CONSIDERACIONES MOLECULARES DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL TRATAMIENTO Y DIAGNÓSTICO OPORTUNO DEL CÁNCER

Autores: **Javier Jordan Mendoza Mulén**[1]jmendoza@infomed.sld.cu
Estudiante de 5to año de Medicina. Alumno ayudante en Anestesiología y Reanimación.
Elio Cisneros Prego[2] Especialista de Segundo grado en Bioquímica. Profesor Auxiliar. Jefe del Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas de la Facultad de Medicina 2. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.
Carlos Manuel González Brizuela[3]Especialista en Segundo grado en MGI. Vicedecano académico de la Facultad de Medicina 2. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.
Dra.C Josefa Bell Castillo[4] Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad 2. Especialista de Segundo Grado Medicina Interna. Profesor Titular

RESUMEN

El quehacer del hombre para alcanzar mejor superación lo ha llevado a realizar investigaciones que conduzcan a resultados que el mundo necesita para dar solución a múltiples problemas, como el cáncer, y entre los resultados más importantes para la detección, diagnóstico y tratamiento de esta patología encontramos los marcadores tumorales. Con la finalidad de profundizar en el estudio de los marcadores tumorales haciendo énfasis en los aspectos moleculares más relevantes de su utilidad en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo del cáncer se realizó esta revisión bibliográfica. Para ello se consultaron 13 referencias bibliográficas actualizadas, y se pudo

apreciar que los marcadores de tumor no solo se alteran cuando existe un proceso cancerígeno. Además Cuba posee un amplio espectro investigativo relacionado con estas sustancias, por lo que tiene un grado de avance acelerado en el proceso de detección temprana del cáncer.

Palabras clave: cáncer, diagnóstico de cáncer, marcador tumoral

INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de los antibióticos y con el implacable avance de los tratamientos para las enfermedades infecciosas, en el siglo XXI las enfermedades no transmisibles suponen la principal causa de muerte en los países de ingresos medios y altos[1].

Después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer es la enfermedad no transmisible o crónica de mayor impacto mundial, suponiendo un 14% de las muertes que se producen cada año en todo el planeta (más del 20% de las muertes anuales en los países desarrollados)[1].

Cuando hablamos de cáncer nos referimos a células que han abandonado el protocolo que controla la multiplicación y proliferan permanentemente formando masas celulares con capacidad diseminativa que denominamos tumores malignos[1].

Los marcadores tumorales son moléculas (generalmente glucoproteínas), que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio tumor. Estas moléculas, cuya concentración sérica también depende de la variabilidad biológica del paciente, son detectables en diferentes fluidos biológicos. La utilidad de los marcadores tumorales viene determinada por la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos. No existe un marcador tumoral 100% sensible y específico. Un marcador tumoral con una alta sensibilidad sería aquél que se encuentra elevado en la mayoría de los pacientes que presentan una determinada neoplasia, mientras que la especificidad vendría dada por aquellos pacientes con niveles normales del marcador tumoral que no presentan ningún tipo de neoplasia. Así, los marcadores con altos valores de sensibilidad y especificidad permitirían detectar a los pacientes que padecen cáncer y diferenciarlos de individuos sanos o de pacientes que presenten patologías benignas [2].

Podemos decir que, en general, debido a la falta de una elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, los marcadores tumorales no sirven para la detección temprana de las neoplasias, pero sí ayudan a la confirmación de un diagnóstico ya establecido por métodos más sensibles.

La mayoría de ellos tienen además un valor pronóstico en el momento del diagnóstico, ya que su concentración se relaciona con el tamaño tumoral. Su verdadero valor clínico reside, sin embargo, en el seguimiento de los pacientes, tanto para detectar una recidiva temprana, como para evaluar la efectividad del tratamiento instaurado [2].

Los marcadores tumorales séricos convencionales (MTSC) se han convertido en los últimos años en una herramienta disponible en el abordaje de los pacientes con cáncer. Estos son sustancias bioquímicas producidas por las células tumorales o inducidas por el organismo en respuesta a su presencia, que en teoría reflejan su crecimiento, pueden permiten distinguir entre un proceso benigno o maligno y distinguir entre las diferentes neoplasias. Adicionalmente, después de confirmar el diagnóstico de cáncer, pueden ayudar a monitorizar el estado de la enfermedad durante y después del tratamiento [3].

Teoría del origen clonal[4]

Surge como un clon celular capaz de expandirse ilimitadamente.

Teoría del multiescenario de la carcinogénesis[4]

Es un fenotipo que deriva de numerosas y múltiples alteraciones secuenciales en el genoma celular. En esta se puede evidenciar las diferentes formas de presentación del cáncer.

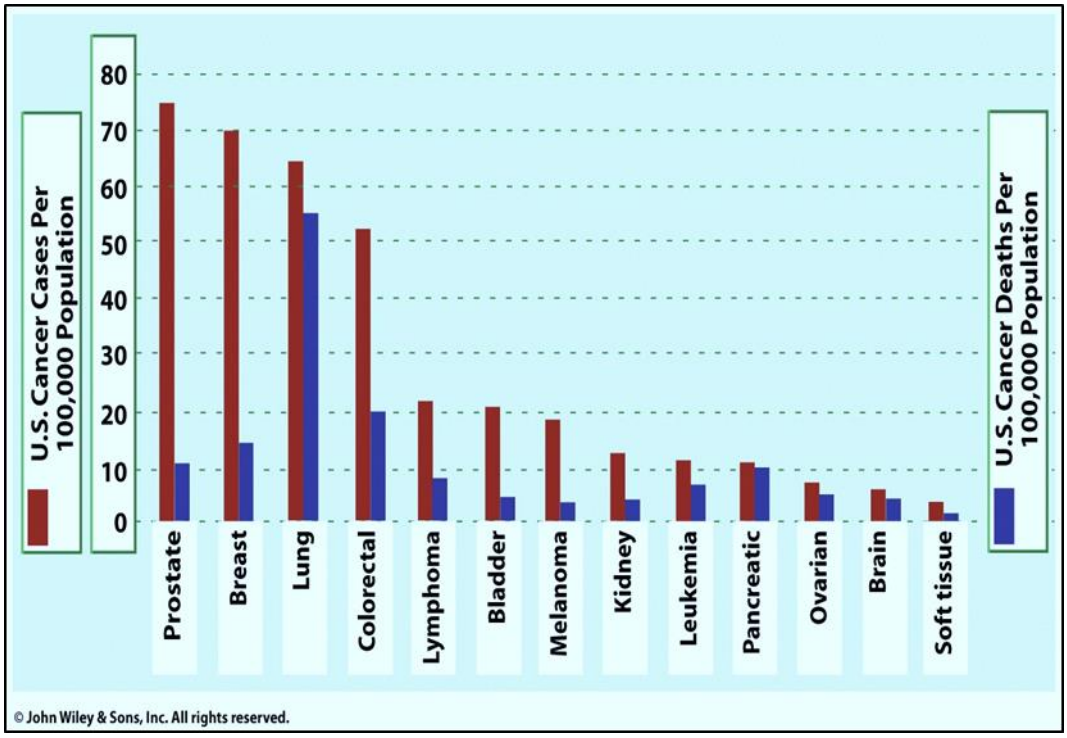
La célula cancerosa [5]

En el interior de la célula cancerosa se conoce que el descontrol de sus mecanismos como célula normal anteriormente es lo que lleva a: crecimiento celular, apoptosis, replicación, angiogénesis, vigilancia inmunológica. Esto va unido a algunas consecuencias como son: Tolerancia, metástasis, inestabilidad genética, reprogramación metabólica.

Situación Actual(Ver gráfico 1)

Hoy se sabe que 1de cada 4 personas padecen de cáncer, 1 de cada 5 personas muere de cáncer.Aparece a cualquier edad.Además 4 de cada 10 sobreviven 5 años después del diagnóstico.La mayor parte de los cánceres diagnosticados son de origen genético. Se ha estudiado el fenómeno a nivel molecular pero nuestra comprensión no nos lleva a la cura.Se hace énfasis en identificar y evitar factores carcinogénicos acoplado a un diagnóstico temprano.

Gráfico 1: Morbilidad y Mortalidad por cáncer. [6]



OBJETIVO

Profundizar en el estudio de los marcadores tumorales haciendo énfasis en los aspectos moleculares más relevantes de su utilidad en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo del cáncer.

DESARROLLO

Historia de los Marcadores Tumorales [7]

El primer marcador tumoral identificado fue la proteína de Bence Jones, hace más de 150 años. Su descubrimiento se debió al Dr. McIntire, quien envió una muestra de orina de uno de sus pacientes al Dr. Bence Jones, especialista en bioquímica, pues había observado que la orina tenía una gravedad específica alta y se enturbiaba ligeramente cuando se sometía a ebullición.

Cronología de los Marcadores Tumorales[7]

En el año 1846 Primer Marcador *Henry Bence-Jones* describe en la precipitación de una proteína en la orina acidificada de un paciente con MIELOMA MÚLTIPLE. La detección de la cadena ligera de inmunoglobulinas se utiliza todavía como marcador de detección de esta enfermedad. Posteriormente en el año 1960 se detectó la cadena β de la Hormona gonadotropina coriónica (β-GCH)en algunos tumores de mama, y fue en 1965 que entonces se detecta el Antígeno carcinoembrinario (ACE) en el cáncer de colon. Ya en 1989 para finales de los años 80 se habían creado varias pruebas de sangre para distintos tipos de cáncer. Se asignaron identificadores numéricos a los nuevos marcadores: CA19-9, Colon y páncreas; CA15-3, Mama; AFP, Hígado y APE, Próstata; pero es en el 2000 que se obtienen los Marcadores moleculares por Inmunohistoquímica. Los descubrimientos que se hacen a inicios del nuevo siglo fueron: en 2001 se descubren factores que potencian la angiogénesis Her-2/neu, angiogénesis, EGFR, proteínas quinasas y en 2006 OncotipoDX (21 genes), lo cual produjo el desarrollo de la proteómica.

Concepto de Marcador Tumoral

Molécula, sustancia o proceso que está alterado cuantitativa o cualitativamente en una condición precancerosa o cancerosa detectable por una prueba. Esta alteración puede ser producida por el tumor mismo o por tejido normal circundante como respuesta a la lesión tumoral. La naturaleza del marcador tumoral es diversa, desde un ácido nucleico, un péptido, una proteína, hasta procesos como apoptosis, angiogénesis y proliferación, entre otros, medibles por una técnica apropiada. No se ha encontrado un

marcador de tumores "universal" que pueda detectar cualquier tipo de cáncer[2].

Hay algunas limitaciones para el uso de marcadores de tumores. Algunas veces, situaciones benignas pueden causar que aumenten las concentraciones de algunos marcadores de tumores. Además, no todas las personas que tienen un tipo particular de cáncer tendrán una concentración elevada de un marcador de tumores asociado con ese cáncer. Y, aún más, no se han identificado los marcadores de tumores para cada tipo de cáncer[2].

Procedencia de los Marcadores Tumorales[7]

Re-expresión de Biomoléculas de diferenciación. (Momento Inadecuado). Ej: AFP

Sobre-expresión de Biomoléculas comunes. (Cantidad Inadecuada) Ej: PSA

Síntesis ectópica de Biomoléculas. (Lugar Inadecuado) Ej. hGCH

Marcador Tumoral Ideal[7]

Producido por las células tumorales y pasa a la circulación.Presente en bajos niveles en el suero de individuos sanos y con enfermedades benignas pero se incrementa sustancialmente en el cáncer (preferentemente en un solo tipo de cáncer).Fácil de cuantificar en un ensayo poco costoso, reproducible y seguro.Presente en cantidades detectables (o mayores del normal) en estados tempranos o preclínicos. Los niveles cuantificables del marcador tumoral reflejan la carga o masa tumoral.Alta sensibilidad (pocos falsos negativos) y especificidad (pocos falsos positivos) diagnóstica.Alta sensibilidad y especificidad (Ver tabla 1).No sólo su uso en el diagnóstico y monitorización de la enfermedad sino a nivel de pronóstico.

El valor umbral (Valor Cut-Off) percentil 95 de los valores encontrados en la población bajo investigación que se conoce que no tienen cáncer.El Valor Predictivo Positivo (VPP) probabilidad de que un paciente con un test positivo tenga cáncer. El Valor Predictivo Negativo (VPN) probabilidad de que un paciente con un test negativo no tenga cáncer.Detección de recurrencia.

Uso de los marcadores de tumores en el tratamiento del cáncer

Los marcadores de tumores se usan para ayudar a detectar, a diagnosticar y a controlar algunos tipos de cáncer. Aunque una concentración elevada de un marcador de tumores puede sugerir la presencia de cáncer, este hecho solo no es suficiente para diagnosticar cáncer. Por lo tanto, las mediciones de los marcadores tumorales se combinan en general con otras pruebas, como con biopsias, para diagnosticar el cáncer [8].

Se pueden medir las concentraciones de los marcadores tumorales (Ver tabla 2) antes del tratamiento para que los médicos puedan planificar una terapia adecuada. En algunos tipos de cáncer, la concentración de un marcador de tumores refleja el estadio (extensión) de la enfermedad y el pronóstico del paciente (resultado probable o curso de una enfermedad). Más información sobre Estadificación está disponible en la hoja informativa Estadificación del cáncer.

Los marcadores de tumores pueden también medirse periódicamente durante la terapia para cáncer. Un descenso de la concentración de un marcador de tumores o el regreso a la concentración normal del marcador puede indicar que el cáncer está reaccionando al tratamiento, mientras que si no hay cambio o hay un aumento puede indicar que el cáncer no está reaccionando.

Los marcadores de tumores pueden también medirse después de que haya terminado el tratamiento para revisar la recurrencia (el regreso del cáncer).[9]

Categorías de Marcadores Tumorales[10]

Diagnóstico (detección): Se utilizan para detectar e identificar un determinado tipo de cáncer en un individuo. De ellos se requiere una alta sensibilidad y especificidad, sobre todo si se utilizan en pruebas masivas. Para un diagnóstico certero en la Oncología el estudio de las muestras es imprescindible, puesto que el diagnóstico es histopatológico, pero existen ventajas y desventajas en cada tipo de muestra que se obtiene.

Monitoreo: informar si un paciente presenta remisión o una activación. Durante la utilización de la terapia el nivel del marcador nos va a indicar la

efectividad del tratamiento y si existe la necesidad de un rediseño del tratamiento.

Pronóstico: Se utilizan una vez que la enfermedad ha sido diagnosticada para predecir el curso probable de la enfermedad, su recurrencia e influyen en la agresividad de la terapia.

Estratificación (predictivos): Sirven para predecir respuesta a tratamientos, separar los individuos en "respondedores" y "no respondedores".

¿Cómo se miden los marcadores de tumores?

Un doctor toma una muestra de tejido del tumor o de líquido del cuerpo y lo envía a un laboratorio, en donde se usan varios métodos para medir la concentración del marcador de tumores.

Si el marcador de tumores se usa para determinar si el tratamiento está funcionando o si hay una recurrencia, la concentración se medirá en muchas muestras tomadas en un período de tiempo. En general, estas mediciones "en serie", que indican que la concentración de un marcador está en aumento, que está igual, o que está disminuyendo, son más importantes que una sola medición.

Tabla 1: Marcadores Tumorales según diagnósticoespecífico. [11,12]

MARCADOR	NEOPLASIA SOSPECHADA	OTRAS NEOPLASIAS	PATOLOGIA BENIGNA
PSA	Cáncer de próstata		Cistitis, uretritis, prostatitis, Eyaculación y biopsias
CEA	Cáncer colorrectal	Cáncer vejiga, mama, útero, ovario, cérvix, páncreas, tiroides, riñón, piel, Linfomas	Grandes fumadores, enfisema, bronquitis crónica, EII
CA 12.5	Cáncer de ovario	Cáncer de útero, cerviz, páncreas, hígado y colon	EPI y endometriosis

			Peritonitis y pancreatitis Pleuritis, hamartoma pulmonar, Menstruación
CA 19.9	Cáncer de páncreas	Cáncer colorrectal, estómago y de vías biliares	Litiasis biliar, colecistitis, pancreatitis, cirrosis hepática
CA 15.3	Cáncer de mama	Cáncer de ovario, pulmón, próstata	EPI, Hepatitis, Embarazo y lactancia
CA 27.29	Cáncer de mama	Cáncer de colon, estomago, riñón, ovario, pulmón, páncreas, útero	Embarazo Endometriosis
AFP	Carcinoma Hepatocelular primario	Cáncer testicular no seminomatoso, Cáncer de células germinales de ovario	Hepatitis víricas y cirrosis Embarazo Ataxia telangiectasia
HCG	Enfermedad trofoblástica Coriocarcinoma	Cáncer ovárico de células germinales, testículo, hígado, estómago	Embarazo Uso Marihuana
Enolasa específica neuronal	Neuroblastoma	Tumores neuroendocrinos (Ca pulmonar microcítico), Tumores carcinoides	
β2-MICRO GLOBULINA	Mieloma múltiple	Leucemia linfocítica crónica	Insuficiencia renal

¿Cuáles marcadores de tumores se usan actualmente y para qué tipos de cánceres?[13]

Varios marcadores de tumores se usan actualmente para una amplia gama de tipos de cáncer. Aunque es posible hacer el análisis de la mayoría de esos marcadores en laboratorios que satisfacen las normas establecidas por Clinical Laboratory Improvement Amendments, algunos no pueden analizarse y, por lo tanto, tal vez se consideren experimentales. (Ver tabla 3).

Tabla 2: Asociación de Marcadores Tumorales a tipo de Neoplasia y valores de referencias.[11,13]

NEOPLASIA	MARCADOR TUMORAL	VALORES DE REFERENCIA
Cáncer de vejiga	No se recomienda ninguno	
Cáncer de mama	CA 15-3 CEA CA 27.29	Normal < 25 U/mL Normal < 5 ng/mL Normal < 38 U/mL
Cáncer colorrectal	CEA CA 19.9	> 5 ng/mL (> 20 avanzada) No definido
Enfermedad trofoblástica del embarazo	HCG	Normal < 5 mUI/mL (varones y mujeres no embarazadas)
Cáncer de hígado	AFP	Normal < 20 ng/mL
Cáncer de pulmón	CEA (microcítico) Enolasa específica neuronal (microcítico)	Normal < 5 ng/mL Normal < 9 ug/mL
Mieloma múltiple	Proteína de Bence Jones Proteínas monoclonales β2- microglobulina	Desconocido Normal < 2,5 ug/mL
Cáncer de ovario	CA 12.5 (Estirpe epitelial) HCG y/o AFP (Estirpe germinal)	Normal < 35 U/mL Ídem previos

Cáncer de páncreas	CA 19.9	Normal < 37 U/mL
Cáncer de próstata	PSA total PSA libre	Normal < 4 ng/mL
Cáncer testicular	HCG AFP	Normal < 5 mUI/mL Normal < 20 ng/mL
Cáncer de piel tipo melanoma	TA-90 SU 100	En estudio
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina	Normal < 27 ng/mL en mujeres < 17 ng/mL en varones

CONCLUSIONES

Los marcadores actuales sufren de baja sensibilidad y especificidad y no han tenido el impacto de reducir la incidencia del cáncer.El desarrollo de la Biología Molecular ha permitido obtener nuevos marcadores con tecnologías novedosas emergentes.La mejor comprensión de la aparición de marcadores en fluidos biológicos ayudará a obtener nuevos marcadores.

Javier Jordan Mendoza Mulén:**jmendoza@infomed.sld.cu:** Recopilación de la información en las diferentes fuentes de información y confección del informe.

Elio Cisneros Prego, Carlos Manuel González y Josefa Bell: Revisión final de la investigación y confección del informe final.

Referencias Bibliográficas

1. Laura Lavín de Juan, Margarita Fernández García de Castro. Trabajo fin de grado marcadores tumorales: presente y futuro. 2015 [citado 2020 Febrero]. Disponible en:

http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20LAVIN%20DE%20JUAN.pdf

2. Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C,Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores Tumorales. Artículo especial. 2016 [citado 2020 Febrero]. Disponible en:http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf

3. Sebastián Arias-Flórez J, Martínez-Delgado AM, Alarcón-Tarazona ML ,SolierInsuasty-Enriquez J, Díaz-Martínez LA. Rendimiento diagnóstico de marcadores tumorales séricos convencionales en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario metastásico a hígado.ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN. Rev Med Chile 2018, Citado Febrero de 2020. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v146n12/0717-6163-rmc-146-12-1422.pdf

4. Molina R, Barak V, Van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer–European Group on Tumor Markers recommendations. Tumour Biol. 2019; 26: 281-93. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/7513333_Tumor_Markers_in_Breast_Cancer_European_Group_on_Tumor_Markers_Recommendations
5. Molina R, Filella X. Marcadores tumorales: estado actual y perspectivas de futuro II. Barcelona: Roche Diagnostic S.L.; 2003.

6. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Datos y estadísticas del cáncer. 2019. Citado Febrero de 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/data/index.htm
7. Campuzano Maya G. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Medicina & Laboratorio, Volumen 16,2010. Citado Febrero 2020. Disponible en:

https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl109-10b.pdf

8. Molina R, Filella X, Ballesta AM. Marcadores tumorales, teoría o realidad. Med Clin. (Barc) 1994;102:189-95.
9. Reiter MJ, Costello JE, Schwope RB, Lisanti CJ, Osswald MB. Review of commonly used serum tumor markers and their relevance for image interpretation. J Compot Assist Tomogr. 2015; 39 (6). Citado Febrero 2020. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248153
10. McDermott AM, et al. Identification and Validation of Oncologic miRNA Biomarkers for Luminal A-like Breast Cancer. PLOS One. 2014; 9(1): e87032. Citado en Febrero 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/260108771_Identification_and_Validation_of_Oncologic_miRNA_Biomarkers_for_Luminal_A-like_Breast_Cancer
11. Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria. Uso de los marcadores tumorales como ayuda al diagnóstico de los tumores más frecuentes. [Consultado 02 Ene 2016]. Disponible en: http://www.svmfyc.org/fichas/f057/ficha057.pdf.
12. Contreras Carreto NA, Lugo Álvarez G, Martínez Quevedo JU. Introducción a los marcadores tumorales séricos. Artículo de revisión. Julio-Septiembre 2006. Citado Febrero de 2020. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2006/ms063a.pdf
13. Silvina Guber R, Arias de Sandoval N, Ruiz de Martínez Analía N, Soria de González G. Valores de referencia para marcadores tumorales séricos adosados por inmunoensayo. Acta BioquímClínLatinoam 2005; 39 (3).Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/535/53539306.pdf