



Introducción

Se define como MT (marcador biológico o biomarcador) a un amplio espectro de moléculas, de características variables, producidas por las células neoplásicas, o inducidas por dichas células a que sean producidas por el tejido sano o enfermo no neoplásico. Los MT reflejan su crecimiento y/o actividad, y permiten conocer la susceptibilidad, presencia, estadio, evolución, guía de tratamiento, respuesta terapéutica y recidiva de un tumor maligno, siendo su mayor utilidad en monitorizar la detección de recaída precoz.

En 1847, Bence Jones describió en enfermos con mieloma una proteína en la orina con la característica de precipitar a 50°C y disolverse a temperaturas próximas a los 100°C, presente en un 40% a 60% de los enfermos, siendo el primer MT. En 1970 se comenzó a usar un MT moderno, que es la gonadotropina coriónica humana (HCG).

Los MT no son específicos de cáncer, ya que la mayoría son sintetizados y elaborados también por las células normales, pero se producen a niveles mucho más altos en condiciones neoplásicas. Hasta la fecha, ningún MT ha demostrado un beneficio de supervivencia en ensayos controlados aleatorios de cribado en la población general. La normalización de los valores de los MT puede indicar curación, a pesar de la evidencia radiológica de enfermedad persistente. En esta circunstancia, el tumor residual es frecuentemente no viable. A la inversa, los niveles de un MT pueden aumentar después de un tratamiento eficaz, probablemente relacionado con la lisis tumoral; este aumento no presagia el fracaso del tratamiento. Un aumento constante del MT, junto con una falta de mejoría clínica, puede indicar una falla de la terapia. Las mediciones en serie son más significativas que una sola determinación.

Estos MT se detectan en la sangre, orina, heces y otros fluidos corporales o tejidos de algunos pacientes con cáncer. Actualmente, hay más de 20 MT en uso clínico, algunos asociados con un solo tipo de cáncer, mientras que otros están vinculados con 2 ó más tipos de neoplasias. No existe un MT universal que pueda detectar cualquier tipo de cáncer.

Algunas personas tienen un mayor riesgo de desarrollar un tipo particular de cáncer puesto que han heredado mutaciones genéticas. Aunque estos no se consideran MT clásicos, existen pruebas que buscan dichas mutaciones para estimar el riesgo de un tipo específico de cáncer. Los cambios en los genes *BRCA-1* y *BRCA-2* son ejemplos de mutaciones genéticas relacionadas con un riesgo heredado de cáncer de mama y ovario.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	29/05	13/06

El *National Cancer Institute* no tiene directivas sobre el uso de los MT; en cambio, sí cuentan con ellos algunas organizaciones internacionales, como, por ejemplo, la Sociedad Americana de Oncología Clínica o la Academia Nacional de Bioquímica Clínica.

MT según la Sensibilidad y Especificidad

- MT de alta sensibilidad y alta especificidad (HCG y calcitonina).
- MT de especificidad y sensibilidad variable (antígeno carcinoembrionario [CEA], alfa fetoproteína [AFP], antígeno prostático específico [PSA], CA-125).
- MT de sensibilidad variable y baja especificidad (lactato deshidrogenasa [LDH], antígeno polipeptídico tisular [TPA], antígeno polipeptídico tisular específico [TPS]).

Los 2 grandes problemas que limitan el empleo de los MT están relacionados con la sensibilidad y especificidad; estas moléculas se expresan en varios tipos de tumores, no se expresan en todos los tumores de un mismo tipo y realizan una función fisiológica, por lo que se encuentran aunque no haya tumor. Si una prueba es altamente sensible, tendrá capacidad para identificar correctamente a sujetos que tienen la enfermedad (tendrá pocos falsos negativos); si una prueba es altamente específica, tendrá capacidad para identificar correctamente a los individuos que no tienen la enfermedad (tendrá pocos falsos positivos). Ningún MT identificado hasta la fecha es suficientemente específico y sensible para ser utilizado por sí solo en la detección del cáncer. Para tener una utilidad clínica, los MT deben tener una alta sensibilidad y especificidad, un alto valor predictivo positivo y ser fácilmente medibles.

No existe un MT ideal, que debería reunir las siguientes condiciones

1. Sensibilidad del 100% (no tener falsos negativos).
2. Especificidad del 100% (no tener falsos positivos).
3. Ser específico para el tumor en estudio.
4. Correlación lineal entre el nivel y la masa tumoral.
5. El nivel debe aumentar con la presencia de micrometástasis.
6. Debe haber diferentes niveles entre enfermos e individuos sanos.
7. Debe aumentar antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas.
8. Fácilmente disponible, barato y fácil de realizar.

Las ciencias fundamentales para la detección de nuevos MT son:

- **Genómica:** conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, el contenido, la evolución y el origen de los genomas (total de información genética). Tiene como objetivo predecir la función de los genes a partir de su secuencia o de sus interacciones con otros genes.

- **Proteómica:** (proteína + genoma) es el estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función. En el caso del análisis proteómico asociado con patologías concretas, es posible identificar proteínas que permitirían diagnosticar la enfermedad o pronosticar su evolución. Dichas proteínas se conocen con el nombre genérico de biomarcadores.

Grupos de MT

- **Primer grupo:** formado por proteínas auténticamente tumorales. Son oncoproteínas de localización celular, específicas de cada tumor. Muchas participan en la transformación maligna (en especial en la iniciación) y algunas tienen valor patognomónico. Su eliminación posterior al tratamiento es el argumento de más valor a favor de la eficacia terapéutica.
- **Segundo grupo:** incluye las oncoproteínas que intervienen en forma genérica en el desarrollo del cáncer, como las relacionadas con la actividad proliferativa, la angiogénesis y la diseminación tumoral. Los genes que las codifican se expresan activamente en la célula tumoral. Su análisis con técnicas refinadas ha permitido definir en muchos tumores información importante sobre las propiedades biológicas.
- **Tercer grupo:** son MT inespecíficos que, además, están presentes en individuos normales y en patologías no neoplásicas. Se trata de proteínas extracelulares que se pueden detectar también en tejidos tumorales. Sus concentraciones en suero u otros líquidos guardan relación hasta cierto punto con la magnitud de la masa tumoral. Su valor radica más en su cuantificación que en su presencia; carecen de valor patognomónico, pero son útiles en la clínica por su fácil accesibilidad.

Clasificación de los MT

1. **MT de detección temprana:** Se usan para identificar nuevos casos. La mayoría no son aptos para pesquisa en la población general, pero algunos pueden ser útiles en individuos con una historia familiar de algún tipo de cáncer. Ejemplo: PSA.
2. **MT de riesgo:** para identificación de mutaciones germinales heredadas en genes involucrados en carcinogénesis. Ejemplo: genes *BCRA-1* y *BCRA-2* (cáncer de mama)
3. **MT diagnósticos:** usados en pacientes con síntomas para establecer el origen de un tumor indiferenciado Ejemplo: CA-125 en cáncer de ovario.
4. **MT de estadificación:** una vez diagnosticada la enfermedad, ayudan a establecer el estadio. Ejemplo: CA-19.9 en ciertos cánceres de páncreas.
5. **MT pronósticos:** contribuyen a valorar la agresividad o comportamiento del tumor. Ofrecen información de la futura evolución al momento de diagnóstico. Ejemplo: expresión aberrante de CD 117 en casos de mieloma.



6. **MT predictivos:** establecen la probabilidad de respuesta a algún tipo de tratamiento y pueden ser útiles para monitorear su efectividad. Ejemplo: receptores estrogénicos en la terapia hormonal del cáncer de mama.
7. **MT de recurrencia:** permiten monitorear la recurrencia de la enfermedad. Si los niveles disminuyen con el tratamiento, su aumento puede indicar la recidiva. Ejemplo: CEA en cáncer de colon.

Variedad de MT		
HORMONAS		
Gonadotropina coriónica humana	Calcitonina	
Catecolaminas	Corticotrofina (ACTH)	
ANTIGENOS ONCOFETALES		
Alfafetoproteína	Antígeno carcinoembrionario	
Proteínas elevadas en tejidos en desarrollo (fetales), pero no en los tejidos adultos.		
PROTEÍNAS ASOCIADAS CON TUMORES		
Antígeno prostático específico	Inmunoglobulina monoclonal	
CA-125	CA 19-9	
ENZIMAS		
Enolasa específica neuronal	LDH	Fosfatasa ácida prostática
GENES, ADN Y ARN		
De hace más de 50 años se reconoce la presencia de ADN en medios desprovistos de células. Hoy día se ha visto:		
1-Que la concentración sérica de ADN es mucho más alta (unas 200 veces) en los pacientes con cáncer que en los sujetos normales		
2-Que es más alta si existen metástasis.		
3-Que los cambios son paralelos a la respuesta terapéutica.		
También se ha comenzado a utilizar el ARN circulante.		
RECEPTORES CELULARES		
Estrógenos	Progesterona	
Limitado durante muchos años a la determinación de los receptores hormonales en las enfermas de cáncer de mama. Luego se incorporaron nuevos marcadores, como la proteína codificada por el oncogén HER-2, útil en cáncer de mama y otros tumores, que funcionan como receptores de membrana.		



Los MT detectados en suero y otros líquidos orgánicos son los que se usan habitualmente en la clínica. La mayoría representa un índice aproximado de la masa tumoral. Carecen de valor en las campañas de detección precoz o como ayuda diagnóstica en las fases iniciales de la enfermedad, cuando el tumor es pequeño. Un MT sérico es útil sólo si es capaz de reconocer las modificaciones de la masa tumoral antes que cualquier otro procedimiento diagnóstico ordinario, o sea, si permite el diagnóstico precoz de las recidivas y/o da una información objetiva sobre la respuesta al tratamiento. Algunos MT se están usando con un criterio intuitivo sin que se haya demostrado una utilidad en forma científica.

MT Usados en Clínica

ALFA FETO PROTEÍNA (AFP)

El nivel normal generalmente es menor de 10 ng/ml, pudiendo aumentar miles de veces. Tiene una vida media de 5 a 7 días.

- **Aumento en procesos neoplásicos:**
 - **Carcinoma hepatocelular:** sensibilidad del 66%. Aumenta con el tamaño tumoral.
 - **Cáncer testicular no seminoma.**
 - Algunos tipos de cáncer de ovario no comunes.
 - Tumor de células germinales mediastinales.
 - Algunos cánceres gástricos, pancreáticos, broncogénicos y colon.
- **Aumenta en procesos no neoplásicos:**
 - Cirrosis. Hepatitis aguda y crónica.
 - Discreto aumento durante el embarazo.
 - Normalmente elevada, a medida que avanza la edad, en pacientes con ataxia telangiectasia.
 - Otro uso clínico es la detección prenatal se defectos del tubo neural a través del dosaje en el líquido amniótico.

BETA-2-MICROGLOBULINA (B2M)

Presente en la membrana de casi todas las células nucleadas; su fuente principal en el suero y otros fluidos corporales es la renovación de las membranas celulares, lo que se asocia con masa tumoral y tasa de crecimiento. El valor normal en general es menor 2.5 mg/l. Los pacientes con valores más altos por lo general tienen resultados menos favorables. Es un indicador pronóstico importante.

- Aumento en procesos neoplásicos:
 - Mieloma.
 - Macroglobulinemia.
 - Leucemia linfocítica crónica
 - Algunos linfomas.
 - Cáncer de vejiga.
- Aumento en procesos no neoplásicos:
 - Hepatitis.
 - Insuficiencia renal crónica.
 - Amiloidosis primaria.
 - Trauma quirúrgico.
 - Algunas drogas (corticoides, aminoglucósidos)
 - Como se reabsorbe y cataboliza en el riñón, su cuantificación en la orina es un fiel índice de daño tubular proximal.

CA-15-3

El nivel normal en general es menor 30 U/ml. dependiendo del laboratorio.

- Aumento en procesos neoplásicos:
 - **Cáncer de mama.**
 - Cáncer de pulmón, colon, páncreas y ovario.
- Aumento en procesos no neoplásicos (puede llegar a niveles tan altos como 100 U/ml)
 - Tumores benignos de mama.
 - Endometriosis y enfermedades ováricas
 - Hepatitis.

CA-19-9 (valor normal: debajo de 37 U/ml)

- Aumento en procesos neoplásicos
 - **cáncer de páncreas** (de elección en este cáncer, propuesto de manera inicial para la detección del cáncer de colon), principalmente el ductal, que representa el 95% de los cánceres de páncreas.
 - cáncer de vejiga, colon, ovario, esófago, hígado, estómago y conductos biliares.
- Aumento en procesos no neoplásicos
 - Enfermedades tiroideas.
 - ARC.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal.
 - Pancreatitis.
 - Cirrosis, reducción del drenaje biliar.

CA-125 (nivel normal en general debajo de 35 U/ml)

- Aumento en procesos neoplásicos
 - **cáncer epitelial de ovario.**
 - cáncer de pulmón, páncreas, mama, hígado, colon.
- Aumento en procesos no neoplásicos:
 - miomatosis uterina, endometriosis.

CALCITONINA (niveles normales debajo de 5 a 12 pg/ml)

- Aumento en procesos neoplásicos:
 - **carcinoma medular de tiroides (MTC)**
 - cáncer de pulmón, mama y leucemias.
- Aumenta en procesos no neoplásicos:
 - síndrome de Zollinger-Ellison.

El MTC es poco común y los niveles suelen estar por encima de 100 pg/ml. Es uno de los pocos MT que pueden usarse para detectar etapas iniciales. Tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95%. Como el MTC es hereditario, se suele usar en los familiares para detectar estadios precoces.

CEA

El rango normal varía de laboratorio a laboratorio, pero habitualmente está por debajo de 5 ng/ml. Los aumentos lentos suelen indicar recidiva local; los aumentos rápidos suelen indicar metástasis.

- Aumenta en procesos neoplásicos
 - **cáncer de colon**
 - cáncer de mama, pulmón, cabeza y cuello, melanoma, linfoma
 - MTC, páncreas, hígado, estómago, próstata, ovario, cuello uterino y vejiga.
- Aumenta en procesos no neoplásicos (habitualmente por debajo de 10 ng/ml)
 - fumadores, EPOC, ARC, pancreatitis, insuficiencia renal crónica, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, hipotiroidismo.

CROMOGRANINA A

Cada laboratorio tiene su propio rango de valores normales.

- Aumento en procesos neoplásicos:
 - **Tumores neuroendocrinos** (carcinoide, neuroblastoma, carcinoma de células pequeñas de pulmón).
 - Algunos cánceres de próstata con características neuroendocrinas.
- Aumento en procesos no neoplásicos:
 - Uso de inhibidores de la bomba de protones.

Es el MT más sensible para los tumores carcinoides. Aumenta en uno de cada 3 sujetos con cáncer localizado y 2 de cada 3 individuos con metástasis. En tumores diferenciados, llega a tener una sensibilidad del 80% al 100%. Su nivel refleja el volumen de la masa. En los carcinoides de colon está presente cuando hay metástasis hepáticas. En los de estómago, la cromogranina A tiene alta sensibilidad.

RECEPTORES HORMONALES

Sirven para determinar si se usa o no terapia hormonal. Todos los cánceres de mama son sometidos a esta prueba, al igual que el cáncer endometrial y los sarcomas del estroma.

GONADOTROFINA CORIÓNICA HUMANA (HCG, beta-HCG, B-HCG)

Producida durante el embarazo por el embrión en desarrollo y posteriormente por el sinciotrofoblasto. En el adulto también está producida, en pequeñas cantidades, por la hipófisis, mama, músculo y testículo. La subunidad beta y la HCG son producidas por algunos tumores. Cada laboratorio tiene su rango de normalidad. Además de monitorear el seguimiento, sirven para el diagnóstico.

Aumenta en el EMBARAZO y en procesos neoplásicos:

- **Ciertos tumores de células germinales testiculares y de ovario.**
- **Tumores de células germinales mediastinales.**
- **Neoplasia trofoblástica del embarazo, principalmente el coriocarcinoma.**

Cuando los hallazgos ecográficos no son convincentes, las determinaciones seriadas de HCG puede apoyar el diagnóstico de embarazo molar. Las lesiones intramiometriales pueden no ser detectadas por resonancia magnética, siendo útil el dosaje de HCG. Tiene alta especificidad y sensibilidad en la detección de recaídas tras la cirugía o durante el tratamiento adyuvante.

INMUNOGLOBULINAS

No son MT convencionales. Las que interesan son las monoclonales. Aumentan en el mieloma y en la macroglobulinemia, con alta sensibilidad pero con menor especificidad, ya que también pueden aumentar en otros procesos neoplásicos (linfomas) o no neoplásicos (algunas crioglobulinemias).

LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)

Es de baja especificidad. Aumenta en cáncer testicular no seminomatoso y seminomatosos, otros tumores de células germinales, otras neoplasias (linfomas) y procesos no neoplásicos.

TIROGLOBULINA

Los niveles normales dependen de la edad y el sexo. Muchos pacientes producen anticuerpos contra la tiroglobulina lo cual afecta los resultados de las pruebas. Debido a esto, los anticuerpos con frecuencia también se miden en forma adicional.

Se eleva en el cáncer de tiroides y en la mayoría de las enfermedades de esa glándula. Es útil para detectar la recidiva de la neoplasia ya que, tras el tratamiento, se encuentra en niveles indetectables.

BCR-ABL

Gen anormal presente en la leucemia mieloide crónica, detectado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre o médula ósea. Su presencia confirma el diagnóstico y su nivel puede ser usado para guiar el tratamiento.

BRAF

Las mutaciones en el gen *BRAF* motivan la producción de una proteína BRAF alterada la cual estimula el crecimiento y reproducción de las células del melanoma. Esta mutación, presente en el 50% de los melanomas, se detecta en el tejido tumoral y permite una terapéutica específica contra la proteína BRAF alterada.

CA 27-29

El nivel normal es, en general, inferior a 40 u/ml, dependiendo del laboratorio que realiza la prueba. Mide el mismo marcador que el CA-15-3, pero de manera diferente. Aunque es más reciente, no es mejor que el CA-15-3 para etapas iniciales ni avanzadas.

- Aumenta en procesos neoplásicos:
 - **cáncer de mama.**
 - cáncer de colon, estómago, riñón, pulmón, ovario, páncreas, útero, hígado
- Aumenta en procesos no neoplásicos:
 - primer trimestre del embarazo
 - hepatopatías.
 - endometriosis.
 - quistes de ovario.
 - tumores benignos de la mama.
 - litiasis renal.

HER1 (RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO O EGFR)

Es una proteína receptor en la superficie de las células neoplásicas. Se mide en muestras de tejido. Su presencia indica niveles más veloces de crecimiento y propagación. Se postula su uso para guiar el tratamiento y predecir el resultado para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sería útil también en el cáncer de cabeza y cuello, mama, colon y páncreas. Algunos cánceres de pulmón presentan mutaciones en el gen *HER1*, lo cual los hace más propensos a responder a ciertas terapias, siendo más frecuente en mujeres, sujetos no fumadores y pacientes de origen asiáticos con cáncer de pulmón.

HE-4 (EGFR)

En presencia del cáncer de ovario, este gen aumenta la producción de la proteína HE-4, que puede medirse en sangre. Cuando aumenta, es útil en especial si es negativo el CA-125. Puede aumentar también en procesos benignos.

HER2 (EGFR)

Esta proteína se encuentra aumentada en la superficie de las células del cáncer de mama en 1 de cada 5 pacientes. Aumenta también en los cánceres de estómago y esófago. Se determina en el tejido, no en la sangre. Los tumores HER2+ tienden a crecer y propagarse más rápido y son más propensos a responder a la terapia con fármacos que funcionan contra el receptor HER2.



KRAS

Las mutaciones en el gen *KRAS* hacen que los medicamentos que actúan contra la proteína EGFR no sean efectivos en el cáncer colorrectal. Por ende, dichos medicamentos se usan sólo cuando el paciente es *KRAS* negativo; lo propio ocurre en algunos cánceres de pulmón.

ENOLASA ESPECÍFICA DE NEURONAS

Es un MT para los tumores neuroendocrinos y es anormal habitualmente por encima de 9 µg/ml. No se utiliza como prueba de detección. Se considera útil para el seguimiento de cáncer de pulmón de células pequeñas o para el neuroblastoma. En cambio, para el carcinoide es más útil la cromogranina A. Puede elevarse también en el MCT, melanoma, carcinoma renal y tumores pancreáticos, así como en algunas afecciones pulmonares benignas.

S-100

Es una proteína que se encuentra en la mayoría de las células del melanoma. Se puede medir en el tejido. En sangre se eleva en muchos pacientes con melanoma metastásico.

CYFRA 21.1

Sus valores normales se encuentran por debajo de 3.3 ng/ml. Aumenta en la mayoría de los carcinomas epiteliales. Es el MT más sensible en el cáncer de pulmón, predominando en el de células no pequeñas. Aumenta también en la insuficiencia renal crónica, la hepatitis, la cirrosis y los procesos infecciosos pulmonares.

SCC (ANTÍGENO ASOCIADO CON LOS CARCINOMAS ESCAMOSOS)

Su valor normal es de hasta 2 a 2.5 ng/ml. Para muchos autores es el principal marcador para el estudio del carcinoma escamoso de cérvix. La sensibilidad es variable con el estadio y oscila entre 30% y 90%. También se usa en el carcinoma escamoso de vulva, con baja sensibilidad. Aumenta en la insuficiencia renal crónica, enfermedades dermatológicas, y, muy poco, en enfermedades ginecológicas benignas.

SMRP (PEPTIDOS RELACIONADOS CON LA MESOTELINA SOLUBLE)

Se puede usar para determinar la recidiva del mesotelioma, pero se está evaluando la posibilidad de su uso como prueba de detección en las personas con alto riesgo de este tumor.



Ejemplo de Algunos Tumores Comunes

Cáncer de Próstata

Dos trabajos realizados sobre decenas de miles de pacientes y finalizados parcialmente en 2009 sirvieron de base para las recomendaciones sobre cáncer de próstata seguidas hoy día: *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian* (PLCO), llevado a cabo en EEUU y *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), realizado en múltiples países de Europa.

El MT de elección es el PSA. No existe consenso sobre su utilidad en campañas de pesquisa. Algunas organizaciones no lo recomiendan, pero otras lo aconsejan junto con el tacto rectal. La *American Cancer Society* y la *American Urological Association* proponen la determinación anual del PSA con tacto rectal en los mayores de 50 años con esperanza de vida de al menos de 10 años. Asimismo, sugieren comenzar a los 40 años en afroamericanos o sujetos con antecedentes de cáncer de próstata antes de los 65 años de edad en familiares de primer grado. Otras guías aconsejan informar al paciente de las ventajas y desventajas de la pesquisa poblacional y seguir la decisión individual. En Argentina su uso es cada vez más frecuente, lo que sugiere que los profesionales están convencidos de su utilidad. Sin embargo, hasta el 43% de los pacientes con cáncer de próstata tienen un PSA normal. Los falsos negativos se deben al uso de finasteride y dutasteride (reduce una media del 50% dentro de los 6 meses de uso; para algunos expertos se debe multiplicar por 2 el valor del PSA), bloqueadores de receptores androgénicos y consumo de algunas hierbas entre otros. Los falsos positivos se deben a eyaculación reciente (puede aumentar hasta 0.8 ng/ml y se aconseja abstinencia 2 días antes de la medición), andar en bicicleta, instrumentación urológica, biopsia (a las 4 a 24 h se eleva una media de 8 ng/ml y se normaliza a las 4 semanas), resección transuretral (se eleva una media de 6 ng/ml, se normaliza a las 3 semanas y se debe esperar 6 semanas para una nueva determinación), prostatitis (después del tratamiento vuelve a los valores anteriores entre las 6 y 8 semanas), retención aguda de orina (esperar 2 semanas después del drenaje), infecciones del tracto urinario e hiperplasia prostática benigna.

El tacto rectal no aumenta el PSA total, pero sí la fracción libre. Por cada gramo de tejido, el cáncer de próstata produce más PSA y además se rompe la barrera hematotisular. Cuanto menor resulta el umbral elegido de normalidad (punto de corte), mayor es la sensibilidad y menor es la especificidad, aumentando la tasa de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Para un umbral de 4 ng/ml, el método tiene una sensibilidad del 70% al 80% y una especificidad del 60% al 70%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 30% entre 4 y 10 ng/ml, aumentando al 42% a 64% con cifras por encima de 10 ng/ml. Por sobre ese umbral, aumenta la probabilidad de extensión

extraprostática de 24 a 50 veces; con un valor debajo de 4 ng/ml, más del 80% de estos tumores están confinados a la próstata. Las pruebas repetidas aumentan la sensibilidad.

- a) **PSA total:** es una glucoproteína que actúa como marcador inmunológico órgano-específico. Presenta una alta especificidad prostática. Se localiza en las células acinares y en el epitelio ductal del tejido prostático normal y enfermo. Tiene una vida media de 2.2 días. El umbral de referencia de 4 ng/ml es el más utilizado.
- b) **Porcentaje de PSA libre** (PSA libre/total): los pacientes con cáncer de próstata tienden a tener cifras menores al 18%. Se usa principalmente ante valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml y es especialmente útil sólo en valores extremos de la relación (debajo del 10%).
- c) **Velocidad de incremento del PSA:** aumenta más rápidamente en los sujetos con cáncer de próstata. Un incremento ≥ 0.75 ng/ml anual puede considerarse claramente anormal y parece estar relacionado con el pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. El aumento de 2 ng/ml supone alto riesgo. Se requiere de 3 lecturas en un lapso de 24 meses. Algunos investigadores han argumentado que el tiempo de duplicación es una medida más apropiada de la cinética del PSA. Para un aumento de la velocidad con un bajo nivel de PSA, ningún estudio avaló la decisión de biopsia.
- d) **Densidad del PSA:** se basa en que el cáncer de próstata puede producir 10 veces más de PSA por volumen que el tejido benigno. Sin embargo, requiere ecografía transrectal o resonancia para evaluar el volumen, lo que, en la práctica, limita su aplicabilidad. La densidad de la zona de transición prostática se ha propuesto para mejorar la especificidad.

No hay consenso del uso de cualquiera de las modificaciones del PSA y ninguno de ellos ha demostrado reducir el número de biopsias innecesarias o mejorar los resultados clínicos. Los esfuerzos actuales se centran en encontrar nuevos marcadores con mayor especificidad y con un mayor valor pronóstico

Utilidad:

- Detección precoz de la patología prostática.
- Decidir las pruebas diagnósticas a realizar.
- Pronóstico de supervivencia: el PSA muy alto indica mayor extensión del cáncer de próstata; el PSA menor a 20 ng/ml se asocia con muy baja probabilidad de metástasis a distancia.
- Eficacia de la terapia: los incrementos en el PSA tras normalización por tratamiento implican recurrencia o propagación (tras exéresis quirúrgica no queda glándula que pueda producir PSA).

El PSA varía con la edad y se comporta como un indicador indirecto de la extensión tumoral. Elevar el umbral del PSA en los hombres mayores aumenta la especificidad; bajarlo en los hombres más jóvenes incrementa la sensibilidad. De este modo, para interpretar el valor del PSA, deberían tenerse en cuenta los siguientes datos:

Edad (años)	PSA (ng/ml)
40 a 49	Hasta 3
50 a 59	3.5
60 a 69	4.5
70 a 79	6.5

Nivel de PSA (ng/ml)	Interpretación Clínica
Hasta 3	Muy baja probabilidad de cáncer de próstata, aunque no se excluye el diagnóstico
Entre 4 y 20	Probabilidad variable. Valorar historia clínica e índice de PSA libre
Más de 20	Frecuentemente indica cáncer de próstata
Más de 50	Normalmente indica cáncer de próstata con metástasis

Los pacientes con antecedentes de cáncer de próstata en familiares de primer grado antes de los 65 años, así como los sujetos de raza negra y los portadores de la mutación *BRCA1* o *BRCA2* se benefician francamente con el *screening*, debiendo comenzar antes de la edad de 50 años (se sugiere entre 40 a 45 años).

Carcinoma Epitelial de Ovario

El MT de elección es el CA 125. La sensibilidad esta en relación con el estadio y el tipo histológico, con máxima sensibilidad en los carcinomas serosos. Sin embargo, no es específico de cáncer de ovario. La especificidad es baja en premenopáusicas y aumenta en la postmenopausia. Una de sus características importantes es la habilidad para reflejar cambios en la masa tumoral durante la quimioterapia o en el periodo de seguimiento tras la finalización del tratamiento. Hay pocos estudios con otros MT.

Es útil en la detección precoz de recidivas, con alta sensibilidad. Su aumento es el primer signo de recidiva tumoral, con incrementos que antecedentes a otros métodos diagnósticos en 1 a 17 meses. Se recomiendan determinaciones seriadas cada 2 a 4 meses durante los 2 primeros años, para luego disminuir la frecuencia.



En la valoración de la eficacia del tratamiento, el descenso de las concentraciones séricas indica buena respuesta, mientras que el aumento señala lo contrario, aunque no sea detectable por otros métodos.

Los procesos benignos que pueden aumentar el CA 125 (habitualmente no más de 200 U/l) ocupan una larga lista, siendo los más destacados la ascitis, el derrame pleural, la endometriosis, las enfermedades hepáticas, la enfermedad pelviana inflamatoria, el leiomioma uterino, la insuficiencia renal crónica, los tumores benignos de ovario, la menstruación, el primer trimestre del embarazo, los primeros 3 meses de los períodos posquirúrgicos abdominales y el derrame pericárdico. Se advierte que también se incrementa en procesos malignos distintos al carcinoma ovárico, como el cáncer no epitelial de ovario y los tumores de mama, colon, pulmón y páncreas.

Los *National Institutes of Health* recomiendan la determinación de CA 125 más ecografía anual en pacientes de alto riesgo de cáncer hereditario de ovario o de mama. En este contexto, un análisis de 28 MT potenciales para cáncer de ovario en muestras de sangre de mujeres que posteriormente presentaron dicha neoplasia encontró que ninguno de ellos se desempeñó tan bien como el CA-125 para detectar la enfermedad con riesgo ordinario.

En el Ateneo de Masa Anexial (Servicio de Ginecología de OSECAC, versión 2010) se señala que no se debe solicitar de rutina el CEA en pacientes con cáncer de ovario. El CEA-125 se encuentra elevado en el 80% de las mujeres con cistoadenocarcinoma de ovario, pero sólo en el 50% de las pacientes en estadio I y en el 90% de las enfermas en estadio II. Se cuestiona ampliamente si se debe realizar CA 125 de rutina. En la posmenopausia, un valor mayor a 65 U/l con ecografía sospechosa tiene un alto valor predictivo positivo. Se postula que en una mujer joven con una masa pelviana se debe solicitar AFP (tumor del seno endodérmico), LDH (disgerminomas.) y HCG (coriocarcinoma).

Asimismo, en un reciente ensayo clínico multicéntrico, controlado y aleatorizado, en el cual participaron 78216 mujeres de entre 55 y 74 años, el grupo intervención realizó un rastreo anual con CEA-125 por 5 años y ecografía transvaginal por 3 años con una mediana de seguimiento de 12.5 años. Las intervenciones de rastreo realizadas no fueron efectivas para la reducción de la mortalidad por cáncer de ovario, mientras que se incrementaron los procedimientos invasivos y sus daños asociados.



Cáncer De Pulmón

La utilidad de los MT está cuestionada y prácticamente no hay guías clínicas que los aconsejen. Los más empleados en los carcinomas no indiferenciados de células pequeñas son CEA, SCC y CYFRA 21.1. El CYFRA 21.1 es el MT más sensible y predomina en los carcinomas escamosos, pero no es específico de ningún subtipo histológico. El CEA es el segundo MT más sensible, con mayores concentraciones séricas en el adenocarcinoma y menores niveles en el carcinoma escamoso, pero su especificidad es relativa (puede estar elevado en otros tipos histológicos como en el carcinoma indiferenciado de células pequeñas).

Cáncer Colorrectal

El 95% son adenocarcinomas, de ahí que el CEA sea el MT de elección. Se ha sugerido la incorporación de otros MT, como CA 19.9, CA 50 y CA 195, pero parecen aportar escasa información adicional. Como en la mayoría de los MT, la sensibilidad va unida al estadio y aumenta a medida que la enfermedad avanza.

En general, la síntesis de CEA se asocia a tumores bien diferenciados (relación entre el aumento de expresión del CEA y el mayor grado de diferenciación) La baja sensibilidad en estadios iniciales hace que prácticamente ninguna de las guías aconseje su utilización como sistema de pesquisa y sólo se usa para monitorizar posibles recidivas y observar la respuesta al tratamiento. El *College of American Pathologists Panel* considera al CEA un factor pronóstico de categoría 1: puede usarse como indicador pronóstico en combinación con otros factores, pero los datos actuales no permiten su uso para seleccionar tratamientos adyuvantes.

Su baja especificidad se debe a que puede aumentar en cáncer de mama, pulmón, tiroides, páncreas, hígado, estómago, próstata, ovario, cuello uterino y vejiga, así como en procesos no neoplásicos como hepatitis, EPOC, pancreatitis y fumadores.

Se dispone de un MT genético, como la forma metilada del gen *mSEPT9*, que se encuentra en más del 90% de los tumores de colon y pasa a la circulación en forma de ADN libre. Su presencia en el plasma indica la posibilidad de que exista una neoformación relacionada con el cáncer de colon. Se encuentra en otro tipo de tumores con muy baja frecuencia. Tiene alta sensibilidad y especificidad. También están en estudio los anticuerpos policlonales y monoclonales anti-CEA para la detección precoz del cáncer de colon.



Cáncer de Páncreas

El MT de elección es el CA 19.9. Su sensibilidad es paralela al estadio del tumor, pero tiene una media de sensibilidad del 79% y un promedio de especificidad del 82%. No es útil para el diagnóstico precoz y la mayoría de las guías no lo aconsejan con fines diagnósticos.

A menudo es normal en las etapas iniciales y aumenta en estadios avanzados. El CA 19.9 por encima de 1000 U/ml, con CEA negativo o inferior proporcionalmente al CA 19.9, indica con elevada probabilidad una neoplasia pancreática.

Cáncer de Mama

Los MT serológicos son los antígenos asociados a la familia del CEA y a la mucoproteína MUC-1. Esta se detecta con distintos anticuerpos monoclonales comerciales como el CA-15.3 y el CA 25.29, que son los más usados. El CA 15.3 es el MT más sensible aunque hay una proporción de casos con CEA positivo y CA 15.3 negativo, lo que aconseja su uso simultáneo. La baja sensibilidad en cáncer locorregional (menos del 10%) invalida su aplicación para el diagnóstico precoz, mientras que se eleva por encima del 70% en estadios avanzados. Es útil en la detección de recidiva precoz.

En los casos sin evidencia clínica de diseminación, un nivel alto del MT puede sugerir la presencia de metástasis, sobre todo si la concentración no se normaliza después del tratamiento quirúrgico, aunque más del 50% de las metástasis clínicamente evidentes no muestran aumentos del MT. No se ha demostrado una supervivencia mayor o una mejor calidad de vida si el tratamiento se inicia cuando aumenta el marcador antes del diagnóstico clínico de la recaída.

Todas las muestras de tejidos son sometidas a la búsqueda de receptores para estrógeno (tumores ER positivos) y progesterona (tumores EP-positivos). Dos de cada 3 cánceres de mama son positivos para al menos uno de estos marcadores. La positividad determina la terapia hormonal.



Cáncer Testicular

Dado que la sensibilidad no es alta, es necesario determinar 3 MT:

- **AFP:** en los tumores germinales no seminomas, la sensibilidad es de un 60%. Los seminomas no producen AFP.
- **B-HCG:** en los no seminomas la sensibilidad es de un 60%; en algunos seminomas es de 14% (que aumenta si hay metástasis).
- **LDH:** altamente inespecífica, aumenta tanto en los seminomas como en los no seminomas. Parece tener poco valor sobre la vigilancia de las recaídas.

Bibliografía

1. Cáncer de próstata. Ateneo de urología. OSECAC, versión 2011.
2. Masa Anexial. Ateneo de Ginecología. OSECAC, versión 2010.
3. Tumores Neuroendocrinos - Síndrome Carcinoide. Ateneo de Endocrinología. OSECAC, versión 2010.
4. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Ateneo de Ginecología. OSECAC, versión 2010.
5. Cancer de Próstata. Ateneo de Clínica Médica. OSECAC, versión 2009.
6. National Cancer Institute. Tumor Markers. 2011.
7. Perkins G, Prichard J et al. Serum Tumor Markers. Am Fam Physician. 2003; 15;68(6):1075-82
8. Cruz Tapias PA, Villegas Gálvez VE, Ramírez Clavijo SR. Fundamento Biológico y Aplicación Clínica de los Marcadores Tumorales Séricos. Ciencia y salud 2008;(6)2.
9. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2295-303.