valors màxims al voltant de dues i tres vegades el límit superior de referència) (90), en pacients amb vessaments pleurals benignes i insuficiència renal (amb valors màxims entre dues i tres vegades el límit superior de referència) (91) i en malalts amb cirrosi hepàtica (amb concentracions per sobre de dues i tres vegades el valor discriminant) (92).

Antigen del carcinoma escatós

L'antigen del carcinoma escatós és una glicoproteïna epitelial amb una massa molar de 42000 g/mol que pertany a la família dels inhibidors de les serinproteases. Actualment es coneixen dues isoformes principals d'aquest antigen, l'antigen del carcinoma escatós 1 i l'antigen del carcinoma escatós 2. Aquestes molècules són sintetitzades en els teixits escatosos del cèrvix, la vagina, la vulva, l'esòfag, la pell i els pulmons, i, per tant, no és d'estranyar que les principals elevacions de les seves concentracions, en absència de càncer, radiquin en malalties relacionades amb aquests teixits.

Així, s'han descrit augments de la concentració dels tres antigens en pacients amb malalties dermatològiques, nefrourològiques, hepatobiliars,

pulmonars, ginecològiques i infeccioses, així com en diferents tipus de vessaments.

L'antigen del carcinoma escatós s'elimina pel ronyó i per tant es poden produir augments de la seva concentració en pacients amb malaltia renal. Filella *et al.* (6) i Molina *et al.* (93) descriuen concentracions elevades d'antigen del carcinoma escatós en el 43-47 % dels pacients amb insuficiència renal crònica sense hemodialitzar mentre que en els pacients hemodialitzats, aquest percentatge augmenta fins al 72-77 %. A més, Kashiwabara *et al.* (94) reporten que el 94 % dels pacients no hemodialitzats i amb nefropatia diabètica o glomerulonefritis presenten valors per sobre dels fisiològics i que, únicament el 72 % d'aquests en tenen valors superiors una vegada se'ls ha sotmès al procés d'hemodiàlisi. També indiquen que existeixen diferències significatives entre les mitjanes abans i després de l'hemodiàlisi. Els mateixos autors troben diferències de la concentració d'antigen del carcinoma escatós segons el tipus de membrana emprada. Mentre que els pacients hemodialitzats amb membranes de cel·lulosa presenten concentracions mitjanes per sobre de dues vegades el límit superior de referència i amb valors que poden arribar fins a vuit vegades aquest límit, en pacients hemodialitzats amb membranes sintètiques les concentracions són un 50 % menors. En aquests últims, s'observa una disminució de la concentració d'antigen del carcinoma escatós al voltant del 8 % després de l'hemodiàlisi. Xiaofang *et al.* (95) reporten resultats semblants en pacients amb insuficiència renal estiguessin o no tractats amb hemodiàlisi. Per altra banda, Tramonti *et al.* (96) descriuen augments de la concentració d'antigen del carcinoma escatós quan els valors del cabal de volum del filtrat glomerular són inferiors a 40 mL/min.

Diversos autors (97, 98, 99) descriuen concentracions d'antigen del carcinoma escatós per sobre del límit superior de referència en el 10-15 % dels pacients amb cirrosi, hepatitis crònica, hepatitis alcohòlica i esteatosi, arribant a superar tres vegades aquest límit. Molina *et al.* (93) troben que un 5 % dels pacients cirròtics presenten concentracions d'antigen del carcinoma escatós per sobre del límit superior de referència però tots ells tenien disfunció renal. Biasiolo *et al.* (100) descriuen concentracions d'antigen del carcinoma escatós 1 augmentades en el 33 % dels pacients amb hepatitis crònica.

Turato *et al.* (101) expliquen que la causa dels augments de la concentració d'antigen del carcinoma escatós en aquest tipus de malaltia podria ser deguda a un defecte en la metabolització d'aquest antigen secundària a la insuficiència hepàtica o bé, a que el fetge cirròtic secreta majors quantitats d'aquest antigen. Cal remarcar la controvèrsia existent entre els diferents articles consultats en referència als augments de les concentracions dels tres antigens esmentats, que podria ser deguda a la falta d'homogeneïtat de la població escollida i al sistema de mesura emprat.

En les malalties pulmonars, també s'han trobat discrepàncies en la bibliografia consultada. Mentre Molina *et al.* (93), Savary *et al.* (102) i Ballesta *et al.* (103) han trobat que en un 40 %, 14,5 % i 18 %, respectivament, dels pacients amb malaltia pulmonar obstructiva presenten concentracions d'antigen del carcinoma escatós fins a set vegades el límit superior de referència, Upham *et al.* (104) no han trobat elevacions en pacients amb aquest tipus de malalties.

Per altra banda, Savary *et al.* (102) també descriuen augments de la concentració d'aquest marcador tumoral en un 4 % dels pacients amb la síndrome

d'apnea de la son. Suzuki *et al.* (105) han trobat diferències significatives entre els valors mitjans d'aquesta magnitud en pacients sans i en pacients amb tuberculosi. A més, indiquen que el 65 % dels pacients amb tuberculosi no tractada presenten valors per sobre dels fisiològics.

Ferrer *et al.* (106) descriuen elevacions de la concentració d'antigen del carcinoma escatós, fins a cinc vegades el límit superior de referència, en pacients amb vessaments pleurals d'etiologies diferents a la neoplàsia o la tuberculosi.

L'úter és un òrgan ric en aquest antigen i per tant, els processos inflamatoris d'aquest poden augmentar les concentracions d'antigen del carcinoma escatós. Així, es descriuen concentracions d'antigen del carcinoma escatós elevades en un 5 % dels pacients amb malaltia uterina benigna (107, 108, 109), mentre que Mauro *et al.* (110) indiquen un percentatge de pacients superior al 20 %.

Per altra banda, i a l'igual que succeeix amb la malaltia uterina benigna, existeix controvèrsia en estudis realitzats en la malaltia axial benigne. Ballesta *et al.* (103) i Torre *et al.* (108) descriuen elevacions de la concentració d'antigen del carcinoma escatós entre el 11 i 20 % dels pacients, mentre que Senekjian *et al.* (111) i Maruo *et al.* (110), afirmen que els valors per aquests pacients són fisiològics.

En malalties dermatològiques es descriuen concentracions d'aquest marcador tumoral per sobre del límit superior de referència en pacients amb psoriasi, èczema, pèmfig, epidermitis, eritrodèrmia, i dermatitis atòpica. A més, en la majoria d'elles existeix una correlació entre els valors de la concentració d'antigen del carcinoma escatós i l'àrea

de la pell afectada. Els valors màxims descrits arriben a ser deu vegades per sobre d'aquest límit, (108, 112, 113, 114). Per altra banda, Yamane *et al.* (115) descriuen concentracions d'antigen del carcinoma escatós 2 en pacients amb psoriasi i dermatitis atòpica per sobre de les fisiològiques.

Antigen específic de la pròstata³

L'antigen específic de la pròstata és un enzim que pertany al grup de les kalicreïnes glandulars amb una massa molar de 33000 kg/mol, sintetitzat majoritàriament en la glàndula prostàtica i secretat al fluid seminal on té una funció fluidificant del semen. Aquesta funció dona lloc al nom recomanat per la Unió Internacional de Bioquímica i Biologia Molecular i la Unió Internacional de Química Pura i Aplicada de semenogelasa. Les prostatitis agudes i la hiperplàsia benigna de pròstata són, en absència de càncer, les principals causes d'augment de la concentració d'antigen específic de la pròstata (PSA). En les prostatitis agudes es poden observar valors marcadament augmentats de la concentració de l'antigen específic de la pròstata (116, 117), de manera que cal esperar a la resolució del procés abans de repetir la seva mesura. Entre els mecanismes que causarien aquest augment s'inclouen l'alliberament de l'antigen per part de les cèl·lules destruïdes, l'increment de vascularització associat a la inflamació i la disrupció de la barrera fisiològica que habitualment dificulta l'accés de l'antigen específic de la pròstata a la circulació general.

³ El nom recomanat per la Unió Internacional de Bioquímica i Biologia Molecular i la Unió Internacional de Química Pura i Aplicada aquesta proteïna és *semenogelasa*, ja que es tracta de l'enzim EC 3.4.21.77.

Tampoc pot descartar-se que algunes substàncies produïdes en el procés inflamatori puguin augmentar la producció de l'antigen específic de la pròstata.

La concentració de l'antigen específic de la pròstata està per sobre de 4 µg/L en el 25-50 % dels malalts amb hiperplàsia benigna de pròstata (118, 119, 120) i és particularment elevada

en malalts que presenten retenció aguda d'orina o infecció urinària (121). Igualment, la concentració de les diferents fraccions de l'antigen específic de la pròstata, sigui el PSA no unit a proteïna (PSA lliure) o el PSA unit a α -1-antiquimotripsina (PSA unit), també s'eleva en la hiperplàsia benigna de pròstata. L'elevació de la concentració de les fraccions de l'antigen específic de la pròstata en aquesta malaltia és paral·lela a la de l'antigen específic de la pròstata, de manera que la utilització del quocient entre les concentracions de PSA lliure i PSA, o PSA unit i PSA, permet obtenir una millora en l'especificitat diagnòstica de la magnitud.

La concentració de l'antigen específic de la pròstata s'eleva per diferents manipulacions de la glàndula prostàtica, que inclouen el massatge prostàtic, la biòpsia de la pròstata, la resecció transuretral i la cistoscòpia (122, 123, 124, 125). En canvi, en la majoria de casos no s'observen alteracions significatives de la concentració de l'antigen específic de la pròstata amb relació al tacte rectal, si bé és prudent deixar passar alguns dies entre la realització del tacte rectal i la mesura de la seva concentració (126).

L'existència de sistemes de mesura amb una capacitat de detecció elevada permet mesurar concentracions de l'antigen específic de la pròstata molt baixes, de manera que es poden observar concentracions de l'antigen específic de la pròstata en el plasma de les

dones, fet que denota la producció de l'antigen específic de la pròstata més enllà de la glàndula prostàtica. Yu i Diamandis *et al.* (127, 128, 129), del Departament de Bioquímica Clínica de la Universitat de Toronto, van comunicar l'any 1994 en una sèrie inicial de tres articles la presència de l'antigen específic de la pròstata a nivell tissular en el càncer de mama. Posteriorment, aquests autors van assenyalar la presència de concentracions d'aquest marcador tumoral en la llet de dones lactants, en el líquid amniòtic i en el plasma, tant de dones sanes com de dones amb càncer de mama (130, 131, 132). En el càncer de mama, a més, la presència a nivell tissular de l'antigen específic de la pròstata es relaciona amb un millor pronòstic de la malaltia (133).

La presència de l'antigen específic de la pròstata en teixits extra prostàtics ha estat, posteriorment, descrita per altres grups. Així, Filella *et al.* (134, 135) han observat la presència de l'antigen específic de la pròstata en el líquid amniòtic i en llet de dones lactants, així com també en la secreció mamària de dones no lactants, en quists de mama i en rentats broncoalveolars de pacients afectes de pneumònia. A banda del càncer de mama, s'ha observat la presència de l'antigen específic de la pròstata a nivell tissular en diversos tumors que abasten des del càncer de colon fins als tumors renals (136, 137, 138).

Així mateix, concentracions de l'antigen específic de la pròstata i PSA lliure han estat detectades en el plasma de dones amb pancreatitis aguda i especialment en dones amb càncer de pàncrees (139), mentre que no hi ha dades concloents sobre si les hepatopaties poden causar l'augment de la concentració de l'antigen específic de la pròstata. Així, Bosch *et al.* (140) han descrit augments de la

concentració d'aquest marcador tumoral en l'hepatitis aguda de tipus A, mentre que Malavaud *et al.* (141) i Kilic *et al.* (142) assenyalen que les hepatopaties no afecten als valors d'aquesta magnitud.

Tampoc està clara la influència de l'hemodiàlisi en la concentració de l'antigen específic de la pròstata i de PSA lliure. Douville *et al.* (143) indiquen que l'hemodiàlisi no afecta la concentració de l'antigen específic de la pròstata, però sí que augmenta la de PSA lliure. Per la seva banda, Horinaga *et al.* (144) assenyalen que l'hemodiàlisi disminueix la concentració de l'antigen específic de la pròstata, mentre que Tzanakis *et al.* (145) indiquen que l'hemodiàlisi amb membranes de baix flux no elimina l'antigen específic de la pròstata i, per tant, hi hauria un increment de la seva concentració després de l'hemodiàlisi. Les diferències entre els distints tipus de membranes utilitzades en l'hemodiàlisi també han estat avaluades per Djavan *et al.* (146) que conclouen que mentre la concentració de l'antigen específic de la pròstata pot servir en el cribratge del càncer de pròstata en malalts en hemodiàlisi independentment del tipus de membrana emprada, el quocient PSA lliure/PSA només pot ser utilitzat si l'hemodiàlisi es realitza amb membranes de baix flux.

β_2 -Microglobulina

La β_2 -microglobulina és una proteïna de massa molar aproximada de 11800 g/mol que s'elimina majoritàriament pels ronyons. Els processos que impliquen una insuficiència renal condueixen a un augment important de la concentració de β_2 -microglobulina. En pacients amb insuficiència renal i tractats amb hemodiàlisi s'han descrit mitjanes vint vegades per sobre el límit superior de referència,

arribant a ser, en ocasions, trenta vegades per sobre aquest límit (147). En treballadors exposats al cadmi s'han descrit elevacions relacionades amb el grau d'insuficiència renal (148).

En els processos d'activació limfocitària, com les infeccions víriques, també es pot produir un augment de la concentració d'aquest marcador. S'han descrit augments de la concentració de β_2 -microglobulina en infeccions pel virus de la sida (149) i per citomegalovirus (150, 151). Algunes publicacions descriuen l'evolució paral·lela de la concentració de β_2 -microglobulina amb el seguiment del tractament de les infeccions produïdes pel virus de l'hepatitis B (152, 153). Collazos *et al.* (154) proposen la utilització de la concentració de β_2 -microglobulina en el plasma per a l'avaluació del tractament de la tuberculosi, malaltia en què també s'observa l'elevació d'aquesta magnitud. Scangolari *et al.* (155) descriuen augments de la concentració d'aquest marcador tumoral, podent arribar a duplicar els seus valors fisiològics, en pacients amb hepatitis C o esclerosi múltiple tractats amb interferó gamma.

Coriogonadotropina (cadena β)

La coriogonadotropina és una hormona que consta de dues subunitats, l' α i la β . La primera subunitat és comuna amb altres hormones hipofítiques, mentre que la subunitat β és la que li proporciona la seva especificitat funcional.

La cadena β de la coriogonadotropina és sintetitzada en grans quantitats pel teixit trofoblàstic placentari i en quantitats molt menors per l'hipòfisi i altres òrgans com els testicles, el fetge i el colon (156). En absència d'embaràs, les concentracions de cadena β de la coriogonadotropina elevades són sospitoses de malignitat, per la qual cosa és força important

conèixer en quins altres casos es poden trobar valors falsament elevats o, al contrari, falsament disminuïts.

En primer lloc, cal conèixer quina és la magnitud que realment mesurem al nostre laboratori, ja que poden existir diferents espècies moleculars de cadena β de la coriogonadotropina en el plasma, i depenent del tipus de sistema de mesura emprat, els resultats obtinguts poden ser molt diferents (157). Per detectar un tumor és millor fer servir un sistema capaç de mesurar la concentració de tots els fragments possibles per tal d'evitar obtenir valors falsament disminuïts. Quan es troben resultats augmentats i no estan relacionats amb l'embaràs, s'ha de descartar que es tracti d'un fals positiu causat per la presència d'anticossos heteròfils (158, 159).

En les gestants vegetarianes s'han trobat concentracions de la fracció lliure significativament elevades (1,2 múltiples de la mitjana) i amb una associació negativa amb la concentració de cobalamines en el plasma matern (160).

Està descrita la troballa de concentracions de cadena β de la coriogonadotropina persistentment elevades que no es corresponen amb cap malaltia benigna concreta, sense ésser falsos positius per anticossos heteròfils o altres causes relacionades amb l'especificitat metrològica del sistema de mesura. Palmieri *et al.* (161) comuniquen el resultat del seguiment de 14 pacients referits als Hospitals de Charing Cross i Weston Park per l'estudi de concentracions de cadena β de la coriogonadotropina persistentment elevades. De les 14 pacients, a 3 d'elles se'ls va detectar un coriocarcinoma; en una pacient les concentracions varen disminuir fins a valors fisiològics després d'una histerectomia, i en la resta van persistir concentracions augmentades durant molts anys sense cap evidència de tumor.

Entre les causes més freqüents d'augment de la concentració de cadena β de la coriogonadotropina hi ha la insuficiència renal crònica (162). En pacients sotmesos a diàlisi s'han descrit augments d'aquesta magnitud deu vegades per sobre el límit superior de referència (163). Així mateix, Hoermann *et al.* (156) comenten altres causes d'elevacions, no corresponents a l'embaràs, tumors, o falsos positius per anticossos heteròfils, com són la menopausa o la insuficiència ovàrica prematura.

S'han trobat concentracions de cadena β de la coriogonadotropina augmentades en el 24 % de pacients amb lupus eritematós sistèmic, associades a la presència d'anticossos contra antígens ovàrics o endometrials (162). En aquestes pacients, també s'observa un increment de la concentració d'antigen CA 125.

Per últim, s'ha descrit que el consum de marihuana també pot causar l'elevació de la concentració de cadena β de la coriogonadotropina (163).

Cromogranina A

La cromogranina A és una molècula formada per 439 aminoàcids que és secretada per les cèl·lules adrenals, l'hipòfisi, el pàncrees, l'estómac, l'intestí, el pulmó, el cor i la pròstata (164) i per tant no és d'estranyar que les principals elevacions de la concentració de cromogranina A, en absència de càncer, s'observin en malalties relacionades amb aquests òrgans.

Kimura *et al.* (165), Isshiki *et al.* (166), Ranno *et al.* (167), descriuen concentracions de cromogranina A elevades en pacients amb hiperplàsia benigna de pròstata.

En malalties cardíacques es descriuen elevacions de les concentracions de cromogranina A en gairebé la

totalitat dels pacients amb insuficiència cardíaca, amb valors mitjans cinc vegades per sobre del límit superior de referència (168, 169, 170). Per altra banda, s'han observat augments de la concentració d'aquest marcador tumoral en pacients amb síndrome coronària aguda (171, 172).

En relació a malalties que afecten a l'aparell respiratori, Sobol *et al.* (173) reporten concentracions de cromogranina A elevades en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica. Per altra banda, Sørhaug *et al.* (174) descriuen concentracions augmentades en pacients fumadors i amb obstrucció de les vies aèries.

Ziegler *et al.* (175) i Kurnatowska *et al.* (176) reporten que pacients amb insuficiència renal crònica presenten concentracions de cromogranina A elevades, i que aquests valors augmenten una vegada se'ls ha sotmès al procés d'hemodiàlisi. Així mateix, Spadaro *et al.* (168) troben elevacions d'aquesta magnitud en el 92 % dels pacients i amb valors que poden arribar fins a trenta vegades el límit superior de referència.

Tsao *et al.* (177) indiquen augments de la concentració de cromogranina A en pacients amb endometriosis i leiomioma.

Spadaro *et al.* (168) i Massironi *et al.* (178) reporten concentracions de cromogranina A elevades en pacients amb hepatitis crònica i amb cirrosi hepàtica, amb valors que poden arribar a superar més de deu vegades aquest límit.

Al-Shoumer *et al.* (179) reporten concentracions de cromogranina A augmentades en pacients amb hipertiroïdisme. A més conclouen que, per una banda, els pacients no tractats amb fàrmacs

antitiroïdals presenten concentracions majors de cromogranina A i per una altra, que existeixen diferències significatives entre els valors de la magnitud abans i després del tractament farmacològic.

Peracchi *et al.* (180) descriuen que un 62 % dels pacients amb gastritis atròfica autoimmune presenten concentracions de cromogranina A augmentades. També es descriuen augments d'aquesta magnitud en les malalties inflamatòries intestinals, concretament, en la colitis ulcerosa i en la malaltia de Crohn (181).

Giusti *et al.* (182) indiquen que l'administració de dosis baixes d'omeprazol durant un temps curt provoca elevacions de la concentració de cromogranina A, per sobre del límit superior de referència, en homes amb alguna malaltia endocrina o metabòlica.

Enolasa específica neuronal

L'enolasa específica neuronal és un enzim glucolític que catalitza la reacció de 2-fosfo-D-glicerat a fosfoenol piruvat. Es coneixen cinc isoenzims de l'enolasa formats per la combinació de tres subunitats α , β i γ . L'isoenzim amb dues subunitats γ se sintetitza principalment en les neurones centrals i perifèriques i en les cèl·lules neuroendocrines.

La causa més comuna de falsos positius de la concentració d'enolasa específica neuronal és l'hemòlisi de la mostra, degut a l'alt contingut d'aquest enzim en l'eritròcit (183). Les malalties que augmenten la concentració d'enolasa específica neuronal es relacionen amb la insuficiència renal, malaltia en què s'observa un 36 % de falsos positius d'aquesta magnitud, amb concentracions que superen entre dues i tres vegades el límit superior de

referència (6). Muley *et al.* (184) han descrit una concentració d'enolasa específica neuronal fins a tres vegades el límit superior de referència en pacients amb malaltia pulmonar benigna. Igualment, s'han descrit augments de la concentració d'enolasa específica neuronal en el 27 % dels pacients amb tuberculosi (185). Collazos *et al.* (186) descriuen que un 5 % dels pacients amb hepatopaties presenten valors d'aquesta magnitud fins a dues vegades el valor discriminant. Massabki *et al.* (187) descriuen que un terç dels pacients amb esclerosi sistèmica presenta una concentració d'enolasa específica neuronal elevada, arribant a valors fins a cinc vegades el límit superior de referència.

El cervell és un dels òrgans que té un alt contingut d'enolasa específica neuronal, de manera que aquest enzim està present tant en les neurones centrals com en les perifèriques. Vos *et al.* (188) troben en traumatismes craneo-encefàlics, mitjançes de concentracions d'enolasa específica neuronal dues vegades per sobre al límit superior de referència, essent un signe de mal pronòstic valors d'aquesta magnitud per sobre a 21,5 µg/L. Així mateix, en l'ictus es pot observar una concentració d'enolasa específica neuronal fins a deu vegades per sobre del límit superior de referència (189). En pacients amb hipoglucèmia greu induïda per insulina s'ha descrit un cas amb una concentració d'enolasa específica neuronal per sobre de quatre vegades el límit superior de referència (190).

Proteïna de l'oncogen *HER-2/neu*

La proteïna de l'oncogen *HER-2/neu* és la fracció soluble del receptor de membrana *HER-2*, molècula que es troba sobreexpressada en alguns carcinomes mamaris.

La concentració de proteïna de l'oncogen *HER-2/neu* presenta una elevada especificitat diagnòstica. S'ha observat que en individus sans s'allibera en el plasma una petita quantitat d'aquesta oncoproteïna.

Sugano *et al.* (191) han indicat l'existència de falsos positius en malalts amb hepatopaties benignes, incloent les hepatitis i la cirrosi hepàtica. Igualment, Molina *et al.* (192) comuniquen que la concentració d'aquest marcador augmenta en diverses malalties no canceroses que abasten les malalties benignes del pit, l'ulcus pèptic, la insuficiència renal i el lupus. En canvi, aquests autors indiquen que en malalts amb cirrosi hepàtica el percentatge de falsos positius és del 38,5 % i suggereixen que el catabolisme d'aquesta proteïna es produeix al fetge. Per la seva banda, Motoo *et al.* (193) assenyalen un augment de la concentració d'aquest marcador tumoral del 63 % a les cirrosis hepàtiques, del 43 % a les hepatitis agudes i cròniques i del 30 % a les colelitiasis. Els autors, a més, relacionen l'augment de la concentració de proteïna de l'oncogen *HER-2/neu* amb altres procediments per a l'estudi de la reserva hepàtica, com la prova de la retenció de verd d'indocianina i la prova d'hepaplantina.

Pro-pèptid alliberador de gastrina

El pèptid alliberador de gastrina és un pèptid de 27 aminoàcids amb homologia a la bombesina aïllada a l'estomac porcí, on la seva acció pareix ser important en la disseminació metastàsica. El principal problema que presenta aquest pèptid és la seva inestabilitat en el plasma i per aquest motiu es fa servir el seu precursor, pro-pèptid alliberador de gastrina per mesurar la seva concentració.

La insuficiència renal és la causa més freqüent de falsos positius en el cas del pro-pèptid alliberador de

progastrina, de manera que s'han observat valors de fins a tres vegades el límit superior de referència (196). S'ha observat que el 93 % dels malalts amb hemodiàlisi presenten una concentració de pro-pèptid alliberador de progastrina per sobre del límit superior de referència (89). Molina *et al.* (196) han descrit concentracions de pro-pèptid alliberador de progastrina dues vegades el límit superior de referència en malalties pulmonars no infeccioses i de fins a 96 µg/L en malalties del tracte digestiu. Valors entre una i dues vegades el límit superior de referència, han estat descrits en pacients amb hepatitis aguda. En qualsevol cas, els augments més importants descrits per aquesta magnitud biològica no superen tres vegades el límit superior de referència.

Proteïna S-100

La proteïna S-100 és una proteïna dimèrica de baixa massa molar (10500 g/mol) que pertany a la família de les proteïnes fixadores de calci. Aquestes proteïnes són sintetitzades principalment per les cèl·lules astroglials i els melanòcits.

Les principals vies d'eliminació de la proteïna S-100 són la renal i l'hepàtica i, en conseqüència, són les malalties que afecten aquestes vies les causes fonamentals de falsos positius de la concentració d'aquest marcador tumoral. Així, s'han descrit elevacions de la concentració de proteïna S-100 en el 46 % dels pacients amb insuficiència renal arribant, en alguns casos, a valors vint vegades per sobre el límit superior de referència. D'altra banda, s'ha observat que el 63 % dels pacients amb cirrosi hepàtica presenten una concentració de proteïna S-100 augmentada, encara que la majoria de pacients presentaven valors inferiors a dues vegades i mitja

aquest límit i que el valor més elevat no el superava en tres vegades i mitja (194).

Uden *et al.* (195) descriuen augments moderats en pacients amb malalties infeccioses, tant amb afectació cerebral com sense, encara que troben valors més alts i un major percentatge de falsos positius en els malalts que presenten afectació cerebral. També s'han descrit augments de la concentració de proteïna S-100 en pacients amb lesions cerebrals amb necrosi degudes a processos traumàtics (196) o ictus, tant isquèmic com hemorràgic (197). Finalment, en els malalts amb lupus eritematós sistèmic amb afectació neuropsiquiàtrica s'han trobat elevacions de la concentració de proteïna S-100 entre dues i tres vegades el límit superior de referència (198).

Tiroglobulina

La tiroglobulina és una proteïna de massa molar elevada (660000 g/mol) que se sintetitza a les cèl·lules foliculars del tiroides.

Les concentracions de tiroglobulina són força elevades en la sang de cordó i en el plasma dels nadons, disminuint progressivament fins arribar a l'edat adulta (199). S'observen augments de la concentració de tiroglobulina per sobre del límit superior de referència en el tercer trimestre de l'embaràs i en diverses situacions patològiques, com la malaltia de Graves, la tiroïditis subaguda, l'adenoma tòxic i les infiltracions del tiroides per d'altres tumors malignes (200, 201, 202).

Per a la correcta interpretació dels valors mesurats d'aquesta magnitud s'ha de tenir en compte que la presència d'autoanticossos contra la tiroglobulina pot interferir en la mesura de la concentració de

tiroglobulina en el plasma en alguns sistemes de mesura (segons que el principi de mesura sigui una immunoanàlisi competitiva (203) o bé una immunoanàlisi no competitiva (204, 205). Per tant, la mesura de la concentració d'autoanticossos contra la tiroglobulina en el plasma s'ha de realitzar conjuntament amb la de la concentració de tiroglobulina durant el període de seguiment dels pacients amb càncer de tiroides (206).

Conclusions

Aquest document ha revisat la bibliografia disponible sobre les causes que cursen amb un augment de la concentració d'un marcador tumoral en absència de càncer. El seu coneixement permet una correcta interpretació dels resultats de la concentració dels marcadors tumorals, amb els conseqüents avantatges en el tractament dels malalts oncològics. La principal limitació d'aquesta revisió ha estat la disparitat de resultats entre els diferents treballs a causa de les deficiències en l'estandardització dels sistemes de mesura utilitzats per mesurar la concentració dels marcadors tumorals. Aquesta diversitat de resultats obtinguts es reflecteix, en primer lloc, en els diferents límits superiors de referència proposats pels distints autors en relació a la metodologia utilitzada en el seu estudi. Més encara quan tampoc és uniforme la manera en què els diferents autors seleccionen la població de referència per definir el valor discriminant per cada magnitud estudiada. Malgrat tot, hem observat una coincidència en les conclusions reportades en els successius estudis —un total de 210— revisats en aquest document.

Com s'ha descrit, hi ha moltes causes que poden augmentar la concentració dels marcadors tumorals. En ocasions la quantia de l'increment és tan gran que impedeix diferenciar entre malaltia benigna i càncer

avançat, com succeeix amb la concentració de l'antigen CA 19.9 que presenta valors semblants en malalts amb icterícia i en malalts amb càncer de pàncrees. En la taula 1 es detallen les principals causes d'elevació de la concentració dels marcadors tumorals en absència de càncer (falsos positius) i s'indica la quantia del seu increment, basat en una escala ordinal.

En alguns casos hi ha diferents procediments mèdics que permeten identificar aquests falsos positius. Així, per exemple, un vessament pleural pot ser diagnosticat mitjançant una radiografia de tòrax. D'altra banda, hi ha un grup de magnituds biològiques que es poden mesurar al laboratori clínic i que aporten informació sobre si el pacient pot tenir alguna d'aquestes malalties, com per exemple la mesura de la concentració de creatinina per detectar la disfunció renal. Igualment, s'ha de conèixer i tenir present algunes característiques dels sistemes emprats per a la mesura la concentració dels marcadors tumorals perquè ens poden permetre identificar algunes causes de falsos positius i actuar en conseqüència. Finalment, el coneixement de les distintes malalties que afecten a cada individu pot ajudar a interpretar adequadament el valor de la concentració d'un marcador tumoral en el context específic de cada pacient.

Aquests principis són els que fonamenten les següents recomanacions encaminades a millorar la interpretació dels resultats de la concentració dels marcadors tumorals per tal d'evitar un error diagnòstic derivat d'un fals positiu:

1. Conèixer l'especificitat del sistema de mesura que s'utilitza. Així, per exemple, és imprescindible conèixer la possible existència de reactivitat creuada dels

anticossos dels reactius amb molècules similars, com ara, els isoenzims α , α , α,γ , i γ,γ de la fosfopiruvat-hidratasa (EC 4.2.1.11) (“enolasa”).

2. Evitar alteracions de l'estat de la mostra que puguin donar interferències en la mesura de les magnituds biològiques, com l'hemòlisi, que pot augmentar el valor mesurat de la concentració d'enolasa neuronal específica.
3. Conèixer si el sistema de mesura presenta interferències per anticossos heteròfils i actuar en conseqüència. Per tal detectar la presència d'aquests anticossos es poden seguir les següents estratègies:
 - I. Repetir la mesura amb un altre sistema, que utilitzi anticossos d'un altre animal. (Per exemple, si el nostre mètode utilitza anticossos de ratolí caldria repetir la mesura amb un sistema que utilitzi anticossos de conill).
 - II. Realitzar una prova de bloqueig dels anticossos heteròfils (207, 208).
 - III. Realitzar diferents dilucions de la mostra i comprovar que els valors mesurats de les dilucions siguin proporcionals.
 - IV. Realitzar una mesura de la concentració del marcador tumoral en l'orina, si és que la molècula s'elimina per aquesta via (per exemple, la coriogonadotropina), per comparar el valor mesurat amb el resultat en el plasma.
4. Evitar alteracions de l'estat de la mostra que puguin donar interferències. Identificar els falsos positius causats per dèficits en l'eliminació o metabolització dels marcadors tumorals mitjançant la utilització de diverses magnituds biològiques que permetin valorar la funció renal i hepàtica.
5. Identificar mitjançant magnituds biològiques aquelles malalties benignes que poden causar, en absència de càncer, l'elevació de la concentració d'un marcador tumoral. Cal incloure aquelles que de forma indirecta permeten un estudi en cascada que permeti establir-ne el diagnòstic. Per exemple, valorar un dèficit de cobalamines utilitzant com a criteri de sospita un valor elevat del volum entític dels eritròcits en la sang (“volum corpuscular mitjà”). En el cas d'un pacient amb anèmia i un volum entític dels eritròcits elevat cal mesurar la concentració de cobalamines per verificar el dèficit de vitamina B-12.
6. Dissenyar peticions en què els clínics puguin informar de les malalties que poden incrementar, en absència de càncer, la concentració dels marcadors tumorals.
7. Identificar els falsos positius observant l'evolució de la concentració del marcador tumoral en el termini de 3-4 setmanes en dues mesures consecutives. En cas que no hi hagi un increment, o aquest sigui inferior al que estableixen per cada marcador les guies

de les societats científiques (209), l'elevació pot ser atribuïda a un fals positiu.

És evident que aquestes recomanacions poden ajudar a millorar la interpretació dels resultats obtinguts per a la concentració dels diferents marcadors tumorals en el context particular de cada malalt. El seu seguiment, tanmateix, no és fructífer, i ni tan sols viable, sense el treball en col·laboració entre professionals del laboratori i els clínics implicats en el diagnòstic, pronòstic i seguiment dels malalts oncològics.

Taula 1. Principals causes d'elevacions de la concentració de diversos marcadors tumorals en absència de neoplàsia.

	AFP	β -hCG	β_2 M	CA 15-3	CA 19-9	CA 125	CA 72-4	CEA	CgA	CYFRA	HER-2	NSE	Pro-GRP	S-100	SCC	Tg
Malalties hepatobiliars	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	ND
Malalties nefrourològiques	ND	+++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+	++	++	++	ND
Pneumonitis Fibrosi pulmonar	ND	ND	ND	+++	++	++	+	++	+	++	ND	+	+	ND	ND	ND
Vessaments	ND	ND	ND	ND	ND	+++	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	++	ND
Pneumonia EPOC Tuberculosis	+	ND	ND	ND	++	++	ND	+	+	+	ND	+	+	ND	+	ND
Pancreatitis	ND	ND	ND	ND	+++	ND	+	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Malalties gastrointestinals	ND	ND	ND	+	+++	+	+	+	++	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND
Hipotiroidisme	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Hipertiroidisme	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Dèficit de Vit B ₁₂	ND	+*	ND	+++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Endometriosi Malalties ginecològiques	ND	ND	ND	+	+++	++	+	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND
Embaràs	+++	+++	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	++
Malalties autoimmunes	+	++	+	+	+	++	ND	+	+	ND	ND	+	ND	+	+	+++
Hemòlisi	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+++	ND	ND	ND	ND
Prostatitis Hiperplàsia benigna de pròstata	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Malalties infeccioses	ND	ND	++	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Malalties cardiovasculars	ND	ND	ND	ND	ND	+++	ND	ND	+++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Malalties dermatològiques	ND	ND	+	+	ND	+	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	+	+++	ND
Lesions cerebrals	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	++	ND	ND

AFP = α -Fetoproteïna. β -hCG = coriògonadotropina (cadena β). β_2 M = β_2 -Microglobulina. CA 15-3 = Antigen CA 15-3. CA 19-9 = Antigen CA 19-9. CA 125 = Antigen CA 125. CA 72-4 = Antigen CA 72-4. CEA = Antigen carcinoembriògenic. CgA = Cromogranina A. CYFRA = Antigen CYFRA 21-1. HER-2 = Proteïna de l'oncogen HER-2/neu. NSE = Enolasa específica neuronal. Pro-GRP = Pèptid alliberador de progastrina. S-100 = Proteïna S-100. SCC = Antigen del carcinoma de cèl·lula escamosa. Tg = Tiroglobulina. ND = No descrit. + = elevacions de la concentració del marcador tumoral fins a 3 vegades el límit superior de referència, ++ = elevacions de la concentració del marcador tumoral entre 4 i 10 vegades el límit superior de referència. +++ = elevacions de la concentració del marcador tumoral més de 10 vegades el límit superior de referència. * Descrit només per la fracció β -hCG lliure.

Bibliografia

1. Ballesta AM, Molina R. Tumor markers: definition and classification. A: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, dir. Up dating on tumors markers in tissues and in biological fluids. Turí:Edizioni Minerva Medica; 1993.
2. Filella Pla X. Els marcadors tumorals: què són i per a què serveixen. *In vitro veritas* 2007;8 <<http://www.acclc.cat>> (accés: 2010-4-9).
3. Sturgeon C. Practice guideliness for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002; 48:1151-9.
4. Secció oncològica de l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic. Guies de pràctica clínica: recomanacions respecte a la utilització dels marcadors tumorals. *In vitro veritas* 2007;8:<<http://www.acclc.cat>> (accés: 2010-4-9).
5. Murohisa T, Sugaya H, Tetsuka I, Suzuki T, Harada T. A case of common bile duct stone with cholangitis presenting an extraordinarily high serum CA19-9 value. *Intern Med.* 1992; 31: 516-20.
6. Filella X, Cases A, Molina R, Jo J, Bedini JL, Revert L, *et al.* Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1990;5:85-88.
7. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Apostolopoulos D, Arvanitopoulou E, Giannakoulas N, Vassilakos P, *et al.* Increased serum CA-15.3 levels in patients with megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency. *Oncology* 2004;67:359-67.
8. Bredow MT, Goldie DJ. Rapid falls in maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Clin Pathol* 1985;38:473-4.
9. Mizejewski GJ, Bellisario R, Beblowski DW, Carter TP. Commercial radioimmunoassay kit for measurement of alpha-fetoprotein adapted for use with dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 1982;28:1207-10.
10. Schneider DT, Calaminus G. Diagnòstic value of Alpha1-Fetoprotein and Beta-Human Chorionic Gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatric Hematology and Oncology* 2001;18:11-26.
11. Trapé J, Botargues JM, Porta F, Ricós C, Badal JM, Salinas R, *et al.* Reference change value for alphafetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease. *Clin Chem* 2003;49:1209-11.
12. Schiødt FV, Ostapowicz G, Murray N, Satyanarana R, Zaman A, Munoz S, *et al.* Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl* 2006;12:1776-81.
13. Eleftheriou N, Heathcote J, Thomas HC, Sherlock S. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with acute and chronic liver disease. Relation to hepatocellular regeneration and development of primary liver cell carcinoma. *J Clin Pathol* 1977;30:704-8.
14. Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, Ruelas-Villavicencio A, Flores-Estrada D, Hernández-Pedro N. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer* 2007;7:28.
15. Katz VL, Cefalo RC, McCune BK, Moos MK. Elevated second trimester maternal serum alpha-fetoprotein and cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1986;68:580-1.
16. Andres JM, Lilly JR, Altman RP, Walker WA, Alpert E. Alpha1-fetoprotein in neonatal hepatobiliary disease. *J Pediatr* 1977;91:217-21.
17. Grem JL, Trump DL. Reversible increase in serum alpha-fetoprotein content associated with hepatic dysfunction during chemotherapy for seminoma. *J Clin Oncol* 1986;4:41-5.
18. Germà JR, Llanos M, Tabernero JM, Mora J. False elevations of alpha fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors. *Cancer* 1993;78:2491-4.
19. Phaneuf D, Lambert M, Laframboise R, Mitchell G, Lettre F, Tanguay RM. Type 1 hereditary tyrosinemia. Evidence for molecular heterogeneity and identification of a causal mutation in a French Canadian patient. *J Clin Invest* 1992;90:1185-92.
20. Blesa JR, Giner-Duran R, Vidal J, Lacalle ML, *et al.* Report of hereditary persistence of alpha-fetoprotein in a Spanish family:molecular basis and clinical concerns. *J Hepatol* 2003;38:541-4.
21. Alj Y, Georgiakaki M, Savouret JF, *et al.* Hereditary persistence of alpha-fetoprotein is due to both proximal and distal hepatocyte nuclear factor-1 site mutations. *Gastroenterology*, 2004;127:687;autor reply 688.
22. Huang KY, Shyur SD, Wang CY, Shen EY, Liang DC. Ataxia telangiectasia: report of two cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:71-5.
23. Dursun P, Ersoz S, Gultekin M, *et al.* Disseminated peritoneal tuberculosis mimicking advanced stage indodermal sinus tumor: a case report. *J Gynecol Cancer* 2006; Supl. 1:303-7.
24. Petri M, Ho AC, PatelJ, Demers D, Joseph JM, Goldman D. Elevation of maternal alpha-fetoprotein in systemic lupus erythematosus a controlled study. *J Rheumatol* 1995;22:1365-8.

25. Trapé J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. *Tumour Biol* 2004;25:276-81.
26. Molina R, Filella X, Bruix J, Mengual PJ, Bosch X, Calvet X, *et al.* Cancer Antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver disease. *Clin Chem* 1991;37:1379-83.
27. Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Oyake N, Murakami Y. Transient elevation of serum tumor markers in a patient with hypothyroidism. *Am J Med Sci* 2007;333:387-9.
28. Nagata H, Takahashi K, Yamane Y, Yoshino K, Shibukawa T, Kitao M. Abnormally high values of CA 125 and CA 19-9 in women with benign tumors. *Gynecol obstet Invest* 1989;28:165-8.
29. Renaud MC, Plante M, Roy M. Ovarian thecoma associated with a large quantity of ascites and elevated serum CA 125 and CA 15-3. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:963-5.
30. Schlageter MH, Larghero J, Cassinat B, Toubert ME, Borschneck C, Rain JD. Serum carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, cancer antigen 15-3, squamous cell carcinoma, and tumor-associated trypsin inhibitor concentrations during healthy pregnancy. *Clin Chem* 1998;44:1995-8.
31. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, van Kamp GJ, Schoemaker. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *J Hum Reprod* 1999;14:566-70.
32. Marechal F, Berthiot G, Deltour G. Serum levels of CA 50, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, Enolase and carcino-embryonic antigen in non neoplastic diseases of the lung. *Anticancer Res* 1988;8:677-80.
33. Ozsahin SL, Turgut B, Nur N, Dogan OT, Erselcan T, Berk S. Validity of the CA125 level in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:68-9.
34. Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, Bignotti T, Fiorina C, Vizzardì E, *et al.* Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:57-61.
35. Klug TL, Green PJ, Zurawski VR, Davis HM. Confirmation of a false-positive result in CA 125 immunoradiometric assay caused by human anti-idiotypic immunoglobulin. *Clin Chem* 1998;34:1071-6.
36. Briasoulis E, Andreopoulou E, Tolis CF, Bairaktari E, Katsaraki A, Dimopoulos MA, *et al.* G-CSF induces elevation of circulating CA 15-3 in breast carcinoma patients treated in an adjuvant setting. *Cancer* 2001;91:909-17.
37. Szekanecz E, Szucs G, Szekanecz Z, Tarr T, Antal-Szalmás P, Szamosi S, *et al.* Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J Autoimmun* 2008;31:372-6.
38. Cherchi PL, Capobianco G, Ambrosini G, Fadda GM, Piga MD, Ruiu G, *et al.* Intracystic evaluation of tumor markers in benign and malignant ovarian pathology. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:163-5.
39. Wong RC, Klingberg S, Wilson R. CA15-3 and cancer associated serum antigen assays are alternatives to the KL-6 assay for measuring serum MUC-1 levels in patients with interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002;29:2021-2.
40. Okada M, Suzuki K, Nakanishi T, Nakashima M. Serum levels of KL-6 are positively correlated with those of CA15-3 in patients with interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *Respirology* 2006;11:509-10.
41. Hara R, Itami J, Komiyama T, Katoh D, Kondo T. Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. *Chest* 2004;125:340-4.
42. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, *et al.* Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1279-82.
43. Collazos J, Genollá J, Ruibal A. CA 15.3 in nonmalignant liver diseases. *Int J Biol Markers* 1991;6:188-92.
44. Collazos J, Genolla J, Ruibal A. Breast cancer-associated antigen CA 15.3 in liver cirrhosis. *Acta Oncol* 1992;31:741-4.
45. Xiaofang Y, Yue Z, Xialian X, Zhibin Y. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:661-7.
46. Molina R, Gion M, Gressner A, Troalen F, Auge JM, Holdenrieder S, *et al.* Alternative antibody for the detection of CA15-3 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access BR Monitor

- assay on the UniCel Dxl 800 Immunoassay System. Clin Chem Lab Med 2008;46:612-22.
47. Del Villano BC, Brennan S, Brock P *et al.* Radioimmunoassay for a monoclonal-defined tumor marker, CA 19.9. Clin Chem 1983;29:549-52.
 48. Duraker N, Hot S, Polat Y, Höbek A, Gençler N, Urhan N. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. J Surg Oncol 2007;95:142-7.
 49. Peterli R, Meyer-Wyss B, Herzog U, Tondelli P. CA19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice. Schweiz Med Wochenschr 1999;129:77-9.
 50. Sakamoto K, Haga Y, Yoshimura R *et al.* Comparative effectiveness of the tumor diagnostics, CA 19.9, CA 125 and carcinoembryonic antigen in patients with diseases of digestive tract. Gut 1987;28:323-9.
 51. Filella X, Molina R, Mengual PJ *et al.* Evaluación comparativa de CA 50 y CA 19.9 en patología hepática. Rev Diag Biol 1988;37:290-3.
 52. Klapdor U, Klapdor R, Helferich G *et al.* CA 19.9 and CA 125 in the course of acute and chronic nonmalignant disease of the gastrointestinal tract. A: Greten H, Klapdor R (dir). New tumour associated antigens. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1985:60-68.
 53. Barone D, Onetto M, Conio M *et al.* CA 19.9 assay in patients with extrahepatic cholestatic jaundice. Int J Biol Markers 1988;3:95-100.
 54. Akdoğan M, Şaşmaz N, Kayhan B, Biyikoğlu I, Dişibeyaz S, Sahin B. Extraordinarily elevated CA19-9 in benign conditions: a case report and review of the literature. Tumori 2001;87:337-9.
 55. Albert MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA 19-9 in acute cholangitis. Dig Dis Sci 1988;33:1223-5.
 56. Piantino P, Fusaro A, Randone A, Cerchier A, Daziano E. Increased levels of Ca 19-9, Ca 50 and Ca 125 in patients with benign diseases of the biliary tract and the pancreas. J Nucl Med Allied Sci 1990;34(4 Supl):97-102.
 57. Heptner G, Domschke S, Scheider MU, Domschke W. The significance of serum levels of CA 19.9 in the differential diagnosis of colorectal and pancreatic carcinomas. A: Greten H, Klapdor R (dir). New tumour associated antigens. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1985:25-9.
 58. Petit JM, Vaillant G, Olsson NO, *et al.* Elevated serum CA19.9 levels in poorly controlled diabetic patients. Relationship with Lewis blood group. Gastroenterol Clin Biol 1994;18:17-20.
 59. Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris AM *et al.* Tumor markers in bronchogenic carcinoma. Cancer 1987;60:42-50.
 60. Vendimian M, Lafitte JJ, Wattré P. Le CA 19.9 dans les cancers primitifs des bronches. Comparaison avec l'antigène carcino-embryonnaire. Biomedicine % Pharmacotherapy 1987;41:191-5.
 61. Takayama S, Kataoka N, Usui Y, Inase N, Natori Y, Nakayama M, Miura H, Kimura Y. CA 19-9 in patients with benign pulmonary diseases. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1990;28:1326-31.
 62. Kodama T, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases. J Clin Lab Anal 2007;21:103-6.
 63. Sumi Y, Ohno K, Yamasaki Y, Hatanaka N, Yamamoto S, Kuwata K. Mediastinal bronchogenic cyst associated with high serum level of CA 19-9—A surgical case report. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 1998;46:110-4.
 64. Yigitbasi R, Karabicak I, Aydogan F, Erturk S, Bican O, Aydin O, *et al.* Benign splenic epithelial cyst accompanied by elevated Ca 19-9 level: a case report. Mt Sinai J Med 2006;73:871-3.
 65. Yuksel BC, Ozel H, Akin T, Avsar FM, Hengirmen S. Primary hydatid cyst of the breast with elevated CA 19-9 level. Am J Trop Med Hyg 2005;73:368-70.
 66. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19.9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. Fertil Steril 2002;78:733-9.
 67. Moulinier L, Beljio K, *et al.* Increase of CA 19-9 in dysimmune inflammatory rheumatism. A propos of 6 cases. Rev Rhum Ed Fr 1994;61:599-606.
 68. Cantagrel 24. Howaizi M, Abboura M, Krespine C *et al.* A new cause for CA 19.9 elevation: heavy tea consumption. Gut 2003;52:913-4.
 69. Stieber P, Molina R, Gion M, Gressner A, Troalen F, Holdenrieder S, *et al.* Iternative antibody for the detection of CA19-9 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access GI Monitor assay on the UniCel Dxl 800 Immunoassay System. Clin Chem Lab Med 2008;46:600-11.
 70. Filella X, Molina R, Jo J, Bedini JL, Joseph J, Ballesta AM. Tumor associated glycoprotein (TAG-72) levels

- in patients with non-malignant and malignant disease. *Bull Cancer* 1992;79:271-7.
71. Filella X, Friese S, Roth HJ, Nussbaum S, Wehnl B. Technical performance of the Elecsys CA 72-4 test—development and field study. *Anticancer Res* 2000;20:5229-32.
 72. Halm U, Rohde N, Klapdor R, Reith HB, Thiede A, Eitzrodt G, *et al.* Improved sensitivity of fuzzy logic based tumor marker profiles for diagnosis of pancreatic carcinoma versus benign pancreatic disease. *Anticancer Res* 2000; 20(6D):4957-60.
 73. Balaban YH, Simsek H, Yilmaz R, Sarer-Yurekli BP, Shorbagi A, Tatar G. Tumor markers in familial Mediterranean fever and their correlation with the frequency of attacks. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(4 Supl 50):114-6.
 74. Rule AH, Goleski-Reilly C, Sachar DB, Vandevorde J, Janowitz HD. Circulating carcinoembryonic antigen (CEA): relationship to clinical status of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1973;14:880-4.
 75. Weber TH, Kerttula Y. Carcinoembryonic antigen (CEA) in blood in cases of pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1986;18:547-50.
 76. Bédos JP, Hignette C, Lucet JC, Kilani B, Casalino E, Wolff M, *et al.* Serum carcinoembryonic antigen: a prognostic marker in HIV-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1992;24:309-15.
 77. Sekiya M, Chiba A, Ienaga H, Ueki J, Hasunuma K, Takahashi H, *et al.* Intralobar pulmonary sequestration presenting increased serum CEA, CA 19-9, and CA 125, and associated with asymptomatic pulmonary aspergillosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999;37:433-7.
 78. Sekiya K, Sakai T, Homma S, Tojima H. Pulmonary tuberculosis accompanied by a transient increase in serum carcinoembryonic antigen level with tuberculous empyema drainage. *Intern Med* 2007;46:1795-8.
 79. Marechal F, Berthiot G, Deltour G. Serum levels of CA-50, CA-19.9, CA-125, CA-15.3, enolase and carcino-embryonic antigen in non neoplastic diseases of the lung. *Anticancer Res* 1988;8:677-80.
 80. George PK, Loewenstein MS, O'Brien MJ, Bronstein B, Koff RS, Zamcheck N. Circulating CEA levels in patients with fulminant hepatitis. *Dig Dis Sci* 1982;27:139-42.
 81. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoie KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, *et al.* Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996;171:147-52; discussion 152-3.
 82. Collazos J, Genollà J, Ruibal A. Evaluation of the behavior of carcinoembryonic antigen in cirrhotic patients. *Int J Biol Markers* 1992;7:244-8.
 83. Roman LD, Muderspach LI, Burnett AF, Morrow CP. Carcinoembryonic antigen in women with isolated pelvic masses. Clinical utility? *J Reprod Med* 1998;43:403-7.
 84. Amino N, Kuro R, Yabu Y, Takai SI, Kawashima M, Morimoto S, *et al.* Elevated levels of circulating carcinoembryonic antigen in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:457-62.
 85. Shapiro M, Scapa E. Elevated carcinoembryonic antigen (CEA) levels in a patient with no malignancy. *Hepatogastroenterology* 2000;47:163-4.
 86. Nakayama M, Satoh H, Ishikawa H, Fujiwara M, Kamma H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Cytokeratin 19 fragment in patients with nonmalignant respiratory diseases. *Chest* 2003;123:2001-6.
 87. Fujita J, Ohtsuki Y, Bandoh S, Takashima H, Ueda Y, Wu F, Tojo Y, Kubo A, Ishida T. Elevation of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) in serum of patients with radiation pneumonitis: possible marker of epithelial cell damage. *Respir Med* 2004;98:294-300.
 88. Tramonti G, Ferdeghini M, Donadio C, Norpoth M, Annichiarico C, Bianchi R, Bianchi C. Renal function and serum concentration of five tumor markers (TATI, SCC, CIFRA 21-1, TPA, and TPS) in patients without evidence of neoplasia. *Cancer Detect. Prev.* 2000;24:86-90.
 89. Nakahama H, Tanaka Y, Fujita Y, Fujii M, Sugita M. CYFRA 21-1 and ProGRP, tumor markers of lung cancer, are elevated in chronic renal failure patients. *Respirology* 1998;3:207-10.
 90. Kashiwabara K, Kishi K, Nakamura H, Yagyu H, Kobayashi K, Watanabe O, *et al.* Mechanism of increased serum cytokeratin 19 fragment levels in patients with diabetic nephropathy as a model of chronic renal failure. *Intern. Med* 1998 ;37:917-21.
 91. Romero S, Fernández C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martín C, *et al.* CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17-23.

92. Molina R, Agusti C, Filella X, Jo J, Joseph J, Giménez N, *et al.* Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in malignant and nonmalignant diseases. *Tumour Biol* 1994;15:318-25.
93. Molina R, Filella X, Torres MD, Ballesta AM, Mengual P, Cases A, *et al.* SCC antigen measured in malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 1990;36:251-4.
94. Kashiwabara K, Nakamura H, Yagyu H, Kishi K, Matsuoka T, Esaki T. Changes in squamous cell carcinoma-related antigen levels before and after hemodialysis in relation to the model of dialyzer employed. *Intern Med* 2000;39:291-5.
95. Xiaofang Y, Yue Z, Xialian X, Zhibin Y. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:661-7.
96. Tramonti G, Ferdeghini M, Donadio C, Norpoth M, Annichiarico C, Bianchi R, Bianchi C. Renal function and serum concentration of five tumor markers (TATI, SCC, CYFRA 21-1, TPA, and TPS) in patients without evidence of neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2000;24:86-90.
97. Collazos J, Rodriguez J. Squamous cell carcinoma antigen in patients with cirrhosis. *Clin Chem* 1993;39:548.
98. Gris JM, Xercavins J, Trillo L, Encabo G. Estudio del antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC) en las enfermedades benignas. *Med Clin* 1996;06:205-8.
99. Giannelli G, Marinosci F, Trerotoli P, Volpe A, Quaranta M, Dentico P, *et al.* SCCA antigen combined with alpha-fetoprotein as serologic markers of HCC. *Int J Cancer* 2005;117:506-9.
100. Biasiolo A, Chemello L, Quarta S, Cavalletto L, Bortolotti F, Caberlotto C, *et al.* Monitoring SCCA-IgM complexes in serum predicts liver disease progression in patients with chronic hepatitis. *J Viral Hepat* 2008;15:246-9.
101. Turato C, Ruvoletto MG, Biasiolo A, Quarta S, Tono N, Bernardinello E, *et al.* Squamous cell carcinoma antigen-1 (SERPINB3) polymorphism in chronic liver disease. *Dig Liver Dis* 2009;41:212-6.
102. Savary L. Squamous cell carcinoma antigen: levels in various groups. Tumor markers in the management of squamous cell carcinoma of the neck and the lung. Amsterdam: Excerpta Medica 1987;11-19.
103. Ballesta AM. Squamous cell carcinoma antigen: levels in various groups. Tumor markers in the management of squamous cell carcinoma of the head, neck and lung. Amsterdam: Excerpta Medica 1987;11-19.
104. Upham J, Campbell B. Utility of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) as a tumor marker in pulmonary malignancy. *Respir Med* 1992;86:201-203.
105. Suzuki K, Suzuki T, Akiyama J, Takashima Y, Yamada T, Kawashima M, *et al.* Serum and pleural SCC antigen levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1993;68:551-7.
106. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vilà S, *et al.* Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer* 1999;86:488-95.
107. Kato H, Torigoe T. Human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40:1621-8.
108. Torre GC. Squamous cell carcinoma antigen: levels in various groups. Tumor markers in the management of squamous cell carcinoma of the cervix and vagina. Amsterdam: Excerpta Medica 1987;7-15.
109. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA. 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* 1994;51:430-4.
110. Maruo T, Shibata K, Kimura A, Hoshina M, Mochizuki M. Tumor-associated antigen TA-4 in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1985;56:302-8.
111. Senekjian EK, Young JM, Weiser PA, Spencer CE, Magic SE, Herbst AL. An evaluation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:433-9.
112. Campbell B, De'Ambrosis B. Squamous cell carcinoma antigen in patients with cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:639-42.
113. Tsukahara T, Otoyama K, Horiuchi Y. Significance of elevated serum squamous cell carcinoma (SCC)-related antigen and lactate dehydrogenase (LDH) levels in senile erythroderma following eczema. *J Dermatol* 1993;20:346-50.
114. El-Rachkidy RG, Young HS, Griffiths CE, Camp RD. Humoral autoimmune responses to the squamous cell carcinoma antigen protein family in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008;128:2219-24.

115. Yamane Y, Moriyama K, Yasuda C, Miyata S, Aihara M, Ikezawa Z, Miyazaki K. New horny layer marker proteins for evaluating skin condition in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:89-101.
116. Neal DE, *et al.* Prostate specific antigen and prostatitis I: Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate* 1992;20:105-111.
117. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum Prostate-Specific Antigen concentration. *Urologic Clinics North Am* 1997;24:283-91.
118. Ambruster DA. Prostate-specific antigen: Biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem* 1993;39:181-95.
119. Filella X, Molina R, Jo J, Umbert B, Bedini JL, Ballesta AM. Clinical usefulness of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in patients with prostatic cancer. *Tumor Biology* 1990;11:289-94.
120. Filella X, Molina R, Ballesta AM, MJ Gil, C Allepuz, LA Rioja, *et al.* Value of PSA (Prostate-specific antigen) in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms. Results of a multicentre study. *Eur J Cancer* 1996;32A:1125-8.
121. Alcover J, Filella X, Barranco MA, Molina R, Ballesta AM, Carretero P. False positive values of PAP and PSA in complicated and non-complicated benign prostatic hypertrophy. *Arch It Urol* 1993;65:491-4.
122. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigens levels. *Urol Clin North America* 1997;24:293-7.
123. Yuan, *et al.* Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147:810-4.
124. Collins GN, Martin PJ, Wynn-Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH: The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol* 1997;157:1744-7.
125. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ: Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997;50:239-43.
126. Lilja H, Semjonow A, Sibley P, Babaian R, Dowell B, Rittenhouse H, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Prostate Cancer <http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/0615B57461E9-4F31B331430944E7C73F/0/chp3b_prostate.pdf>
127. Yu H, Diamandis EP, Zarghami N, *et al.* Induction of prostate specific antigen production by steroids and tamoxifen in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:291-300.
128. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:301-10.
129. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJA. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in females and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994;27:75-9.
130. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995;41:54-8.
131. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem* 1995;41:204-10.
132. Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 1995;153:1004-8.
133. Yu H, Giai M, Diamandis EP. Prostate specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:2104-10.
134. Filella X, Molina R, Alcover J, *et al.* Prostate specific antigen in non-serum samples from women. *Int J Biol Markers* 1995;10:238-9.
135. Filella X, Molina R, Alcover J, *et al.* Prostate-specific antigen detection ultrasensitive assay in samples from women. *Prostate* 1996;29:311-6.
136. Levesque M, Yu H, D'Costa M, *et al.* Prostate-specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995;9:123-8.
137. Pummer K, Wirnsberger G, Pürstner P, *et al.* False positive prostate specific antigen values in the sera of women with renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;148:21-3.
138. Djavan B, Keffer JH, Molberg K, *et al.* False-positive serum prostate-specific antigen values in a patient with non-Hodgkin lymphoma of the kidney. *Urology* 1995;45, 875-8.

139. Pezzilli R, Bertaccini A, Billi P, Zanarini L, Miglio F, Martorana G. Serum prostate-specific antigen in pancreatic disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:580-3.
140. Bosch X, Bernadich O. Increased serum prostate-specific antigen in a man and a woman with hepatitis A. *N Engl J Med* 1997;337:1849-50.
141. Malavaud B, Miédougé M, Payen JL, Izopet J, Rischmann P, Pascal JP, Sarramon JP, Serre G. Prostate-specific antigen in acute hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Prostate* 1999;41:258-62.
142. Kilic S, Güntekín E, Danişman A, Kukul E, Süleymanlar I, Sevük M. Serum free and total prostatespecific antigen levels in patients with liver disease. *Urology* 1998; 52:825-7.
143. Douville P, Tiberi M. Effect of terminal renal failure on the ratio of free to total prostate-specific antigen. *Tumor Biol* 1998;19:113-7.
144. Horinaga, *et al.* Prostate cancer screening with prostate-specific antigen in hemodialysis patients. *Urol Int* 2007;78:334-7.
145. Tzanakis, *et al.* Prostate-specific antigen in hemodialysis patients and the influence of dialysis in its levels. *Nephron* 2002;90:230-3.
146. Djavan B *et al.* Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio: is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis? *Urology* 1999;53:1169-74.
147. Braren V, Goddard J, Brill AB, Touya JJ. Beta-2-microglobulin as renal diagnostic agent. *Urology* 1979;13:624-8.
148. Piscator M. Serum beta2-microglobulin in cadmium exposed workers. *Pathol Biol* 1978;26:321-3.
149. Bardiguez AD, Connor E, Stephens R, Denny TN, Holland B, Oleske J. Effect of human immunodeficiency virus infection on serum beta2-microglobulin levels in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999;94:537-42.
150. Alarcon A, Garcia-Alix A, Cabañas F, Hernanz A, Pascual-Salcedo D, Martin-Ancel A, *et al.* Beta-2-microglobulin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with neuroimaging findings in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr* 2006;165:636-45.
151. Matos AC, Duraó MS Jr, Pacheco-Silva A. Serial beta-2-microglobulin measurement as an auxiliary method in the early diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2004;36:894-5.
152. Elefsiniotis IS, Scarmeas N, Glynou I, Pantazis KD, Kada H, Mavrogiannis C. Serum beta-2-microglobulin levels in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients under long term lamivudine monotherapy: relationship with virological breakthrough. *Can J Gastroenterol* 2004;18:307-13.
153. Akdogan M, Senturk H, Mert A, Tabak F, Ozbay G. Acute exacerbation interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: frequency and relation to serum beta-2-microglobulin levels. *J Gastroenterol* 2003;38:465-70.
154. Collazos J, Martínez E, Mayo J. Evolution of serum beta2-microglobulin concentrations during treatment of tuberculosis patients. *Scand J Infect Dis* 1999;31: 265-7.
155. Scagnolari C, Bellomi F, Trombetti S, Casato M, Carlesimo M, Bagnato F, *et al.* Expression of biomarkers of interferon type I in patients suffering from chronic diseases. *Clin Exp Immunol* 2007;147:270-6.
156. Hoermann R, Spoett G, Moncayo R, Mann K. Evidence for the presence of human chorionic gonadotropin (hCG) and free β -subunit of hCG in the human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:179-86.
157. Carl L Buckner, Lisa Wilson, Christine N. Papadea. Case Report: An Unusual Cause of Elevated Serum Total β hCG. *Annals of Clinical and Laboratory Science*;2007:37.
158. Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *J Reprod Med* 2004;49:423-32.
159. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000;355:712-5.
160. Cheng PJ, Chu DC, Chueh HY, SeeLC, Chang HC, Weng DR. Elevated maternal midtrimester serum free beta-human chorionic gonadotropin levels in vegetarian pregnancies that cause increased false-positive Down syndrome screening results. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:442-7.
161. Palmieri C, Dhillon T, Fisher TA, *et al.* Management and outcome of healthy women with a persistently elevated β -hCG. *Gynecologic Oncology* 2007;106:35-43.
162. Moncayo R, Moncayo HE. A new endocrinological and immunological syndrome in SLE: elevation of human chorionicgonadotropin and of antibodies

- directed against ovary and endometrium antigens. *Lupus* 1995;4:39-45.
163. Hematology and Medical Oncology. Marijuana can raise a man's β HCG. A: Stoller JK, Michota FA, Mandell BF (dir.). *The Cleveland Clinic Intensive Review of Internal Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p335.
 164. Kim T, Loh YP. Chromogranin A: a surprising link between granule biogenesis and hypertension *J Clin Invest* 2003;115:1711-3.
 165. Kimura N, Hoshi S, Takahashi M, Takeha S, Shizawa S, Nagura H. Plasma chromogranin A in prostatic carcinoma and neuroendocrine tumors. *J Urol* 1997; 157:565-8.
 166. Isshiki S, Akakura K, Komiya A, Suzuki H, Kamiya N, Ito H. Chromogranin a concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;167:512-5.
 167. Ranno S, Motta M, Rampello E, Risino C, Bennati E, Malaguarnera M. The chromogranin-A (CgA) in prostate cancer. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43:117-26.
 168. Spadaro A, Ajello A, Morace C, Zirilli A, D'arrigo G, Luigiano C, *et al.* Serum chromogranin-A in hepatocellular carcinoma: diagnostic utility and limits. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1987-90.
 169. Larsen AI, Helle KB, Christensen M, Kvaløy JT, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on chromogranin A and relationship to N-ANP and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008;23;127:117-20.
 170. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart* 2009;95:1508-13.
 171. Jansson AM, Røsjø H, Omland T, Karlsson T, Hartford M, Flyvbjerg A, *et al.* Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:25-32.
 172. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, Squire I, Ng L, Kjekshus J, *et al.* Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152:927.e1-6.
 173. Sobol RE, O'Connor DT, Addison J, Suchocki K, Royston I, Deftos LJ. Elevated serum chromogranin A concentrations in small-cell lung carcinoma. *Ann Intern Med* 1986;105:698-700.
 174. Sorhaug S, Langhammer A, Waldum HL, Hveem K, Steinshamn S. Increased serum levels of chromogranin A in male smokers with airway obstruction. *Eur Respir J* 2006; 28:542-8.
 175. Ziegler MG, Kennedy B, Morrissey E, O'Connor DT. Norepinephrine clearance, chromogranin A and dopamine beta hydroxylase in renal failure. *Kidney Int* 1990; 37:1357-62.
 176. Kurnatowska I, Nowicki M. Serum chromogranin A concentration and intradialytic hypotension in chronic haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2006;38:701-5.
 177. Tsao KC, Hong JH, Wu TL, Chang PY, Sun CF, Wu JT. Elevation of CA 19-9 and chromogranin A, in addition to CA 125, are detectable in benign tumors in leiomyomas and endometriosis. *J Clin Lab Anal* 2007;21:193-6.
 178. Massironi S, Fraquelli M, Paggi S, Sangiovanni A, Conte D, Sciola V, *et al.* Chromogranin A levels in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2009; 41:31-5.
 179. Al-Shoumer KA, Vasanthy BA. Serum chromogranin A concentration in hyperthyroidism before and after medical treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2321-4.
 180. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, *et al.* Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol* 2005;152:443-8.
 181. Sciola V, Massironi S, Conte D, Caprioli F, Ferrero S, Ciafardini C, *et al.* Plasma chromogranin A in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:867-71.
 182. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol* 2004;150:299-303.
 183. Esscher T, Steinholtz L, Bergh J, Nöu E, Nilsson K, Pählman S. Neurone specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1985;40:85-90.
 184. Muley T, Ebert W, Stieber P, Raith H, Holdenrieder S, Nagel D, *Let al.* Technical performance and diagnostic utility of the new Elecsys neuron-specific enolase enzyme immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:95-103.

185. Collazos J, Esteban C, Fernández A, Genollá J. Measurement of the serum tumor marker neuron-specific enolase in patients with benign pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:143-5.
186. Collazos J, Genollá J, Ruibal A. Neuron-specific enolase concentrations in serum in benign liver diseases. *Clin Chem* 1991;37:579-81.
187. Massabki PS, Silva NP, Lourenço DM, Andrade LE. Neuron specific enolase concentration is increased in serum and decreased in platelets of patients with active systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:2606-12.
188. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, *et al.* Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004;62:1303-10.
189. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke* 2006;37:2508-13.
190. Strachan MW, Abraha HD, Sherwood RA, Lammie GA, Deary IJ, Ewing FM, *et al.* Evaluation of serum markers of neuronal damage following severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:5-12.
191. Sugano K, Kawai T, Ishii M, Koyama H, Kitajima M, Kasumi F, *et al.* Clinical study of serum ErbB-2 protein using sandwich radioimmunoassay (ErbB-2 IRMA 'Eiken'). *Gan To Kagaku Ryoho* 1994;21:1245-53.
192. Molina R, Jo J, Filella X, Bruix J, Castells A, Hague M, Ballesta AM. Serum levels of C-erbB-2 (HER-2/neu) in patients with malignant and non-malignant diseases. *Tumour Biol* 1997;18:188-6.
193. Motoo Y, Sawabu N, Yamaguchi Y, Mouri I, Yamakawa O, Watanabe H, *et al.* Serum levels of c-erbB-2 protein in digestive diseases. *J Gastroenterol* 1994;29:616-20.
194. Molina R, Navarro J, Filella X, Castel T, Ballesta AM. S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false-positive results related to liver and renal function. *Tumour Biol* 2002;23:39-44.
195. Undén J, Christensson B, Bellner J, Alling C, Romner B. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease. *Scand J Infect Dis* 2004;36:10-3.
196. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma* 2004;21:1553-61.
197. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK, *et al.* Early biomarkers of stroke. *Clin Chem* 2003;49:1733-9.
198. Yang XY, Lin J, Lu XY, Zhao XY. Expression of S100B protein levels in serum and cerebrospinal fluid with different forms of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008;27:353-7.
199. Pacini F, Lari R, La Ricca P, Grasso L, Taddei D, Bardini N, *et al.* Serum thyroglobulin in newborns' cord blood, in childhood and adolescence: a physiological indicator of thyroidal status. *J Endocrinol Invest* 1984;7:467-71.
200. Van Herle AJ, Uller Rp, Matthews NL. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 1973;52:1320-27.
201. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *N Engl J Med* 1979; 301:307-14.
202. Shimaoka K, van Herle AJ, Dindogru A. Thyrotoxicosis secondary to involvement of the thyroid with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:64-8.
203. Schneider AB, Parvos R. Radioimmunoassay of human thyroglobulin effect of antithyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:126-32.
204. Mariotti S, Cupini C, Giani C, Pinchera A. Evaluation of a solid phase immunoradiometric assay for serum thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibody. *Clin Chim Acta* 1982;123:347-52.
205. Pacini F, Elisei R, Taddei D, Pinchera A. Clinical validation of immunoradiometric assay for measuring serum thyroglobulin in antithyroglobulin autoantibody positive sera in patients with thyroid cancer. A: Cimino, Birkmayer, Klavins, Pimentel, Salvatore (dir.), *Human tumor markers* 1987;695-7.
206. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: Royal College of Physicians, 2007. <<http://www.british-thyroid-association.org/guidelines>> (accés: 2010-4-9).

207. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000;355:712-5.
208. Esfandiari N, Goldberg JM. Heterophile antibody blocking agent to confirm false positive serum human chorionic gonadotropin assay. *Obstet Gynecol* 2003;101:1144-6.
209. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000;355:712-5.
210. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.