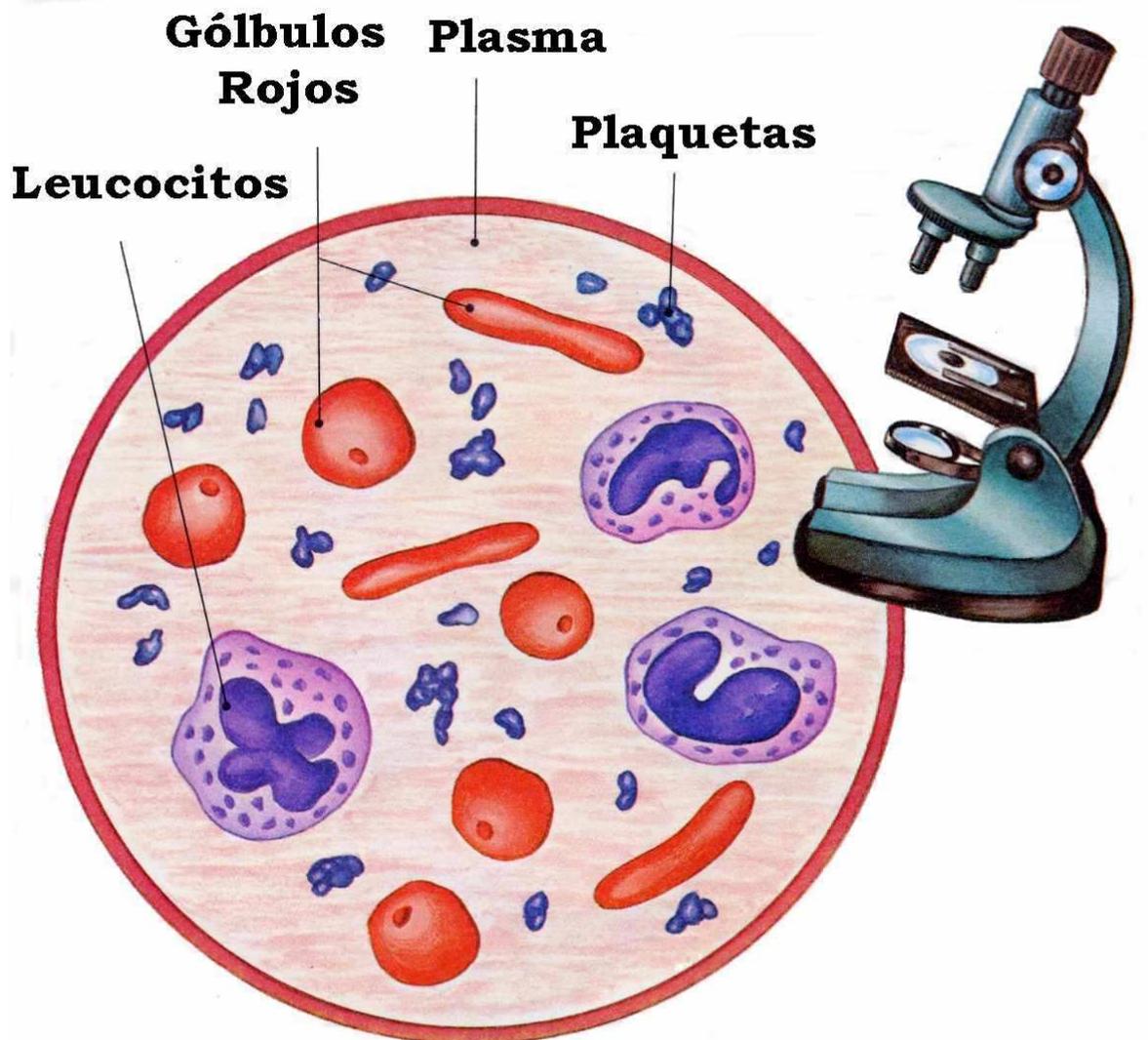


Marcadores tumorales, su diagnostico en el laboratorio



Componentes de la sangre

Realizado por: Mari Paz Carmona Robles

M^oLuisa López hoces

Laura delgado campos

INDICE

QUE SON LOS MARCADORES TUMORALES.....	3
PRUEBAS DE LABORATORIO.....	4
RECuento SANGUINEO COMPLETO.....	4
PANEL QUIMICO.....	5
PRUEBAS DE DETECCION Y DETECCION TEMPRANA DEL CANCER..	5
DIAGNOSTICO DEL CANCER.....	6
DETERMINACION DE PRONOSTICO PARA CIERTOS TIPOS DE CANCER.....	6
VER SI CIERTOS TRATAMIENTOS SON PROPENSOS A FUNCIONAR.....	7
TRATAMIENTO.....	7
DETECCION DE CANCER RECURRENTE.....	8
CUANDO SE REALIZA LA PRUEBA PARA MARCADORES TUMORALES.....	9
PRINCIPALES MARCADORES TUMORALES.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	24

¿Qué son los marcadores tumorales?

Los marcadores tumorales son sustancias que se encuentran en el cuerpo que pueden detectarse en una persona con cáncer. Un marcador tumoral clásico se conforma de una proteína que puede estar presente en niveles elevados en la sangre ante la existencia de cierto tipo de cáncer, pero no todos los marcadores tumorales se manifiestan así. Algunos se encuentren en la orina u otros fluidos corporales, mientras que otros pueden estar presentes en los tumores y otros tejidos. Pueden ser productos de las mismas células cancerosas, o ser producidos por el cuerpo en respuesta al cáncer, entre otras afecciones. La mayoría de los marcadores tumorales son proteínas, pero algunos más recientes consisten de genes u otras sustancias.

Existen muchos diferentes marcadores tumorales. Algunos son vistos en un solo tipo de cáncer, mientras que otros pueden encontrarse en muchos tipos de la enfermedad.

Para probar la presencia de un marcador tumoral, el médico normalmente envía una muestra de sangre u orina del paciente a un laboratorio. El marcador normalmente es identificado al combinar la sangre u orina con anticuerpos sintéticos que reaccionan con la proteína del marcador tumoral. En ocasiones se somete a prueba una muestra del tumor en sí para verificar la presencia de los marcadores tumorales.

Los marcadores tumorales por sí solo pocas veces son suficiente evidencia de que hay cáncer. La mayoría de los marcadores tumorales pueden ser producidos por las células normales, al igual que las cancerosas. En ocasiones, las enfermedades no cancerosas también pueden causar que los niveles de ciertos marcadores tumorales se incrementen más de lo normal. Y

puede ser que no todas las personas con cáncer presenten niveles elevados de algún marcador tumoral en particular.

Es por eso que sólo unos cuantos marcadores tumorales se usan comúnmente por la mayoría de los médicos. Cuando un médico observa el nivel de algún marcador tumoral, lo considerará junto con el historial del paciente y su revisión física general, así como con los otros análisis de laboratorio y estudios de imágenes.

En años recientes, los médicos han comenzado a desarrollar nuevos tipos de marcadores tumorales. Con los avances tecnológicos, los niveles de ciertos materiales genéticos (ADN o ARN) ya pueden ser medidos en la actualidad. La identificación de una sustancia por sí sola para que proporcione información de utilidad es difícil, pero los médicos ya comienzan a observar los patrones genéticos y proteínicos en la sangre.

Los marcadores tumorales pueden ser utilizados en una variedad de formas.

Sus pruebas de laboratorio

Cuando usted tiene cáncer parece que siempre alguien le está extrayendo sangre para algún tipo de prueba. Estas pruebas de laboratorio se hacen para observar su respuesta al tratamiento y para encontrar problemas y ayudar a prevenir muchos efectos secundarios. A continuación se provee información sobre los tipos más comunes de pruebas de sangre, así como lo que éstas pueden indicarle al médico sobre su salud.

Recuento sanguíneo completo (CBC, por sus siglas en inglés): la prueba de laboratorio que se realiza más comúnmente es el *recuento sanguíneo completo* o *CBC*. La sangre se compone de agua, proteínas, nutrientes y

células vivas. Un CBC da información a su médico sobre sus células sanguíneas. Analiza tres tipos de células de la sangre:

- Glóbulos rojos.
- Glóbulos blancos.
- Plaquetas.

Cada uno de estos tipos de células tiene una función. Cualquiera de estas células puede cambiar el tratamiento contra el cáncer.



Panel químico: esta prueba sanguínea puede proveerle a su médico mucha información sobre qué tan bien están funcionando sus órganos. Por ejemplo, una parte de esta prueba le indica a su médico qué tan bien está funcionando su hígado. Otras partes de la prueba indican el funcionamiento de los riñones, el corazón y los pulmones

Pruebas de detección y detección temprana del cáncer

La *realización de pruebas para la detección* se refiere a la búsqueda de cáncer en personas que no han mostrado síntomas de la enfermedad. La *detección temprana* se refiere a encontrar cáncer en sus etapas iniciales, cuando es menos probable a haberse propagado y es más fácil de tratar. Los marcadores tumorales fueron inicialmente desarrollados para

someter a prueba de cáncer a las personas sin síntomas, pero muy pocos marcadores han logrado dar resultados útiles en esta forma.

Un marcador tumoral ideal podría usarse como una prueba sanguínea para la detección de la enfermedad en todas las personas. Dicho marcador tumoral sólo estaría presente en las personas con la enfermedad y le revelaría al médico el tipo de cáncer, que tanto cáncer hay presente y cuál tratamiento sería el más adecuado. En la actualidad, no existe un marcador tumoral que sea así.

En la actualidad, el marcador tumoral más ampliamente utilizado es el de la prueba sanguínea para el antígeno prostático específico (también conocido como antígeno específico de la próstata o PSA por sus siglas en inglés). La prueba de este antígeno se usa en la detección del cáncer de próstata, y los hombres con cáncer de próstata por lo general presentan niveles elevados de PSA. Pero los resultados de la prueba no son siempre claros, ya que se ha visto hombres con un nivel elevado de PSA sin que tengan cáncer; asimismo, un nivel normal de PSA no siempre significa que no haya cáncer. Hasta el momento, no todos los médicos están de acuerdo en que la prueba de detección para el PSA sea adecuada para todos los hombres.

Por el momento, ningún otro marcador tumoral ha mostrado ser útil en la detección de cáncer en la población general. Algunas de las pruebas de marcadores disponibles actualmente pueden ser útiles para encontrar la enfermedad en sus etapas iniciales sólo en los casos en los que se sabe que el paciente está en alto riesgo de desarrollarla.

Diagnóstico del cáncer

Generalmente, los marcadores tumorales no se usan para diagnosticar el cáncer; en la mayoría de los casos, el cáncer puede diagnosticarse solamente mediante una biopsia (extracción de células del tumor para analizarse bajo el microscopio). Aun, los marcadores tumorales pueden ser útiles para determinar si el cáncer es probable. Y si el cáncer ya se encuentra propagado al momento de su detección, los marcadores tumorales pueden servir para determinar en dónde se originó.

Por ejemplo, en una mujer que tiene cáncer en la región de la pelvis y el abdomen, la presencia de un nivel elevado del marcador tumoral CA 125 sugiere de forma contundente cáncer ovárico, incluso cuando la cirugía no puede encontrar el origen. Esto puede ser importante debido a que el tratamiento puede enfocarse para este tipo de cáncer.

La alfafetoproteína (AFP) es un ejemplo de marcador tumoral que puede ser utilizado para ayudar a diagnosticar el cáncer, el cual a veces puede ser útil para diagnosticar cáncer en el hígado. El nivel de AFP puede aumentar con algunas enfermedades hepáticas (del hígado), pero cuando alcanza cierto nivel elevado en alguien con algún tumor en el hígado, esto razonablemente asegura al médico que se trata de cáncer (incluso sin haber hecho una biopsia).

Determinación del pronóstico para ciertos tipos de cáncer

Algunos tipos de cáncer se desarrollan y propagan más rápido que otros. Pero incluso dentro de un mismo tipo de cáncer (como el cáncer testicular), algunos cánceres crecerán y se propagarán más rápidamente, o puede que respondan en menor grado a ciertos tratamientos. A veces, el nivel de un marcador tumoral puede ser útil en predecir el comportamiento y

pronóstico de ciertos tipos de cáncer. Por ejemplo, en el caso de cáncer de testículo, los niveles muy elevados de un marcador tumoral como HCG o AFP predice un cáncer más agresivo y un pronóstico de supervivencia menos favorable. Puede que a los pacientes con niveles elevados se les administre un tratamiento más agresivo desde el comienzo.

Ver si ciertos tratamientos son propensos a funcionar

Ciertos marcadores encontrados en células cancerosas pueden ser usados para ayudar a predecir si un tratamiento en particular es propenso a funcionar o no. Por ejemplo, en el cáncer de seno y de estómago, si las células contiene grandes cantidades de una proteína llamada HER2, los medicamentos como trastuzumab (Herceptin®) pueden ser útiles en el tratamiento. Si las células cancerosas presentan una cantidad normal de HER2, los medicamentos no serán de ayuda, por lo que primero se comprueba el nivel de HER2 en el tejido del tumor antes de comenzar el tratamiento.

Tratamiento

Uno de los usos más importantes de los marcadores tumorales es el seguimiento de pacientes que están siendo tratados contra el cáncer, especialmente en la etapa avanzada de la enfermedad. Si se dispone de un marcador tumoral para cierto tipo de cáncer, el nivel del marcador puede que sea capaz de usarse para ver si el tratamiento está funcionando en lugar de realizar otras pruebas, como las radiografías, tomografías computarizadas, gammagrafías óseas u otras pruebas.

Si el nivel del marcador tumoral en la sangre disminuye, es casi siempre una señal de que el tratamiento está funcionando. Por otro lado, si el nivel del

marcador aumenta, entonces el cáncer no está respondiendo al tratamiento y puede que requiera modificarse (se da la excepción si el cáncer es muy sensible a un determinado tratamiento de quimioterapia. En ese caso, la quimioterapia puede causar la muerte rápida de muchas células cancerosas, las cuales liberan grandes cantidades del marcador tumoral a la sangre, lo que hará que el nivel del marcador tumoral aumente por un tiempo breve).

Detección de cáncer recurrente

Los marcadores tumorales también son usados para observar cáncer que puede que haya regresado (recurrencia) tras el tratamiento. Ciertos marcadores tumorales pueden ser útiles una vez que el tratamiento se finalice y no haya algún signo de cáncer en el cuerpo. Entre las agencias gubernamentales se incluye:

- Antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata.
- Gonadotropina coriónica humana (HCG) para los tumores trofoblásticos del embarazo y algunos microbios de las células cancerosas.
- Alfafetoproteína (AFP) para ciertos microbios de las células cancerosas y de cáncer de hígado.
- CA 125 para el cáncer ovárico.
- Antígeno carcinoembrionario para cánceres en el colon y el recto.

Algunas mujeres que han sido tratadas para el cáncer de seno se someten a pruebas sanguíneas anuales para el nivel del marcador tumoral CA 15-3. Esto a veces muestra que puede detectar que el cáncer a regresado (recurrencia) antes de que la mujer presente síntomas o de que se descubra

mediante las pruebas de imágenes. No obstante, muchos doctores cuestionan el valor de la prueba porque no ha quedado claro si es mejor o no tratar el cáncer de seno recurrente antes de que cause síntomas. En estudios realizados hasta el momento, comenzar el tratamiento con anticipación no ha demostrado ser útil en prolongar el tiempo o calidad de vida de la mujer.

Hallazgos como este son la razón por la que muchos expertos no recomiendan someter a prueba para la detección de los marcadores tumorales tras haber recibido tratamiento dirigido a curar la mayoría de los tipos de cáncer. Estos marcadores son más útiles para dar seguimiento durante el tratamiento contra el cáncer en etapa avanzada.

¿Cuándo es realizada la prueba para los marcadores tumorales?

Hacer o no un seguimiento de los marcadores tumorales dependerá del tipo de cáncer que la persona tenga. Puede que los marcadores tumorales sean revisados en el momento del diagnóstico, así como antes, durante y después del tratamiento, y luego de manera periódica durante muchos años para ver si el cáncer ha regresado. Durante el tratamiento, los cambios en los niveles de los marcadores tumorales pueden ser un signo de que el tratamiento está funcionando.

Los niveles de los marcadores tumorales pueden cambiar con el transcurso del tiempo. Estos cambios son importantes y son la razón de por qué una serie de resultados de estos niveles a menudo es más significativa que un resultado por sí solo. De ser posible, lo mejor es que los resultados de las pruebas realizadas sean procesados y comparados en un mismo laboratorio, y que todos tengan siempre la misma unidad de medición, como ng/ml (nanogramos por mililitro) o u/ml (unidades por mililitro).

La determinación de marcadores tumorales tiene una gran importancia en la Oncología Clínica, los cuales pueden ser cuantificados en suero u otros líquidos orgánicos, lo cual permite detectar precozmente la aparición de neoplasias o seguir su evolución.

La siguiente es una lista de los marcadores tumorales que actualmente tenemos disponibles, con sus aplicaciones clínicas más frecuentes:

MARCADOR TUMORAL APLICACIONES CLINICAS

5 - Nucleotidasa	Metástasis tumoral en hígado	
17 - Cetosteroides	Carcinoma adrenal cortical	Adrenoblastoma
Acido Vanilmandélico (AVM)	Feocromocitoma	Neuroblastoma
Adrenocorticotropa (ACTH)	Enfermedad de Cushing	Carcinoma de pulmón
Alfafetoproteínas (ALF)	Carcinoma hepático primario Carcinoma bronquial Carcinoma de estómago	Carcinoma de vías biliares Teratoblastoma Tumores de células embrionarias

	Carcinoma de páncreas	
Aldolasa (ALD)	Carcinoma de útero, ovárico y vagina	
Antidiurética, Hormona (ADH)	Carcinoma adrenal Carcinoma de próstata	Carcinoma de páncreas Carcinoma de pulmón
Antígeno CA-125 (CA-125)	Carcinoma de ovario Carcinoma de cérvix Carcinoma de endometrio	Carcinoma de trompas de Falopio
Antígeno CA-15.3 (CA-15.3)	Carcinoma de mama Carcinoma de cérvix	Carcinoma de ovario Carcinoma de pulmón
Antígeno CA-19.9 (CA-19.9)	Carcinoma de colon Carcinoma de estómago Carcinoma de	Carcinoma de páncreas Carcinoma de vías biliares

	mama
Antígeno CA-72.4 (CA-72.4)	Carcinoma de estómago
Antígeno CA-21 (CA-21) CYFRA	Carcinoma de pulmón Carcinoma de vejiga
Antígeno CA Vesical (BTA)	Carcinoma de vejiga
Antígeno Carcinoembrionario (CEA)	Carcinoma colorrectal Carcinoma de páncreas Carcinoma bronquial Carcinoma de pulmón Carcinoma de estómago Carcinoma de tiroides Carcinoma hepático Carcinoma de cervix, útero Carcinoma de mama Melanoma maligno
Antígeno Prostático Específico (PSA)	Carcinoma de próstata

Antígeno Específico libre	Prostático fracción	Carcinoma de próstata
Beta 2 Microglobulina (B2M)		Mieloma múltiple Leucemia Linfocítica crónica Carcinoma bronquial Carcinoma de páncreas Linfoma No-Hodgkin Macroglobulinemia de Waldenstrom
Calcitonina		Carcinoma Medular de tiroides Carcinoma de mama Carcinoma de pulmón
Catecolaminas		Feocromocitoma Neuroblastoma Melanoma maligno
Creatina quinasa fracción BB (CK-BB)		Carcinoma de colon Carcinoma de ovario Carcinoma de células pequeñas de pulmón Carcinoma de mama Carcinoma de próstata

Dehidrogenasa láctica (LDH)	Leucemia aguda Metástasis tumoral en hígado Linfomas malignos Carcinoma de próstata
Enolasa	Carcinoma de pulmón Carcinoma de páncreas Carcinoma de tiroides
Ferritina	Melanoma maligno Carcinoma de colon Carcinoma de pulmón Carcinoma hepático Carcinoma de próstata Enfermedad de Hodgkin Leucemias agudas Mieloma múltiple
Fosfatasa fracción (PAP) ácida prostática	Carcinoma de próstata
Fosfatasa (ALP) alcalina	Leucemia mieloide Sarcoma osteogénico Metástasis tumoral en hígado y huesos

Gamaglutamil transpeptidasa (GGT)	Metástasis tumoral en hígado	Carcinoma de páncreas
Gastrina	Gastrinoma	
Gonadotropina coriónica humana sub- unidad beta	Carcinoma embrionario Carcinoma de estómago Carcinoma de páncreas Coriocarcinoma	Molas vesiculares Seminomas Tumores de células embrionarias
Glucagon	Glucagonoma	
Hidroxirolina	Metástasis tumoral en huesos	
Inmunoglobulinas	Mieloma Macroglobulinemia de Waldenstrom	múltiple
Metanefrinas	Feocromocitoma	
Prolactina (PRL)	Carcinoma de mama	Tumores de hipófisis

Proteína de Bence-Jones	Mieloma múltiple
Receptores hormonales (estrógenos y progesterona)	Carcinoma de mama
Tiroglobulina	Carcinoma diferenciado de tiroides

Los principales marcadores tumorales empleados en la actualidad se y se describen a continuación.

CALCITONINA

La calcitonina es una hormona proteica, de peso molecular 3,6 kD, producida por las células parafoliculares (células C) del tiroides, que interviene en la regulación de los niveles sanguíneos de calcio. Se consideran normales los valores inferiores a 27 ng/ml en varones y de 17 ng/ml en mujeres, aunque varían notablemente según el procedimiento empleado. En la mayoría de los carcinomas medulares (90 %) hay hipersecreción de calcitonina. La sensibilidad de este marcador tumoral puede incrementarse mediante la estimulación de la secreción de calcitonina con la administración de calcio, la

inyección de pentagastrina o de ambos, obteniéndose una respuesta muy superior en los pacientes con cáncer medular de tiroides o con lesiones premalignas. La determinación de calcitonina tras estimulación permite el diagnóstico precoz del cáncer medular de tiroides en familiares de pacientes afectados por este tumor. Hay que tener presente que también pueden hallarse incrementos de calcitonina en la insuficiencia renal, el síndrome de Zollinger-Ellison, el síndrome carcinoide y algunas neoplasias pulmonares, principalmente en carcinomas escamosos y de células pequeñas. Un criterio discriminativo entre el carcinoma medular y estas entidades suele ser la respuesta a la estimulación, muy inferior en estas últimas. El CEA es otro marcador tumoral propuesto en los carcinomas medulares, con niveles elevados en el 60-70 % de los pacientes y considerado un signo de mal pronóstico.

TIROGLOBULINA

La tiroglobulina es una glucoproteína de 660 kD sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso de las células foliculares del tiroides y regulada por la TSH. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 27 ng/ml, si bien existen grandes variaciones según el método empleado para su determinación. Pueden hallarse niveles superiores en mujeres durante el último trimestre de gestación. Un problema que plantea el empleo de tiroglobulina es la existencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en el 15 % de los pacientes con carcinoma de tiroides, que pueden originar resultados falsamente negativos. La mayoría de los pacientes con neoplasias foliculares y papilares tienen concentraciones elevadas de tiroglobulina (excluyendo los tumores anaplásicos). Pueden detectarse incrementos de tiroglobulina en

otros tumores malignos que infiltren el tiroides, si bien las concentraciones suelen ser menores. La tiroglobulina no es útil en el diagnóstico diferencial de otra afección tiroidea, ya que se detectan incrementos en enfermedades benignas como la tiroiditis subaguda, el adenoma tóxico y el síndrome de bocio tóxico difuso. La principal aplicación de la tiroglobulina es en el seguimiento. La detección de niveles postoperatorios elevados o en ascenso indica la persistencia tumoral o metástasis. En general, tras la tiroidectomía los niveles de tiroglobulina deben ser indetectables.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

El CEA es una glucoproteína de elevado peso molecular (180 kD) presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 5 ng/ml, si bien el 7-8 % de los individuos fumadores pueden presentar concentraciones ligeramente superiores (< 8-10 ng/ml). Niveles superiores a la normalidad, aunque en general inferiores a 15 ng/ml, pueden detectarse en pacientes con enfermedades pulmonares o hepáticas crónicas, insuficiencia renal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El CEA puede considerarse un marcador tumoral de amplio espectro, siendo empleado en la mayoría de las neoplasias epiteliales: neoplasias digestivas (colon, recto, estómago, páncreas), mamarias, pulmonares, tumores de cabeza y cuello, neoplasias ginecológicas (endometrio, cérvix), entre otras. La principal aplicación del CEA es en el carcinoma colorrectal, en el que muestra una sensibilidad relacionada con el estadio de Dukes: 5-10 % en los estadios A, 40-50 % en los estadios B, 60-65 % en los estadios C y alrededor del 90 % en los estadios D. Las principales aplicaciones clínicas son en el pronóstico, el diagnóstico precoz

de recidiva (sensibilidad del 80 %) y la monitorización terapéutica. En los demás tumores donde se emplea el CEA, suele tenerlas mismas aplicaciones, si bien con una menor sensibilidad.

ANTÍGENO CARBOHIDRATO 19-9

El CA 19-9 se ha identificado como un derivado siálico del grupo sanguíneo Lewis a . Se consideran normales las concentraciones inferiores a 37 U/ml. El CA 19-9 se incrementa en la insuficiencia renal y las hepatopatías (principalmente asociadas a colestasis). Su principal aplicación como marcador tumoral es en tumores digestivos, en especial el carcinoma de páncreas, en el que presenta una sensibilidad entre el 20 % en los tumores menores de 3 cm y el 85 % en los casos avanzados. El CA 19-9 también es útil en el carcinoma gástrico (sensibilidad del 27 % en enfermedad local y del 70 % en neoplasias avanzadas) en combinación con el CEA y el TAG-72, en neoplasias ováricas (carcinomas mucinosos e indiferenciados) en combinación con el CA 125, y en adenocarcinomas o carcinomas indiferenciados de células grandes pulmonares. En el cáncer colorrectal, algunos autores aconsejan su empleo junto con el CEA, si bien parece que el incremento de sensibilidad obtenido es escaso.

GLUCOPROTEÍNA TAG-72

Es una glucoproteína mucínica de elevado peso molecular. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 6 U/ml. Se detectan incrementos poco importantes de TAG-72 en un escaso porcentaje de pacientes con

afecciones hepáticas y renales crónicas y enfermedades ginecológicas (quistes ováricos) y pulmonares. Su principal aplicación es el carcinoma gástrico, donde presenta una sensibilidad superior a la hallada con el CEA o el CA 19-9, oscilando entre el 10 y el 60 % según el estadio. También se pueden observar incrementos de TAG-72 en el carcinoma colorrectal, pulmonar (adenocarcinoma, carcinoma de células grandes) y ovárico.

ANTÍGENO CARBOHIDRATO 50

Es un antígeno tumoral, estructuralmente muy similar al CA 19-9. Sus valores normales son de hasta 17 U/ml. El CA 50 tiene unos resultados, tanto en sensibilidad como en especificidad, muy similares a los del CA 19-9.

ALFAFETOPROTEÍNA

La alfafetoproteína (AFP) es una glucoproteína (70 kd) con una composición proteica muy similar a la albúmina. Se consideran normales las concentraciones de AFP inferiores a 10 ng/ml. En enfermedades hepáticas, como la cirrosis y las hepatitis agudas y crónicas, pueden observarse niveles elevados de AFP, aunque rara vez superan los 50-75 ng/ml. La mayoría de los autores coinciden en considerar 100 ng/ml como un nivel que permite diferenciar entre el cáncer primitivo y las enfermedades benignas. Por el contrario, hasta el 40-50 % de los carcinomas hepatocelulares tienen concentraciones de AFP superiores a estos límites. Sólo otras dos enfermedades pueden presentar estas concentraciones tan elevadas: la tirosinemia

hereditaria y el carcinoma testicular. La determinación de AFP se emplea en el cáncer hepatocelular para el diagnóstico precoz en grupos de alto riesgo, el diagnóstico enfermedad y el control evolutivo. La determinación seriada de AFP permite diagnosticar entre el 20 y 30 % de los hepatocarcinomas, antes que otros métodos diagnósticos. La AFP se utiliza también en los tumores testiculares no seminomas, con una sensibilidad del 50-60 %. Suele emplearse en combinación con b-HGC (sensibilidad del 40-45 %), alcanzando entonces una sensibilidad del 75-85 %.

MUCINAS EN EL CÁNCER DE MAMA

En los últimos años se han identificado diversos antígenos mediante anticuerpos monoclonales dirigidos frente a glucoproteínas que pertenecen a las mucinas: el antígeno carbohidrato 153, el antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA) y el antígeno carbohidrato 549 (CA 549). Todos estos antígenos tienen en común su especificidad de órgano (con incrementos importantes en carcinomas mamarios y ováricos), su elevado peso molecular, contenido en hidratos de carbono y elevada densidad. Dadas su semejanza estructural y la similar sensibilidad y especificidad, algunos autores consideran que estos anticuerpos detectan epítomos distintos de un antígeno común. Se consideran normales los valores inferiores a 35 U/ml para el CA 15-3 y 13 U/ml para el MCA y el CA 549. Concentraciones séricas superiores a dichos niveles pueden aparecer en enfermedades hepáticas crónicas y en la insuficiencia renal. La sensibilidad de estos marcadores tumorales en el cáncer de mama oscila entre el 25-30 % en los tumores locorreionales y el 75-85 % en los tumores metastásicos. La principal aplicación de estos marcadores tumorales es en el diagnóstico precoz de

recidiva y en el control evolutivo. El CA 15-3 es el primer signo de recidiva tumoral en el 50 % de las pacientes con metástasis. La combinación de CEA y CA 15-3 permite diagnosticar precozmente el 65 % de las recidivas tumorales. Incrementos séricos de estas mucinas pueden observarse en otras neoplasias, principalmente ováricas (sensibilidad del 50 %) y pulmonares (adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados de células grandes).

ONCOPROTEÍNA C-erb B2 O Her-2-neu

El oncogén C-erb B2, localizado en el cromosoma 17, codifica una proteína de 180 kD situada en la membrana citoplasmática, que presenta una gran homología con el receptor de crecimiento epidérmico. En el 30-35 % de los carcinomas mamarios y ováricos se detecta amplificación y sobreexpresión de este oncogén. En sangre es posible detectar parte de la oncoproteína (100 kD) inducida por este oncogén. Se consideran normales valores inferiores a 15 U/ml. Incrementos séricos más moderados pueden detectarse en pacientes con procesos hepáticos crónicos o metástasis hepáticas de tumores no productores de esta oncoproteína. El c-erb B2 puede ser un marcador tumoral de interés en neoplasias mamarias ováricas, prostáticas y pulmonares (adenocarcinomas). Su sensibilidad suele ser inferior a la obtenida con otros marcadores tumorales en estadios tanto iniciales (10 %) como avanzados (40 %). Su principal aplicación es como indicador pronóstico, en la detección precoz de recidiva y en el control evolutivo.

FRACCIÓN b DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓICA

La HGC es una hormona glucoproteica sintetizada por las células sincitiotrofoblásticas de la placenta, formada por dos subunidades, a y b,

con un peso molecular de 15 y 22 kD, respectivamente. Las concentraciones séricas de esta hormona son inferiores a la sensibilidad del método (< 2 mU/ml), en ausencia de gestación. La b-HGC es un marcador tumoral ideal en tumores trofoblásticos gestacionales (mola hidatiforme, coriocarcinoma) y en tumores testiculares (v. Alfafetoproteína), siendo útil en el diagnóstico (sospecha ante niveles superiores a los correspondientes al tiempo de gestación o persistencia o incremento tras un embarazo a término o un aborto), el pronóstico, la detección precoz de recidiva, la monitorización terapéutica, la evaluación de la resistencia al tratamiento y la duración de la quimioterapia (el doble de tiempo que la b-HGC tardó en normalizarse). Tras la evacuación del tejido molar, los niveles de b-HGC deben normalizarse.

ANTÍGENO CARBOHIDRATO 125

El CA 125 es una mucina de elevado peso molecular, aislada en adenocarcinomas ováricos y producida en condiciones normales por los mesotelios y estructuras derivadas de los conductos de Müller. Los valores normales en suero son inferiores a 37 U/ml. Niveles superiores de CA 125 pueden detectarse en endometriosis, insuficiencia renal, tuberculosis y procesos que afecten el mesotelio (peritonitis), principalmente en los asociados a derrames, en los que se detectan concentraciones similares a las halladas en neoplasias ováricas. El CA 125 es un marcador tumoral muy útil en los carcinomas ováricos (excluyendo los carcinomas mucinosos), con una sensibilidad que oscila entre el 50 y el 95 % en función del estadio. Su determinación es de ayuda en el diagnóstico, el pronóstico, la detección precoz de recidiva (primer signo de sospecha en el 85 % de las pacientes) y la monitorización terapéutica. Pueden detectarse también incrementos

séricos de CA 125, aunque cuantitativamente mucho menores, en otras neoplasias ginecológicas, sobre todo en los carcinomas endometriales (sensibilidad del 40-50 %) y en neoplasias de pulmón (adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados de células grandes).

ANTÍGENO SCC

Este antígeno se asocia a los carcinomas escamosos. Sus valores normales llegan hasta 2,75 ng/ml. Los resultados falsos positivos se asocian a insuficiencia renal, psoriasis, pénfigo, eccemas y neumopatías (tuberculosis). El scc es un marcador tumoral de las neoplasias epidermoides, principalmente de cérvix, pulmón, laringe y ano, siendo de interés como indicador pronóstico, en la detección precoz de recidiva y en la monitorización terapéutica. En pacientes con cáncer de cérvix, la sensibilidad del scc se relaciona con el estadio, oscilando entre el 16-31 % en el estadio I y/o del 90 % en el estadio IV. Su principal utilidad en esta neoplasia es como indicador precoz de recidiva, con incrementos continuos previos al diagnóstico en el 80 % de las pacientes, oscilando el intervalo entre primer incremento y recidiva entre 1 y 14 meses.

ENOLASA ESPECÍFICA NEURONAL

Esta isoenzima g de la enolasa, se halla presente principalmente en las células neuronales y neuroendocrinas. Los valores normales son inferiores a 15 mg/l, detectándose incrementos moderados (< 25-30 mg/l) en pacientes con neumopatías (principalmente infecciosas) e insuficiencia renal. La enolasa específica neuronal se emplea como marcador tumoral en tumores

neuroendocrinos: neuroblastoma, tumor carcinoide, gastrinoma o tumor de Wilms, así como en algunos sarcomas y en carcinomas indiferenciados de células pequeñas de pulmón, con una sensibilidad del 30-40 % en los estadios intratorácicos y del 70-80 % en los estadios extratorácicos. Pueden detectarse incrementos moderados en otros tipos histológicos de carcinoma broncopulmonar.

CYFRA 21.1

Es un antígeno tumoral identificado como un componente de la citoqueratina 19. Se consideran normales los valores inferiores a 3,3 ng/ml. Los falsos positivos de este marcador tumoral se detectan principalmente en enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis), insuficiencia renal y en procesos pulmonares, sobre todo infecciosos. El CYFRA 21.1, al igual que el CEA, puede considerarse un marcador tumoral de amplio espectro, con niveles elevados en la mayoría de los carcinomas epiteliales. Su principal aplicación es en el cáncer de pulmón, en el que es el marcador tumoral más sensible, predominando en los carcinomas de células no pequeñas, sin ninguna relación con los distintos subtipos histológicos.

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

El PSA es una glucoproteína de 33 kD, sintetizada principalmente por las células epiteliales de la próstata. Se consideran normales concentraciones séricas inferiores a 4 ng/ml, si bien varían en función del tamaño de la

próstata y la edad. Algunos autores consideran normales las concentraciones inferiores a 2,5 ng/ml en hombres menores de 49 años y a 6,5 ng/ml en hombres de más de 70 años. Pueden detectarse valores superiores en aproximadamente el 20 % de los pacientes con hiperplasia benigna de próstata o prostatitis. La sensibilidad del PSA en pacientes con carcinoma prostático oscila entre el 17 % en los estadios A y el 90 % en los estadios D. El PSA es un marcador tumoral útil en el diagnóstico, el pronóstico, el diagnóstico precoz de recidiva y el control evolutivo. En los pacientes prostatectomizados, la persistencia de niveles detectables 1 mes después de la intervención indica la persistencia de tumor residual. En los últimos años se ha preconizado el empleo del PSA en individuos mayores de 50-55 años, junto con el tacto rectal, en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. En los pacientes con PSA y tacto rectal positivo se recomienda biopsia prostática. En los casos con tacto rectal negativo, PSA positivo y densidad de PSA (cociente entre PSA y volumen de la próstata medido por ecografía transrectal) superior a 0,15 se recomienda también la biopsia prostática. En los pacientes con niveles normales o con un cociente inferior a 0,16 y tacto rectal normal se recomienda control anual. Recientemente se ha descrito que el PSA circula en la sangre unido en su mayor parte a proteínas inhibidoras de las proteasas, entre las que destacan la a 1 -antiquimiotripsina y la a 2 -macroglobulina, permaneciendo libre sólo una pequeña fracción de PSA. La proporción de PSA libre es mayor en los pacientes con hiperplasia benigna de próstata que en aquellos con cáncer de próstata, por lo que su determinación tendría utilidad en el diagnóstico del cáncer de próstata.

FOSFATASA ÁCIDA PROSTÁTICA

La fosfatasa ácida prostática es una isoenzima localizada principalmente en la próstata, si bien puede detectarse también en menor cantidad en leucocitos, páncreas, bazo y vesícula biliar. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 4 ng/ml. Al igual que el PSA, la fosfatasa ácida prostática no es específica del cáncer de próstata y pueden detectarse niveles elevados en alrededor del 15 % de los pacientes con adenoma prostático o prostatitis. Su sensibilidad oscila entre el 15 % en el estadio A y el 80 % en el estadio D. La sensibilidad de la fosfatasa ácida prostática es inferior a la del PSA, por lo que su empleo como marcador tumoral está disminuyendo.

ANTÍGENO POLIPEPTÍDICO TISULAR

Fue el primer marcador tumoral descrito, identificado como un componente de las citoqueratinas 8, 18 y 19. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 80 U/ml. Pueden detectarse falsos incrementos en numerosos, procesos benignos, principalmente asociados a infecciones bacterianas, hepatopatías (colestasis, hepatitis) o insuficiencia renal. Su empleo como marcador tumoral se centra principalmente como indicador pronóstico y en la monitorización terapéutica de la mayoría de las neoplasias epiteliales, en general como complemento de otros marcadores tumorales.

ANTÍGENO POLIPEPTÍDICO TISULAR ESPECÍFICO

Es una fracción del antígeno polipeptídico tisular, obtenido a través de su purificación, y (teóricamente) con mayor especificidad. Se consideran

normales las concentraciones inferiores a 100 U/ml. Los falsos positivos, al igual que los tumores donde se emplea, son los mismos que los descritos para el antígeno polipeptídico tisular.

ÁCIDO 5-HIDROXIINDOLÁCETICO

Los tumores carcinoides se caracterizan por la producción de elevadas concentraciones de serotonina (5-hidro-xitriptamina) a partir del triptófano. El ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA) en la orina es empleado para la monitorización y el diagnóstico de esta enfermedad. La excreción normal de 5-HIA es de 1-5 mg/24 horas. En tumores carcinoides, principalmente en los casos con metástasis, pueden detectarse cifras de hasta 350 mg/24 horas. Para evitar falsos positivos es importante que el paciente no tome fármacos en las 72 horas previas al estudio, ni ingiera plátanos, frutos secos o piña

BIBLIOGRAFIA

<http://www.cancer.org/Espanol/servicios/Comocomprendersudiagnostico/fragmentado/>

Bigbee W, Herberman RB. Tumor markers and immunodiagnosis. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc., 2003.

Quesada-Chanto, A. Diagnóstico de Laboratorio. Principales pruebas de bioquímica clínica y hematología. 1° ed. Litografía e Imprenta Lehmann. San José Costa Rica, 2003.

Beck, Gregory; Gail S. Habicht (Noviembre 1996). «Immunity and the Invertebrates» (PDF). *Scientific American*. pp. 60-66. <http://www.scs.carleton.ca/~soma/biosec/readings/sharkimmu-sciam-Nov1996.pdf>. Consultado el 18 de octubre de 2009.

Berkow, Roberts (2008). «16» (en Español). *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. pp. 842. ISBN 84-494-1184-X.

Berkow, Roberts (2008). «16» (en Español). *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. pp. 846. ISBN 84-494-1184-X.