

Marcadores tumorales, utilidad y limitaciones

Parte I

Carlos A. Javier Zepeda*

CONCEPTOS GENERALES

Aunque en los últimos cincuenta años se han logrado muchos avances en el conocimiento, diagnóstico y manejo del cáncer, en las últimas décadas la mortalidad general sigue siendo similar. Algunas formas de cáncer han disminuido significativamente mientras que otras han aumentado su incidencia. La experiencia acumulada indica que las medidas de prevención, la detección temprana y el desarrollo de tratamientos efectivos ayudarán a disminuir la tasa de mortalidad por cáncer en el futuro.

Los avances en genética molecular han llevado a conocer mejor la génesis del cáncer en humanos. La proliferación y diferenciación celular están reguladas por oncogenes que promueven el crecimiento celular y genes supresores, que están involucrados en el reconocimiento y reparación de daños en el ADN.¹⁻³

Los oncogenes, actúan casi siempre a través de proteínas que funcionan en alguna etapa del ciclo de proliferación celular (Figura No. 1). Derivan de proto-oncogenes, que pueden ser alterados por mutaciones dominantes, estas pueden ser puntuales, inserciones, deleciones, translocaciones o inversiones. La mayoría de los oncogenes responsables de cáncer, se asocian con cánceres hematológicos y en menor grado con tumores sólidos.⁴

Los genes supresores tienen más relación con tumores sólidos. Su oncogenicidad deriva más bien de la pérdida de su función y no de su activación. El gen *p53* es uno de los

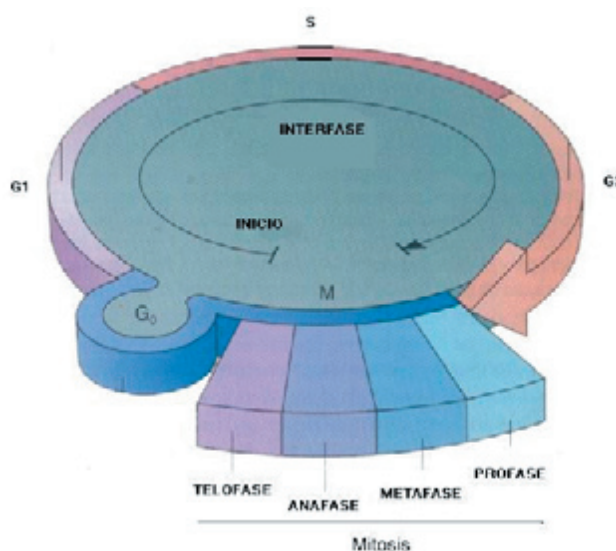


Figura No. 1. La reproducción celular es un proceso cíclico donde las células hijas son producidas por división nuclear (mitosis) y división celular (citokinesis). La mitosis y la citokinesis son parte de un ciclo de división celular llamado **ciclo celular**. La mitosis es una parte relativamente pequeña de este ciclo, la mayor parte que dura el ciclo la célula se encuentra en una etapa de crecimiento llamada interfase, que está dividida en tres etapas, G_1 , S y G_2 . La fase G_1 es un período de crecimiento y actividad metabólica, luego sigue la fase S que es un período de síntesis de ADN donde este ácido nucleico es replicado, después sigue la etapa G_2 . Ciertas células maduras no continúan dividiéndose y se mantienen en una etapa especial llamada G_0 .

genes supresores más importantes, conduce a la síntesis de la proteína *p53* que sirve para reparar el ADN dañado por el proceso de apoptosis, que es un mecanismo fisiológico de muerte celular programada. Dicha reparación requiere de la producción de otra proteína llamada *p21*, que bloquea el ciclo celular en G_1 para permitir que se lleve a cabo el proceso reparativo. El gen *p53* es el blanco más común de

* Médico Patólogo, Laboratorios Médicos, Tegucigalpa.
Dirigir correspondencia a: cajavierz@yahoo.com

alteraciones genéticas en los tumores humanos, un poco más del 50% de los cánceres humanos tienen mutaciones en este gen y la pérdida homocigótica de su actividad puede encontrarse virtualmente en todas las formas de cáncer.

La detección temprana de un tumor ofrece la mayor oportunidad de curación, la meta es diagnosticar el tumor cuando está suficientemente pequeño para extirparlo quirúrgicamente en forma completa. Desafortunadamente, la mayor parte de los tumores cancerosos no producen síntomas hasta que son muy grandes o hasta que han ocurrido metástasis. La necesidad de detectar cáncer en etapa temprana ha sido el motivo de las investigaciones para encontrar marcadores tumorales por muchos años.

Un marcador tumoral es una molécula, sustancia o proceso biológico que se altera cualitativa o cuantitativamente en condiciones pre-cancerosas o cancerosas, que puede ser demostrado por medio de un examen de laboratorio. Dichas alteraciones pueden ser producto del mismo tumor o del tejido adyacente normal en respuesta a la presencia del tumor.^{5,6} Los marcadores tumorales (MTs) pueden ser antígenos oncofetales, carbohidratos, glicoproteínas, proteínas, enzimas, receptores celulares o genes.

El primer marcador tumoral fue encontrado en forma accidental por una observación que hizo el médico inglés William Macintyre al informar de la precipitación de una proteína en la orina acidificada de un paciente con mieloma múltiple. Dicho hallazgo fue posteriormente caracterizado en 1846 por Henry Bence Jones, médico y químico-clínico, del Hospital St. George en Londres. Hoy sabemos que la proteína de Bence Jones, como se le llegó a conocer, corresponde a cadenas livianas de inmunoglobulina monoclonal producidas en gran cantidad por el tumor y eliminadas por vía renal.⁶

Pasó largo tiempo antes de que se describiera otra sustancia relacionada con la presencia de cáncer, hasta que Brown en 1928 describió el síndrome de secreción ectópica de hormonas por un tumor. Poco tiempo después Cushing asoció la secreción de ACTH con carcinoma de la corteza adrenal y luego apareció la descripción de fosfatasa ácida en asociación con cáncer de próstata. Estos hallazgos marcan la segunda era de los MTs. La tercera era de los MTs se inicia con la descripción de antígenos oncofetales como alfa feto proteína en 1963 y antígeno carcinoembrionario en 1965, seguidos de otros que han sido usados ampliamente

como CA 125, CA 15-3 y CA 72-9, etc. En las últimas dos décadas se ha iniciado la cuarta era con el estudio de oncogenes y genes supresores como MTs (Ref. 7).

Se han investigado y propuesto diversos marcadores asociados con distintas formas de cáncer. La mayor parte han sido hormonas, enzimas y otros productos celulares. Algunos de ellos han caído en desuso y abandono. El gran número de sustancias propuestas como MTs ha hecho resaltar la necesidad de crear recomendaciones de consenso para su desarrollo y uso clínico. La Asociación Americana de Oncología Clínica propuso en 1996 una plataforma de referencia para ser usada en la evaluación de MTs: "Tumor Marker Utility Grading System o TMUGS" (Ref. 8). Desde entonces se sigue trabajando en ese campo.⁷

En forma paralela a la expresión histológica de los tumores bien diferenciados, pobremente diferenciados y anaplásicos o indiferenciados, los MTs son la contraparte bioquímica o inmunológica del estadio de diferenciación del tumor. Los MTs representan una re-expresión de sustancias producidas normalmente en distintas etapas de la diferenciación celular por tejidos relacionados embriológicamente. Muy pocos marcadores son específicos para un tipo único de tumor.

El análisis de MTs constituye actualmente una porción importante del trabajo de los laboratorios clínicos, sin embargo, a pesar de los avances que se han hecho en los últimos 50 años, es claro que la contribución de estos marcadores al cuidado de los pacientes y a los resultados finales, es aun limitada. Muchos de los MTs que se utilizan actualmente tienen poca sensibilidad y especificidad diagnósticas y su uso se limita mas bien al seguimiento de pacientes en fase de tratamiento.¹⁰

Las muestras que se usan para detectar MTs pueden ser tejidos, sangre (plasma o suero), orina, saliva, etc. Y los métodos de análisis pueden ser químicos, inmunológicos, genético-moleculares, inmunohistoquímicos, etc. Es muy importante considerar los aspectos de control de calidad ya que diferentes métodos pueden dar diferentes resultados y los métodos pueden ser muy heterogéneos. Hay muchas variables involucradas y esto impide una estandarización de los resultados.

Las variables pre-analíticas incluyen la colección, preservación y transporte de las muestras. Entre las variables

analíticas se deben considerar la exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad, estándares utilizados, afinidad de los anticuerpos, etc. Finalmente, es muy importante tomar en cuenta las variables post analíticas que incluyen los parámetros de interpretación de los resultados, los puntos de corte, la variación biológica, la necesidad de hacer exámenes secuenciales y el cuidado de comparar resultados de diferentes laboratorios.

Los MTs se pueden incluir en diversas categorías:

Marcadores de tamizaje ("screening"): Para este propósito, la concentración en el suero debe estar elevada en la etapa temprana de la enfermedad, cuando la neoplasia está localizada y es potencialmente curable. Excepcionalmente el PSA, la mayor parte de los MTs no cumplen ese requisito y por su inespecificidad más bien dan lugar a muchos resultados falsos positivos.

Marcadores para diagnóstico: Ayudan a la detección de enfermedad maligna en una persona. Preferentemente el MT debe ser tejido específico y no estar influenciado por enfermedades benignas y debe tener alta sensibilidad y especificidad. Este grupo incluye los MTs que son usados para tamizaje en poblaciones de riesgo. Hay muy pocos MTs que cumplen estos requisitos.

Marcadores para pronóstico: Ayudan a estimar el riesgo de recurrencia y/o muerte relacionada con el cáncer después de un tratamiento quirúrgico sin la administración de terapia adyuvante. La mayor parte de los MTs de uso común tienen valor pronóstico pero no lo suficiente para definir intervenciones terapéuticas específicas.

Marcadores para predicción: Permiten conocer cómo un paciente va a responder a una terapia definida. Muy pocos MTs tienen dicho valor predictivo, por ejemplo los receptores de hormonas esteroidales para predecir terapia anti estrógenos y la amplificación de Her-2/neu para predecir la respuesta a herceptina en cáncer de mama.

Marcadores para monitoreo: Permiten detectar recurrencia o remisión en pacientes con o sin tratamiento para el cáncer. Aunque se usan muchos MTs para este propósito, su utilidad clínica para algunos de ellos es aún controversial y no se puede depender sólo de esta información para tomar decisiones.

Más recientemente se ha creado una nueva categoría de MTs que se utilizan para localizar tumores o para señalar el sitio de ubicación de tejido tumoral para la acción de agentes citotóxicos. Hasta ahora hay muy pocos MTs de este tipo y su uso es limitado.

Uno de los temas más importantes en el manejo de los pacientes con cáncer es determinar la presencia de metástasis al momento de la presentación clínica inicial o diagnóstico del tumor primario, ya que la mayoría de las neoplasias que llevan al paciente a la muerte se asocian con diseminación metastásica. Los procesos que regulan la capacidad de invasión de las células tumorales y el desarrollo de metástasis son independientes a los que regulan el crecimiento, proliferación y diferenciación celular. Los métodos para la demostración de metástasis incluyen técnicas de imagen, biopsia de tejidos y MTs.

Se han definido algunos criterios generales para el uso de MTs: Si no ha habido tratamiento después de hacer el diagnóstico, se necesita demostrar un incremento lineal en tres muestras consecutivas que tenga un aumento de 2X en una escala logarítmica para establecer recurrencia. Los exámenes se hacen cada tres meses pero hay que usar un criterio clínico ya que si en la primera muestra se nota un aumento apreciable, se debe acortar el tiempo para el segundo control a 2 a 4 semanas. Por el contrario, si ha habido tratamiento, los cambios del marcador van a reflejar la progresión clínica de la enfermedad. Se define enfermedad progresiva cuando al menos hay un incremento de 25% sobre la primera medición y el examen deberá repetirse en 2 a 4 semanas. En cambio, una disminución a 50% del valor inicial es indicativa de remisión parcial.

Bajo el concepto que la masa tumoral está relacionada con los niveles del MT, la opinión general es que no es posible establecer que existe una remisión completa por medio de marcadores tumorales.

En resumen, hay diferentes razones para utilizar los marcadores tumorales. Independientemente del tipo de MT, para que éstos sean usados de rutina es necesario demostrar que su medición o detección tendrá un impacto en el manejo clínico del paciente, ya sea mejorando su condición o calidad de vida o disminuyendo los costos de su atención médica.

RECOMENDACIONES PARA SOLICITAR EXAMENES DE MARCADORES TUMORALES

1. Recuerde que la gran mayoría de los MTs no son tumor-específicos.
2. Nunca base sus decisiones en el resultado de un solo examen.
3. Al comparar resultados, asegúrese que son del mismo laboratorio usando la misma metodología.
4. Asegúrese que el MT seleccionado para monitorizar recurrencia del tumor estaba elevado antes de la cirugía, es decir, es necesario tener una medición antes de la operación como punto de partida para futuras comparaciones.
5. Si un MT es normal al momento del diagnóstico (ya que no hay 100% de sensibilidad), valore la necesidad de usar otros marcadores relacionados y escoja el que tenga el valor más alto para dar seguimiento al paciente.
6. Al interpretar los resultados, considere la vida media del MT. En todo caso, el tiempo mínimo post-cirugía debe ser de dos semanas o preferiblemente un mes.
7. Al evaluar los resultados tome en cuenta la vía de eliminación del MT si el paciente tiene enfermedad hepática o renal.
8. Si resulta mas barato para el seguimiento de pacientes, se pueden usar marcadores de baja especificidad pero que tengan alta sensibilidad.
9. Cuando hay concentraciones muy altas de un MT

puede haber interferencia con el inmunoensayo ("Hook effect"). Si se sospecha esta posibilidad, es necesario repetir el análisis con diluciones del suero.

10. Hay que tener presente la producción ectópica de MTs, por ejemplo AFP en cáncer gastrointestinal avanzado en presencia de función hepática normal.

REFERENCIAS

1. Ponder BAJ. *Cancer Genetics*. *Nature* 2001; 411:336-341.
2. Evan GI, Vousden KH. *Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer*. *Nature* 2001; 411:342-348.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7ed. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2005. p288-308.
4. Massoqué J. G₁ cell cycle control and cancer. *Nature* 2004; 432:298-305.
5. Wu JT, Nakamura RM. *Human Circulating Tumor Markers: Current Concepts and Clinical Applications*. Chicago: American Society of Clinical Pathologists, 1997.
6. Roulston JE, Leonard RCF. *Serological Tumor Markers*. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1993.
7. Diamandis EP, *Tumor Markers: Past, Present and Future*. En: Diamandis EP, Fritsche H Jr, Lilja H, Schwartz M. Washington, AAC Press, 2002. p 3-8.
8. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE. *Tumor Marker Utility Grading System: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers*. *J Nat Cancer Inst* 1996; 88:1456-1466.
9. Schrohl AS, Loteen-Andersen M, Sweep F, Schmitt M, Harbeck N, Foekens J, Brunner N. *Tumor Markers*. *Mol Cell Proteomics* 2003; 2:378-387.
10. Chan DW, Schwartz M. *Tumor Markers: Introduction and general principles*. En: *ibid Ref. 7*. p 9-18.

