

## Overview of Utilization of Tumor Markers for Cancer Diagnosis

Hong Sung Kim<sup>†,\*</sup>

Department of Biomedical Laboratory Science, Korea Nazarene University, Cheonan 31172, Korea

It has well reported that tumor markers have many advantages like minimally invasive, convenient use, low cost but also has many limitations like low sensitivity and specificity, relevance of prognosis, low organ specificity. Although no tumor markers are ideal, many tumor markers are used for cancer diagnosis, treatment monitoring, and surveillance monitoring after treatment. We review the classification and characteristics of tumor markers according cancer types and clinical roles in current times.

**Key Words:** Tumor markers, Role of tumor markers, Use of tumor markers

### 서론

종양표지자(Tumor marker)는 전통적으로 종양세포에서 직접 생산되거나 악성종양이나 양성종양 같은 상황에 반응하여 다른 세포들에 의해 생성되는 물질, 주로 단백질로 간주된다. 종양표지자는 PSA와 같이 기관 특이적으로 악성종양과 관련이 있을 수도 있고(Haythorn and Ablin, 2011), CEA 같이 다양한 암종에서 증가될 수도 있다(Yang et al., 2017). 또한 종양표지자는 낮은 진단 민감도와 특이도를 가지기 때문에, 초기 종양 진단에는 이용하기 어렵다. 하지만 여전히 저렴한 비용, 사용하기 편리성, 최소한의 비침습성 검사로 인한 환자의 만족도 등 다양한 장점을 가지고 있어 실제 임상 종양 진단에서 많이 활용되고 있다(Duffy, 2013). 본 논문에서는 현재 임상적으로 널리 이용되는 종양표지자에 대해 확인하고, 종양표지자의 임상적 역할에 대해 고찰하고자 한다. 아래는 현재 널리 이용되는 대표적인 종양표지자들을 소개하고 있다(Table 1).

### 본론

#### I. 현재 임상적으로 널리 이용되는 종양표지자(clinically used tumor markers in current times)

##### • CEA (Carcinoembryonic antigen)

CEA는 사람 결장직장암 조직에서 1965년에 처음으로 분리되었고(Gold and Freedman, 1965), 세포부착분자와 관련된 당단백질로서 종양태아항원이다. 비록 CEA가 결장직장암의 감별진단, 병기 가정, 결장직장암 환자의 후속 조치를 위한 저렴하고 안전하며 비침습적인 검사를 대표하지만(Staub et al., 2000; Sorensen et al., 2016), 사망률을 감소하는데 대한 영향과 관련된 결과는 모순적이고(Fahy, 2014), 다른 암종(Maestranzi et al., 1998; Wang et al., 2017b)이나 양성종양(Ruibal Morell, 1992), 흡연자(Fukuda et al., 1998)에게서 증가할 수 있다.

##### • AFP (alpha-fetoprotein)

AFP는 태아 간과 난황낭에서 정상적으로 생산되며, 출생 후에는 생산되지 않는 대표적인 암배아항원이다(Cao

Received: October 24, 2022 / Revised: November 26, 2022 / Accepted: November 28, 2022

\*Professor.

<sup>†</sup>Corresponding author: Hong Sung Kim. Department of Biomedical Laboratory Science, Korea Nazarene University, 48 Wolbong-Ro, Seobuk-Gu, Cheonan-City, ChungNam 31172, Korea.

Tel: +82-41-570-4165, Fax: +82-41-570-4258, e-mail: hskim@kornu.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Table 1.** Classification of tumor markers by cancer types

Cancer types	Tumor markers
Esophageal	SCC
Stomach	CEA, STN, CA19-9
Colorectal	CEA, CA19-9, CA125, NCC-ST-439, STN, SLX
Liver	AFP, PIVKA-II, AFP-L3
Pancreatic	CA19-9, CEA, SLX, CA125, NCC-ST-439, SLX, STN
Lung	CEA, CA125, SLX, SCC, CYFRA 21-1, NSE, ProGRP
Breast	CA15-3, BCA 225, NCC-ST-439, HER2
Cervical	SCC, CA125
Ovary	CA125, AFP
Prostate	PSA, Ratio of free-PSA/total-PSA

STN: Sialyl-Tn antigen, NCC-ST-439: Nation Cancer Center Stomach-439, SLX: Sialy SSEA-1 antigen, BCA225: Breast Cancer Antigen 225

et al., 2017). AFP는 간세포암종에 높은 특이성을 가지지만, 초기 진단에는 사용할 수 없다. 또한 다른 암종(van Heurn et al., 2020)이나, 임신(Johnson, 2001), 간염이나 간경화(Arrieta et al., 2007) 같은 질환에서도 증가할 수 있다.

• **PIVKA-II (Prothrombin in vitamin K absence)**

PIVKA-II는 비타민 K 결핍 시 프로트롬빈 전구물질로부터 생성되는 비정상 프로트롬빈이며, 간세포암종에 높은 특이성을 보인다(Xu et al., 2021). AFP와 같이 사용하였을 때 진단효율이 향상된다고 보고되었다. 응고 기능장애(Dauti et al., 2015)와 간경화(Di Bisceglie and Hoofnagle, 1989) 같은 질환에서도 증가할 수 있다.

• **CA19-9 (Carbohydrate antigen 19-9)**

CA19-9는 루이스항원A와 관련된 탄수화물 항원으로 이자암 진단에 널리 사용한다(Cao et al., 2017). CA19-9는 이자암 감별진단, 예후, 병기를 확인하는데도 유용한 것으로 보고되고 있다. 하지만 결장직장암(Lakemeyer et al., 2021), 위암(Wang et al., 2017a), 난소암(Rao et al., 2021), 담도암(Wongkham and Silsirivanit, 2012)에서도 증가한다.

• **CA125 (Carbohydrate antigen 125)**

CA125는 난소암세포 표면에서 발견되는 고분자량 점액성 당단백질로서 난소암 검진, 진단, 관리에서 필수적

인 역할을 수행하고 있다(Charkhchi et al., 2020). 하지만 초기 진단에 어렵고 유방암(Yerushalmi et al., 2012), 이자암(Meng et al., 2017), 자궁경부암(Ran et al., 2021) 같은 다른 암종에서도 증가할 수 있다.

• **CA15-3 (Carbohydrate antigen 15-3)**

CA15-3은 유방세포에서 생산되는 고분자량 당단백질로서 유방암 초기 진단에는 유효하지 않지만 유방암 환자의 뼈 전이 예후를 확인하는데 유용하다(Yang et al., 2017).

• **PSA (Prostate specific antigen)**

PSA는 세린 단백분해효소로, 생리적 기능은 사정 후 정액을 액화시키는 것으로 알려져 있다(Lilja et al., 2008). 혈액 PSA는 대부분  $\alpha$ 1-항키모트립신(ACT)과 복합체를 형성하고, 적은 부분의 PSA가  $\alpha$ 2 마크로글로불린과 결합되며, 나머지는 유리형으로 존재한다(Shariat et al., 2011). PSA 값이 낮을 때는 전립샘 비대증과 전립샘암을 구분하기 어렵다(Stenman et al., 1999). 전립샘암에서는 PSA-ACT 비율이 높고 전립샘 비대증에서는 유리형 PSA 비율이 높다(Cannon and Getzenberg, 2008; Kiebish et al., 2021).

• **CYFRA 21-1 (Cytokeratin 19 fragment antigen)**

CYFRA 21-1은 시토케라틴족으로 정상적으로 상피조직에서 발현된다(Chen et al., 2018a). CYFRA21-1은 특히 CEA와 편평세포암종 연관 항원(SCC) (Chen et al., 2018b)과 함께 비소세포성폐암(Baek et al., 2018; Chen et al., 2018a)을 위한 중앙표지자로 유용하지만 방광암(Matuszczak and Salagierski, 2020) 같은 다른 상피성암종에도 유용하다.

• **NSE (Neuron specific enolase)**

NSE는 신경 및 신경내분비 특이 에놀라아제 동종효소로 호기성 해당과정의 주요 효소이다(Cheng et al., 2014). NSE는 소세포성 폐암 진단과 치료 감시에 유용한 중앙표지자이다(Huang et al., 2017).

• **ProGRP (Pro gastrin releasing peptide)**

ProGRP는 생리학적으로 소화과정과 관련된 활성 호르몬인 가스트린 방출 펩티드의 전구체이다(Molina et al., 2004; Dong et al., 2019). ProGRP는 소세포성 폐암 진단에 유용한 표지자이다(Molina et al., 2004).

**Table 2.** Clinical role of each tumor markers

Tumor markers	Cancer types	Differential diagnosis	Staging/Prognosis	Treatment/Surveillance monitoring
CEA	Colorectal, Pancreatic, Lung	O	O	O
AFP, PIVKA-II	Liver			O
CA19-9	Pancreatic, Stomach, Colorectal, Ovary	O		O
CA125	Ovary, Breast, Lung		O	O
CA15-3	Breast			O
PSA	Prostate		O	O
CYFRA 21-1, SCC	Non-small cell Lung			O
NSE, ProGRP	Small cell Lung			O

**II. 종양표지자의 임상적 역할(Clinical roles of tumor markers)**

• **감별진단(Differential Diagnosis)**

현재 종양표지자는 작거나 초기 종양에 대한 제한된 민감도와 종양 특이성 부족으로 인해 초기 진단을 위해 사용되는 것은 제한된다(Duffy, 2013). 대개의 종양표지자들은 잠재적인 감별진단을 좁히는데 도움을 줄 수 있다(Liu et al., 2014). 대개 단독 종양표지자의 사용은 종양 감별진단을 위해 추천되지 않는다. 예를 들면 CA125는 폐경 후 여성에서 골반 종양의 양성이나 악성을 구별하는데 사용할 수 있고, 최근에는 난소 악성종양 위험성 알고리즘(ROMA)를 이용한 CA125와 HE4의 조합으로 더 정밀한 난소암 위험성을 진단한다(Dochez et al., 2019). 폐암의 경우에도 6가지 종양표지자 조합(CEA, CA15-3, SCCA, CYFRA 21-1, NSE, ProGRP)이 단독 종양표지자 혹은 임상적 요인 보다 폐암의 존재를 좀 더 정확하게 진단하고 있음을 보고하고 있다(Molina et al., 2016). 적절한 종양표지자의 사용은 추가적인 진단을 위해 필요한 여러 가지 검사(반복적인 전산화 단층촬영, 생검 등)의 추가를 배제할 수 있다(Duffy, 2013).

• **예후(Prognosis)**

종양표지자는 종양 진단 후에 종양 환자의 예후나 병기를 예측하고 확인하는데도 유용하다(Altman et al., 2012). 비소세포성 폐암 환자의 수술 후 CEA와 CYFRA 21-1 양의 조합은 재발 없는 생존율을 위한 예후적 인자일 수 있다(Okamura et al., 2013). 소세포성 폐암 환자에서 ProGRP 양은 전체 생존율을 위한 예후 인자임도 보고되고 있다(Nisman et al., 2009). CA15-3, CA19-9 같은 종양표지자들

도 유방암(Wang et al., 2017b)과 간담도암에서 예후적 인자로 보고되고 있다.

• **치료/감시 모니터링(Treatment/Surveillance Monitoring)**

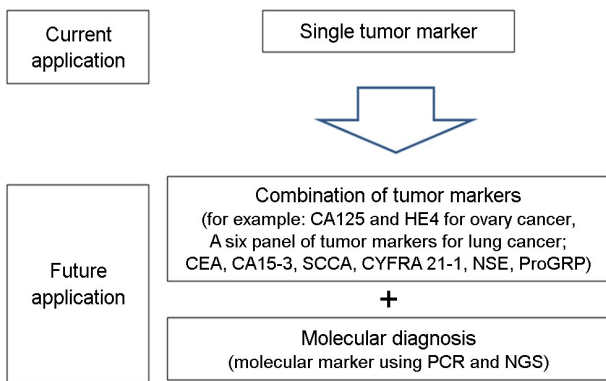
현재 알려져 있는 가장 일반적이고 잘 확립된 종양표지자의 이용은 치료 동안 종양을 모니터링 하거나 치료가 완료된 후 5년간 환자의 상태를 감시하는데 사용하는 것이다. 종양상태를 모니터링하고 감시하는데 종양표지자의 장점은 상대적으로 저렴한 비용으로, 환자에게 최소한의 불편함만 주면서 치료결과를 빠르게 알아낼 수 있다는 것이다(Duffy, 2013). Table 2에서 대표적인 종양표지자의 감별진단, 예후, 치료/감시 모니터링 사용 여부를 보여 주고 있다.

• **미래 전망**

단일 종양표지자로서는 종양 감별진단, 예후를 평가하는데 유용하지 않지만 현재 여러 가지 종양표지자를 조합하여 좀 더 정확한 종양 진단을 위한 알고리즘을 통한 종양표지자 조합을 이용한 난소암 진단(Molina et al., 2011), 6개의 종양표지자 조합을 통한 폐암 진단(Liu et al., 2017) 등이 개발되고 있고, 기존에 오랜 기간 동안 사용되었던 종양표지자들에 대한 데이터를 잘 취합하여 좀 더 유용한 진단마커로서 역할을 수행할 수 있게 할 수 있을 것이다. 또한 최근 분자진단을 활용한 개인별 맞춤형 종양 진단과 접목하면 종양표지자의 민감도와 특이성을 높여줄 수 있을 것으로 전망한다(Sokolenko and Imyanitov, 2018).

**결론**

종양표지자는 CEA가 1965년 처음으로 확인된 이래로



**Fig. 1.** Scheme of tumor marker for future clinical use.

여러 가지 암종을 대상으로 다양한 종류의 종양표지자가 확인되었고 종양 검진, 진단, 치료효과 확인, 치료 후 감시를 목적으로 사용되어 왔다. 본 논문에서는 현재 개발되어진 종양표지자들을 암종별로 정리하였고(Table 1) 현재 임상적으로 사용되고 있는 종양표지자의 검진, 진단, 치료효과 확인, 치료 후 감시 목적에 사용 여부를 여러 리뷰 논문을 확인하여 정리하였다(Table 2). 단일 종양표지자의 사용은 많은 한계점을 가지고 있어 위에서 언급한 것처럼 알고리즘을 통한 종양표지자 조합 선택(Molina et al., 2011) 혹은 폐암 진단을 위한 6개의 종양표지자 조합(Liu et al., 2017) 등 다양한 복합 종양표지자를 이용한 방법이 개발되고 있어 좀더 특이적이고 민감도가 높은 종양표지자 패널을 확립하리라고 생각한다. 또한 분자 진단적인 방법이 추가됨으로써 초기 종양 진단을 위한 저렴하고 간편한 방법으로 확대되리라 생각한다(Fig. 1). 기존의 종양표지자의 다양한 조합과 분자진단적 방법의 추가를 통하여 현재 부족한 종양표지자의 임상적용이 특히 감별진단, 예후 적용 등에 확대될 것으로 기대한다.

#### ACKNOWLEDGEMENT

This research was supported by Korea Nazarene University Research Fund.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

#### REFERENCES

Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting re-

commendations for tumor marker prognostic studies (remark): Explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2012. 9: e1001216.

Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, Ruelas-Villavicencio A, Flores-Estrada D, Hernandez-Pedro N. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer.* 2007. 7: 28.

Baek AR, Seo HJ, Lee JH, Park SW, Jang AS, Paik SH, Koh ES, Shin HK, Kim DJ. Prognostic value of baseline carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment levels in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Biomark.* 2018. 22: 55-62.

Cannon GW, Getzenberg RH. Biomarkers for benign prostatic hyperplasia progression. *Curr Urol Rep.* 2008. 9: 279-283.

Cao J, Fu Z, Gao L, Wang X, Cheng S, Wang X, Ren H. Evaluation of serum d-dimer, fibrinogen, and ca19-9 for postoperative monitoring and survival prediction in resectable pancreatic carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2017. 15: 48.

Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. Ca125 and ovarian cancer: A comprehensive review. *Cancers (Basel).* 2020. 12.

Chen F, Li J, Qi X, Qi J. Diagnostic value of cyfra 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cancer from benign lung disease. *J Cancer Res Ther.* 2018a. 14: S400-S404.

Chen ZQ, Huang LS, Zhu B. Assessment of seven clinical tumor markers in diagnosis of non-small-cell lung cancer. *Dis Markers.* 2018b. 2018: 9845123.

Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014. 9: e106680.

Dauti F, Hjaltalin Jonsson M, Hillarp A, Bentzer P, Schott U. Perioperative changes in pivka-ii. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015. 75: 562-567.

Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis b. *Cancer.* 1989. 64: 2117-2120.

Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: Ca125, he4, rmi and roma, a review. *J Ovarian Res.* 2019. 12: 28.

Dong A, Zhang J, Chen X, Ren X, Zhang X. Diagnostic value of progrpr for small cell lung cancer in different stages. *J Thorac Dis.* 2019. 11: 1182-1189.

- Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: A review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract.* 2013. 22: 4-11.
- Fahy BN. Follow-up after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014. 21: 738-746.
- Fukuda I, Yamakado M, Kiyose H. Influence of smoking on serum carcinoembryonic antigen levels in subjects who underwent multiphasic health testing and services. *J Med Syst.* 1998. 22: 89-93.
- Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med.* 1965. 121: 439-462.
- Haythorn MR, Ablin RJ. Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer. *Biomark Med.* 2011. 5: 515-526.
- Huang L, Zhou JG, Yao WX, Tian X, Lv SP, Zhang TY, Jin SH, Bai YJ, Ma H. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening. *Oncotarget.* 2017. 8: 64358-64372.
- Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001. 5: 145-159.
- Kiebish MA, Tekumalla P, Ravipaty S, Dobi A, Srivastava S, Wu W, Patil S, Friss T, Klotz A, Srinivasan A, Cullen J, Rosner IL, Ali A, Laszlo S, Petrovic M, Fleschner N, Garren J, Miller G, Mahaveer Chand N, Rodrigues LO, et al. Clinical utility of a serum biomarker panel in distinguishing prostate cancer from benign prostate hyperplasia. *Sci Rep.* 2021. 11: 15052.
- Lakemeyer L, Sander S, Wittau M, Henne-Bruns D, Kornmann M, Lemke J. Diagnostic and prognostic value of cea and ca19-9 in colorectal cancer. *Diseases.* 2021. 9.
- Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: Prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer.* 2008. 8: 268-278.
- Liu F, Kong X, Dou Q, Ye J, Xu D, Shang H, Xu K, Song Y. Evaluation of tumor markers for the differential diagnosis of benign and malignant ascites. *Ann Hepatol.* 2014. 13: 357-363.
- Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, Liu Z, Yu T, Liu M. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer. *Biomed Res Int.* 2017. 2017: 2013989.
- Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood RA. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers ca19-9 and cea. *Ann Clin Biochem.* 1998. 35(Pt 1): 99-103.
- Matuszczak M, Salagierski M. Diagnostic and prognostic potential of biomarkers cyfra 21.1, ercc1, p53, fgfr3 and tati in bladder cancers. *Int J Mol Sci.* 2020. 21.
- Meng Q, Shi S, Liang C, Xiang J, Liang D, Zhang B, Qin Y, Ji S, Xu W, Xu J, Ni Q, Yu X. Diagnostic accuracy of a ca125-based biomarker panel in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer.* 2017. 8: 3615-3622.
- Molina R, Escudero JM, Auge JM, Filella X, Foj L, Torne A, Lejarcegui J, Pahisa J. He4 a novel tumour marker for ovarian cancer: Comparison with ca 125 and roma algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011. 32: 1087-1095.
- Molina R, Filella X, Auge JM. Progrp: A new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem.* 2004. 37: 505-511.
- Molina R, Marrades RM, Auge JM, Escudero JM, Vinolas N, Reguart N, Ramirez J, Filella X, Molins L, Agusti A. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016. 193: 427-437.
- Nisman B, Biran H, Ramu N, Heching N, Barak V, Peretz T. The diagnostic and prognostic value of progrp in lung cancer. *Anticancer Res.* 2009. 29: 4827-4832.
- Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T, Furuyama K, Nakanishi Y. Diagnostic value of cea and cyfra 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer.* 2013. 80: 45-49.
- Ran C, Sun J, Qu Y, Long N. Clinical value of mri, serum seca, and ca125 levels in the diagnosis of lymph node metastasis and para-uterine infiltration in cervical cancer. *World J Surg Oncol.* 2021. 19: 343.
- Rao S, Smith DA, Guler E, Kikano EG, Rajdev MA, Yoest JM, Ramaiya NH, Tirumani SH. Past, present, and future of serum tumor markers in management of ovarian cancer: A guide for the radiologist. *Radiographics.* 2021. 41: 1839-1856.
- Ruibal Morell A. Cea serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers.* 1992. 7: 160-166.
- Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, Savage C, Vickers AJ, Bjartell A. Tumor markers in prostate cancer i: Blood-based markers. *Acta Oncol.* 2011. 50 Suppl 1: 61-75.
- Sokolenko AP, Imyanitov EN. Molecular diagnostics in clinical oncology. *Front Mol Biosci.* 2018. 5: 76.
- Sorensen CG, Karlsson WK, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. The diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen to detect colorectal cancer recurrence - a systematic review. *Int J Surg.* 2016. 25: 134-144.
- Staib L, Link KH, Beger HG. Follow-up in colorectal cancer: Cost-effectiveness analysis of established and novel concepts. *Langenbecks Arch Surg.* 2000. 385: 412-420.

- Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol.* 1999. 9: 83-93.
- van Heurn LJ, Knipscheer MM, Derikx JPM, van Heurn LWE. Diagnostic accuracy of serum alpha-fetoprotein levels in diagnosing recurrent sacrococcygeal teratoma: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2020. 55: 1732-1739.
- Wang T, Matsuda Y, Seki A, Nonaka K, Kakizaki M, Kaneda D, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Arai T. Carbohydrate antigen 19-9-positive gastric adenocarcinoma: Autopsy findings and review of the literature. *Case Rep Gastroenterol.* 2017a. 11: 545-553.
- Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, Shi Y, Zhao X, Jing J. The diagnostic value of serum tumor markers cea, ca19-9, ca125, ca15-3, and tps in metastatic breast cancer. *Clin Chim Acta.* 2017b. 470: 51-55.
- Wongkham S, Silsivanit A. State of serum markers for detection of cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012. 13 Suppl: 17-27.
- Xu F, Zhang L, He W, Song D, Ji X, Shao J. The diagnostic value of serum pivka-ii alone or in combination with afp in chinese hepatocellular carcinoma patients. *Dis Markers.* 2021. 2021: 8868370.
- Yang Y, Zhang H, Zhang M, Meng Q, Cai L, Zhang Q. Elevation of serum cea and ca15-3 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients. *Oncol Lett.* 2017. 14: 7549-7556.
- Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, Speers C, Woods R, Knight B, Gelmon KA. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: Frequency of elevation and correlation with outcome. *Ann Oncol.* 2012. 23: 338-345.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2022.28.4.223>

**Cite this article as:** Kim HS. Overview of Utilization of Tumor Markers for Cancer Diagnosis. *Biomedical Science Letters.* 2022. 28: 223-228.