



THE NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

Guías de práctica del laboratorio clínico

Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario

Capítulo 4

EDITADO POR
CATHARINE M. STURGEON
ELEFTHERIOS P. DIAMANDIS

Catharine M. Sturgeon
Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido.

Michael J. Duffy
Department of Pathology and Laboratory Medicine, St Vincent's University Hospital and UCD School of Medicine and Medical Science, Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Dublin, Irlanda.

Ulf-Håkan Stenman
Department of Clinical Chemistry, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia.

Hans Lilja
Departments of Clinical Laboratories, Urology and Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021.

Nils Brønner
Section of Biomedicine, Department of Veterinary Pathobiology, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca.

Daniel W. Chan
Departments of Pathology and Oncology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD.

Richard Babaian
Department of Urology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.

Robert C. Bast, Jr
Department of Experimental Therapeutics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.

Barry Dowell
Abbott Laboratories, Abbott Park, IL.

Francisco J. Esteva
Departments of Breast Medical Oncology, Molecular and Cellular Oncology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Caj Haglund
Department of Surgery, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia.

Nadia Harbeck
Frauenklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, Munich, Alemania.

Daniel F. Hayes
Breast Oncology Program, University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, MI.

Mads Holten-Andersen
Section of Biomedicine, Department of Veterinary Pathobiology, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca.

George G. Klee
Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN.

Rolf Lamerz
Department of Medicine, Klinikum of the University Munich, Grosshadern, Alemania.

Leendert H. Looijenga
Laboratory of Experimental Patho-Oncology, Erasmus MC-University Medical Center Rotterdam, and Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, Holanda.

Rafael Molina
Laboratory of Biochemistry, Hospital Clinico Provincial, Barcelona, España.

Hans Jørgen Nielsen
Department of Surgical Gastroenterology, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Dinamarca.

Harry Rittenhouse
Gen-Probe Inc, San Diego, CA.

Axel Semjonow
Prostate Center, Department of Urology, University Clinic Muenster, Muenster, Alemania.

le-Ming Shih
Departments of Pathology and Oncology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD.

Paul Sibley
Siemens Medical Solutions Diagnostics, Glyn Rhon-

wy, Llanberis, Gwynedd, Reino Unido.

György Sölétormos
Department of Clinical Biochemistry, Hillerød Hospital, Hillerød, Dinamarca.

Carsten Stephan
Department of Urology, Charité Hospital, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Alemania.

Lori Sokoll
Departments of Pathology and Oncology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD.

Barry R. Hoffman
Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, and Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Ontario, Canadá.

Eleftherios P. Diamandis
Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, and Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Ontario, Canadá.

Copyright © 2011 by the American Association of Clinical Chemistry, Inc and the American Diabetes Association. Todos los derechos reservados.

The National Academy of Clinical Biochemistry Board of Directors aprobó este documento (PID 6278) en enero de 2011.

La NACB es la *Academia de la Asociación Norteamericana de Bioquímica Clínica*.

Este documento ha sido traducido con permiso de la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB).

La NACB no se hace responsable de la exactitud de la traducción. Los puntos de vista presentados son los de los autores y no necesariamente los de la NACB.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción
 2. Marcadores Tumorales en Cáncer de Testículo
 3. Marcadores Tumorales en Cáncer de Próstata
 4. Marcadores Tumorales en Cáncer Colorrectal
 5. Marcadores Tumorales en Cáncer de Mama
 6. Marcadores Tumorales en Cáncer de Ovario
- Referencias
Agradecimientos
Apéndice

Capítulo 4

Marcadores tumorales en cáncer colorrectal

Nils Brünner, Michael J. Duffy, Caj Haglund,
Mads Holten-Andersen y Hans Jørgen
Nielsen

Antecedentes

El cáncer colorrectal (CRC) es el tercer cáncer más común en el mundo con 1 millón de nuevos casos y medio millón de muertes por año (230). En los Estados Unidos, también es la tercera enfermedad maligna más común con una cifra estimada de 154.000 casos nuevos diagnosticados en 2007 (118). La mayoría de los CRC se detectan en el recto (38%), seguidos por el intestino sigmoideo (29%), el intestino ciego (15%), el colon transverso y las flexuras (10%). Sólo aproximadamente 5% se encuentran en el colon ascendente y 3% en el colon descendente (231).

Entre los síntomas del cáncer de colon se pueden encontrar dolor abdominal intermitente, náuseas, vómitos o sangrado. Se puede hallar una masa palpable en los pacientes con cáncer de colon del lado derecho. Es más probable que el cáncer rectal y rectosigmoideo, y no el cáncer de colon, sean sintomáticos antes del diagnóstico ya que estos pacientes frecuentemente tienen sangrado rectal. Es importante resaltar que los cánceres tempranos de colon esporádicamente son sintomáticos y que los síntomas antes mencionados no son específicos.

El estadio del paciente al momento del diagnóstico inicial es el indicador pronóstico más ampliamente utilizado para los pacientes con CRC. A pesar de que el sistema de estadificación de Dukes se ha modificado varias veces, el grado de invasión por cáncer a través de la pared del intestino y el grado de invasión de los ganglios linfáticos regionales todavía son pilares en los sistemas de estadificación. En la práctica, el sistema de estadificación más ampliamente usado es el sistema TNM de la *International Union Against Cancer* (UICC) (232) y el *American Joint Committee on Cancer* (233). En el sistema TNM, T hace referencia al grado local del tumor primario no-tratado en el momento del diagnóstico inicial; N hace referencia al estado de los nodos linfáticos regionales, y M se refiere a la presencia de metástasis distante en la presentación inicial (234).

A pesar de que la cirugía es el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con CRC, algunos pacientes con cáncer rectal pueden recibir radiación y/o quimioterapia antes de la cirugía. En 1990, una Conferencia de Consenso del *National Institute of Health* (NIH)

recomendó que los pacientes con cáncer de colon en estadio III debían ser tratados con quimioterapia adyuvante (235). Un análisis posterior de pacientes con CRC estadio III confirmó que la quimioterapia adyuvante aumentaba tanto la probabilidad de quedar libre de recurrencia de tumores luego de 5 años como la probabilidad de tener una sobrevida de 5 años (236).

Sin embargo, no está claro el valor de la quimioterapia adyuvante luego de la resección del cáncer de colon estadio II (B de Duke). En 2004, un panel de expertos de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendó que la quimioterapia adyuvante, en general, no debe ser administrada a pacientes con cáncer de colon estadio II (237). Sin embargo, el panel también estableció que “hay poblaciones de pacientes con enfermedad en Estadio II que podrían ser considerados para tratamiento adyuvante, entre ellos los pacientes a los que se les ha tomado una muestra de ganglios de manera inadecuada, con lesiones T4, perforación o histología mal diferenciada” (237).

La Conferencia de Consenso de la NIH de 1990 recomendó quimioterapia adyuvante y altas dosis de radioterapia de haz externo para pacientes con cáncer rectal en estadios II y III (235). A pesar de que la terapia de radiación no parece afectar la sobrevida general, disminuye la recurrencia local, la cual es una causa de morbilidad considerable en pacientes con cáncer rectal.

A pesar de la cirugía potencialmente curativa, el 40% a 50% de los pacientes con CRC desarrollan enfermedad recurrente o metastásica (238). En un intento por detectar estas recidivas cuando son resecables, la mayoría de los pacientes con enfermedad tanto en estadio II como en estadio III en la actualidad tienen seguimiento o vigilancia. Entre las estrategias de vigilancia se pueden encontrar uno o más de los siguientes: examen clínico, radiología (es decir rayos X, ultrasonido, tomografía computada [TC] y diagnóstico por imágenes de resonancia magnética), endoscopia, pruebas de laboratorio clínico y el uso de marcadores tumorales.

El CRC fue uno de los primeros cánceres en los que se usó el marcador tumoral (por ejemplo, el antígeno carcinoembrionario [CEA]) se usó para ayudar en el manejo. El objetivo de este Capítulo es presentar las guías de la NACB acerca del uso del CEA, así como de otros marcadores, para la detección y el tratamiento de pacientes con CRC. Al hacerlo, también se sintetizan las guías de otros paneles de expertos en relación al uso de marcadores tumorales en CRC.

Para preparar estas guías, se revisó la literatura relevante al uso de los marcadores tumorales en CRC. Se le prestó particular atención a las revisiones, tales como revisiones sistemáticas, pruebas prospectivas aleatorias que incluían el uso de marcadores, y las guías publicadas por los paneles de expertos. Cada vez que fue posible, las recomendaciones del panel de la NACB se basaron en evidencia disponible (es decir, estuvieron basadas en la evidencia).

Marcadores para cáncer colorrectal disponibles actualmente

La Tabla 9 enumera los marcadores tumorales más ampliamente investigados para cáncer colorrectal. También se enumera la fase de desarrollo de cada marcador y el LOE para su uso clínico.

Marcadores tumorales en cáncer colorrectal: recomendaciones de la NACB

La Tabla 10 presenta un resumen de las recomendaciones de las guías representativas publicadas acerca del uso de marcadores tumorales en el cáncer colorrectal. Esta tabla también sintetiza las guías de la NACB para el uso de marcadores de este tipo de cáncer. Posteriormente, se presenta una discusión más detallada de los marcadores más ampliamente investigados que se enumeran en la Tabla 10.

CEA

CEA en el screening. La falta de sensibilidad y especificidad combinadas con la baja prevalencia de CRC en las poblaciones asintomáticas descartan el uso de CEA en el *screening* para CRC (239-241). De acuerdo con las recomendaciones de ASCO (242-244) y EGTM (245) (246), el panel de la NACB establece que el CEA no puede usarse en el *screening* de sujetos sanos para CRC precoz.

RECOMENDACIÓN 1 DEL PANEL DE LA NACB SOBRE CÁNCER COLORRECTAL:

CEA en suero en el *Screening* de Sujetos Sanos

No se puede usar CEA para el *screening* de sujetos sanos para CRC precoz [LOE, IV/V; SOR, A].

CEA para determinar el pronóstico. Tal como se mencionó antes, el estadio de la enfermedad en el diagnóstico inicial se usa universalmente para determinar el pronóstico en los pacientes con CRC. No obstante, varios estudios han demostrado que las concentraciones pre-quirúrgicas de CEA también pueden ofrecer información pronóstica, la que, en algunas ocasiones, fue considerada independiente del estadio (239-241) (247). Esto fue confirmado por dos revisiones sistemáticas (248) (249). El panel de la NACB, por consiguiente, establece que las concentraciones pre-quirúrgicas de CEA podrían usarse en combinación con otros factores en la planificación del tratamiento quirúrgico. Las concentraciones de CEA pre-quirúrgicas, sin embargo, no deben ser usadas en la actualidad en la selección de pacientes para terapia adyuvante. Estas guías concuerdan ampliamente con las que fueron

publicadas anteriormente por la ASCO y EGTM (242) (244-246).

Es interesante notar que un panel de expertos del *College of American Pathologists (CAP)* recientemente colocó al CEA pre-quirúrgico en suero junto con el estadio TNM, la metástasis de ganglios linfáticos regionales, la invasión de sangre o vasos linfáticos y el tumor residual luego de una cirugía con intención curativa como marcador pronóstico categoría I para CRC (250). De acuerdo al panel de la CAP, los factores pronósticos categoría I son aquellos que “se ha probado definitivamente que tienen importancia pronóstica sobre la base de la evidencia que surge de pruebas robustas publicadas estadísticamente y que se usan generalmente en el manejo de los pacientes”.

RECOMENDACIÓN 2 DEL PANEL DE LA NACB SOBRE CÁNCER COLORRECTAL: CEA EN SUERO EN EL PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN

Las concentraciones pre-quirúrgicas de CEA podrían usarse en combinación con otros factores al planear el tratamiento quirúrgico. Los pacientes con concentraciones elevadas de CEA (por ejemplo >5 µg/L) deberían ser evaluados por la presencia de metástasis distantes [LOE, III; SOR, C]. Las concentraciones pre-quirúrgicas de CEA no deberían usarse en la actualidad para seleccionar pacientes para quimioterapia adyuvante [LOE, III; SOR, C].

CEA en vigilancia pos-quirúrgica. Vigilar el CRC luego de la resección curativa tiene como objetivo ofrecer tranquilidad, enfrentar posibles complicaciones surgidas de la terapia, e identificar recurrencias o metástasis. Seis meta-análisis independientes han comparado los resultados en pacientes con seguimientos intensivos con los de seguimientos mínimos o ningún seguimiento (251-256). Todos los estudios concluyeron que el uso de un régimen de seguimiento intensivo daba lugar a un resultado modesto pero estadísticamente significativo al compararlo con regímenes con seguimiento mínimo. En uno de estos meta-análisis se ha demostrado que sólo los estudios que incluían CEA tenían un impacto significativo sobre la supervivencia (254).

Las guías ASCO más recientes establecen que el CEA debe ser medido cada 3 meses en pacientes con CRC estadio II ó III, durante al menos 3 años luego del diagnóstico, si el paciente es candidato a cirugía o terapia sistémica de enfermedad metastásica (244) (257). El panel de la NACB apoya esta recomendación.

A pesar de que las mediciones seriadas de CEA se usan ampliamente en la vigilancia, no existe acuerdo acerca de la magnitud del cambio en la concentración que constituye un aumento significativo en el CEA durante el control seriado. De acuerdo con el panel de EGTM se produce un aumento significativo en el CEA si la suba es al menos 30% superior a la del valor anterior. Sin embargo, este aumento debe ser confirmado

Tabla 9. Marcadores actualmente disponibles para cáncer colorrectal

Marcador de cáncer	Uso/s propuesto/s	Fase del desarrollo	LOE*	Referencia
Marcadores séricos				
CEA	Determinar pronóstico	Los niveles pre-quirúrgicos pueden ofrecer información pronóstica pero no se la usa a menudo con fines clínicos	III	(239-241)
	Vigilancia seguida de resección curativa	En el uso clínico, usualmente en combinación con radiología e historia clínica	I	(251-255)
	Control de terapia en enfermedad avanzada	En el uso clínico, usualmente en combinación con radiología e historia clínica	III	(239-241)
CA 19.9	Determinar pronóstico	Evaluación en curso	III	(264-269)
	Vigilancia seguida de resección curativa y terapia de control en enfermedad avanzada	Evaluación en curso	IV	(262)(263)
CA 242	Determinar pronóstico	Evaluación en curso	III	(270)(271)
TIMP-1	Determinar pronóstico/Screening de poblaciones en alto riesgo	Evaluación en curso	III	(274)(275)
Marcadores tisulares				
TS	Determinar pronóstico	Evaluación en curso, un meta-análisis sugería que los altos niveles de TS predecían un pobre resultado (279). Ensayo no estandarizado.	I	(276-279,564)
	Predecir respuesta a la quimioterapia (5-FU) en enfermedad avanzada	Evaluación en curso. Niveles altos pueden predecir falta de respuesta para 5-FU en enfermedad avanzada. Algunos estudios sugerían que TS debía determinarse en sitio metastásico a ser tratado.	III	(276-280,546)
MSI	Determinar el pronóstico	Evaluación en curso. Un análisis en conjunto demostró que los tumores MSI estaban asociados con un pronóstico 15% mejor en comparación con los tumores estables MS (285). En general, los datos son contrapuestos.	I	(282-284,565)
	Predecir respuesta a la quimioterapia	Los resultados son contrapuestos, se los somete a mayores evaluaciones	III	(284)(285)(565)(566)
Fenotipo DCC/18q	Determinar pronóstico	Evaluación en curso, valor pronóstico validado en un meta-análisis. Ensayo no estandarizado.		(286-288)
uPA/PAI-1	Determinar el pronóstico	Evaluación en curso.	III	(289-291)
Ras	Determinar el pronóstico	Un análisis grupal demostró que un gen ras mutante era levemente pronóstico en enfermedad C de Dukes pero no en B de Dukes. No es probable que se use con fines clínicos.	I	(292)
	Predecir el beneficio de la terapia	Puede ser de valor para predecir el beneficio de los anticuerpos anti-EGFR, cetuximab y panitumumab.	III	(294-297)
p53	Determinar el pronóstico	Un meta-análisis demostró que p53 anormal estaba levemente asociado con un resultado pobre. No es probable que se use con fines clínicos.	I	(293)
Marcadores fecales				
FOBT	Screening de poblaciones asintomáticas	Demostrado en pruebas aleatorias que el screening con FOBT reducía la mortalidad por CRC. Usado para screening de CRC ad hoc. Pruebas de viabilidad de screening en curso en un número de países. No tiene sensibilidad para CRC precoz y adenomas avanzados y origina muchos resultados falsos positivos.	I	(300,302-306)

Tabla 9. Marcadores actualmente disponibles para cáncer colorrectal (Continuación)

Marcador de cáncer	Uso/s propuesto/s	Fase del desarrollo	LOE*	Referencia
Paneles ADN	Screening de poblaciones asintomáticas	Un gran estudio en sujetos asintomáticos demostró que un panel de ADN era más sensible que el FOBT para detectar tanto adenomas avanzados como los CRC invasivos (79)	III/IV para la mayoría de los paneles. I para un panel específico (313-317)	(313-317)
Marcadores genéticos				
APC	Para identificar sujetos en alto riesgo de desarrollar FAP	En uso clínico en centros especializados	Opinión de expertos	(322)(323) (326) (567)(568)
MSI	Pre-screening para HNPCC	En uso clínico en centros especializados	III	(322)(323) (567-569)
MLH1/MSH2/MSH6/PMS2	Para identificar sujetos en alto riesgo de desarrollar HNPCC	En uso clínico en centros especializados	III/IV	(322)(323) (326)(567-569)

Abreviaturas: TIMP-1. Inhibidor tisular de metaloproteasa tipo 1; TS, timidiato sintasa; meta-análisis, análisis en conjunto o panorama general del estudio de nivel II o III; nivel uPA, urokinasa activador de plasminógeno; MSI, inestabilidad microsatelital; PAL, inhibidor II, evidencia de un estudio en el que los datos del marcador son determinados en relación activador plasminógeno 1; 5-FU, 5-fluorouracil; DCC, gen supresor en cáncer de colon; a una prueba terapéutica prospectiva que se realiza para controlar la hipótesis terapéutica FOBT, prueba de sangre oculta fecal; FAP, poliposis adenomatosa familiar; HNPCC, cáncera pero no la especificidad diseñada para comprobar la utilidad del marcador, nivel III, evidencia de un grandes estudios prospectivos; nivel IV, evidencia de pequeños estudios prospectivos; nivel V, evidencia de pequeños estudios piloto. [LOE no están incluidos *LOE, (120): nivel 1, evidencia de un estudio simple, de alto poder, prospectivo y controlado específicamente para probar el marcador o la evidencia de un para pruebas genéticas]

Tabla 10. Recomendaciones de diferentes grupos de expertos para el uso de marcadores en cáncer colorrectal

Marcador	Aplicación	ASCO (242, 244, 257, 324, 325)*	EGTM (245, 246, 570)	NACB 2002 (15)	ESMO (571-574)	NCCN (575)	ACS (311)	USPSTF (310)	NACB (2008)	Fuerza de la recomendación**
CEA	Screening	No (257)	No	No	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Ninguna publicada	No	A
	Determinar pronóstico	Sí, si pudo ayudar en la estadificación o en la planificación del tratamiento quirúrgico (257)	Sí	Ninguna publicada	Sí	Sí, como parte de un trabajo de estadificación completo	ninguna publicada	Ninguna publicada	Puede combinarse con otros factores pronósticos, si ayudara en la planificación del tratamiento quirúrgico	C
	Vigilancia post-quirúrgica	Sí, si el paciente es candidato para cirugía o terapia sistémica (257)	Sí, para la detección temprana de metástasis de hígado	Sí, si la resección de metástasis de hígado estuviera indicada clínicamente	Sí	Sí, si el paciente es candidato a resección quirúrgica agresiva, si se detectara recurrencia	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí, si el paciente es candidato conveniente para resección de hígado o recibir quimioterapia sistémica	A
	Control de enfermedad avanzada	Sí (257)	Sí	Sí, especialmente en metástasis difíciles de medir por otros medios	NR	NR	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí, especialmente para enfermedad que no puede ser evaluada por otros medios	B
Gen APC	Screening para FAP	Ver Guías generales ASCO para pruebas genéticas para susceptibilidad para el cáncer (324)(325)	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí	Sí	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí	B
MSI	Screening inicial para HNPCC	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí	B
Genes MMR, por ej. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Screening para HNPCC	Ver Guías generales para pruebas genéticas para susceptibilidad para el cáncer (324)(325)	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí	Sí	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí	B
FOBT	Screening de sujetos asintomáticos	Ninguna publicada	Sí, para sujetos ≥50 años	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Ninguna publicada	Sí, para sujetos ≥50 años	Sí, para sujetos ≥50 años	Sí, para sujetos ≥50 años	A

Abreviaturas: ASCO: American Society of Clinical Oncology; EGTM: European Group on Tumor Markers; NACB: National Academy of Clinical Biochemistry; ESMO: European Society of Medical Oncology; AGA: American Gastroenterology Society; American Cancer Society; NCCN: National Comprehensive Network; USPSTF: US Preventive Services Task Force y NR, ninguna recomendación publicada; FOBT, prueba de sangre oculta fecal y MMR, reparación desapareada.

*Ref (325) fue un estudio conjunto publicado por ASCO y la Society of Surgical Oncology.

**Fuerza de la recomendación: A= Alta [Mayores investigaciones muy probablemente cambian nuestra confianza en la estimación del efecto]; B = Moderada [Mayores investigaciones probablemente tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación]; C = Baja [Mayores investigaciones muy probablemente tengan un impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación]; D = Muy baja [Cualquier estimación del efecto es muy incierta].

por medio de una segunda muestra que se tome dentro del mes siguiente. Si la última muestra también se encuentra elevada, el paciente debe ser sometido a otros exámenes (246). Sin embargo, no se ha validado clínicamente este aumento del 30%. Además, no debe ser considerado exclusivo. Por ejemplo, pequeños aumentos en el CEA—por ejemplo, de 15% a 20%, sostenidos durante al menos tres ensayos sucesivos—también podrían generar la necesidad de intervenciones (246). También debe recordarse que las bajas concentraciones de CEA no necesariamente excluyen la progresión, y en los pacientes con síntomas clínicos de recurrencia de la enfermedad se solicitan pruebas adicionales como TC, rayos X, y colonoscopia, independientes de la concentración de CEA (246).

RECOMENDACIÓN 3 DEL PANEL DE LA NACB SOBRE CÁNCER COLORRECTAL: CEA EN SUERO EN VIGILANCIA POS-QUIRÚRGICA

El CEA debe medirse cada 3 meses en pacientes con CRC estadio II ó III durante al menos 3 años después del diagnóstico, si el paciente es candidato a cirugía o terapia sistémica de enfermedad metastásica [LOE, I; SOR, A].

El CEA en la terapia de control en la enfermedad avanzada. El pronóstico para los pacientes con CRC avanzado ha mejorado en los últimos años debido a la introducción de agentes nuevos citotóxicos como el irinotecán y la oxaliplatina y a los anticuerpos monoclonales, como bevacuzimab (*Avastin; Genentech, South San Francisco, CA*) y cetuximab (erlotinib), que han sido revisados recientemente (258) (259). En realidad, la sobrevida media para los pacientes con CRC metastásico casi se ha duplicado en los últimos 10 años como resultado de estos nuevos tratamientos (258-260). Sin embargo, debido a que estos tratamientos son potencialmente tóxicos y caros también, es importante establecer tan pronto como sea posible su eficacia en la detección de la progresión del tumor.

De acuerdo a las guías ASCO de 2006, CEA es el marcador de elección para controlar el CRC metastásico durante una terapia sistémica (244). El CEA debe medirse al comienzo del tratamiento para enfermedad metastásica y cada 1 a 3 meses durante el tratamiento activo. Las concentraciones que van persistentemente en aumento sugieren enfermedad progresiva, inclusive en ausencia de radiografías que lo corroboren (242) (243). En 2003, el panel de EGTM recomendó que las concentraciones de CEA seriadas se midieran cada 2 a 3 meses mientras que los pacientes estén recibiendo terapia sistémica (246). Tanto las guías ASCO como las EGTM establecieron que las concentraciones de CEA crecientes durante la etapa temprana del tratamiento sistémico (16) (18) debían interpretarse

con precaución. Esto se debe a que ciertos tratamientos (por ejemplo, 5-fluorouracil y levamisol; oxaliplatino) pueden dar por resultado aumentos temporarios en los niveles de CEA en ausencia de progresión de la enfermedad (246).

Para controlar a los pacientes con CRC avanzado que están siendo sometidos a terapia sistémica, el panel de la NACB recomienda que regularmente se lleven a cabo determinaciones de CEA. De acuerdo con el panel de ASCO (242) (243), un aumento en el CEA confirmado (por ejemplo >30%) puede ser considerado evidencia de enfermedad progresiva. Desde ya, debería establecerse que los aumentos no sean elevaciones falso-positivas debidas a la liberación del marcador mediada por la quimioterapia o al desarrollo de una enfermedad benigna que produce CEA.

RECOMENDACIÓN 4 DEL PANEL DE LA NACB SOBRE CÁNCER COLORRECTAL: CEA EN SUERO PARA EL CONTROL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA

En pacientes con CRC avanzado a los que se les realiza terapia sistémica se deben llevar a cabo determinaciones regulares de CEA. Un aumento de CEA confirmado (por ejemplo >30%) sugiere enfermedad progresiva dado que se puede excluir la posibilidad de elevaciones falso-positivas [LOE, III; SOR, B].

Otros marcadores en suero

CA 19-9

El ensayo CA 19-9 detecta una mucina que contiene al epítipo pentasacárido Lewis sialiado, fucopentosa II (para una revisión, ver (261)). CA 19-9 es un marcador menos sensible que el CEA para CRC (262) (263). Hallazgos preliminares sugieren que como el CEA, las concentraciones pre-quirúrgicas de CA 19-9 también son pronósticas en pacientes con CRC (264-268). Sobre la base de la información disponible, no se puede recomendar la medición de rutina de CA 19-9 para pacientes con CRC.

CA 242

El ensayo CA 242 también detecta una molécula similar a la mucina. A pesar de que es menos sensible que CEA para CRC, el ensayo de CA 242 puede complementar al CEA en la vigilancia de los pacientes con CRC (263) (269). Además, una serie de informes preliminares sugieren que concentraciones pre-quirúrgicas de CA 242 son pronósticas en CRC (270) (271). En la actualidad no deberían usarse las determinaciones de rutina de CA 242 en pacientes con CRC.

INHIBIDOR TISULAR DE METALOPROTEINASAS TIPO 1

El inhibidor tisular de metaloproteinasas tipo 1 (TIMP-1) es una glicoproteína 25 kDa con actividades múltiples entre las que se incluye la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz, promoción de proliferación celular e inhibición de la apoptosis. Usando un ensayo de investigación inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), que detecta TIMP-1 total (es decir, la forma no compleja así como TIMP-1 complejo a metaloproteinasas de la matriz), se halló que las concentraciones en plasma del inhibidor eran significativamente mayores en pacientes con CRC que en los controles sanos, sujetos con enfermedad intestinal inflamatoria, sujetos con adenomas o pacientes con cáncer de mama (272) (273). Para pacientes con cáncer de colon A y B de Dukes, TIMP-1 pareció ser más sensible que CEA para la detección del cáncer (esto es, 58% vs 40% con 95% de especificidad y 56% vs 30% con 98% de especificidad). Para los pacientes con cáncer rectal temprano, TIMP-1 y CEA tuvieron una sensibilidad similar (272). Otros estudios han demostrado que la concentración pre-quirúrgica de TIMP-1 en plasma es un factor pronóstico independiente en los pacientes con CRC (esto es, independiente del estadio de Dukes y ubicación del tumor (274) (275)). Fue de particular importancia hallar que los pacientes en estadio II con concentraciones de TIMP-1 bajas en plasma (dicotomizadas en el percentil 70%) exhibían un patrón de supervivencia similar a una población con antecedentes de igual edad y sexo.

A pesar de que estos hallazgos preliminares con TIMP-1 son promisorios, en la actualidad no debe recomendarse el marcador para la detección temprana de CRC o para evaluar el pronóstico en los pacientes con este tipo de cáncer.

RECOMENDACIÓN 5 DEL PANEL DE LA NACB SOBRE CÁNCER COLORRECTAL: CA19.9, CA 242, Y TIMP-1 EN CRC

No se recomienda la medición de rutina de CA19.9, CA 242, o TIMP-1 [LOE, III/IV; SOR, B/C].

Marcadores tisulares

Se han evaluado varios marcadores tisulares por un valor pronóstico y predictivo potencial en pacientes con CRC. Entre estos marcadores se incluye la timidilato sintasa (TS) (276-280), la inestabilidad en el microsatélite (MSI) (281-285), el gen DCC (286-288), el activador plasminógeno uroquinasa (uPA)/inhibidor del activador del plasminógeno -1 (PAI-1) (289-291), ras mutante (292), y el *p53* mutante/sobreexpresado (293). Sobre la base de la evidencia disponible, ninguno de estos marcadores se puede recomendar en la actualidad para la determinación de rutina del pronóstico o para predicción

de la terapia. Sin embargo, la evidencia que surge sugiere que la presencia de *k-ras* tipo silvestre está asociada con el beneficio de los anticuerpos del receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico (EGFR), cetuximab, y panitumumab (294-297).

RECOMENDACIÓN 6 DEL PANEL DE LA NACB SOBRE CÁNCER COLORRECTAL: MARCADORES TISULARES CRC

No se recomienda el uso de TS, MSI, DCC, uPA, PAI-1, o *p53* para determinar el pronóstico o predecir la respuesta a la terapia [LOE, III; SOR, B]. La determinación del estado de mutante de *k-ras* puede usarse en el futuro para predecir el beneficio de anticuerpos específicos anti-EGFR.

Marcadores fecales

El marcador fecal más ampliamente usado implica la realización de pruebas para sangre oculta (es decir, la prueba de sangre oculta fecal [FOBT]). Dos de los FOBT más descriptos son la prueba de guayacol en heces y la prueba inmunoquímica fecal (FIT) (298-301). La prueba de guayacol mide la actividad pseudo-peroxidasa del grupo hemo en la hemoglobina mientras que la prueba inmunoquímica detecta la globina humana. Ya que la actividad peroxidasa también está presente en ciertas frutas y verduras, la ingesta de estos alimentos puede dar lugar a resultados falso-positivos en la prueba de guayacol. Algunos medicamentos, como las drogas anti-inflamatorias no esteroides también pueden interferir con esta prueba. A pesar de estas limitaciones, un número de grandes pruebas aleatorias han demostrado que el *screening* con la prueba de guayacol reduce la mortalidad por CRC (302-306).

No se ha investigado todavía en estudios basados en una gran población qué eficacia tiene la FIT en reducir la incidencia o la mortalidad por CRC. Sin embargo, sobre la base de la evidencia disponible, debería ser al menos tan o más precisa que las pruebas de guayacol en el *screening* para CRC (298) (301) (307). Las ventajas que tiene la prueba inmunoquímica por sobre la prueba de guayacol son las siguientes (para una revisión ver (298) (299) (307)). Las FIT tienen mayor sensibilidad y especificidad; no se ven afectadas por la dieta o los medicamentos; algunas FIT pueden ser automatizadas; la evidencia sugiere que el uso de las FIT aumenta la participación del paciente en el *screening* para CRC; las FIT pueden ser cuantificadas, lo que posibilita el ajuste de la sensibilidad, la especificidad y las tasas de positividad; debido a que las FIT usualmente no detectan la sangre digerida del tracto gastrointestinal superior, pueden detectar mejor el sangrado del tracto gastrointestinal inferior.

De acuerdo con otros paneles de expertos (308-310), la NACB recomienda que todos los sujetos de 50 años

de edad o mayores deben ser sometidos a *screening* para CRC. Sin embargo, existen múltiples procedimientos para CRC (306-308), y hasta la fecha, no hay ningún procedimiento que haya demostrado ser significativamente superior a los otros. La opción elegida puede, por lo tanto, depender de la disponibilidad, de preferencias personales, y del riesgo de desarrollar CRC (311).

Conforme al NCCN, se debe realizar FOBT en tres especímenes sucesivos de material fecal que se obtienen mientras que el paciente está adhiriendo a una dieta prescrita (308). Esta organización recomienda específicamente el *Haemoccult SENSA* (Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Alemania) como método de prueba. Tanto la NCCN como la *American Cancer Society* recomiendan que no se use el FOBT de un espécimen obtenido por examen rectal digital (308) (311).

A pesar de que se ha demostrado que el *screening* da por resultado una menor mortalidad por CRC (302-305) (312), éste puede estar asociado con ciertos efectos nocivos. Entre ellos, la consecuencia psicosocial de los resultados falso-positivos, potenciales complicaciones de colonoscopia de un resultado falso-negativo, o la posibilidad de sobre-diagnóstico (312). Un sobre-diagnóstico podría dar lugar a investigaciones o tratamiento innecesarios.

Debido a la falta de sensibilidad y especificidad de FOBT para adenomas y CRC precoz, un número importante de investigaciones de años recientes ha puesto el foco en otros marcadores fecales, especialmente en los genes que sufren mutaciones durante la carcinogénesis de CRC. Entre los marcadores de ADN que más se han investigado se encuentran el ras mutante, el mutante p53, el mutante APC, genes metilados específicos, MSI, y ADN largo (231) (313-316). Casi todos los estudios publicados hasta la fecha acerca de los marcadores de ADN fecal incluían a un número pequeño de pacientes. Luego de una revisión de la literatura, Allison y Lawson (298) hallaron que las sensibilidades de los distintos paneles de ADN para CRC invasivos variaban de 52% a 98% (media de 64%) mientras que la especificidad variaba de 93% a 97% (media de 95%).

Aunque la mayoría de los estudios que evaluaban a los marcadores de ADN para la detección de CRC incluían sólo una pequeña cantidad de pacientes se investigó recientemente un panel específico como prueba de *screening* para CRC en una gran población asintomática (317). De los 31 CRC invasivos detectados, el panel de ADN diagnosticó 16, mientras que el FOBT detectó solamente 4 (51,6% vs 12,9%, $p = 0,003$). De los 71 cánceres y adenomas invasivos con displasia de alto grado, el panel de ADN diagnosticó 29, mientras que FOBT detectó sólo 10 ($p < 0,001$). A pesar de que el panel de ADN mostró una sensibilidad mayor que FOBT, claramente ninguna de las dos pruebas detectó la mayoría de los adenomas o carcinomas avanzados (317). No obstante, a pesar de que la prueba basada en

el ADN fue superior a la de FOBT, se podría esperar que fuera al menos tan buena como la última para la reducción de la mortalidad por CRC. Sin embargo, se debería resaltar que, en comparación con los FOBT, la medición de los marcadores de ADN fecal es más cara y más demandante técnicamente. Además, no está clara qué combinación de marcadores de ADN ofrece el balance óptimo de sensibilidad y especificidad (231).

Uno de los principales argumentos en contra del uso del panel de ADN en la actualidad, especialmente cuando se lo aplica a grandes poblaciones, es el costo relativo *vis-à-vis* el FOBT (318) (319). En 2004, Song *et al* (318), usando un abordaje de modelación, compararon la costo-efectividad del ADN fecal con el de los métodos de *screening* de CRC estándar. Las siguientes fueron las conclusiones principales: comparando con la no realización de *screening*, todas las estrategias de *screening* aumentaban la expectativa de vida en lo que se considera un costo razonable; comparando con la no realización de *screening*, el uso de la prueba de ADN fecal ganó 4.560 años vida por 100.000 personas a un costo en aumento de U\$47.700/años-vida ganados; el uso de colonoscopia y sigmoidoscopia FOBT/flexible fueron estrategias más efectivas, obteniendo un aumento gradual de 6.190 y 6.270 años vida cada 100.000 personas comparado con la falta de *screening*, a costos crecientes por año vida ganado de U\$17.010 y U\$17.000; y todos los abordajes convencionales ganaron más años vida a menores costos que la prueba de ADN fecal. A pesar de los costos relativamente altos, la naturaleza técnicamente demandante de los ensayos, y el hecho de que estas pruebas no han sido validadas en una prueba prospectiva aleatoria, guías conjuntas recientes de la *American Cancer Society*, la *U.S. Multi-Society Task Force*, y el *American College of Radiology* establecen que ahora hay datos suficientes para incluir el ADN fecal "como opción aceptable para el *screening* de CRC" (320) (321).

RECOMENDACIÓN 7 DEL PANEL DE LA NACB SOBRE CÁNCER COLORRECTAL: USO DE MARCADORES FECALES EN EL SCREENING PARA CRC

La NACB recomienda que a todos los sujetos de 50 años de edad o mayores se les realice *screening* para CRC. Ya que no se sabe cuál es la prueba de *screening* más efectiva, la que se vaya a elegir probablemente dependa del riesgo de CRC, la disponibilidad local, y las preferencias personales. A pesar de que el FOBT es el método de estudios fecales mejor validado para el *screening* de CRC [LOE, I; SOR, A], la realización del ADN fecal también puede ser una opción. Entre las consecuencias adversas potenciales del *screening* se encuentran las complicaciones debidas a la colonoscopia y el tratamiento, la posibilidad del sobre-diagnóstico que da lugar a exámenes innecesarios, y los resultados falso negativos y falso positivos.

Pruebas genéticas

Para la realización de pruebas genéticas para susceptibilidad de CRC (es decir, cáncer colorrectal familiar adenomatoso coli poliposis y cáncer colorrectal hereditario no poliposis), el panel de la NACB apoya las guías previamente publicadas (308) (322-326).

La prueba de MSI y/o IHC para enzimas de reparación de desapareamiento específico pueden usarse como un *pre-screening* para CRC hereditario no-poliposis. Si se halla que un individuo posee MSI alto, se deberían realizar pruebas genéticas para mutaciones en genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, ó *PMS2* [LOE, III/IV; SOR, B].

RECOMENDACIÓN 8 DEL PANEL DE LA NACB SOBRE CÁNCER COLORRECTAL: PRUEBAS GENÉTICAS PARA CRC

El *screening* para la susceptibilidad genética al CRC debe comenzar con una historia familiar detallada. Antes de ser sometidos a las pruebas, los sujetos deben recibir asesoramiento genético. Para sujetos con sospecha de poliposis adenomatosa familiar, se puede usar la prueba genética tanto para confirmar el diagnóstico en un índice sospechado como para evaluar el riesgo en los miembros de la familia pre-sintomáticos. Si se conoce la mutación responsable de la poliposis adenomatosa familiar dentro de una familia se puede considerar la realización de pruebas para mutaciones de *APC* para los miembros de la familia en riesgo [LOE, opinión de expertos; SOR, B].

Puntos clave: marcadores tumorales en cáncer colorrectal

A pesar de que se han evaluado muchos marcadores diferentes para CRC, solamente puede recomendarse un pequeño número para el uso clínico. Entre ellos se incluye el CEA en la vigilancia post-quirúrgica de pacientes que pueden ser candidatos apropiados para resección quirúrgica o quimioterapia sistémica, el FOBT en el *screening* para CRC precoz en sujetos de 50 años de edad o mayores, el MSI como marcador sustituto para identificar a los sujetos a los que se les realizan pruebas genéticas para *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2* para identificar cáncer colorrectal no-poliposo hereditario (HNPCC) y gen coli poliposis adenomatoso (*APC*) para identificar poliposis familiar adenomatosa. Uno de los marcadores en plasma nuevos más promisorios es el TIMP-1. Tal como se mencionó anteriormente, los hallazgos preliminares sugieren que este marcador puede ser más sensible que el CEA para la detección de CRC precoz así como es un factor pronóstico independiente para CRC. Ahora deben confirmarse estos hallazgos en amplios estudios prospectivos. Una de las pruebas de *screening* de CRC fecal

más promisorias es el panel fecal de ADN (317). Debería simplificarse esta prueba, ponerla a disposición a costos reducidos y someterla a mayores investigaciones.

Referencias bibliográficas

230. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
231. Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 199–209.
232. Sobin LH WCe. *TNM: Classification of malignant tumors*. 6th. ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2002.
233. Greene FL, Oage DL, Fleming ID, Fritz ID, Balch CM, Haller DG, *et al*. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. New York: Springer-Verlag; 2002.
234. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88: 1739–57.
235. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444–50.
236. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, *et al*. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797–806.
237. Benson AB, III, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, *et al*. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408–19.
238. Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002; 38: 986–99.
239. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66–73.
240. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47: 624–30.
241. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23: 338–51.
242. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843–77.
243. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, *et al*. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865–78.
244. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, *et al*. ASCO 2006 update of recom-

- mendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313–27.
245. Klapdor R, Aronsson AC, Duffy MJ, Hansson LO, Khalifa R, Lamerz R, *et al.* Tumor markers in gastrointestinal cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 119: 2811–5.
 246. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, *et al.* Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718–27.
 247. Grem J. The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 380–7.
 248. Watine J, Miedouge M, Friedberg B. Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1791–9.
 249. Watine J, Friedberg B. Laboratory variables and stratification of metastatic colorectal cancer patients: recommendations for therapeutic trials and for clinical practice guidelines. *Clin Chim Acta* 2004; 345: 1–15.
 250. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, *et al.* Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979–94.
 251. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CH. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174–82.
 252. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr., Vukasin P, Anthonie G. Followup of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116–26.
 253. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2002; 324: 813–20.
 254. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, *et al.* Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26–38.
 255. Jeffrey GM, Hickey BE. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library. Vol. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.; 2004.
 256. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783–99.
 257. Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, *et al.* Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512–19.
 258. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, *et al.* Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3766–75.
 259. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476–87.
 260. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 898–911.
 261. Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann Clin Biochem* 1998; 35 (Pt 3): 364–70.
 262. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002; 22: 2311–6.
 263. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Jarvinen H, Haglund C. CEA, CA 242, CA 19-9, CA 72-4 and hCGbeta in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumour Biol* 2004; 25: 228–34.
 264. Lindmark G, Bergstrom R, Pahlman L, Glimelius B. The association of preoperative serum tumour markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1090–4.
 265. Nakayama T, Watanabe M, Teramoto T, Kitajima M. CA19-9 as a predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1997; 66: 238–43.
 266. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 5195–8.
 267. Behbehani AI, Al-Sayer H, Farghaly M, Kanawati N, Mathew A, al-Bader A, van DA. Prognostic significance of CEA and CA 19-9 in colorectal cancer in Kuwait. *Int J Biol Markers* 2000; 15: 51–5.
 268. Filella X, Molina R, Pique JM, Garcia-Valdecasas JC, Grau JJ, Novell F, *et al.* Use of CA 19-9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer: comparison with CEA. *Tumour Biol* 1994; 15: 1–6.
 269. Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, Persson B, Norgaard-Pedersen B, Andren-Sandberg A, Lindholm L. Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9. *Br J Cancer* 1992; 65: 215–21.
 270. Carpelan-Holmstrom M, Haglund C, Lundin J, Alfthan H, Stenman UH, Roberts PJ. Independent prognostic value of preoperative serum markers CA 242, specific tissue polypeptide antigen and human chorionic gonadotrophin beta, but not of carcinoembryonic antigen or tissue polypeptide antigen in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 925–9.
 271. Carpelan-Holmstrom M, Haglund C, Lundin J, Jarvinen H, Roberts P. Pre-operative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1156–61.
 272. Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH, *et al.* Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in

- patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 156–64.
273. Holten-Andersen MN, Fenger C, Nielsen HJ, Rasmussen AS, Christensen IJ, Brunner N, Kronborg O. Plasma TIMP-1 in patients with colorectal adenomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2159–64.
 274. Holten-Andersen MN, Stephens RW, Nielsen HJ, Murphy G, Christensen IJ, Stetler-Stevenson W, Brunner N. High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4292–4299.
 275. Holten-Andersen M, Christensen IJ, Nilbert M, Bendahl PO, Nielsen HJ, Brunner N, Fernebro E. Association between preoperative plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and rectal cancer patient survival. a validation study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 64–72.
 276. Johnston PG, Benson AB, III, Catalano P, Rao MS, O'Dwyer PJ, Allegra CJ. Thymidylate synthase protein expression in primary colorectal cancer: lack of correlation with outcome and response to fluorouracil in metastatic disease sites. *J Clin Oncol* 2003; 21: 815–9.
 277. Edler D, Glimelius B, Hallstrom M, Jakobsen A, Johnston PG, Magnusson I, *et al.* Thymidylate synthase expression in colorectal cancer: a prognostic and predictive marker of benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20: 1721–8.
 278. Allegra C. Thymidylate synthase levels: prognostic, predictive, or both? *J Clin Oncol* 2002; 20: 1711–3.
 279. Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 529–36.
 280. Aschele C, Lonardi S, Monfardini S. Thymidylate Synthase expression as a predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 27–47.
 281. Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, Slattery ML. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 917–23.
 282. Kohonen-Corish MR, Daniel JJ, Chan C, Lin BP, Kwun SY, Dent OF, *et al.* Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in stage C colon cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2318–24.
 283. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23:609–618.
 284. Elsaleh H, Powell B, McCaul K, Grieu F, Grant R, Joseph D, Iacopetta B. P53 alteration and microsatellite instability have predictive value for survival benefit from chemotherapy in stage III colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1343–9.
 285. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, *et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247–57.
 286. Shibata D, Reale MA, Lavin P, Silverman M, Fearon ER, Steele G, Jr., *et al.* The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1727–32.
 287. Aschele C, Debernardis D, Lonardi S, Bandelloni R, Casazza S, Monfardini S, Gallo L. Deleted in colon cancer protein expression in colorectal cancer metastases: a major predictor of survival in patients with unresectable metastatic disease receiving palliative fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3758–65.
 288. Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2060–70.
 289. Skelly MM, Troy A, Duffy MJ, Mulcahy HE, Duggan C, Connell TG, *et al.* Urokinase-type plasminogen activator in colorectal cancer: relationship with clinicopathological features and patient outcome. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1837–40.
 290. Mulcahy HE, Duffy MJ, Gibbons D, McCarthy P, Parfrey NA, O'Donoghue DP, Sheahan K. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes' B colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 583–4.
 291. Yang JL, Seetoo D, Wang Y, Ranson M, Berney CR, Ham JM, *et al.* Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in colorectal cancer: independent prognostic factors of metastasis and cancer-specific survival and potential therapeutic targets. *Int J Cancer* 2000; 89: 431–9.
 292. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, *et al.* Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer* 2001; 85: 692–6.
 293. Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2005;92:434–444.
 294. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, *et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374–9.
 295. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, *et al.* KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19: 508–15.
 296. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, *et al.* KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992–5.
 297. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–34.
 298. Allison JE, Lawson M. Screening tests for colorectal cancer: a menu of options remains relevant. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 492–8.

299. Imperiale TF, Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Quantitative immunochemical fecal occult blood tests: is it time to go back to the future? *Ann Intern Med* 2007; 146: 309–11.
300. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334: 155–9.
301. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, *et al.* Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1462–70.
302. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–71.
303. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–71.
304. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, *et al.* The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603–7.
305. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, *et al.* Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–7.
306. Towler BP, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Haemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001216; 1998.
307. Allison JE. Colon Cancer Screening Guidelines 2005: the fecal occult blood test option has become a better FIT. *Gastroenterology* 2005; 129: 745–8.
308. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colorectal Cancer Screening. Version 1. www.nccn.org/physician_gls?PDF/colorectal_screening.pdf (Accessed 11 October 2006).
309. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, *et al.* American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 38–75.
310. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 129–31.
311. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 11–25.
312. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001216.
313. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, Vogelstein B. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256: 102–5.
314. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, *et al.* Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119:1219–27.
315. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K, *et al.* Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 858–65.
316. Ahlquist DA, Shuber AP. Stool screening for colorectal cancer: evolution from occult blood to molecular markers. *Clin Chim Acta* 2002; 315: 157–68.
317. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704–14.
318. Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1270–1279.
319. Loganayagam A. Faecal screening of colorectal cancer. *Int J Clin Pract* 2007; In press.
320. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, *et al.* Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570–95.
321. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, *et al.* Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130–60.
322. American Gastroenterological Association Medical Position statement: Hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 195–7.
323. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121: 198–213.
324. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2397–406.
325. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, *et al.* ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4642–60.
326. Lynch HT, Boland CR, Rodriguez-Bigas MA, Amos C, Lynch JF, Lynch PM. Who should be sent for genetic testing in hereditary colorectal cancer syndromes? *J Clin Oncol* 2007; 25: 3534–42.