

ONCOLOGÍA

MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER GASTROINTESTINAL

Leslyn Andrés Brenes Coto*
Erick Montenegro Quesada**

SUMMARY

Serum tumor markers are often used for the evaluation of the response and follow-up of oncologic patients after different dispensed therapies. Tumor markers, also called biological markers or biomarkers, are defined as molecules, substances or processes that are qualitatively or quantitatively altered as a result of a precancerous condition or cancer, detectable by laboratory testing in blood, body fluids or in tissues. The nature of the tumor markers is highly variable, ranging from nucleic acid, DNA or RNA, a protein or peptide, to complex processes such as an antibody, apoptosis and

proliferation. There is no ideal tumor marker, defined as those with a sensitivity and specificity of 100%. Tumor markers may be used for screening people with risk of developing cancer, for early detection of confined and potentially curable disease, as part of the diagnosis, the differential diagnosis, as a prognostic and predictive value test, as a tool to assess the treatment administered, and for the detection of relapse if the patient has a new opportunity for treatment before clinical manifestations reappear.

HISTORIA DE LOS MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales no son nuevos en la práctica médica si se tiene en cuenta que su historia se remonta a mediados del siglo XIX, cuando Henry Bence-Jones informó la precipitación de una proteína en la orina acidificada de un paciente con mieloma múltiple, describiendo el primer marcador tumoral, que se conoce con su nombre: proteína de Bence-Jones, aún vigente en la práctica clínica. Entre 1928 y 1963 los científicos describieron numerosas hormonas, entre ellas la producción de hormonas ectópicas y la gonadotropina

* Médico General

** Médico General

coriónica , enzimas, como la fosfatasa alcalina y otras proteínas que alteran sus concentraciones sanguíneas en presencia de enfermedades malignas; por ejemplo, de esta época son la fosfatasa ácida que fue el primer marcador tumoral para el cáncer de próstata descubierta a finales de la década del 30 del siglo pasado y utilizada hasta 1990, cuando fue reemplazada por su versión más avanzada, la fosfatasa ácido prostática, para, finalmente, ser desplazadas por el antígeno específico de próstata descubierto en 1979 por Wang y colaboradores. En 1963 se descubrió la alfafetoproteína como marcador del hepatocarcinoma y en 1965 el antígeno carcinoembrionario como marcador de las neoplasias colorrectales , marcadores que aún continúan vigentes en la práctica médica. Fueron los Premios Nobel por el descubrimiento del radioinmunoanálisis gracias a Berson y Yalow en 1958 , y a Köhler y Milstein por el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales en 1975, quienes, sin duda alguna, con la introducción de esta metodología abrieron el espacio para otros marcadores tumorales como el antígeno de cáncer 125 (CA 125), el antígeno de cáncer 15-3 (CA 15-3) y el antígeno de cáncer 19-9 (CA 19-9) para el cáncer de ovario, el cáncer de mama y el cáncer digestivo, respectivamente.

En las décadas del 70 y del 80 se incorporaron con características de marcador tumoral los conceptos de oncogenes y genes supresores de tumor y otras alteraciones cromosómicas y a partir del amanecer del Siglo XXI los conceptos de microarray (palabra anglosajona, sin equivalente en español para definir un dispositivo que se utiliza para determinar cómo los genes interactúan unos con otros y cómo una célula es regulada mediante la expresión de un vasto número de genes),spectrometría de masa, redes neurales, análisis multiparamétricos y la bioinformática.

DESVENTAJAS DE LOS MARCADORES TUMORALES

Inicialmente, la expectativa de las investigaciones sobre los marcadores tumorales en algún momento consistió en poder detectar en sus etapas iniciales todos los tipos de cáncer mediante un análisis de sangre. Un simple análisis de sangre que podría encontrar estos cánceres en sus etapas más iniciales podría evitar la muerte de millones de personas, pero muy pocos marcadores tumorales son útiles para encontrar el cáncer en sus etapas más iniciales. Esto se debe a varias razones: Casi todas las personas tienen una pequeña cantidad de estos marcadores en su

sangre, por lo tanto es muy difícil detectar tumores cancerosos en etapa inicial mediante el uso de estas pruebas. Los niveles de estos marcadores tienden a aumentar a más de lo normal sólo cuando hay una gran cantidad de cáncer presente. Algunas personas con cáncer nunca presentan niveles mayores de estos marcadores. Incluso cuando los niveles de estos marcadores son elevados, no siempre significa que haya cáncer. Por ejemplo, el nivel del marcador tumoral CA 125 puede ser alto en mujeres con afecciones ginecológicas distintas al cáncer ovárico. Debido a estas razones, los marcadores en la actualidad son principalmente usados en pacientes que ya hayan sido diagnosticados con cáncer para seguir su respuesta al tratamiento o para detectar el regreso del cáncer tras el tratamiento. Se han encontrado muchos otros marcadores tumorales en años recientes, y esto continúa siendo un área activa en la investigación sobre el cáncer.

CÁNCER GÁSTRICO

La mayoría de los estudios relativos al uso de marcadores tumorales en el cáncer gástrico han estado dirigidos hacia la capacidad pronostica de las concentraciones prequirúrgicas en suero. La naturaleza retrospectiva de los estudios, las diferencias en

el diseño de los mismos y la inadecuación de la información estadística disponible hacen difícil arribar a conclusiones acerca de los méritos relativos de los distintos marcadores en la identificación de los pacientes de los grupos en alto riesgo ya sea para una corta sobrevida libre de enfermedad o solo la supervivencia. Las diferencias en los procedimientos quirúrgicos y diagnósticos hacen difícil comparar la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales en relación al estadio. Sin embargo, no se puede recomendar ningún marcador de los disponibles en la actualidad para su uso en el cáncer gástrico debido a que la especificidad y sensibilidad de los marcadores disponibles actualmente no son lo suficientemente claras.

mama y ovario, tumor pancreático, hepatocarcinoma, vejiga, cérvix y endometrio. Se encuentran valores más altos en fumadores. El CEA es una glicoproteína sérica que se utiliza con frecuencia para la atención de pacientes de cáncer de colon. Un estudio sobre el uso de este marcador tumoral indica lo siguiente:[5] El análisis de la concentración del CEA no es una prueba valiosa para la detección selectiva del cáncer colorrectal debido a que arroja un gran número de resultados falsos positivos y falsos negativos. La puesta a prueba posoperatoria del CEA se debe restringir a los pacientes que serían aptos para someterlos a la resección de metástasis en el hígado o el pulmón. No se debería recomendar el uso rutinario de la concentración del CEA solamente para observar la

como la inmunocentrografía del CEA [11] y la tomografía por emisión de positrones,[12] que se encuentran bajo evaluación clínica. Debido a la carencia de sensibilidad para la enfermedad temprana, tiene poco valor en su identificación en etapas clínicas iniciales (DUKES A o B). Un problema adicional es la perdida de especificidad, la cual se aproxima al 90% con el valor de corte de 2,5ng/ml. Muchas anomalías benignas y otras formas de adenocarcinoma avanzados pueden incrementar las concentraciones.

La escasa sensibilidad y especificidad en combinación con la baja prevalencia del cáncer de colon en poblaciones asintomáticas impide que se emplee como prueba de escrutinio o tamizaje. Aun así, en personas con síntomas apropiados, una elevación notoria del CEA debe considerarse como indicativa de cáncer. Se ha demostrado que los individuos con niveles preoperatorios o postoperatorios elevados del marcador tienen un pronóstico peor que aquellos que poseen valores disminuidos. En algunos estudios se evaluó el papel pronóstico del CEA y se ha convertido en el parámetro más usado para la evaluación pronóstica en cáncer colorectal. Así mismo, el CEA puede suministrar información adicional en relación con los subgrupos

Marcadores en suero para cáncer gástrico disponibles en la actualidad

Marcador	Uso propuesto	Fase de desarrollo
CEA	Pronóstico, control	Datos que están en conflicto
CA 19.9	Datos que están en conflicto	Datos que están en conflicto
CA 72.4	Pronóstico, control	Necesita más evaluación
Citoqueratinas	Pronóstico	Necesita más evaluación

CÁNCER COLORECTAL

El marcador más útil es el antígeno carcigeno embrionario (CEA). Glicoproteína presente en la mucosa de colon fetal. Es de interés clínico en Carcinoma colo-rectal, de estómago, pulmón,

respuesta al tratamiento. No se ha definido bien el régimen óptimo y la frecuencia de los exámenes de seguimiento porque no está claro su efecto en la supervivencia del paciente; además, la calidad de la información es precaria. [3-14] Hay nuevos métodos de vigilancia,

de la clasificación de Dukes. Se acepta que la principal aplicación del CEA es la vigilancia de individuos con diagnósticos de cáncer colorectal. En 1980 un consenso concluyó que el CEA fue la prueba no invasiva disponible para el seguimiento de personas con enfermedad maligna de colon y recto. En 1996, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) concluyó que el CEA es el marcador de elección para pacientes con cáncer colorectal. El CEA posee una sensibilidad del de 80% y una especificidad de 70%. La determinación del CEA ha demostrado ser más sensible para el diagnóstico de enfermedad hepática o retroperitoneal y relativamente poco sensible para la recurrencia local y peritoneal o el compromiso pulmonar. Algunos investigadores que una elevación lenta y paulatina del CEA indica la mayor parte de las veces recurrencia locoregional, en tanto que el rápido incremento sugiere metástasis hepáticas. Mientras que el CEA es el marcador de elección para el cáncer colorectal, otros marcadores como CA 19-9, CA242 y citoqueratinas también se han evaluado en esta enfermedad maligna. La real utilidad requiere estudios adicionales.

CÁNCER PANCREÁTICO

El marcador más empleado es el CA19-9, que posee una sensibilidad

del 81% y especificidad del 90%. Oligosacárido con características estructurales comunes a los grupos sanguíneos de Lewis. Es de interés clínico en Carcinoma de páncreas, tumores epiteliales mucinosos de ovario. Es menos sensible que CEA pero más específico, por lo que deben determinarse juntos. Se eleva en: pancreatitis aguda, enfermedades del árbol biliar, fibrosis quística. No hay marcadores tumorales específicos para el cáncer de páncreas; los marcadores como el CA 19-9 sérico tienen baja especificidad. La mayoría de los pacientes de cáncer de páncreas tienen el CA 19-9 elevado en el momento del diagnóstico. Durante la terapia definitiva y después de ella, el aumento de la concentración de CA 19-9 puede identificar a los pacientes con crecimiento evolutivo del tumor.[16] Sin embargo, la presencia de una concentración normal de CA 19-9 no evita la recidiva. El aumento en concentraciones no específico del adenocarcinoma de páncreas; niveles elevados se pueden encontrar en otras anomalías malignas del tracto gastrointestinal (sobre todo en individuos con enfermedad avanzada), así como algunos trastornos benignos (como pancreatitis aguda y crónica, cirrosis, colangitis e ictericia hepatocelular). Debe descartarse que la especificidad del CA 19-9 es particularmente baja en presencia

de ictericia en cualquiera de sus tipos. En pacientes no ictéricos, el CA 19-9 puede ser un excelente complemento de procedimientos radiológicos para el diagnóstico de enfermedad maligna pancreática. Cuando se usa como ayuda diagnóstica es importante tener en cuenta que solo 55% de los individuos con cáncer pancreático de menos de 3cm de tamaño registra cifras elevadas de CA 19-9, por lo que tiene un valor limitado en el diagnóstico de cáncer pancreático temprano.

El CA 19-9 puede ayudar en el pronóstico y vigilancia de personas con adenocarcinoma pancreático, pero su uso común no se ha validado. Se han descrito otros marcadores similares a la mucina, como CA 50, CA 242, CA195, DU-PAN 2, CAMP 17.1, para las neoplasias pancreáticas. Estos marcadores se han investigado menos, pero la evidencia es que no parecen mostrar superioridad respecto a CA 19-9, razón por la cual este último es todavía el marcador de elección.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

El marcador de elección es la alfa fetoproteína (AFP).es una glicoproteína sintetizada por la membrana vitelina, tubo digestivo e hígado fetales, de interés clínico en Hepatocarcinoma (existe buena correlación entre tamaño tumoral y

nivel de AFP), y tumores de células germinales. Puede encontrarse elevada en hepatitis virales, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, poliposis. Se eleva de forma fisiológica en el embarazo. Es un marcador de defecto de tubo neural, sufrimiento y muerte fetal cuando se eleva por encima del valor correspondiente a la edad gestacional. En regiones del mundo con baja prevalencia no se recomienda su uso para escrutinio del carcinoma hepatocelular. En 1986 un consenso recomendó su uso en sujetos positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B y aquellos con hepatitis activa crónica o cirrosis. Estos individuos deben evaluarse cada tres meses con alfa fetoproteína y cada cuatro a seis meses mediante ultrasonido. La infección persistente con virus de la hepatitis C también es un factor de riesgo considerable para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, por lo que estos pacientes también deben vigilarse con alfa fetoproteína y ultrasonido. Uno de los problemas que surgen al emplear alfa fetoproteína para diferenciar entre carcinoma hepatocelular y hepatitis o cirrosis es que los niveles elevados pueden observarse también en otras anomalías benignas. Se han hecho intentos por medir fracciones glucosiladas de alfa fetoproteína para diferenciar las formas de carcinoma hepatocelular de las

benignas, por ejemplo cirrosis aún no se dispone de resultados concluyentes en este sentido.

CONCLUSIÓN

Son múltiples las sustancias y moléculas que pueden ser utilizadas como marcadores tumorales, identificando principalmente la transformación maligna, la proliferación, indiferenciación y diseminación de las células neoplásicas. El valor clínico de los marcadores tumorales dependerá de la sensibilidad y especificidad, pudiendo utilizarse en la búsqueda de cáncer oculto como prueba de tamizaje en población de alto riesgo, como prueba integral del diagnóstico de las neoplasias en donde se han identificado como criterios de clasificación, pronóstico y predictivos y para seguir el tratamiento y el curso de la enfermedad, incluida la posibilidad de detectar las recaídas oportunamente, cuando éstas se presentan.

RESUMEN

Los marcadores tumorales séricos son utilizados de manera habitual en la monitorización de la respuesta y en el seguimiento de los pacientes oncológicos tras las diversas terapias administradas. Los marcadores tumorales, también denominados marcadores biológicos o

biomarcadores, se definen como moléculas, sustancias o procesos que se alteran cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer, detectables mediante una prueba de laboratorio en sangre, en líquidos orgánicos o en tejidos. La naturaleza de los marcadores tumorales es muy variable: va desde ácido nucleíco, ADN o ARN, una proteína o un péptido, hasta procesos complejos como un anticuerpo, la apoptosis y la proliferación. No hay un marcador tumoral ideal, definido como aquel con una sensibilidad y especificidad del 100%. Los marcadores tumorales pueden ser utilizados para el cribado en población con riesgo de presentar un cáncer para su detección precoz con enfermedad confinada y potencialmente curable, como parte del diagnóstico, en el diagnóstico diferencial, como prueba de valor pronóstico y predictivo, como herramienta para evaluar el tratamiento administrado, y para la detección de las recaídas cuando éstas se presentan y el paciente tiene una nueva oportunidad de tratamiento, antes de que las manifestaciones clínicas reaparezcan.

BIBLIOGRAFÍA

1. 2010©.American Society of Clinical Oncology(ASCO).Understanding Tumor Markers. Accessed at www.cancer.net/patient/All+About+Cancer/Cancer.Net+Features/Treatments%2C+Tests%2C+

2. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal.*J Gastrointest Oncol* 2012;3(2):105-119. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021.
3. Befeler AS, DiBisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122:1609-1619.
4. Benson AB 3rd, Desch CE, Flynn PJ, et al.: 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 18 (20): 3586-8, 2000.
5. Campuzano-Maya, G. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 411-445. Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 82. Editora Médica Colombiana S.A.,
6. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 14 (10): 2843-77, 1996.
7. Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, et al.: Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 17 (4): 1312, 1999.
8. Diamandis EP. Tumor markers: Past, present, and future. In: *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications* edited by Diamandis EP, Fritzsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. Washington, D. C.: AACR Press, 2002, p. 3-8.
9. Filella X, Molina R, Grau JJ, et al.: Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 216 (1): 55-9, 1992.
10. Granados, M. 2010. manual de oncología procedimientos médico quirúrgicos cuarta edición. Mc Graw Hill. D.F, México. 134-136.
11. Izumi R, Shimizu K, Kiriyama M, et al.: Alpha-fetoprotein production by hepatocellular carcinoma is prognostic of poor patient survival. *J Surg Oncol* 49 (3): 151-5, 1992
12. Lechner P, Lind P, Goldenberg DM: Can postoperative surveillance with serial CEA immunoscintigraphy detect resectable rectal cancer recurrence and potentially improve tumor-free survival? *J Am Coll Surg* 191 (5): 511-8, 2000.
13. Lonneux M, Reffad AM, Detry R, et al.: FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 (7): 915-21, 2002
14. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics*, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 55:74-108.
15. Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, et al.: Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 41 (9): 1116-26, 1998.
16. Stillwagon GB, Order SE, Guse C, et al.: Prognostic factors in unresectable hepatocellular cancer: Radiation Therapy Oncology Group Study 83-01. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (1): 65-71, 1991.
17. Willett CG, Daly WJ, Warshaw AL: CA 19-9 is an index of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg* 172 (4): 350-2, 1996.