

# Marcadores tumorales en el cáncer colorrectal

Pablo Menéndez-Sánchez,\* Pedro Villarejo-Campos,\*\* David Padilla-Valverde,\*\*  
José María Menéndez-Rubio,\*\*\* José Antonio Rodríguez-Montes.\*\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** el cáncer colorrectal representó en el 2008 el tercer tumor más diagnosticado en España, siendo la segunda neoplasia con más fallecimientos a nivel mundial, representó el cuarto tumor en incidencia y el quinto en mortalidad. A pesar del continuo crecimiento del número de potenciales biomarcadores en el cáncer colorrectal, existen multitud de desafíos que precisan ser superados, resultando necesaria una estandarización de sus determinaciones.

**Discusión:** el continuo avance en el conocimiento de la enfermedad tumoral hace que esta revisión trate de ser un compendio actual en los marcadores tumorales aceptados, recomendados y estudiados para el diagnóstico y seguimiento del cáncer colorrectal, como son los marcadores: en heces, tisulares y serológicos, así como diferentes marcadores pronósticos sobre los que existen diferentes líneas de tratamiento.

**Conclusiones:** las guías oncológicas sólo recomiendan una minoría de marcadores tumorales para su utilización rutinaria y son: el estudio de sangre oculta en heces, la determinación de antígeno carcinoembrionario en el seguimiento postoperatorio, la inestabilidad de los microsatélites para identificar a las personas susceptibles de cáncer colorrectal hereditario no polipósico y la mutación de APC en el diagnóstico de la poliposis adenomatosa familiar.

**Palabras clave:** marcadores tumorales, cáncer colorrectal.

## Abstract

**Introduction:** In 2008, colorectal cancer represented the third most commonly diagnosed tumor in Spain, and the second tumor with more deaths. Despite the new potential biomarkers in colorectal cancer, there are many challenges that need to be overcome, being necessary the standardization of its determinations.

**Discussion:** The continuous advance in tumor disease knowledge makes this review a summary of the current accepted, recommended and studied tumor markers for the diagnosis and monitoring of colorectal cancer, such as fecal markers, tissue markers and serological markers, and various prognostic markers on which there are different lines of treatment in colorectal cancer.

**Conclusions:** Oncological guidelines recommend only a minority of tumor markers for routine use, such as the study of fecal occult blood, CEA determination in the postoperative follow-up, microsatellites instability to identify people susceptible to hereditary nonpolyposis colorectal cancer, and mutation of APC in the diagnosis of familial adenomatous polyposis.

**Key words:** tumoral markers, colorectal cancer.

\* Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital Gutiérrez Ortega.

\*\* Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital General de Ciudad Real.

\*\*\* Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo "A". Hospital Universitario 12 de Octubre.

\*\*\*\* Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz.

### Correspondencia:

Dr. Pablo Menéndez Sánchez  
C/ Julio Palacios 29. 28029. Madrid. España  
Correo electrónico: pabломensan@hotmail.com; pablo.menendez.sanchez@gmail.com

Recibido para publicación: 27-01-2012

Aceptado para publicación: 07-08-2012

## Introducción

El marcador tumoral puede definirse como un componente "identificable" que está presente, o que es secretado por la célula tumoral.<sup>1</sup> La presencia de un marcador tumoral en cuantías supra-fisiológicas indica la presencia de enfermedad neoplásica, siendo potencialmente útiles en: el cribaje para el diagnóstico precoz (marcadores diagnósticos); la determinación del pronóstico (marcadores pronósticos); la predicción de la eficacia del tratamiento (marcadores de seguimiento); el control clínico tras la cirugía primaria del tumor; la monitorización del tratamiento en la enfermedad avanzada.<sup>2,3</sup> El objetivo de los mismos deberá ser, en todo

momento, la obtención de resultados clínicos favorables que, permitan aumentar el periodo libre de enfermedad, incrementar la sobrevida y mejorar la calidad de vida.<sup>4</sup>

Sin embargo, tanto la ausencia de sensibilidad como de especificidad en las fases precoces de la enfermedad neoplásica, limita estrictamente la utilización sistemática de la mayoría de los marcadores en el cribado de pacientes asintomáticos. El estadiaje de la enfermedad en el momento de su diagnóstico *-determinado por el tamaño tumoral, el grado de diferenciación citológica y la afectación ganglionar-* constituye el indicador pronóstico más utilizado en pacientes con cáncer colorrectal. No obstante, también se recurre complementariamente a la valoración de ciertos marcadores pronósticos, cuantificados y determinados tanto en el tejido tumoral como en sangre periférica. El valor pronóstico de estos marcadores tumorales radicará en la relación que se establece con el tamaño tumoral o con la presencia de metástasis a distancia.<sup>2,5</sup>

De acuerdo Duffy en el año 1981, el NHIC (National Health Information Center) dispuso que la monitorización del antígeno carcinoembrionario era la mejor técnica no invasiva disponible para la determinación de recidiva en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal previo.<sup>4</sup> Posteriormente, Locker et al., en 1996, la ASCO (The American Society of Clinical Oncology) publicó las guías clínicas basadas en la evidencia para el uso de los marcadores tumorales en el cáncer colorrectal, habiéndose llevado a cabo sendas revisiones en los años 2000 y 2006.<sup>6</sup> Duffy et al., en el 2007 el Grupo Europeo de Marcadores Tumorales (European Group on Tumour Markers, EGTM) actualizó las guías para el uso de marcadores séricos, tisulares y fecales en el cáncer colorrectal.<sup>7</sup>

A pesar de haberse estudiado múltiples marcadores tumorales en el cáncer colorrectal, sólo se recomiendan de forma rutinaria unos pocos. Resumiendo los marcadores establecidos por las diferentes guías oncológicas, se propone el estudio de: la sangre oculta en heces para el diagnóstico precoz en personas mayores de 50 años, la determinación de antígeno carcinoembrionario en el seguimiento postoperatorio de pacientes subsidiarios de quimioterapia sistémica o resecciones quirúrgicas, la inestabilidad de los microsátélites para identificar a aquellas personas que deben realizarse el estudio genético de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 para identificar el cáncer colorrectal hereditario no polipósico; la mutación de APC en el diagnóstico de la poliposis adenomatosa familiar.<sup>5,7</sup>

El presente estudio tiene como *objetivo* ser una revisión de la literatura médica (PubMed) de los principales marcadores tumorales recomendados por las principales guías oncológicas (en heces, tisulares y serológicos). Se llevó a cabo una búsqueda con los términos: (tumoral markers or tumoral biomarkers) and (colorectal cancer or colon cancer).

## Marcadores tumorales en el cáncer colorrectal

### Marcadores en heces

En el cáncer colorrectal, el estudio de marcadores tumorales en heces tiene una función eminentemente diagnóstica. La determinación más empleada es la sangre oculta en heces, bien mediante el test de guayaco o bien mediante los test inmunológicos. De acuerdo con la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), la cuantificación de la sangre oculta en heces debe realizarse en tres muestras sucesivas, obtenidas durante la cumplimentación de una dieta preestablecida.<sup>5,7</sup>

Dado que la sensibilidad y la especificidad de la sangre oculta en heces son respectivamente del 40-80% y del 70%, diferentes investigaciones se han centrado en la determinación fecal de ciertos genes mutados en las fases tempranas de la enfermedad neoplásica.<sup>3</sup> Dichos genes, tales como: K-ras, TP53, APC, L-DNA, BAT-26, genes metilados específicos e inestabilidad de los microsátélites, alcanzan una especificidad del 95% y una sensibilidad del 60-90%, si bien esta última es menor en pacientes asintomáticos.<sup>3,5,7</sup>

Distintos estudios han llevado a cabo la determinación del DNA fecal para cuantificar los valores de diferentes microRNAs en heces como la sobreexpresión de miR-21 y de miR-106a en lesiones neoplásicas colorrectales,<sup>8</sup> y la hipermetilación del promotor de miR-34b/c en heces, presente hasta en un 75% de los pacientes con cáncer colorrectal con correlación con el estadio tumoral.<sup>9</sup> Asimismo se ha evidenciado en heces la sobre-expresión de miR-20a, miR-21, miR-92, miR-96, miR-106a, miR-203 y miR-326, y niveles bajos de miR-16, miR-125b, miR-126, miR-143, miR-144, miR-145, miR-320 y miR-484-5p.<sup>10</sup> En el estudio de Koga et al., para el miR-17-92 y el miR-135, se determinaron los valores de sensibilidad del 70% y 46%, con especificidad del 81% y 95%, respectivamente.<sup>11</sup>

La Academia Nacional de Bioquímica Clínica (*National Academy of Clinical Biochemistry*, NACB) recomienda que, todos los individuos con edad igual o superior a 50 años sean sometidos a procedimientos para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal. Aun cuando la determinación de la sangre oculta en heces es el método más validado, la determinación del DNA en heces puede ser otra opción, en función del riesgo, de la disponibilidad local y de las preferencias personales.<sup>5</sup>

### Marcadores tisulares

Los marcadores tisulares están orientados, principalmente, a establecer el pronóstico de la enfermedad neoplásica colo-

rectal; entre los mismos se incluirían: la timidilato sintasa, enzima participante en la síntesis del DNA, que es cuantificada para determinar el pronóstico y para predecir la respuesta terapéutica por ser diana de diferentes citotóxicos; así, la sobreexpresión de timidilato sintasa que conlleva una mayor resistencia al tratamiento con 5-fluoracilo. La dihidropirimidina deshidrogenasa, enzima que participa en la metabolización del 5-fluoracilo, y la timidina fosforilasa han sido estudiadas en la determinación de la respuesta terapéutica en el cáncer colorrectal.<sup>5-7</sup>

La determinación de la inestabilidad de los microsátélites en el estudio de la actividad del sistema de reparación de los defectos del DNA, se han empleado para establecer el beneficio de la quimioterapia adyuvante a la cirugía en estadios iniciales del cáncer colorrectal, por su relación con la respuesta terapéutica y asociación a un mejor pronóstico. Se ha determinado que, las lesiones tumorales con elevada inestabilidad de los microsátélites presentan mejores pronósticos que las lesiones tumorales que presenten una baja inestabilidad de los microsátélites, correlacionándose la mutación de K-ras y de TP53. La mutación de TP53 está correlacionada con el grado de diferenciación tumoral, con el riesgo para desarrollar metástasis, y con respuesta peor al tratamiento radioterápico en las neoplasias rectales.<sup>3,5-7,12</sup>

La pérdida de heterocigosidad del brazo largo del cromosoma 18 se ha mostrado como un paso importante en el desarrollo de muchos cánceres colorrectales, relacionándose con peor pronóstico. Entre los genes localizados a este nivel, se encuentra SMAD-4, SMAD-22 y el DCC que codifica un receptor involucrado en la apoptosis, en la adhesión celular y en la supresión tumoral. Se ha evidenciado que pacientes en estadio II asociado a 18q (-) tienen un pronóstico similar a los pacientes con enfermedad en estadio III, mientras que pacientes en estadio II y 18q (+) se comportan de la misma forma que los pacientes en estadio I. También se ha comprobado que la pérdida de la expresión de DCC se asocia con metástasis hepáticas: pacientes con enfermedad en estadio II que expresan DCC tienen una supervivencia a los cinco años del 94.3%, mientras que la pérdida de DCC implica una supervivencia de sólo el 61.6%.<sup>12,13</sup>

Asimismo se ha recurrido a la valoración de la ploidía para determinar el pronóstico de la enfermedad neoplásica. La presencia de aneuploidía y el elevado índice de DNA se ha relacionado con una mayor recidiva tumoral y una menor supervivencia en cáncer colorrectal estadio III.<sup>3</sup> Otro parámetro de la supervivencia en el cáncer colorrectal lo constituye el análisis de proliferación, expresado por el porcentaje de células en fase S del ciclo celular.<sup>6</sup>

Es conocido que los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas tipo I (TIMP-I), cuya funcionalidad radica en promover la proliferación celular e inhibir el metabolismo de las proteinasas y la apoptosis, muestran concentraciones

elevadas en el cáncer colorrectal, en la enfermedad inflamatoria intestinal, en los adenomas y en las neoplasias de mama. La consideración de que se asocian con un pronóstico peor, ha inducido a proponer su utilización clínica *-de forma conjunta-* con el antígeno carcinoembrionario para la identificación de pacientes con riesgo de recidiva.<sup>5,7,14</sup>

Desde que Michael et al.,<sup>15</sup> manifestaron la disminución en la expresión de miR-143 y de miR-145 en el cáncer colorrectal, en la bibliografía médica se han recogido diferentes microRNAs sobre-expresados en las neoplasias colorrectales: miR-15b, miR-17-5p, miR-19a, miR-20, miR-21, miR-29a, miR-31, miR-92, miR-96, miR-135b, miR-148a, miR-181b, miR-182, miR-183, miR-191, miR-200b, miR-200c y miR-212. Por el contrario, en valores inferiores a los existentes en condiciones de normalidad se encuentran: miR-1, miR-9-1, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-30c, miR-34a-c, miR-126, miR-129, miR-133a, miR-133b, miR-137, miR-139, miR-143, miR-145, miR-195, miR-342, miR-422a, miR-422b y *let-7a-1*.<sup>16,17</sup>

No obstante, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB) no recomienda la determinación de los marcadores tisulares para determinar el pronóstico o predecir la respuesta terapéutica, afirmando que sólo excepcionalmente podría procederse a la determinación de la mutación de K-ras para establecer los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia con anti-EGFR (*endotelial growth factor receptor*). El análisis de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal ha establecido que aproximadamente el 60% de los mismos presentan K-ras no mutado (*wild type*), existiendo una gran probabilidad de beneficiarse de las terapias anti-EGFR.<sup>3,5,18</sup> Las mutaciones de K-ras se caracterizan por ser mutaciones simples, que afectan a los aminoácidos que intervienen en la transducción intracelular. El producto mutado de K-ras induce la proliferación celular, por lo que se hallan involucrados en el proceso de invasión tumoral y de metástasis. La frecuencia de mutaciones a nivel de K-ras es mayor, entre un 15-68%, a medida que aumenta el tamaño del adenoma, mientras que en el cáncer colorrectal se ha determinado la mutación de K-ras en hasta un 50-90%.<sup>19,20</sup>

#### Marcadores serológicos

El antígeno carcinoembrionario fue descrito por primera vez en 1965, como una glicoproteína intracelular que se expresaba en aproximadamente el 90% de los tumores colorrectales. El antígeno carcinoembrionario está presente en el colon fetal así como en el adenocarcinoma de colon, pero no en el colon de adultos sanos, lo que ha provocado que esta estructura sea el marcador tumoral más empleado en el cáncer de colon.<sup>21</sup> Los niveles de antígeno carcinoembrionario pueden estar elevados en otras situaciones patoló-

gicas como neoplasias gástricas, pulmonares, pancreáticas, mamarias o en el carcinoma medular de tiroides, y en situaciones no tumorales como cirrosis, colitis ulcerosa, pancreatitis y fumadores.<sup>22</sup>

Las guías clínicas de ASCO (*The American Society of Clinical Oncology*), EGTM (*European Group on Tumour Markers*, EGTM) y NACB no recomiendan el empleo del antígeno carcinoembrionario en el cribaje de las lesiones colorrectales.<sup>5-7</sup> En la actualidad se considera que los principales factores pronóstico relacionados con la sobrevida postoperatoria serían: la edad, el estadio TNM, el grado tumoral, la invasión linfática y/o vascular, el antígeno carcinoembrionario preoperatorio, que se relaciona con un pronóstico peor con cifras superiores a 5 mg/mL. Es decir, el antígeno carcinoembrionario puede aportar información pronóstica, aunque no debe emplearse en la selección de pacientes para el tratamiento adyuvante.<sup>5,6,23</sup>

Los porcentajes de recidivas en el cáncer colorrectal son del 60-80% en los dos primeros años y del 90% en los cuatro primeros años. Se ha evidenciado que existe relación entre la elevación del antígeno carcinoembrionario postoperatorio y la recidiva tumoral, con sensibilidad del 80% y especificidad del 70%.<sup>4,5,7</sup> Dado que los valores del antígeno carcinoembrionario postoperatorio se normalizan de cuatro a ocho semanas tras la cirugía, una falta de descenso postoperatorio de las cifras del antígeno carcinoembrionario debe hacer sospechar una resección incompleta o bien la existencia de micrometástasis; la presencia de un antígeno carcinoembrionario postoperatorio anormal implica un riesgo relativo de 3,778 en la evolución hacia una recidiva.<sup>24</sup> En la valoración del antígeno carcinoembrionario postoperatorio para el diagnóstico precoz de la enfermedad metastásica se ha establecido que el incremento significativo de dicho marcador ocurre si la elevación es de al menos el 30% de los valores previos, debiendo ser confirmada un mes después; posteriormente, será preciso confirmar el diagnóstico, mediante pruebas adicionales como la tomografía computada o la colonoscopia. En los controles evolutivos tras el tratamiento curativo del tumor primario, mediante el seguimiento intensivo del antígeno carcinoembrionario, distintos meta-análisis han puesto de manifiesto resultados clínicos superiores que se reflejan en las tasas de sobrevida. Tanto las guías de ASCO como de NACB establecen que el seguimiento intensivo implica la determinación de antígeno carcinoembrionario cada dos o tres meses, durante tres años, en pacientes con estadio II o III de cáncer colorrectal, por la posibilidad de desarrollar metástasis hepáticas que sean susceptibles de cirugía y/o quimioterapia.<sup>2,5-7</sup>

En la enfermedad avanzada, la ASCO ha establecido la determinación del antígeno carcinoembrionario como el marcador de elección para la monitorización durante la terapia sistémica, debiéndose establecer su valor al inicio

del tratamiento y cada tres meses a lo largo del mismo. El incremento de los valores de antígeno carcinoembrionario sugiere la progresión de la enfermedad aun en ausencia de confirmación radiológica, debiéndose interpretar con cautela la elevación de los valores de antígeno carcinoembrionario en las fases iniciales del tratamiento. En pacientes con metástasis hepáticas, la evolución de los niveles de antígeno carcinoembrionario y CA 19-9 se han correlacionado con la respuesta radiológica tras quimioterapia preoperatoria, con una sensibilidad y una especificidad del 90%.<sup>2,5,6,25</sup>

La Academia Nacional de Bioquímica Clínica no recomienda la determinación del antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal, como método de cribaje de pacientes sanos. Respecto al estudio de los niveles de antígeno carcinoembrionario para la determinación del pronóstico y seguimiento, la NACB establece que las determinaciones preoperatorias de antígeno carcinoembrionario, en combinación con otros factores, pueden servir para la planificación del tratamiento quirúrgico, pero no así en la selección de pacientes para tratamiento de quimioterapia. En pacientes que presenten un incremento en las concentraciones de antígeno carcinoembrionario, se aconseja el estudio de la presencia de metástasis a distancia.<sup>5</sup>

#### Otros marcadores tumorales

El antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), antígeno sializado de Lewis, presenta una sensibilidad menor que el antígeno carcinoembrionario. Se ha determinado que las concentraciones de CA 19-9 tienen un valor pronóstico en el cáncer colorrectal, relacionando los valores de antígeno carcinoembrionario y CA 19-9 con el tiempo transcurrido hasta que reaparece la progresión de la enfermedad y con la sobrevida global.<sup>26</sup> La ASCO y la NACB establecen que no existe evidencia suficiente para recomendar su estudio rutinario en el cribaje poblacional, en el diagnóstico precoz, en la estadificación, en el seguimiento o en la monitorización del tratamiento. De igual forma, el CA 242 no se recomienda de forma rutinaria, a pesar de poder complementar al antígeno carcinoembrionario.<sup>5,6</sup>

La expresión aberrante de los microRNAs en sangre que se ha constatado en diversos tumores, entre ellos el cáncer colorrectal, hace que los microRNAs circulantes puedan ser utilizados como marcadores tumorales, habiendo sido propuestos como marcadores de diagnóstico precoz. Así, los valores plasmáticos de miR-17-3p y de miR-92a que están elevados en las neoplasias colorrectales, disminuyen en el periodo postoperatorio. Los microRNAs que han presentado unas concentraciones elevadas en plasma en pacientes con tumores de colon y recto son miR-29a, miR-95, miR-135b, miR-221, miR-222 y miR-141; relacionándose éste

último con los tumores en estadio IV. Se ha afirmado que la determinación de miR-141 asociada a la del antígeno carcinoembrionario incrementaría la detección de metástasis hepáticas.<sup>10,27-32</sup>

#### Marcadores pronósticos

En el cáncer colorrectal se han identificado una gran variedad de marcadores tumorales, con la intención de encontrar nuevos marcadores que ayuden a incrementar la supervivencia de la enfermedad. Se han descrito marcadores pronósticos que se correlacionan tanto con el periodo libre de enfermedad como con la supervivencia, así como marcadores predictivos para establecer la respuesta a un tratamiento específico. La primera clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) estableció la clasificación TNM para expresar la extensión de la enfermedad, aportar un método útil en el tratamiento de estos pacientes, establecer un pronóstico y otorgar la posibilidad de medición los resultados.<sup>13</sup>

Las guías terapéuticas del *National Cancer Institute* y de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) incluyen diferentes fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento quimioterapia del cáncer colorrectal. Actualmente, los antitumorales empleados están orientados a inhibir el metabolismo del DNA, a bloquear el receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR) y a interactuar con el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

El beneficio potencial de los tratamientos anti- factor de crecimiento endotelial radica en la presencia del K-ras no mutado, tal y como se ha descrito *ad supra*. Los tratamientos anti- factor de crecimiento del endotelio vascular tienen como objetivo la inhibición de la angiogénesis tumoral, línea de investigación donde los marcadores angiogénicos muestran su relación con el pronóstico y la supervivencia de la enfermedad.<sup>33</sup>

#### Marcadores angiogénicos

La angiogénesis es uno de los principales procesos fisiopatológicos implicados en el pronóstico de la enfermedad. Existen estudios que buscan la relación pronóstica-predictiva entre el cáncer colorrectal y la angiogénesis, con los sistemas de la coagulación, de la fibrinólisis y del sistema del plasminógeno.<sup>26</sup>

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ha mostrado cifras elevadas de especificidad y de eficacia, que le confieren un papel clave en la regulación angiogénica.<sup>26,34</sup> La familia de factor de crecimiento del endotelio vascular está constituida por: VEGF-A (denominado VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y PIGF o factor de

crecimiento de la placenta. Entre las funciones del factor de crecimiento del endotelio vascular se incluyen: la vasodilatación, la permeabilidad vascular, el estímulo de la síntesis de proteasas, el estímulo de la síntesis de receptores implicados en la invasión, la proliferación, la migración celular y el remodelado tisular. En tanto que en la angiogénesis tumoral, el factor de crecimiento del endotelio vascular participa en: la activación del sistema de coagulación, las interacciones de adhesión entre integrinas de superficie endotelial y matriz extracelular, el control de la proteólisis extracelular.<sup>26</sup>

El factor de crecimiento del endotelio vascular se encuentra elevado en pacientes con cáncer colorrectal, y disminuyen sus valores tras la cirugía. Los niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular se han relacionado con el estadio de la enfermedad, con la progresión tumoral, con la presencia de metástasis a distancia, con la recidiva neoplásica, con pobre respuesta a quimioterapia y radioterapia en el cáncer de recto y con una menor supervivencia.<sup>35,36</sup> Por lo que, se ha recomendado el factor de crecimiento del endotelio vascular como marcador pronóstico en el cáncer colorrectal, pero está exento de valor diagnóstico.

En el proceso de angiogénesis, el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento de los fibroblastos inducen la expresión del activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA), de su receptor (u-PAR), del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y de los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1). Los niveles de PAI-1 asociados con quimioterapia se han relacionado con la progresión de la enfermedad y con el pronóstico de supervivencia.<sup>26,37</sup> También se han estudiado las relaciones entre el sistema de coagulación y el cáncer colorrectal, correlacionando los niveles del factor de Von Willebrand, dímero-D, fibrinógeno y las plaquetas con la supervivencia global de pacientes con cáncer colorrectal y se consideran como factores pronósticos de supervivencia, predictivos de respuesta terapéutica o de progresión de la enfermedad, mucho más específicos y tempranos que el antígeno carcinoembrionario o el CA 19-9.<sup>26,38</sup>

## Conclusiones

A pesar de haberse descrito la utilidad de diversos marcadores tumorales, existen diferentes impedimentos para su implantación como técnicas de rutina en la clínica. La manipulación de las muestras y los procedimientos de determinación de los nuevos marcadores tumorales, implica disponer en los laboratorios de una nueva tecnología y formación que conlleva la necesidad de inversión económica importante; además del costo agregado que supone las determinaciones repetidas de diferentes productos como el DNA fecal o las determinaciones de los microRNAs.

Pocos son los marcadores tumorales propuestos por las guías oncológicas para utilizarse rutinariamente y son: 1) El estudio de sangre oculta en heces para el diagnóstico precoz. 2) La determinación de antígeno carcinoembrionario en el seguimiento postoperatorio de pacientes subsidiarios de quimioterapia sistémica o de resecciones quirúrgicas. 3) La inestabilidad de los microsátélites para identificar a las personas susceptibles de cáncer colorrectal hereditario no polipósico. 4) La mutación de APC en el diagnóstico de la poliposis adenomatosa familiar.

Debido a la gran variabilidad existente en los métodos de detección de los nuevos marcadores pronósticos en el cáncer colorrectal, resulta necesaria una estandarización de sus determinaciones.

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses

## Referencias

- van Oosten M, Crane LM, Bart J, van Leeuwen FW, van Dam GM. Selecting Potential Targetable Biomarkers for Imaging Purposes in Colorectal Cancer Using Target Selection Criteria (TASC): A Novel Target Identification Tool. *Transl Oncol* 2011;4(2):71-82.
- Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. *Eur J Intern Med* 2007;18(3):175-184.
- Yamashita K, Watanabe M. Clinical significance of tumor markers and an emerging perspective on colorectal cancer. *Cancer Sci* 2009;100(2):195-199.
- Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2004;41(5):370-377.
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54(12):e11-79.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5313-5327.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumor markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43(9):1348-1360.
- Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Boland CR, et al. Fecal microRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(7):1766-1774.
- Kalimutho M, Di Cecilia S, Del Vecchio Blanco G, Roviello F, Sileri P, Cretella M, et al. Epigenetically silenced miR-34b/c as a novel faecal-based screening marker for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104(11):1770-1778.
- Dong Y, Wu WK, Wu CW, Sung JJ, Yu J, Ng SS. MicroRNA dysregulation in colorectal cancer: a clinical perspective. *Br J Cancer* 2011;104(6):893-898.
- Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, Moriya Y, Akasu T, et al. MicroRNA Expression Profiling of Exfoliated Colonocytes Isolated From Feces for Colorectal Cancer Screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(11):1435-1442.
- Afrem G, Crăițoiu S, Mărgăritescu C, Mogoantă SS. The study of p53 and CA19-9 prognostic molecular markers in colorectal carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51(3):473-481.
- Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88(7):1739-1757.
- Nielsen HJ, Christensen IJ, Brünner N. A novel prognostic index in colorectal cancer defined by serum carcinoembryonic antigen and plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *Scand J Gastroenterol* 2010;45(2):200-207.
- Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced Accumulation of Specific MicroRNAs in Colorectal Neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003;1(12):882-891.
- Ferracin M, Veronese A, Negrini M. Micromarkers: miRNAs in cancer diagnosis and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10(3):297-308.
- Nugent M, Miller N, Kerin MJ. MicroRNAs in colorectal cancer: function, dysregulation and potential as novel biomarkers. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(8):649-654.
- Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol* 2006;41(3):185-192.
- Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82(5):891-904.
- Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic Activation of the RAS/RAF Signaling Pathway Impairs the Response of Metastatic Colorectal Cancers to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapies. *Cancer Res* 2007;67(6):2643-2648.
- Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? *Clin Chem* 2001;47(4):624-630.
- Lim YK, Kam MH, Eu KW. Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go? *Singapore Med J* 2009;50(9):862-865.
- Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2009;11(2):157-161.
- Tsai HL, Chu KS, Huang YH, Su YC, Wu JY, Kuo CH, et al. Predictive factors of early relapse in UICC stage I-III colorectal cancer patients after curative resection. *J Surg Oncol* 2009;100(8):736-743.
- de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Ducreux M, Lévi F, Paule B, et al. Tumor Marker Evolution: Comparison with Imaging for Assessment of Response to Chemotherapy in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17(4):1010-1023.
- Gil-Bazo I, Páramo JA, García-Foncillas J. New prognostic and predictive factors in advanced colorectal cancer. *Med Clin (Barc)* 2006;126(14):541-548.
- Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, Zheng H, Schetter AJ, Nykter M, et al. Circulating Plasma miR-141 Is a Novel Biomarker for Metastatic Colon Cancer and Predicts Poor Prognosis. *PLoS One* 2011;6(3):e17745.
- Pu XX, Huang GL, Guo HQ, Guo CC, Li H, Ye S, et al. Circulating miR-221 directly amplified from plasma is a potential diagnostic and prognostic marker of colorectal cancer and is correlated with p53 expression. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(10):1674-1680.
- Ng EKO, Chong WWS, Jin H, Lam EKY, Shin VY, Yu J, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009;58(10):1375-1381.
- Ju J. miRNAs as biomarkers in colorectal cancer diagnosis and prognosis. *Bioanalysis* 2010;2(5):901-906.
- Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010;127(1):118-126.

32. Mostert B, Sieuwerts AM, Martens JW, Sleijfer S. Diagnostic applications of cell-free and circulating tumor cell-associated miRNAs in cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn* 2011;11(3):259-275.
33. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(8):778-831.
34. Martins SF, Reis RM, Rodrigues AM, Baltazar F, Filho AL. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies. *World J Clin Oncol* 2011;2(6):272-280.
35. Cubo T, Padilla D, de la Osa G, Palomino T, García M, Pardo R, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colorectal cancer and its prognostic significance. *Med Clin (Barc)* 2004;122(6):201-204.
36. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006;94(12):1823-1832.
37. Vidal Ó, Metges JP, Elizalde I, Valentíni M, Volant A, Molina R, et al. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2009;96(12):1443-1451.
38. Padilla D, Cubo T, Pardo R, Molina JM, Hernández J. Preoperative platelet count and colorectal cancer recurrence. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96(10):733-734.