

Marcadores tumorales y su importancia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

Autor: Gutierrez Prado, Maria del mar (Tecnico superior de laboratorio clínico y biomédico, Tecnico de laboratorio).

Público: Profesionales y estudiantes de sanidad. **Materia:** Oncología y determinaciones analíticas de marcadores tumorales.

Idioma: Español.

Título: Marcadores tumorales y su importancia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Resumen

Los marcadores tumorales (MT) son moléculas en su mayoría proteínas, que pueden estar elevadas en una neoplasia. Estas sustancias se pueden encontrar en la sangre, orina, materia fecal, fragmentos tumorales, tejidos y en líquidos como el pleural o el LCR del cuerpo de algunos pacientes con cáncer. Anualmente se registran en el mundo cientos de miles de fallecimientos por cáncer, en el esfuerzo del estudio de las células malignas se han acumulado un gran número de marcadores tumorales que nos ayudan para la detección de la enfermedad, confirmación, diagnóstico, efectividad de los tratamientos, evolución, curación y recidivas tempranas.

Palabras clave: Marcadores tumorales, Cáncer, Diagnostico, Dalores analíticos, Screennig.

Title: Tumour markers and their importance in the diagnosis and treatment of cancer.

Abstract

Tumor markers (MT) are molecules mostly proteins, which may be elevated in a neoplasia. These substances can be found in the blood, urine, fecal matter, tumor fragments, tissues, and in fluids such as the pleural or LCR of the body of some cancer patients. Hundreds of thousands of cancer deaths are recorded annually in the world, in the effort of the study of malignant cells a large number of tumour markers have accumulated that help us to detect the disease, confirmation, diagnosis, effectiveness of treatments, evolution, healing and early recurrences.

Keywords: Tumor markers, Cancer, Diagnosis, Analytical values, Screennig.

Recibido 2018-08-22; Aceptado 2018-08-29; Publicado 2018-09-25; Código PD: 099109

Los marcadores tumorales (MT) son moléculas en su mayoría proteínas que pueden estar elevadas en una neoplasia, bien porque las produzcan las propias células malignas o bien porque las sintetice el propio huésped como respuesta a la enfermedad. Estas sustancias se pueden encontrar en la sangre, orina, materia fecal, fragmentos tumorales como pueden ser biopsias o piezas quirúrgicas, en otros tejidos y en líquidos como el pleural, el cefalorraquídeo o el ascítico del cuerpo de algunos pacientes con cáncer. Y aunque también pueden estar presentes en la población sana y en procesos benignos, se producen en concentraciones más altas en las neoplasias.

Anualmente se registran en el mundo cientos de miles de fallecimientos por cáncer, y pese a los avances terapéuticos la mejor y a veces la única arma para la curación es el diagnóstico precoz. En el esfuerzo del estudio de las células malignas se han acumulado un gran número de marcadores tumorales que nos ayudan para la detección de la enfermedad, confirmación, diagnóstico, efectividad terapéutica de los tratamientos, evolución, curación y recidivas tempranas.

Las neoplasias se caracterizan por la creación de una población anormal celular, que no están dentro del control de crecimiento y escapan de la vigilancia inmunológica creciendo de forma inapropiada para las necesidades del órgano. Dichas células malignas pueden invadir el estroma del órgano invadiendo estructuras vasculares y originando metástasis a distancia.

Las células malignas suelen mostrar un aspecto indiferenciado o anaplasia, con un aumento de la proporción volumen del núcleo /citoplasma, un fino patrón de cromatina con maduración anormal del citoplasma, siendo el pleomorfismo celular una característica frecuente para identificar células malignas al microscopio óptico.

Muchos MT pueden tener un valor cara al pronóstico cuando se hace el diagnóstico, ya que su cuantificación puede estar relacionada con el tamaño del tumor.

Además de todas estas sustancias de las que hemos hablado genéricamente vemos que en los últimos tiempos algunas situaciones como los cambios de ADN y ciertos patrones de expresión genética comienzan a usarse como marcadores tumorales.

Algunos MT solo están asociados con una determinada neoplasia mientras que otros lo están con dos o más tipos de tumores. Aún no se ha encontrado el marcador universal que pueda detectar cualquier tipo de proceso maligno y por sí solos nunca se puede diagnosticar la enfermedad ya que precisará siempre de pruebas complementarias, como las radiológicas, endoscópicas y de anatomía patológica. Aunque una vez realizado el mismo son muy importantes para el pronóstico, fijar el tratamiento, ver la evolución y respuesta al mismo y detectar las recidivas.

Al hablar de marcadores tumorales son importantes dos conceptos, la sensibilidad y la especificidad. Se define sensibilidad de un marcador tumoral a la capacidad de este MT de detectar a los pacientes con un determinado cáncer con valores superiores a los normales de dicho marcador tumoral y el grupo de enfermos no portadores de dicha marcador serían los falsos negativos y se define la especificidad de un marcador tumoral al porcentaje de pacientes que no poseen cáncer y tienen valores normales para dicho marcador tumoral pero los que tengan alta su cuantificación sin poseer la enfermedad serían los falsos positivos. Concluimos pues que es muy específico si solo se produce ante las células tumorales y es sensible si detecta a todos los enfermos de cáncer, así el marcador tumoral ideal sería el que tuviera una especificidad del 100% pudiendo solo detectarse en pacientes con enfermedad y que también poseyera una sensibilidad del 100% para poder diagnosticarse en los estadios más precoces del proceso neoplásico y no neoplásico. La sensibilidad y especificidad determinan el uso de cada uno de los marcadores tumorales y actualmente no existe ninguno que posea un 100% sensibilidad y especificidad confiriéndoles una gran limitación para los screenig en poblacionales de personas asintomáticas, a excepción del controvertido tema del PSA (antígeno prostático específico) cuya elevación puede ser causa tanto para afecciones benignas del próstata como por un carcinoma prostático y la mayoría de los hombres con elevación del PSA no padecen dicha enfermedad y hay estudios que indican que las pruebas del PSA a lo más que llevaron fue a una reducción pequeña del número de muertes por cáncer prostático, no estando claro si los beneficios del screenig con PSA superan los perjuicios de las pruebas diagnósticas y tratamientos que conllevan y que en muchas ocasiones no les habrían puesto en peligro la vida.

Tanto para el seguimiento de la evolución, diagnóstico y recidivas es importante saber que la elevación de forma aislada de un marcador tumoral tiene un valor limitado, siendo más importante las determinaciones seriadas con plazos mínimos de 15 días entre determinaciones con variaciones superiores al 20% para ser significativas, así si el aumento es continuo y progresivo casi seguro que el origen es tumoral y debe saltar la alarma de sospecha, y si los valores se mantienen o tienden a descender hay que buscar otra causa. Y cuanto mayor es la concentración del marcador detectado mayor es la posibilidad de malignidad.

Según su estructura los MT pueden ser proteínas tumorales específicas cuyo marcador solo se expresa en células tumorales como el cromosoma filadelfia en la leucemia mieloide crónica, proteínas no específicas como las proteínas oncofetales por ejemplo el CEA o AFP y las proteínas celulares malignas como el PSA.

Existen marcadores tumorales de elevada especificidad y sensibilidad con la como la subunidad beta de la HCG y la Calcitonina. Hay otros de especificidad y sensibilidad más baja como la AFP, PSA, CEA, CA125, C15-3 etc.... que al principio tiene cifras similares a la población sana con procesos benignos pero que en estadios más avanzados sus concentraciones permiten confirmar su malignidad.

Puede haber falsos positivos en patologías benignas como por ejemplo el CA 19-9 en casos de colestasis o el CA 125 en derrames.

Organismos como la ASCO (American society of Clinical oncology) y La National Academy of clinical biochemistry han publicado guías y protocolos para el uso clínico y de laboratorio de los marcadores tumorales, aunque el instituto Nacional del cáncer (NCI) no se ha manifestado aún

MARCADORES TUMORALES MÁS IMPORTANTES, ANÁLISIS CLÍNICO Y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

Antígeno carcinoembrionario (CEA)

No es una prueba de cribado, se realiza cuando el diagnóstico es positivo, antes del tratamiento generalmente, y cuando una determinación de CEA es elevada se hacen determinaciones de manera regular. Se pueden usar diferentes

métodos para su determinación como la electroquimioluminiscencia (ECLIA) o la quimioluminiscencia, la muestra es sangre venosa sin anticoagulantes recogida en tubo de tapón rojo para bioquímica programada y ocasionalmente también se determina en líquidos biológicos como el peritoneal, que se recoge en tubo de tapón verde con heparina sódica sin gelosa. El CEA es un antígeno oncofetal, suele elevarse en cáncer colorrectal y parece corresponderse con el estadiaje del tumor, aunque también se puede elevar en otras enfermedades malignas o benignas. Su determinación es importante para las recidivas, su aclaramiento es hepático pudiendo elevarse en metástasis de este órgano. También se puede elevar en carcinoma medular de tiroides, melanoma, linfomas, cáncer mamario, de pulmón, de estómago, de cérvix, de páncreas, de riñón, de tiroides, de vejiga, de hígado y de ovario.

Valores normales son: (en suero)

No fumadores <2.5 ng /ml

Fumadores < 5 ng /ml

Valores >20 ng/ml son indicativos de enfermedad avanzada.

Alfa-fetoproteína (AFP)

Es un antígeno oncofetal y un marcador de carcinoma hepatocelular y de células germinativas no seminomatoso, con una vida media de entre 5 y 7 días por lo que los niveles bajan a la mitad en cada semana y se normalizan al mes de eliminar la causa de la elevación. Los métodos que se utilizan para su determinación son: ELISA, RIA, quimioluminiscencia y electroluminiscencia. La muestra requerida para la determinación es sangre venosa (tubo tapón rojo para bioquímica). Se utiliza en el screenig de cáncer de colon. Se eleva en cáncer primario de hígado, también se eleva en el embarazo, hepatitis, cirrosis, abscesos, adenocarcinoma de pulmón y de estómago, cáncer de riñón, de páncreas, de hígado y de estómago, también está elevado en el 80 % de los tumores germinales no seminomatoso.

Los valores normales son: (suero)

Adultos no gestantes es hasta 10 ng/ml

Antígeno prostático específico (PSA)

Es una glucoproteína oncofetal que se produce tanto en el epitelio secretor prostático maligno como en el normal, se utiliza para screenig de cáncer de próstata y se puede determinar la PSA total y la PSA libre (no unido a proteína). Se realiza la determinación en suero o plasma (EDTA) de sangre venosa y los métodos utilizados para la determinación son: IRMA, EIA y quimioluminiscencia.

El PSA total tiene un 98% de especificidad en patología prostática se eleva en el cáncer de próstata, con la edad, en patologías benignas como prostatitis, hipertrofia benigna de próstata, trauma prostático y tras eyaculación. Tiene una especificidad muy baja en valores intermedios entre 4 y 10 ng/ml en estos casos ayuda el PSA libre de forma que si su porcentaje es inferior al 25% es muy sospechoso de neoplasia.

Valores normales en general son:

0.1-4 ng/ml

Valores normales según edad son:

40/49 años < 2.5ng/ml

50/59 años <3.5ng/ml

60/69 años <4.5ng/ml

70/79 años <6.5ng/ml

CA125 (Antígeno de cáncer 125)

Es una glucoproteína de alto peso molecular. Se eleva en tumores ováricos. Se determina en suero obtenido de sangre venosa extraída en tubo tapón rojo para bioquímica y se utilizan técnicas de inmunoensayo para su determinación

.Encontramos valores elevados en otros procesos como endometriosis, embarazo, posparto, pancreatitis, hepatopatías, insuficiencia renal, ascitis en cirrosis y derrames pleural.

Los niveles normales son :

< 35 U/ml (suero)

CA 15-3 (Antígeno cancer 15-3)

Es un antígeno organoespecífico, una glucoproteína de alto peso molecular que se analiza en suero de sangre venosa por métodos de inmunoensayo. Se usa en el control del tratamiento del cáncer mamario, no se suele elevar en los estadios iniciales por lo que no se recomienda su uso en el screenig, diagnóstico, ni estadiaje .También se puede elevar en cáncer de pulmón , próstata, ovario, hepatitis embarazo y lactancia.

Los valores de referencia son:

< 35 U /ml (suero)

CA 19.9 (Antígeno cáncer 19.9)

Glucoproteína cuya determinación se realiza, en suero, a partir de una muestra de sangre venosa. Su elevación es típica en tumores pancreáticos, se encuentra elevado en aproximadamente un 70-95 % de personas con cáncer de páncreas avanzado, pero también se puede elevar en otros tumores de tracto biliar y gástrico y en valores más moderados en procesos benignos, hepatitis y cirrosis colangitis, colecistitis, pancreatitis, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, artritis reumatoide. El antígeno 19-9 es un marcador tumoral que se detecta mediante diferentes tipos de inmunoensayo.

Los niveles normales son:

0-37 unidades/mL (suero)

CA 27.29 (Antígeno del cáncer 27.29)

Su determinación se analiza en suero obtenido por extracción de sangre venosa en tubo de tapón rojo para bioquímica programada por métodos de inmunoensayo. Este MT es una proteína que se encuentra en las células epiteliales y se utiliza en el cáncer de mama sobre todo para evaluar el tratamiento.

Los niveles normales son :

0 - 40 U/mL (suero)

Gonadotropina coriónica humana (HCG)

Es una glicoproteína producida en el embarazo, fabricada por el embrión en desarrollo y también por la placenta , compuesta por dos subunidades alfa y beta de la HCG ,se eleva en el coriocarcinoma y en tumores de células germinativas se analiza en orina o en sangre. La determinación en orina se puede realizar por inmunoensayo cromatográfico o por otros tipos de análisis. El análisis en suero habitualmente se hace por inmunoensayo quimioluminiscente o fluorimétrico y un resultado positivo en hombres podría ser una señal de tumor testicular.

Los valores normales son :

En hombres y mujeres no embarazadas 0-5 MUI/ml (suero)

Enolasa neuronal específica (NSE)

Es una enzima glicolítica neuroespecífica de la enolasa .Para su determinación partimos de una muestra de sangre sin anticoagulantes, extraída en tubo de tapón rojo para bioquímica, de la que utilizaremos el suero y el método habitual que se utiliza es el inmunoensayo tipo sándwich. Se emplea para ayudar al diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento en el cáncer de pulmón de células pequeñas, los tumores carcinoides intestinales y los neuroblastomas.

Los valores normales son:

En población adulta: < 16,3 ng/mL (suero).

Antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC)

Se encuentra principalmente en tumores epidermoides de pulmón, cérvix y ano, aunque también se puede encontrar elevado dando falsos positivos en insuficiencia renal, psoriasis, pénfigo, tuberculosis y eccema. Se utilizan para la detección precoz, pronóstico, recidiva y tratamiento del cáncer. La determinación se hace con técnicas de inmunoensayo y la muestra es sangre venosa extraída en tubo tapón rojo para bioquímica-

Los valores normales son:

< 2,75 ng/mL (suero).

TABLA DE MARCADORES TUMORALES MÁS IMPORTANTES.

Marcador tumoral	Valor normal	Tumor primario	Valores muy probables de malignidad	sensibilidad
CEA	<2.5ng/ml no fumadores <5 ng/ml fumadores	Cáncer de colon	>10ng/ml	<25% estadio temprano 75%estadio avanzado
AFP	<5.4 ng/ml	Cáncer de estomago ,páncreas y biliar	>500ng/ml	80%carcinoma hepatocelular 85% tumor células germinativas no seminomatoso
PSA	<4 en screennig	Cáncer de próstata	>10 ng/ml	75% de cáncer de próstata
CA 125	<35 U/ml	Cáncer de ovario	>200U/ml	85% cáncer ovario (50% estadio inicial)
CA 15.3	<35 U/ml	Cáncer de mama	>100 U/ml	25-50% de cáncer de mama
CA 27.29	<40 ng/ml	Cancer de mama	>65 U/ml	99% de cáncer de mama
CA19.9	<37 U/ml	Cancer de páncreas y tracto biliar	>1000 U/ml	Alto en 90% cáncer páncreas.. 70% cáncer biliar
B-HCG	<5 mIU/ml	tumor de	>30 mIU/ml	Alto en 85%

		células germinales no seminomatoso		de cáncer de células germinativas no seminomatoso
NSE	<14 mcg/l	Tumor neuroendocrino	>35 mcg/l	Alto entre 65-85%
SCC	<2.75 ng/ml	Tumor epidermoides de pulmón o cérvix	>5ng/ml	Alto en 90% estadio IV e inferior estadios más tempranos

Tabla 1. Marcadores tumorales más importantes.

Bibliografía

- <https://www.cancer.gov/español/cancer/diagnostico-estadificacion/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>
- http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113157682002000100003&lng=es..
- Diagnostico y tratamientos clínicos por el laboratorio de John Bernard Henry (9ª edición).
- Martín Suárez A, Alonso Díaz L, Ordiz Álvarez I, Vázquez J, Vizoso Piñeiro F. Utilidad clínica de los marcadores séricos.
- Bernabé Caro R, Moreno Nogueira JA. Valores de los marcadores séricos tumorales en el diagnóstico precoz de las neoplasias y en los exámenes de salud a personas asintomáticas. Rev Clin Esp. 2002.
- Trapé Pujol J, Molina Porto R. Aspectos generales de los marcadores tumorales. JANO. 2006.
- www.boloncol.com/boletin-24/marcadores-tumorales-revision-de-la-situacion-actual.html
- Ocaña Pérez E, Aceituno Azaustre MI. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Revista Médica de Jaén. 2014; 4: 2-12.
- Marcadores Tumorales. Hermida Lazcano, I. et al.
- <http://jco.ascopubs.org/site/misc/specialarticles.xhtml>
- Barneto Aranda IC, Morales Chamorro R, Rubio Pérez MJ. Indicación y valoración de los marcadores tumorales en la prevención y tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Medicine. 2005; 9 (25): 1655-8.
- Uso de los marcadores tumorales como ayuda al diagnóstico de los tumores más frecuentes. Disponible en: <http://www.svmfyc.org/fichas/f057/ficha057.pdf>
- www.labmedglance.es/...de-marcadores-tumorales...enfermedad-neoplasica
- biocancer.com/journal/670/16-scc-antigeno-del-carcinoma-de-celulas-escamosas
- www.laboratoriomedicina-huca.es/es/catalogo-pruebas/bioquimica-clinica/enolasa-nse