

Tema 22. Marcadores tumorales



Dudas en los:

Foros o



WhatsApp al 653 82 62 03

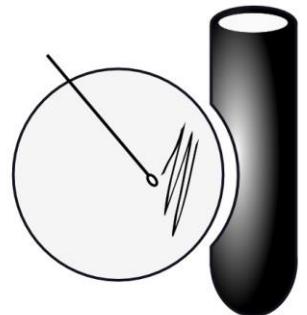
<http://formaciontecnicolaboratorio.com/>



[@Contraste Fases](#)



[Contrastedefases](#)



CONTRASTE DE FASES
Centro de formación de TEL

MARCADOR TUMORAL. Concepto

Todas aquellas sustancias producidas por las células neoplásicas o inducidas por el organismo del huésped, ante la presencia de un tumor maligno.

La medida de su concentración en el suero u otros líquidos biológicos, o la detección de su presencia en los tejidos, **reflejan el crecimiento o la actividad del tumor.**

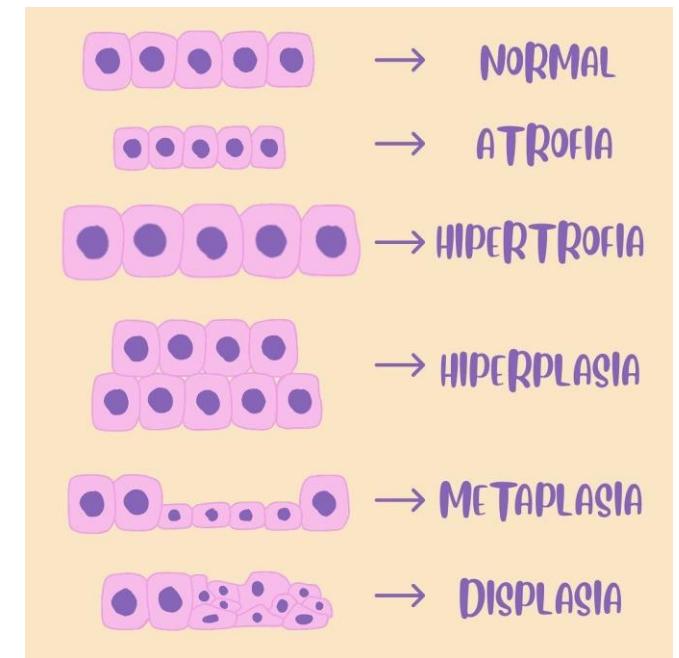
Son de utilidad para establecer el **pronóstico, realizar el seguimiento o comprobar la eficacia** de la terapéutica aplicada

Dentro de este grupo pueden incluirse diversas enzimas, proteínas, hormonas, diversos antígenos de función desconocida, proteínas codificadas por oncogenes, etc.

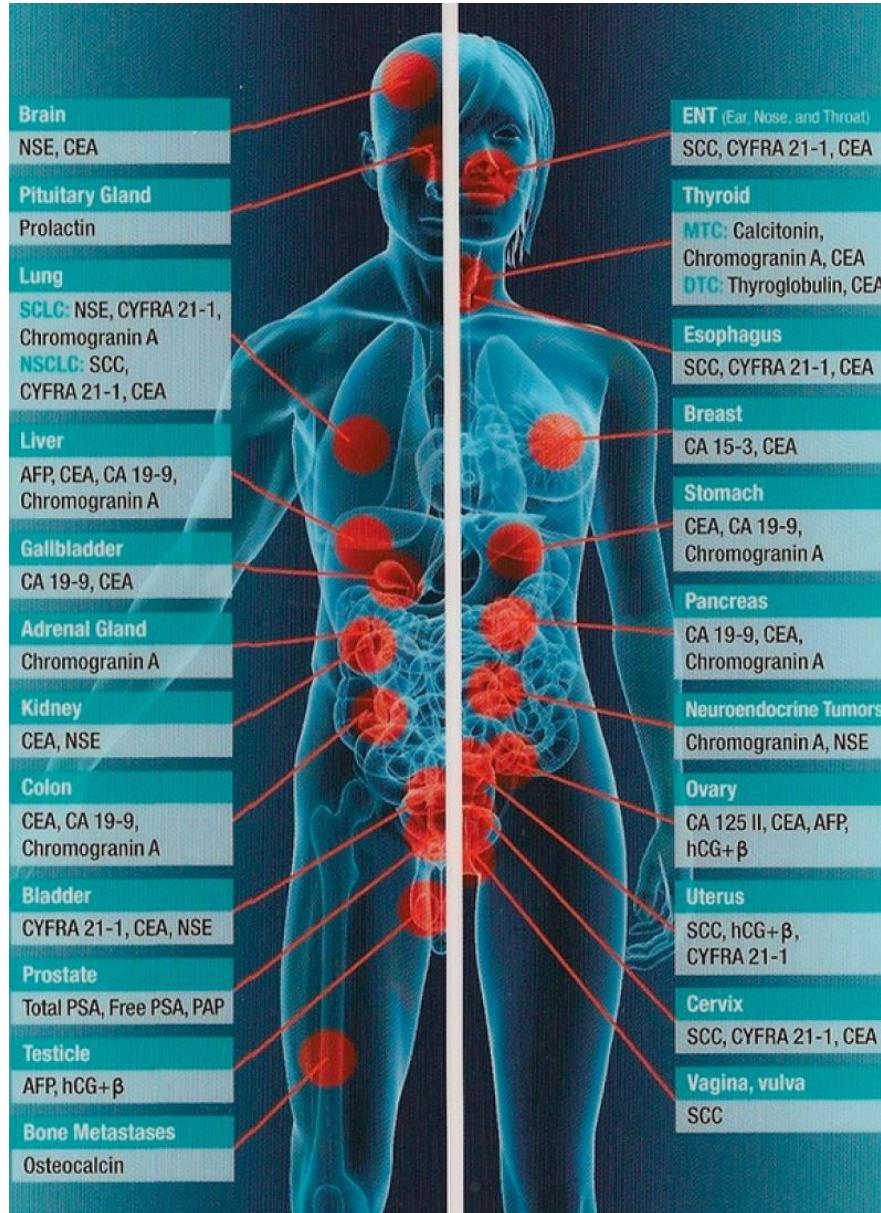
MARCADOR TUMORAL. Concepto

Las células tumorales han sufrido una alteración genética que les lleva a que la regulación de su división celular (mitosis) y apoptosis (muerte celular programada) esté descontrolado y no regulado a los mecanismos habituales. De ahí que en estas células se observen alteraciones como:

- **ATROFIA:** disminución del tamaño de las células
- **HIPERTROFIA:** aumento del tamaño de las células
- **HIPERPLASIA:** aumento del número de células
- **METAPLASIA.** Sustitución de un tipo de célula adulta por otra de origen distinto
- **DISPLASIA** es la anormalidad en el aspecto de las células debido a la alteración de los procesos de maduración de las mismas. Se puede considerar como un estado preneoplásico
- **ANAPLASIA:** aumento del nº de células poco diferenciadas que pertenecen a la misma línea celular



Proceso tumoral: FASE 1 de latencia, FASE 2 de vascularización y FASE 3 de metástasis



Clasificación

- En función de su naturaleza
- Utilidad
- Localización
- Producidas por el tumor o inducidos por el huésped



MARCADORES INDUCIDOS POR EL HUESPED

Citoquinas, microglobulina, ferritina, proteínas reactantes de fase aguda

MARCADORES PRODUCIDOS POR LA CÉLULA TUMORAL

ANTÍGENOS ONCOFETALES: CEA, AFP

ANTIGENOS ONCOPLACENTARIOS: SP-1, beta HCG, SP-3

ANTÍGENOS TISULARES: SCC, PSA, PAP, CT, TG, CA 125, NSE, S100

ANTIGENOS MUCINICOS: CA 125, CA 15.3, CA 19.9, TAG-72, CA 549, MCA, etc

CITOQUERATINAS: TPS, TPA, CYFRA 21.1

HORMONAS ECTÓPICAS: ACTH, PTH, ADH, CT

ONCOPROTEÍNAS: p53, c-erb-2, bcl2, fas, her-2

ENZIMAS: LDH, SIALILTRANSFERASA, , fosfohexosa isomerasa (PHI), PSA, NSE, fosfatasa ácida prostática (PAP), GGT

MT producidos por la célula tumoral

Antígenos oncofetales.

Se trata de proteínas normalmente presentes en tejidos o líquidos biológicos durante el periodo embrionario, cuya expresión se ve reprimida drásticamente después del nacimiento para reiniciarse ante la presencia de un tumor maligno. Dentro de este grupo, destacan el **antígeno carcinoembrionario (CEA)**, y la **alfa fetoproteína (AFP)**.

Antígenos oncoplacentarios.

Proteínas sintetizadas por la placenta, las cuales no son detectables fuera de los periodos de embarazo. Dentro de este grupo se incluyen principalmente la fracción beta de la **hormona gonadotrofina coriónica** y diversas proteínas placentarias como la SP-lylaSP-3.

Antígenos mucínicos.

Se trata de complejos macromoleculares formados por mucoproteínas, glicolípidos, etc. Muchos de estos antígenos si bien predominan en algunos tejidos: mama (**CA 15,3, CA 549, MCA**), tracto gastrointestinal (**TAG 72, CA 19.9**), ovario (**CA 125**), etc., no presentan una estricta especificidad tisular, pudiendo detectarse elevadas concentraciones en tumores de diverso origen.

Citoqueratinas.

20 tipos, que pueden ser subdivididas en dos grandes grupos: tipo I (9-20) son subunidades relativamente pequeñas (40-56 kD) y acídicas y tipo II (1-8) formadas por subunidades ligeramente mayores (53 y 67 kD) y básicas.

A nivel práctico, existen 3 citoqueratinas empleadas como MT en la rutina asistencial: **TPA, TPS** y **CYFRA21.1**.

Enzimas (truqui: las que acaban en –ASA suelen ser enzimas)

Enzimas cuya actividad aumenta de forma significativa como reflejo de determinados aspectos relacionados con la presencia de un tumor maligno. Ejemplos: **LDH, sialiltransferasas, PHI, GGT**, etc. También podrían incluirse aquí la **Fosfatasa ácida prostática, PSA y NSE**, si bien estas enzimas son mucho más específicas de órgano o tejido, y suelen estudiarse por métodos inmunológicos.

Hormonas ectópicas.

En este grupo se incluyen, como su nombre indica, hormonas producidas por algunos tumores, que no asientan sobre los órganos que normalmente las producen. En muchas ocasiones estas hormonas ectópicas, presentan algunas diferencias estructurales en relación con las normales y son las causantes de los síndromes paraendocrinos que acompañan a determinados tumores. Dentro de este grupo pueden incluirse la **ACTH, ADH, calcitonina, paratohormona**, etc.

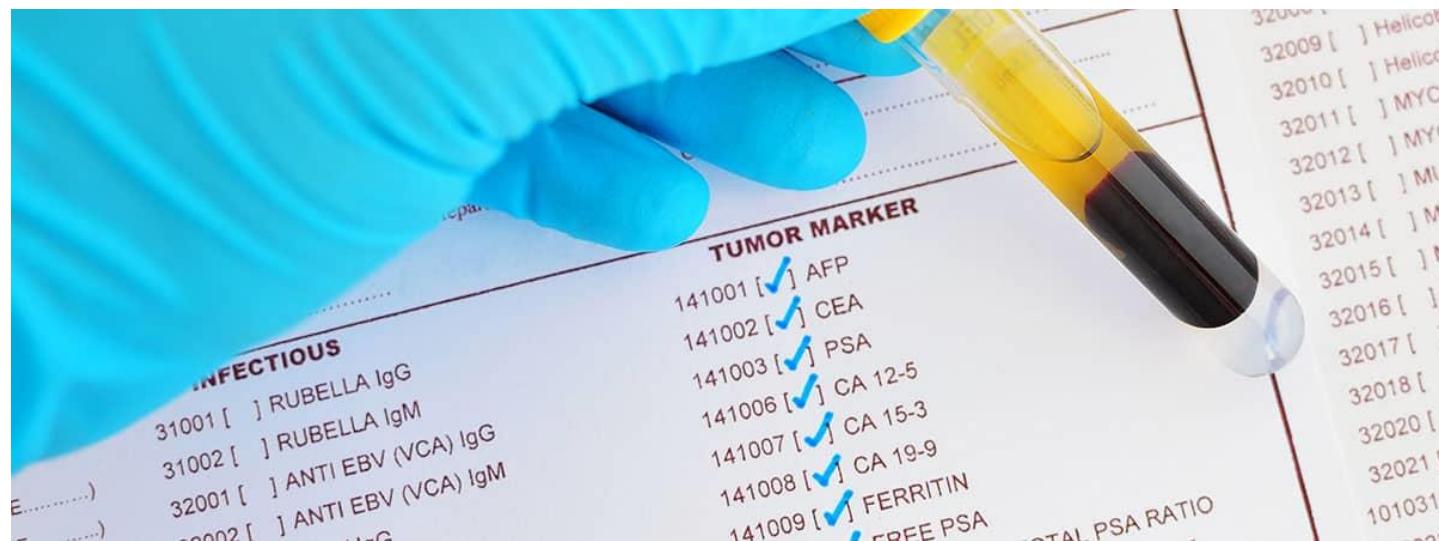
Oncoproteínas.

Transcritos de proteínas anómalas codificadas por oncogenes, que se pueden detectar a nivel tisular y, en muchas ocasiones, a nivel periférico comportándose como otros MT. Dentro de este grupo se incluyen a nivel sérico las proteínas codificadas por los **Oncogenes p53, bcr-abl y c-erbB-2**.

Antígenos tisulares.

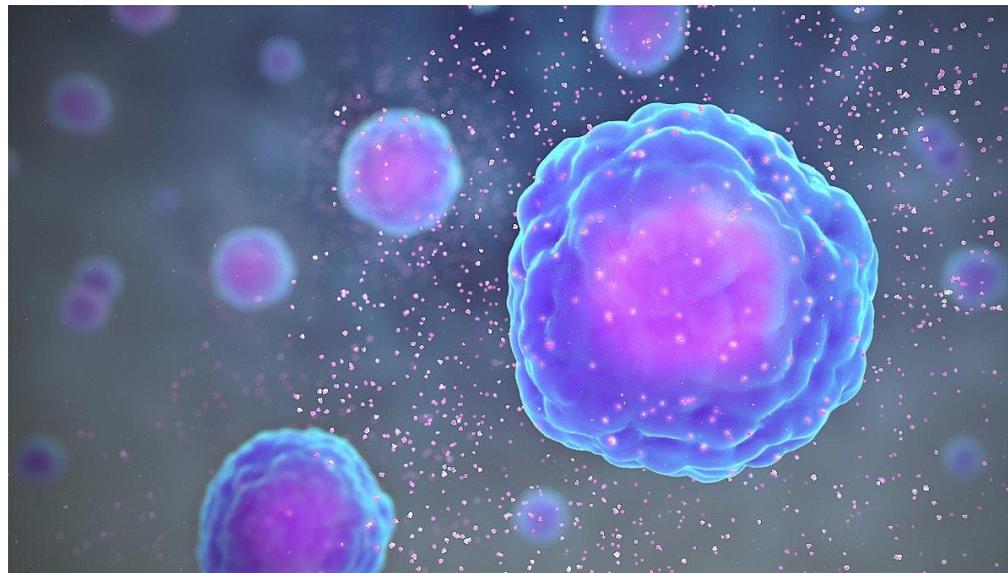
Antígenos procedentes de tejidos y cuya presencia en circulación, obedece al catabolismo normal. Dentro de este grupo se puede incluir el antígeno asociado a los carcinomas escamosos (**SCC**), el antígeno prostático específico (**PSA**), la fosfatasa acida prostática (**PAP**), la calcitonina (**CT**), la tiroglobulina (**TG**), las immunoglobulinas, **B-HGC** , etc.

El **CA 125**, glicoproteína sintetizada principalmente en estructuras derivadas de los conductos de Müller (endometrio, trompas, mesotelios), podría incluirse también en este grupo. No obstante, también se han detectado concentraciones elevadas de este antígeno en tumores broncopulmonares y en tuberculosis, de ahí que su especificidad de órgano o tejido sea cuestionada.



MT producidos por el huésped

Sustancias producidas total o parcialmente por el huésped como respuesta a la presencia del tumor. Se trata de elementos normalmente presentes en la circulación y cuya concentración sérica se incrementa notablemente en enfermedades degenerativas, crónicas y obviamente en el cáncer. Se incluirían en este grupo la familia de las **citoquinas, la ferritina, las proteínas reactantes de fase aguda, la beta 2 microglobulina, etc.**



UTILIDAD



-Determinación de la eficacia del tratamiento (seguimiento)

Su uso más habitual. Si en el seguimiento hay descenso de los valores es indicativo de una buena evolución del tratamiento. Si aumenta sería indicativo de lo contrario (excepción, tumores que tras tratamiento destruyen las células y liberan temporalmente el MT a sangre).

-Determinación del pronóstico

Se denominan también marcadores pronóstico. Algunos marcadores tumorales recientes ayudan a mostrar qué agresivo es un cáncer en particular, o incluso qué bien podría responder a algún medicamento en particular.

-Detección de recaídas

Tras finalizar el tratamiento o resección del tumor, muchos marcadores tumorales son utilizados para evidenciar si hay restos de células tumorales, o actividad de las mismas

-"Diagnóstico" de cáncer

No se usan para diagnóstico ya que se pueden elevar en situaciones no patológicas y también en situaciones patológicas no tumorales (no sólo en cáncer)

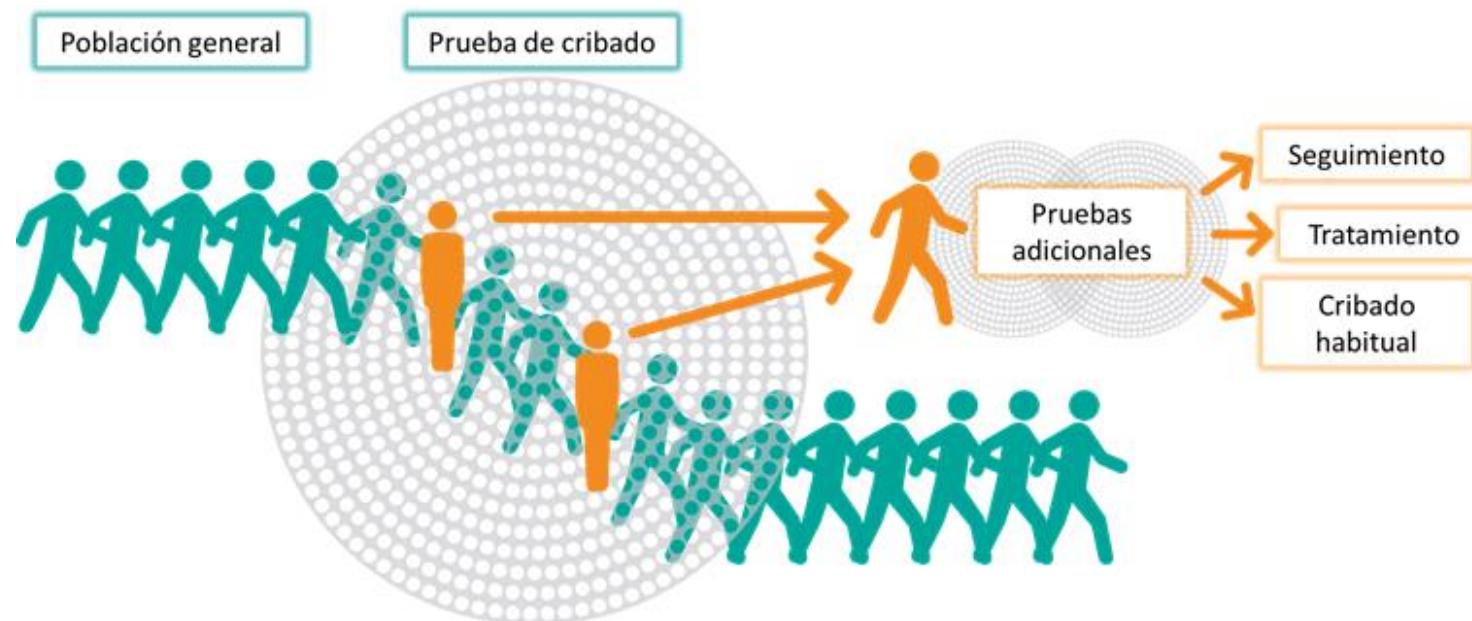
En general, tienen una baja sensibilidad diagnóstica

Por tanto no se usan como diagnóstico (como biopsias u otros), sino que contribuyen a determinar la probabilidad de cáncer, e incluso en algunos casos a la localización del mismo

UTILIDAD

-Cribado

Pocos marcadores tumorales tienen la sensibilidad necesaria para ser utilizados como prueba de screening. Se suelen emplear en pacientes con unas características concretas previamente definidas (edad, sexo, etc) y/o en pacientes de grupos de alto riesgo
Ejemplos: sangre oculta en heces en el cribado de cáncer de colon, citología vaginal en el cáncer de cuello uterino, mamografías en el cáncer de mama, etc.



★ En general los marcadores tumorales tienen baja sensibilidad diagnóstica

ALTA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

- Antígenos placentarios (**beta HCG**)
- Calcitonina

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD VARIABLE

- Antígenos oncofetales
- Antígenos tisulares
- Antígenos mucínicos
- Oncoproteínas en suero
- Hormonas ectópicas

SENSIBILIDAD VARIABLE Y BAJA ESPECIFICIDAD

- Citoqueratinas
- Enzimas
- Marcadores tumorales inducidos por el huésped

MARCADOR TUMORAL. Ejemplos

Alfafetoproteína (AFP):

(<20 ng/mL)



Utilidad: seguimiento a la respuesta al tratamiento para el **carcinoma hepatocelular**.

La concentración aumenta con el tamaño del tumor. En la mayoría de los pacientes con cáncer del hígado, es mayor de 500 ng/mL, mientras que en tumores muy pequeños la concentración puede ser menor de 20 ng/mL.

La AFP también está elevada en hepatitis aguda y crónica, pero rara vez superior a 100 ng/mL en estas enfermedades. También está elevada en ciertos tipos de **cáncer de los testículos** (de célula embrionaria y de seno endodérmico), y se usa como seguimiento para estos tumores cancerosos. Las concentraciones elevadas de AFP también se observan en ciertos **tipos raros de cáncer de los ovarios y de los testículos denominados como tumor del saco vitelino o cáncer de células germinales mixtas**.

Beta-2-microglobulina (B2M):

(<2,5 ug/mL)

Se elevan en **mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica (LLC) y algunos linfomas**.

También pueden elevarse en algunas condiciones no cancerosas, como la insuficiencia renal (enfermedad del riñón)

Útil en ayudar a determinar el pronóstico en algunos de estos cánceres: a mayor valor, peor pronóstico

Antígeno del tumor de la vejiga (BTA):

Presente en la orina de muchos pacientes con **cáncer de vejiga**. Se realiza en orina.



NMP22 (proteínas de la matriz nuclear):

Cáncer de vejiga. Se realiza en orina

CA 15-3: (<35 U/mL)



Principalmente para la observación de pacientes con **cáncer de mama**.

Concentraciones elevadas en la sangre se detectan en menos del 10% de los pacientes con una etapa temprana de la enfermedad, mientras que se detectan en alrededor de 70% de aquéllos con un estado avanzado de la misma. Las concentraciones por lo general bajan después de que el tratamiento comienza a surtir efecto, aunque pueden subir durante las primeras semanas tras su inicio, como consecuencia de las células tumorales que mueren diseminando su contenido en el torrente sanguíneo.

Puede también estar más elevado en otros cánceres y en algunas condiciones no cancerosas, como tumores benignos de mama y hepatitis.

CA 27.29: (<40 U/mL)

Otro marcador usado en pacientes con **cáncer de mama** durante o después del tratamiento.

Este marcador también puede incrementarse con otros cánceres y con algunas condiciones no cancerosas, y puede que no se eleve en algunas mujeres con cáncer de mama.

CA 125: (<35 U/mL)

marcador tumoral estándar que se usa durante o después del tratamiento para el **cáncer epitelial de ovario** (el tipo de cáncer ovárico más común).



Más del 90% de los pacientes tienen concentraciones elevadas de CA 125 cuando el cáncer está avanzado. Los niveles también son elevados en alrededor de la mitad de las mujeres cuya enfermedad aún se encuentra confinada al ovario, por lo que se está estudiando el CA 125 como prueba de detección. El problema con su uso como prueba de detección es que aún dejaría de detectar muchos cánceres en estado inicial, y por otro lado, otras condiciones distintas al cáncer ovárico pueden generar niveles elevados de CA 125. Por ejemplo, también está elevado en mujeres con fibroides uterinos o endometriosis (tener células uterinas en lugares anormales), así como también en hombres y mujeres con cáncer pulmonar y personas que han padecido de cáncer previamente. Debido a que el cáncer ovárico es una enfermedad relativamente no frecuente, la prueba es más propensa a resultar elevada debido a alguna otra causa que el cáncer ovárico.

CA 19-9: (<37 U/mL)

★ **Cáncer colorrectal y cáncer de páncreas** (más sensible a este). Se considera el mejor marcador tumoral en cáncer del páncreas.

★ Es un **carbohidrato** (oligosacárido) También puede usarse para la monitorización o seguimiento del cáncer colorrectal, pero al ser menos sensible que la prueba CEA, la mayoría de las organizaciones médicas recomiendan mejor CEA para la monitorización. El CA 19-9 puede también estar elevado en otras formas del cáncer del tracto digestivo, especialmente el cáncer de los conductos biliares, y en algunas condiciones no cancerosas como pancreatitis (inflamación del páncreas).

Cromogranina A (CgA)

Producida por los **tumores neuroendocrinos**, los cuales incluyen los **tumores carcinoides**, los **neuroblastomas**, **feocromocitoma** (médula suprarrenal) y **paraganglioma**, carcinoma medular de tiroides, adenomas hipofisarios, tumores paratiroides, adenocarcinoma suprarrenal. También en cáncer del pulmón de células pequeñas. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (ej omeprazol) puede dar falsos positivos.



Calcitonina:

Hormona producida por ciertas células (**células C parafoliculares**) en la glándula tiroides, que ayuda a regular la concentración de calcio en la sangre.



Utilizado en el **cáncer de las células C parafoliculares**, llamado **carcinoma medular de la tiroides** (MTD). Este es uno de los marcadores tumorales poco comunes que pueden usarse para ayudar a detectar el cáncer en etapa inicial.

Otros tipos de, particularmente los tumores cancerosos del pulmón, pueden también generar concentraciones elevadas de calcitonina, pero la medición de su nivel en la sangre no se utiliza por lo general como seguimiento.

Antígeno carcinoembrionario (CEA): ($< 5 \text{ ng/mL}$)

Preferido para el **seguimiento** en pacientes con **cáncer colorrectal** durante y después del tratamiento, aunque no es útil para su detección y diagnóstico. Se usa este marcador para el seguimiento de otros tipos de cáncer como el del pulmón y el del mama.

Cuanto mayor concentración de CEA en el momento en que el cáncer sea detectado, más probable es que se trate de un estado avanzado de la enfermedad. El CEA también están elevados en muchos otros tipos como el de tiroides, el páncreas, el hígado, el estómago, los ovarios y la vejiga. Se eleva en algunas enfermedades no cancerosas también, al igual que en personas sanas que son **fumadoras**.

Receptores de estrógeno y receptores de progesterona:

Las muestras del **tumor de mama**. Los cánceres que contienen receptores de estrógeno son referidos a menudo como "ER positivo", mientras que aquéllos con receptores de progesterona se les denomina "PR positivo". Estos cánceres suelen tener un mejor pronóstico que los cánceres sin estos receptores, y son mucho más propensos a responder a la terapia hormonal como la de tamoxifeno o de inhibidores de la aromatasa.

HER-2/neu (c-erbB-2):

Oncogen que se encuentra elevado en algunas células del **cáncer de mama**.

Su uso principal es para **predecir el pronóstico**. Aquellas personas cuyos cánceres den positivo en la prueba de este marcador no responden tan bien a la quimioterapia y generalmente se les considera una perspectiva menos favorable. Sin embargo, esto podría cambiar conforme a que estos cánceres son más propensos a responder a un tipo más reciente de terapia conocida como trastuzamab (Herceptin).

Beta-Gonadotropina coriónica humana:



Elevada en pacientes con ciertos **tipos de cánceres testicular y ovárico (tumores de las células germinales)**, así como con **neoplasia trofoblástica del embarazo**, principalmente el **coriocarcinoma**.

También se encuentran elevados en algunos hombres con ciertos cánceres en la parte media del tórax (mediastino), que se originan en las mismas células que el cáncer de los testículos (neoplasmas de las células germinales mediastinales).

La concentración de HCG es útil para diagnosticar estas condiciones y pueden seguirse durante el tratamiento para monitorizar su efectividad.

También es útil para detectar la recurrencia de cáncer una vez que haya terminado el tratamiento.

Inmunoglobulinas:

Existen varios tipos de inmunoglobulinas, incluyendo IgA, IgG, IgD e IgM. Los cánceres de la médula ósea como el **mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenstrom** a menudo resultan en demasiadas inmunoglobulinas en la sangre (al igual que en la orina).

La concentración de inmunoglobulina también pueden observarse a través del tiempo para ayudar a determinar si está funcionando el tratamiento

S-100: Proteína que se encuentra en la mayoría de las células de **melanoma**. Debe su nombre por ser soluble en sulfato amónico). Otro marcador de melanoma aunque de menor eficiencia diagnóstica es **Proteína inhibidora de la actividad del melanoma (MIA)**.

Enolasa específica de las neuronas (NSE): (**<15 mg/L**)

Esta isoenzima de la enolasa, se halla presente principalmente en las células neuronales y neuroendocrinas.

Se emplea como marcador tumoral en tumores neuroendocrinos: neuroblastoma, tumor carcinoide, gastrinoma o tumor de Wilms, así como en algunos sarcomas y en carcinomas indiferenciados de células pequeñas de pulmón

Su máxima utilidad es con el seguimiento de pacientes con **cáncer del pulmón de células pequeñas o con neuroblastoma** (mientras que la cromogranina A parece ser un marcador más adecuado para los tumores carcinoides).

Interferencia por hemólisis



Fosfatasa ácida

La fosfatasa ácida en suero está compuesta de 5 isoenzimas, producidas en su mayoría por los eritrocitos, trombocitos, las células del sistema reticuloendotelial en bazo e hígado, por los riñones, huesos y los epitelios prostáticos.

- La isoenzima 2: **fosfatasa ácida prostática (PAP)** es otra prueba para el **cáncer de próstata**.
- **Fosfatasa ácida total (FA)**.
- **Fosfatasa ácida tartrato resistente** (fracción no prostática de la fosfatasa ácida: isoenzima 5 ósea). Se añade tartrato que es un inhibidor específico de la fosfatasa ácida prostática. Marcador de resorción ósea útil en el seguimiento de osteoporosis

La FA y la PAP también se encuentran concentraciones séricas elevadas en algunas enfermedades hematológicas (trombocitopenia idiopática, leucemia mielocítica) y óseas (enfermedad de Paget, carcinoma óseo) así como en cáncer de mama, algunas enfermedades hepáticas (hepatitis, ictericia obstructiva), lesión renal aguda, enfermedad de Niemann-Pick y enfermedad de Gaucher.

Antígeno prostático específico (PSA):

Es el marcador que se usa más comúnmente para detectar el **cáncer de la próstata**, pero la concentración de PSA pueden verse afectados por otros factores también. Los hombres con hiperplasia prostática benigna presentan concentraciones elevadas.

Los niveles superiores a 4 ng/mL sugieren la posibilidad de presencia de cáncer, mientras que los niveles por encima de 10 ng/mL lo sugieren de forma contundente. La confirmación es mediante biopsia de próstata

EL PSA es muy útil para el seguimiento de pacientes con enfermedad recurrente. Después de la cirugía o radiación, el nivel de PSA debe ser indetectable (o casi indetectable). Un incremento en el PSA tras el tratamiento puede implicar que la enfermedad está regresando y que se debería considerar más tratamiento. Este marcador también puede usarse para seguir los efectos del tratamiento cuando la enfermedad esté en su etapa avanzada.

Ácido 5-hidroxiindoláctico

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

CYFRA 21.1

Al igual que el CEA, puede considerarse un **marcador tumoral de amplio espectro**, con concentraciones elevadas en la mayoría de los carcinomas epiteliales. Su principal aplicación es en el **cáncer de pulmón**, en el que es el marcador tumoral más sensible, predominando en los carcinomas de células no pequeñas, sin ninguna relación con los distintos subtipos histológicos.

Catecolaminas

Estas sustancias o sus metabolitos el **ácido vanilmandélico y homovanílico**, pueden estar aumentados en enfermos con **feocromocitomas**, neuroblastomas y tumores carcinoides. Se relacionan con la extensión de la enfermedad y son útiles para determinar el pronóstico y el seguimiento de estos pacientes.

Serotonina

Se produce ectópicamente por los **tumores carcinoides** y su degradación al ácido 5-hidroxiindolacético, permite su medición en orina. Cuando las concentraciones de esta sustancia se incrementan en orina indican la presencia de metástasis hepáticas y cuando aumentan por encima de 50 mg en 24 horas, implican un mal pronóstico.

Antígeno SCC

Este antígeno se asocia a los **carcinomas escamosos**. Es un marcador tumoral de las neoplasias epidermoides, principalmente de cérvix/útero, pulmón, laringe y ano, siendo de interés como indicador pronóstico, en la detección precoz de recidiva y en la monitorización terapéutica. Su principal utilidad en esta neoplasia es como **indicador precoz de recidiva**.

Mutaciones genes BRCA1 y BRCA2

Identificar pacientes con **mayor riesgo de Cáncer mama y ovario**.

Antígeno polipeptídico tisular (TPA):

es usada junto con otros marcadores tumorales para facilitar el seguimiento de pacientes que están siendo **tratados de cánceres de pulmón y vejiga**, entre muchos otros más.

MT por tipo de cáncer



CANCER	M TUMORAL	CANCER	M. TUMORAL
ESOFAGO	SCN ANTIGENO	NEUROBLASTOMA	NSE
PULMON	TPA..ACC,NSC, CYFRA 21.1	TIROIDES	CALCITONINA, TIROGLOBULINA
HIGADO	CEA,AFP	MAMA	CA 15.3, CA 54.9, CEA
PROSTATA	PSA	ESTOMAGO	CA 19.9, CA50, CA 72.4
		PANCREAS	CA 19.9CA 50, CA 72.4
		COLON	CA 19.9, CA50, CA72.4
		CERVIX	CEA, SCC
		OVARIO	AFP, BHCG,CA 125, CA19.9, SCC

TUMOR	PANEL MARCADORES TUMORALES
Cáncer de pulmón	CYFRA 21.1, CEA, SCC, NSE, ProgGRP, CA15.3
Melanoma	S-100
Cáncer de páncreas	CA19.9
Tumores neuroendocrinos	Cromogranina A, NSE, ProGRP
Cáncer de mama	CEA, CA15.3, Her-2-Neu (si sobreexpresión tisular)
Cáncer gástrico	CEA, CA19.9
Cáncer colorectal	CEA
Cáncer de ovario	CA125, He4, CA19.9 (mucinosos)
Cáncer de cérvix	SCC, CEA, Cyfra21.1
Cáncer de próstata	PSA total, PSA libre (si PSA total entre 4-10ng/ml)
Carcinoma hepatocelular	AFP
Cáncer de cabeza y cuello	CEA, SCC, Cyfra21.1

INTERPRETACIÓN

1) Concentraciones séricas

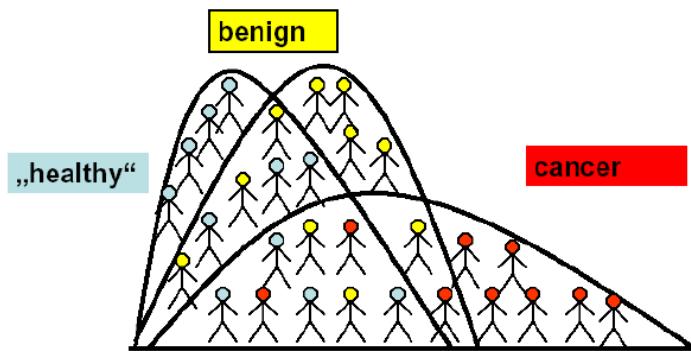
Las concentraciones séricas de la mayoría de los MTs, que se observan en ausencia de una neoplasia, suelen ser moderados. Cuanto mayores sean las concentraciones de un MT detectadas en un paciente, mayores son las probabilidades de tratarse de un tumor maligno.

MARCADOR TUMORAL	VALOR NORMAL	UMBRAL PROBABILIDAD ELEVADA (>95%)
AFP	<10 ng/ml	>75 ng/ml
CA15.3	<35 U/ml	>100 ng/ml
CA 19.9	<37 U/ml	>1000 ng/ml
CA 125	<35 U/ml	>500 ng/ml
CEA	<5 ng/ml	>25 ng/ml
Cyfra 21.1	<3,3 ng/ml	>20 ng/ml
Her2-Neu	<15 U/ml	>30 ng/ml
He4	<150 pmol/l	>450 pmol/l
PSA	<4 ng/ml	>20 ng/ml
SCC	<2,5 ng/ml	>5 ng/ml
NSE	<25 U/ml	>35 U/ml
ProGRP	<50 pg/ml	>400 pg/ml
S-100	<0,2 ng/ml	*
Cromogranina A	<100 ng/ml	*

INTERPRETACIÓN

2) Descartar patología no tumoral.

Los límites de referencia son insuficientes, los marcadores tumorales se elevan también en otras patologías no tumorales (“Falsos positivos”)



MARCADOR	FALSOS POSITIVOS	INDICACIONES
AFP	Enfermedades hepatobiliares Embarazo Neonatos Ataxia-Telangiectasia	Cáncer hepatocelular ★ Tumores germinales de testículo y ovario Cáncer gástrico
BHCG	Insuficiencia renal Gestación	Tumores trofoblásticos Tumores germinales de testículo y ovario ★
CA15-3	Insuficiencia renal Hepatopatías Anemia megaloblástica	Cáncer de mama y ovario ★ Incrementos en NCICP Linfomas
CA 19.9	Pancreatitis, colestasis ★ Insuficiencia renal, Hepatopatías Patología gastrointestinal Endometriosis	Neoplasias digestivas (especialmente páncreas) Cáncer mucinoso de ovario
CA 125	Derrames serosos Hepatopatías Insuficiencia renal	Cáncer ovárico ★ Cáncer de endometrio Cáncer pulmonares
CEA	Fumadores, hepatopatía ★ Insuficiencia renal Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn	Neoplasias epiteliales (especialmente mama, pulmón, tiroides, digestivas)
Cromogranina A	Insuficiencia renal, sepsis Gastritis atrófica Neumonía	Tumores neuroendocrinos ★

Cyfra 21.1	Cirrosis hepática Insuficiencia renal Hepatopatías Patología cutánea sistémica	Neoplasias epiteliales Mesotelioma Algunos linfomas y sarcomas.
Her2-Neu	Hepatopatía Insuficiencia renal Patología ginecológica	Cáncer de mama
He4	Insuficiencia renal Hepatopatía Derrames	Ovario  Pulmón
NSE (Enolasa)	Hemolisis  Isquemia cerebral Hemorragias cerebrales	Carcinoma microcítico de pulmón Neuroblastoma Tumor de Wilms
ProGRP	Insuficiencia renal Hepatopatía	Carcinoma microcítico de pulmón Neuroblastoma Tumor de Wilms
PSA	Prostatitis Hiperplasia benigna prostata	Cáncer de próstata 
SCC	Insuficiencia renal Pénfigo, psoriasis, eczema, Hepatopatía	Carcinomas escamosos
Tiroglobulina	Gestantes Tiroiditis	Carcinoma diferenciado de tiroides
TPA/TPS	Hepatopatía Insuficiencia renal Enfermedades infecciosas	Neoplasias epiteliales
S-100	Insuficiencia renal Lesiones cerebrales Hepatopatías	Melanoma

INTERPRETACIÓN

3) Estudio secuencial del marcador tumoral

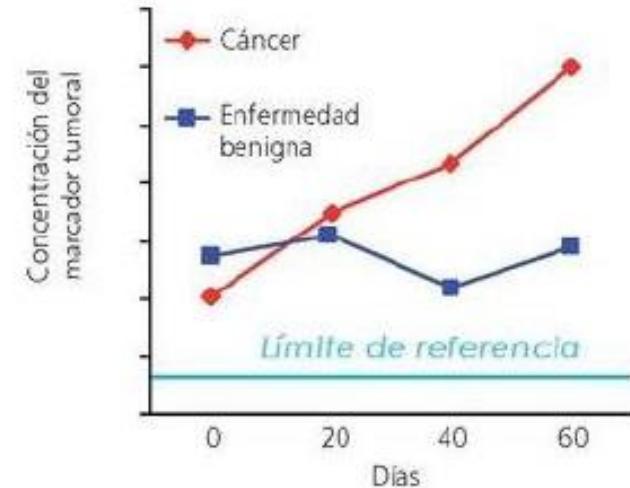
El hallazgo de unas concentraciones elevadas de cualquier MT, de forma aislada, tiene un “valor limitado”.

-Cuando existen **dudas** respecto a un resultado, deben realizarse **dos o tres mediciones seriadas**, con un intervalo de tiempo entre ellas superior al de su vida media plasmática (15-20 días para la mayoría de los MTs).

-Si las cifras del MT tienen un **incremento continuo (30-50%)** a lo largo del tiempo (por encima del nivel elevado del rango de referencia), se puede afirmar que con **elevada probabilidad es de origen tumoral**, ya que reflejan el crecimiento del tumor. Por el contrario, si las concentraciones séricas no se modifican o tienen una tendencia a descender, la causa habrá que buscarla en otra patología no neoplásica.

4) Diferente especificidad de las técnicas.

Los Ac de las diferentes técnicas diagnósticas tienen diferente especificidad para el Ag medido, por lo que el seguimiento del marcador tumoral debe hacerse siempre con la misma técnica.



MÉTODOS

- Radioinmunoensayo (RIA)
- Inmunoensayo enzimático (EIA)
- Inmunoensayo por Polarización de Fluorescencia (FPIA)
- Inmunoensayo por Micropartícula (MEIA)
- Inmunoensayo Magnético Quimioluminiscente (CMIA)
- Inmunoensayo quimioluminiscente competitivo en fase sólida (SPALT)
- Etc

INTERPRETACIÓN

5) Otras consideraciones

-Posibles interferencias (reacciones cruzadas con otras moléculas, anticuerpos heterófilos, etc)

★ -Interferencia positiva por hemólisis enolasa (NSE)

★ -**CA19.9: los individuos con grupo Lewis a negativo / b negativo no expresan este antígeno** en sus tejidos no pudiéndose utilizar dicho marcador. **En su defecto, se utiliza CA50, CA72,4 y CEA** en estos pacientes en el seguimiento de cáncer de páncreas

★ -**CA15.3** presenta **falsos positivos** cuando el paciente tiene **déficit de vitamina B12**.

OTRAS CONSIDERACIONES

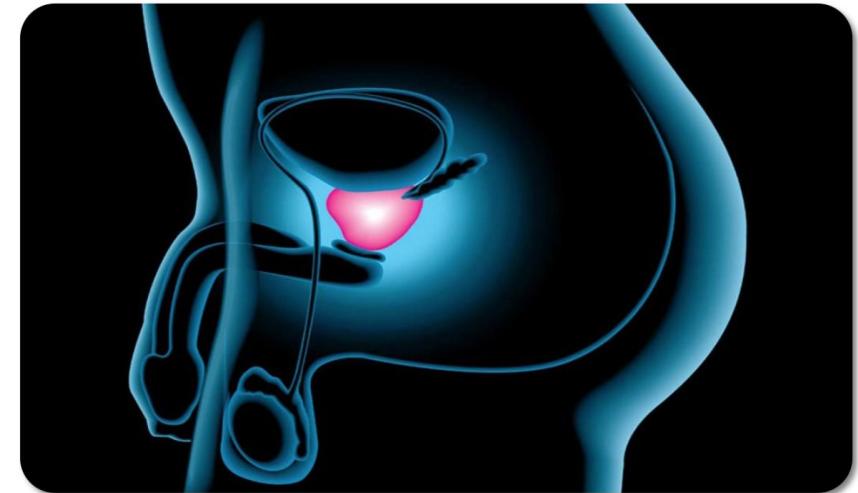
Cáncer de próstata (CP)

Tumor más frecuente en el sexo masculino de nuestro medio después del cutáneo y representa la segunda causa de muerte por cáncer.

Afecta fundamentalmente a hombres de edad avanzada; el 75% de los casos se diagnostican en mayores de 65 años. Su crecimiento suele ser lento; alrededor del 80% de los tumores siguen en la próstata después de 10 años de seguimiento.

No hay evidencias para recomendar la determinación del PSA como método de cribado poblacional en varones asintomáticos, pero puede realizarse a pacientes que así lo demanden, debiéndoles informar siempre de forma comprensible sobre los beneficios y riesgos de tal determinación, o en aquellos que tengan algún factor de riesgo, como la existencia de dos o mas familiares afectados de CP, raza negra o por determinaciones previas dudosas.

La fosfatasa ácida prostática (PAP) se empleaba antes. Actualmente en desuso.



Cáncer de próstata (CP)

SE PUEDEN REALIZAR DOS MEDICIONES, EL PSA TOTAL Y EL PSA LIBRE.

-El **PSA total** tiene una alta especificidad de patología prostática (98%) y su límite de referencia es de 4 ng/ml.

-El porcentaje de **PSA libre** es significativamente inferior en pacientes con cáncer de próstata.

★-El **PSA libre es especialmente útil en pacientes con PSA total entre 4-10 ng/ml**

-Un PSA libre inferior al 25% puede considerarse sospechoso de neoplasia.

Se ha reportado su utilidad para valores de PSA total entre 4 -10 ng/ml

Según el criterio establecido por Mayo Clinic (USA):

PSA < 4 ng/ml el riesgo de CP es bajo

PSA > 4ng/ml y PSAL/PSA total <0,25 indica aumento del riesgo de CP

PSA < 4ng/ml y PSAL/PSA total <0,18 indica aumento del riesgo de CP

PSA entre 4-10 ng/ml y PSAL/PSA total <0,10 riesgo de CP >40%.

PSA entre 4-10 ng/ml y PSAL/PSA total >0.25 riesgo de CP <10%

- **proPSA:** forma de PSA libre que da una ligera mayor especificidad diagnóstica
- gen 3 del cáncer de próstata (**PCA3**) es un biomarcador de microARN (ARNm) en orina

-La velocidad de incremento del PSA mayor de 0,75 ng/ml en un año puede considerarse claramente anormal. Es necesario realizar por lo tanto varias determinaciones seriadas para considerar una elevación significativa.

-El PSA aumenta con la edad una media anual de 0,04 ng/ml.

Edad	PSA normal	Nivel PSA	Interpretación
40-49	2.5	<3	Baja probabilidad de CA
50-59	3.5	3-20	Probabilidad variable de CA de próstata
60-69	4.5	>20	Frecuentemente indica CA de próstata
70-79	6.5	>50	Normalmente indica CA con metástasis

-Una concentración elevada de PSA, por sí mismo, no es indicativo de cáncer, se deben hacer otras pruebas, como la biopsia prostática, para determinar si el cáncer está o no presente.

-PSA es útil para seguimiento de la eficacia del tratamiento y para controlar las recaídas, ya que su incremento tras la normalización por tratamiento implica recurrencia o propagación.

-Otras causas frecuentes de elevación del PSA son la hipertrofia benigna de próstata, así como las prostatitis, los infartos prostáticos y las manipulaciones de la vía urinaria como las biopsias, cistoscopias o cirugías prostáticas.

OTRAS CONSIDERACIONES

DIRECTRICES DE DIAGNÓSTICO DE MASA PÉLVICA

Cáncer de ovario

El marcador de elección es el CA125

La combinación con marcador **HE4** mejora la especificidad diagnóstica

Con el resultado de ambos y conociendo si la mujer es menopáusica o no, se puede calcular **el índice o algoritmo de ROMA**. Índice predictivo, que mejora la sensibilidad y especificidad y permite establecer diferentes puntos de corte para valorar el riesgo

PREMENOPÁUSICAS (<50 AÑOS)

- CA125 > 200 U/mL
- Ascitis
- Evidencias metástasis abdominal o distante
- Historia familiar ovario o mama

POSMENOPÁUSICAS (>50 AÑOS)

- CA125 > 35 U/mL
- Ascitis
- Masa nodular
- Evidencias metástasis abdominal o distante
- Historia familiar ovario o mama

Premenopáusicas: Índice predictivo (PI) = $-12.0 + [2.38 \times \ln(\text{HE4})] + [0.0626 \times \ln(\text{CA125})]$

Posmenopáusicas: Índice predictivo (PI) = $-8.09 + [1.04 \times \ln(\text{HE4})] + [0.732 \times \ln(\text{CA125})]$

Predicción de probabilidad: (PP) = $100 \times \exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})]$

Algunos tumores de ovario producen exceso de andrógenos, en cuyo caso se puede también emplear la **testosterona** para su seguimiento.

OTRAS CONSIDERACIONES

Cáncer de pulmón

Cáncer pulmonar microcítico: proGRP (péptido asociado a la gastrina) ($> 150 \text{ pg/mL}$) y NSE ($>35 \text{ ng/mL}$)

Cáncer pulmonar no microcítico: CYFRA($> 3,3 \text{ ng/mL}$) y SCC ($>1,5 \text{ ng/mL}$)

Cáncer de tiroides

Cáncer medular de tiroides: calcitonina

Cáncer diferencial de tiroides: tiroglobulina (se suele medir junto con **Ac anti tiroglobulina** que podrían dar interferencias en los resultados). La tiroglobulina también aumenta en otras patologías tiroideas no tumorales (enf. Graves, tiroiditis, etc), embarazo, patología hepática, etc.

En algunos pacientes con lesiones sospechosas de metástasis locales, se realiza una biopsia para el estudio de citología mediante aspiración de aguja gruesa o fina (**PAAF**). Aprovechando esto, se puede realizar un lavado de la aguja fina (suero salino fisiológico) para la determinación de **tiroglobulina** y **Ac tiroglobulina del lavado de PAAF**, ya que mejora la eficiencia diagnóstica.

Tumores germinales testiculares

Seminoma: beta-HCG

No seminoma: AFP y beta-HCG

MARCADOR TUMORAL. Métodos de determinación

Métodos de determinación: inmunoensayos (carbohidratos y proteínas), enzimáticos (enzimas), pruebas moleculares (genes).

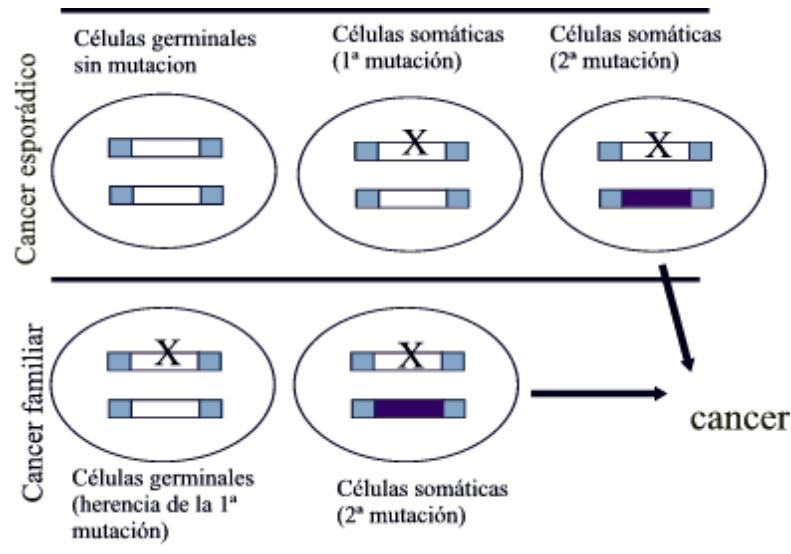
- Radioinmunoensayo (RIA)
- Inmunoensayo enzimático (EIA)
- Inmunoensayo por Polarización de Fluorescencia (FPIA)
- Inmunoensayo por Micropartícula (MEIA)
- Inmunoensayo Magnético Quimioluminiscente (CMIA)
- Inmunoensayo quimioluminiscente competitivo en fase sólida(SPALT)
- Inmunoensayo con Detección Electroquimioluminiscente
- Inmunohistoquímica (IHQ)
- Marcadores genéticos (PCR, secuenciación, etc)

MUY IMPORTANTE REALIZAR EL SEGUIMIENTO DEL MARCADOR TUMORAL POR EL MISMO MÉTODO Y EQUIPO, ya que hay diferencias significativas en los valores entre los diferentes métodos y equipos

CÁNCER HEREDITARIO

El cáncer es una enfermedad genética, pero OJO, no todos son heredables

- De hecho, **la gran mayoría (90-95%) no son heredables** y son debidos a una mutación somática producidas de forma aleatoria o inducida por factores de riesgo: tabaco (cáncer de pulmón), alcohol, sustancias químicas teratógenas, infecciones víricas (Papilomavirus HPV-16 HPV-18 y cáncer de útero), infecciones bacterianas (*Helicobacter pylori* con proteína cagA mayor riesgo de padecer cáncer gástrico), aflatoxinas (cáncer hepático) etc.
- Sólo de un 5-10% es heredable. Las mutaciones están presentes en las células germinales y son transmitidas a la descendencia. OJO, lo que se transmite es una mayor **PREDISPOSICIÓN** a padecer un determinado cáncer, no que vayas a tenerlo con 100% de seguridad,



CÁNCER HEREDITARIO

Características que pueden hacer pensar en cáncer hereditario

- Su presencia en varios miembros de la familia, especialmente si es el mismo tipo y si se da en varias generaciones
- Aparición a edades muy tempranas
- Aparecen individuos que han tenido más de un tumor primario, o que además del cáncer presentan defectos del desarrollo
- Cáncer en un familiar de género que no es usualmente el afectado (cáncer de seno en varones)
- Cuando afecta a órganos pares pueden observarse formas bilaterales (mamas, riñones, etc)

OBJETIVO: seguimiento de pacientes con mayor riesgo o predisposición para una detección temprana, prevención

CÁNCER HEREDITARIO

ONCOGEN: Genes que codifican proteínas anómalas en la célula tumoral.

- Procede de la mutación de un alelo de un gen normal llamado protooncogen.
- Son los responsables de la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer.

Síndrome	Genes	Tipos de cáncer
Cáncer de mama y ovario	BRCA1, BRCA2	Mama, ovario, próstata
Cáncer de colon no poliposico	MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2	Colon, páncreas, vía biliar. Intestino delgado, endometrio, ovario, uréter, pelvis renal
Poliposis adenomatosa familiar	APC	Colon, tumores desmoides, hepatoblastoma, tiroides, cerebro, páncreas, vía biliar, adrenal, osteomas
Li Fraumeni	P53	Sarcoma, mama, cerebro, adrenocortical
MEN 1	RET	Adenomas paratiroides, TNE, tumores pituitarios
MEN 2A / 2B	RET	Feocromocitoma, carcinoma medular tiroides, hiperparatiroidismo primario
Melanoma familiar	CDKN2A	Melanoma, páncreas
Von Hippel Lindau	VHL	Riñón, hemangioblastoma, SNC, quistes renales
Gástrico	E-cadherina	Gástrico

Mutación KRAS en cáncer colorrectal y de pulmón de células pequeñas

Todos estos genes de predisposición de cáncer se realizan en sangre (linfocitos) del paciente.

BIOPSIA LÍQUIDA

También se pueden realizar estudios genéticos en los tejidos tumorales, para tratar de identificar si el tejido presenta tumor y en algunos casos tratar de predecir la evolución.

Clásicamente para la obtención de las muestras de tejidos difícilmente accesibles, se necesitaba realizar procesos invasivos como la biopsia tras cirugía. Con el avance de las técnicas diagnósticas es posible identificar en **PLASMA** pequeños fragmentos **circulantes de ácidos nucleicos tumorales (ADNct y o ARNct)** en el plasma de los pacientes. Es lo que se conoce como **BIOPSIA LÍQUIDA**.

