

CURSO INTERINSTITUCIONAL 2010
CoBiCo, ABC, FeBiCo, BioRed

MARCADORES TUMORALES SÉRICOS DE MAMA, OVARIO Y ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA



Bioq. Esp. Omar Cáceres

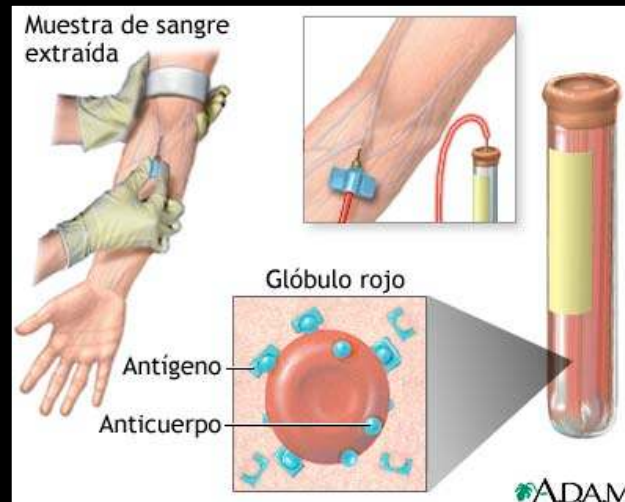
¿QUÉ ES UN MARCADOR TUMORAL?

- **Son sustancias biológicas de diferente naturaleza química, sintetizadas y liberadas por las células tumorales o producido por el huésped en respuesta a la presencia de tumor.**

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

- **1847** 1er. Marcador tumoral: proteína de Bence-Jones en pacientes con plasmacitoma.
- **1867** Amilasa como marcador en cáncer temprano de páncreas.
- **1927** hCG en pacientes con coriocarcinoma.
- **1930** F ácida en cáncer de próstata y F alcalina en osteosarcoma.
- **1963** La a feto proteína en el hepatocarcinoma.
- **1965** Se identificó el antígeno carciembrionario.
- **1970** Se identifica la fracción β de la hCG.

La medición del nivel de un marcador tumoral sérico puede ser útil, cuando se utiliza conjuntamente con otras pruebas diagnósticas, para la detección y el diagnóstico de algunos tipos de cáncer.



¿Qué características debería tener un Marcador Tumoral ideal?

- Su determinación debe ser sencilla y de bajo costo.
- Debe ser específico para el tumor estudiado.
- Debe poder detectarse en los estadios iniciales del desarrollo tumoral.
- Debe presentar niveles plasmáticos y/o urinarios estables sin fluctuaciones importantes.
- Si el marcador se encuentra presente en individuos normales, debe existir en concentraciones muy inferiores a las asociadas con cualquier estadio del cancer.

Coombes y Neville, 1978

La medición de los niveles de los MT no es suficiente para diagnosticar un cáncer por las siguientes razones:

- El nivel de un MT puede elevarse en personas con condiciones benignas.**
- El nivel de un MT no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad.**
- Muchos MT no son específicos de un tipo particular de tumor.**

- **Especificidad Diagnóstica**

Es el porcentaje de resultados negativos en pacientes que no padecen la enfermedad, valora la capacidad de una prueba de detectar correctamente individuos sanos.

(Porcentaje de pacientes sin tumor maligno cuando las concentraciones del marcador tumoral son normales)

- **Sensibilidad Diagnóstica**

Es el porcentaje de resultados positivos en pacientes con determinada enfermedad, valora la capacidad de una prueba para detectar individuos enfermos.

(Porcentaje de pacientes con valores anormales de un marcador tumoral en presencia de una neoplasia maligna)

El marcador tumoral ideal ...

□ Determinar un solo tipo de tumor (100%).

□ Determinar las etapas de la enfermedad (100%).

NO EXISTE

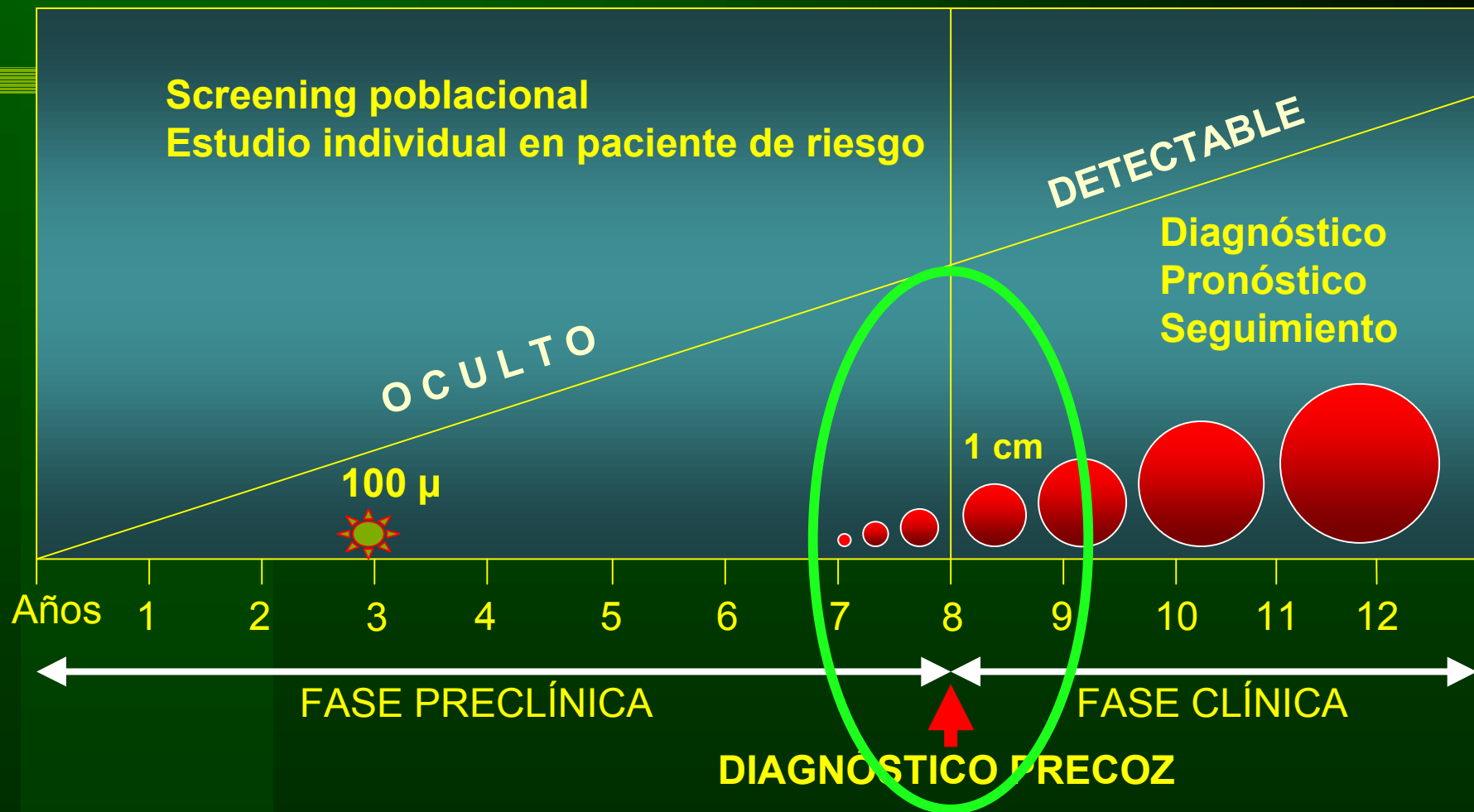
- **Valor Predictivo Positivo de un Test Diagnóstico**

Indica el porcentaje de pacientes realmente enfermos entre todos los pacientes que tienen un resultado positivo. Valora la probabilidad de que una prueba positiva diagnostique correctamente al un individuo enfermo.

- **Valor Predictivo Negativo de un Test Diagnóstico**

Indica el porcentaje de pacientes no enfermos entre todos los pacientes que tienen un resultado negativo. Valora la probabilidad de que una prueba negativa diagnostique correctamente a un individuo sano.

Historia natural del cáncer: Marcadores Tumoriales



Tiempo de duplicación estimada: 60 – 100 días

Clasificación de acuerdo a la sensibilidad y especificidad del MT

MT de sensibilidad y especificidad alta

Son aquellos que a pesar de poder presentarse en diferentes situaciones fisiológicas, en ausencia de éstas siempre indican la presencia de un tumor maligno.

Ej. β hCG, Calcitonina

MT de sensibilidad y especificidad variable

Son aquellos que tienen una sensibilidad y especificidad baja en los estadios iniciales del desarrollo tumoral, pero que alcanzan concentraciones séricas que permiten asegurar la presencia de un tumor maligno en los estadios avanzados.

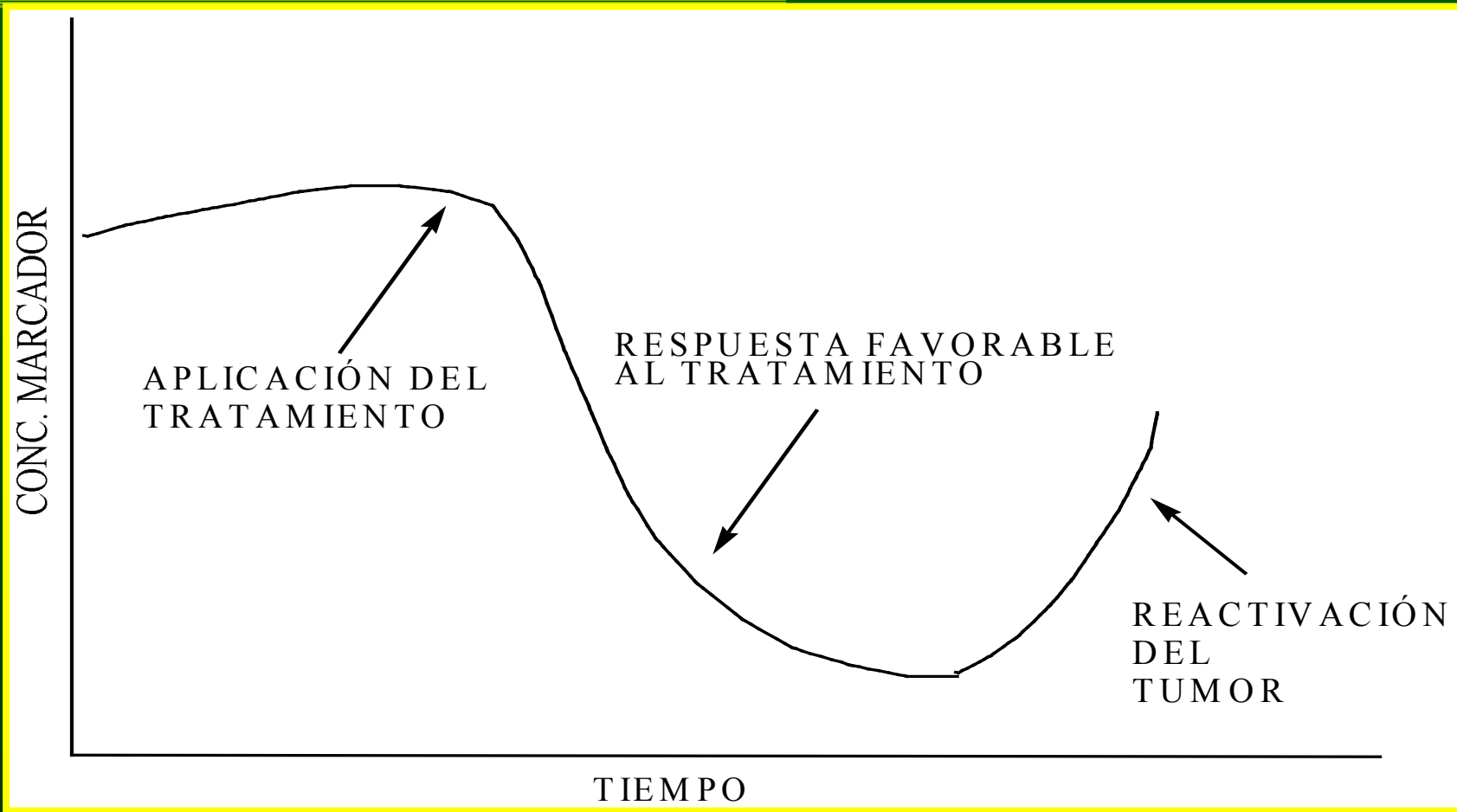
Ej. PSA, Tg, CEA, CA125, CA19/9, CA15/3, AFP.

USOS DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS

- Seguimiento
- Pronóstico
- Vigilancia del tratamiento

- Detección
- Diagnóstico

Esquema de seguimiento



PRONÓSTICO

- Se puede identificar un pronóstico adverso de acuerdo con el nivel de ciertos marcadores tumorales.
 - Ca. De páncreas: CA19-9 > 1000u/ml sugiere irresecabilidad.

VIGILANCIA DE TRATAMIENTO

Cuando el tumor se reseca, si el MT persiste alto entonces es indicativo de la presencia de algún residuo microscópico



DETECCIÓN

- Algunos MT permiten identificar individuos con neoplasias en la etapa pre-asintomática.
 - Personas de alto riesgo.
 - Personas asintomáticas con o sin antecedentes familiares de alto riesgo para cáncer.

DIAGNÓSTICO

- No se usan para *diagnosticar* el cáncer. Salvo cuando....
 - La obtención de la biopsia sea técnicamente difícil.
 - Existe alguna contraindicación para obtenerla.
- Diagnóstico de cáncer ya propagado en un paciente sin antecedente previo de éste, cuando sus valores están muy aumentados.

Ante un aumento de los niveles de cualquier marcador tumoral se debe tener en cuenta

Las concentraciones séricas del marcador en cuestión

Descartar alguna patología benigna asociada al aumento de ese MT

Control evolutivo de los niveles del MT teniendo en cuenta su vida media en circulación

*MARCADORES TUMORALES
SÉRICOS DE MAYOR USO EN
NEOPLASIAS MAMARIA, DE OVARIO
Y ENFERMEDAD TROFOBlastica*

CA 15/3 - MARCADOR TUMORAL SÉRICO DE MAMA

- También conocido como antígeno carbohidrato CA 15.3 .
- Es una proteína epitelial polimórfica de alto PM perteneciente a la familia de las mucinas expresado en el polo apical del epitelio, ductos y alveolos de la glándula mamaria, se presenta como antígeno circulante en bajas concentraciones.
- Se observan valores aumentados en varios adenocarcinomas, fundamentalmente aquellos relacionados con la mama, pero no exclusivamente.

CA 15/3

VALOR PREDICTIVO POSITIVO

45 – 75 %

Enfermedades benignas de la mama, ovario, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica y hepatitis.

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

65 – 95 %

En los estadios iniciales de la enfermedad.

CA 15/3

- Sólo el 21% de los pacientes en los estados tempranos de la enfermedad presentan niveles altos del marcador, por lo cual **NO SIRVE COMO DIAGNÓSTICO NI COMO SCREENING** de neoplasia mamaria.
- Su utilización fundamental es para el seguimiento del tratamiento de un cáncer de mama ya
- **CUIDADO CON EL SEGUIMIENTO UTILIZANDO DIFERENTES METODOLOGÍAS O MARCAS DE REACTIVO, PORQUE NO SON COMPARABLES**
- La progresión del carcinoma en un 95% de los pacientes.

CA 15/3

- En el cáncer no tratado su aumento se relaciona exponencialmente con la masa del tumor y el estadio de la neoplasia.
- Se observan niveles elevados del marcador en el 70 al 80% de las pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Los valores más altos del marcador están asociados a metástasis hepática y ósea, en tanto que las metástasis en piel y tejido conectivo dan los niveles más bajos.
- Ligeros y transitorios aumentos en la concentración del marcador están asociados a enfermedades benignas, éstos niveles rápidamente se normalizan después de la remisión.

CA 15/3

UTILIDAD CLÍNICA

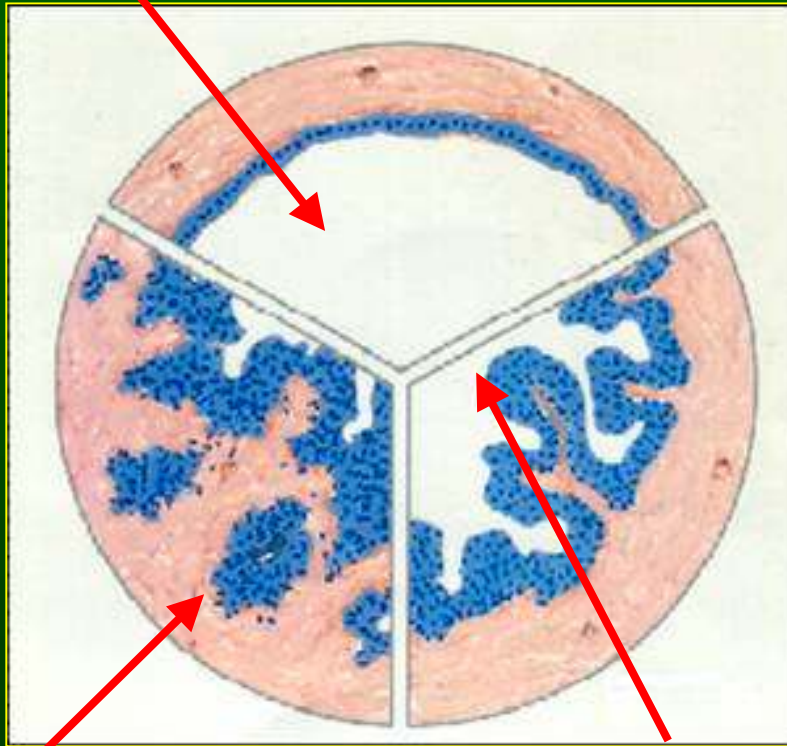
- No se utiliza como diagnóstico ni screening.
- Es muy útil para el monitoreo de las pacientes diagnosticadas y tratadas, donde la disminución de sus niveles se asocia a mejor respuesta.
- Es sensible y específico para la detección de la recurrencia del cáncer de mama.

CA 125 - MARCADOR TUMORAL SÉRICO DE OVARIO

- También conocido como antígeno carbohidrato CA 125.
- Es una glicoproteína de alto peso molecular expresada por el epitelio celómico durante el desarrollo embrionario y por tejidos derivados del celoma fetal como el epitelio mülleriano (epitelio de las trompas de Fallopio, endometrio y endocervix) y es considerado un componente normal de la superficie epitelial del tracto genital femenino. También se halla presente en células mesoteliales normales de pleura, peritoneo y pericardio.
- Se observan valores aumentados fundamentalmente en tumores ováricos no mucinosos de origen epitelial, pero también en tumores de endometrio, mama, pulmón, colon y páncreas.

CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Diferenciación:
lesiones benignas
no proliferativas



Invasión: Invasión
del estroma en
tumores malignos.

Proliferación: en
Tumores de bajo potencial
maligno sin invasión estromal

El cáncer primario de ovario
tiene
una Incidencia de 15/100000 por
año y la sensibilidad clínica para
detectarlo con el CA 125
utilizando un valor de corte
de 35 U/ml es de 72%.

CA 125

- Se encuentran niveles elevados de este marcador en más del 80% de los carcinomas de ovario epiteliales no mucinosos, como en los adenocarcinomas serosos de ovario y menos frecuentemente en los carcinomas de células claras y endometriales.
- Patologías que cursan con ascitis, derrames pleurales o pericárdicos e inflamaciones como peritonitis o endometriosis son los mayores responsables de falsos positivos.
- Valores normales no descartan enfermedad maligna y concentraciones elevadas también se encuentran en enfermedades benignas.

CA 125

VALOR PREDICTIVO POSITIVO

- Para screening
12 – 35 %

Enfermedades benignas del ovario, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo, menstruación, peritonitis y hepatitis.

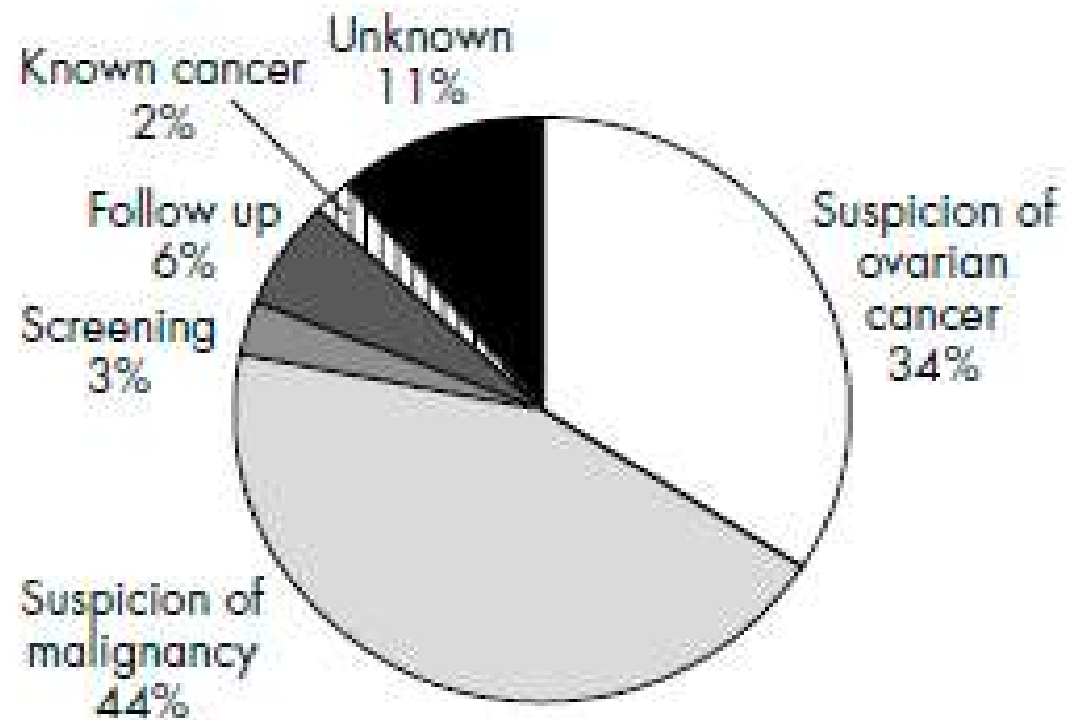
- Para identificación de recidivas
82 – 95 %

Según la FIGO

Para un valor de corte de 65 U/ml

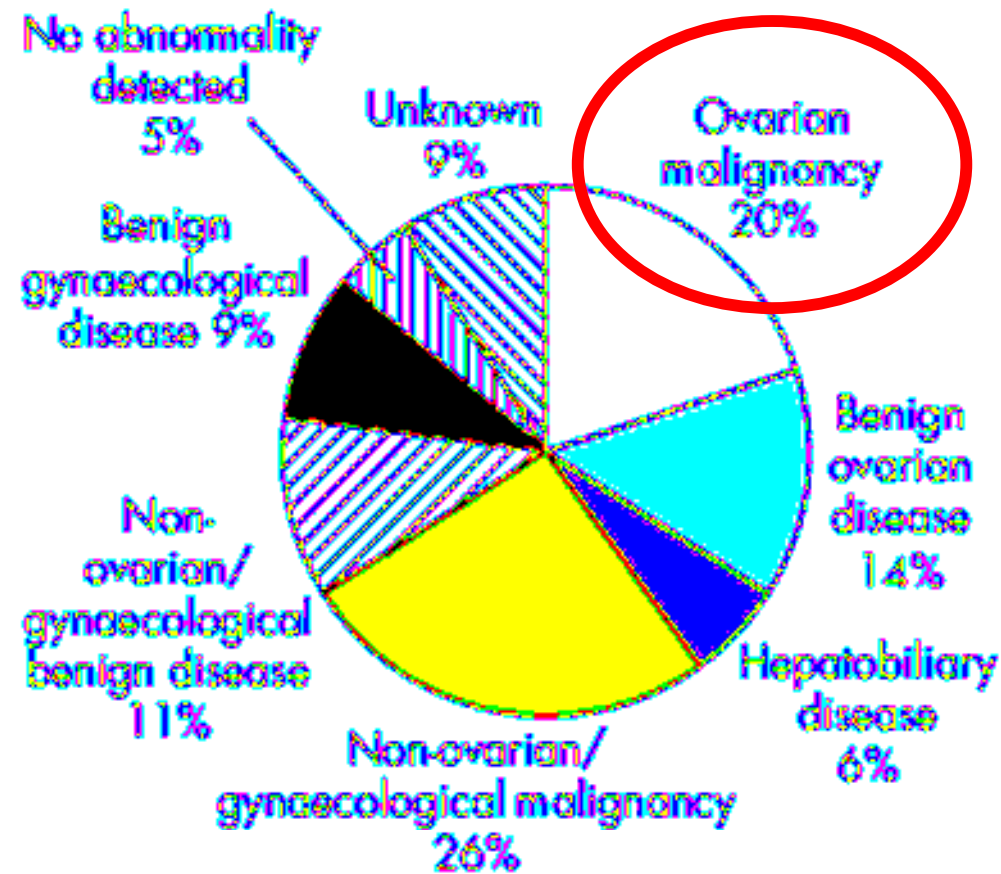
Especificidad de 82%
Sensibilidad de 79%

Motivos del pedido de CA 125 en 791 mujeres en un hospital de Londres entre 2000 y 2002



Moss et al. J Clin Pathol 2005; 58:308-312

Diagnóstico final de 191 mujeres que tuvieron un valor aumentado de CA 125



Conclusión del trabajo

- Los valores de CA 125 no tienen la sensibilidad ni especificidad necesaria para utilizarlo como diagnóstico de cáncer, además de tener una alta tasa de falsos positivos.
- Existe un uso inapropiado del CA 125 en la práctica clínica, que conduce a aumentar el estado de ansiedad de los pacientes y los costos de los servicios de salud.

CA 125

UTILIDAD CLÍNICA

- **Recidivas:** los niveles elevados pueden indicar recurrencia de cáncer ovárico. **Es su mayor utilidad clínica.** Precede al diagnóstico clínico de recurrencia de la enfermedad en 1 a 4 meses. Sin embargo resultados normales no siempre descartan la posibilidad de recurrencia del tumor (falsos negativos).
- **Evaluación y pronóstico:** el nivel del marcador preoperatorio tiene un significado pronóstico en el cáncer epitelial de ovario.
- **Monitoreo del tratamiento y del curso de la enfermedad** en pacientes con cáncer de ovario o endometrio, neoplasia de ovario seroso, adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso de cervix y adenocarcinoma de endometrio. Un descenso de los niveles circulantes puede corresponder a una mejoría por la terapia radiante o quimioterapia.

Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG)

- Es una glucoproteína sintetizada por las células sinciotrofoblásticas de la placenta.
- Está compuesta por dos subunidades, la α es común a FSH, LH y TSH, y la subunidad β que le da especificidad.

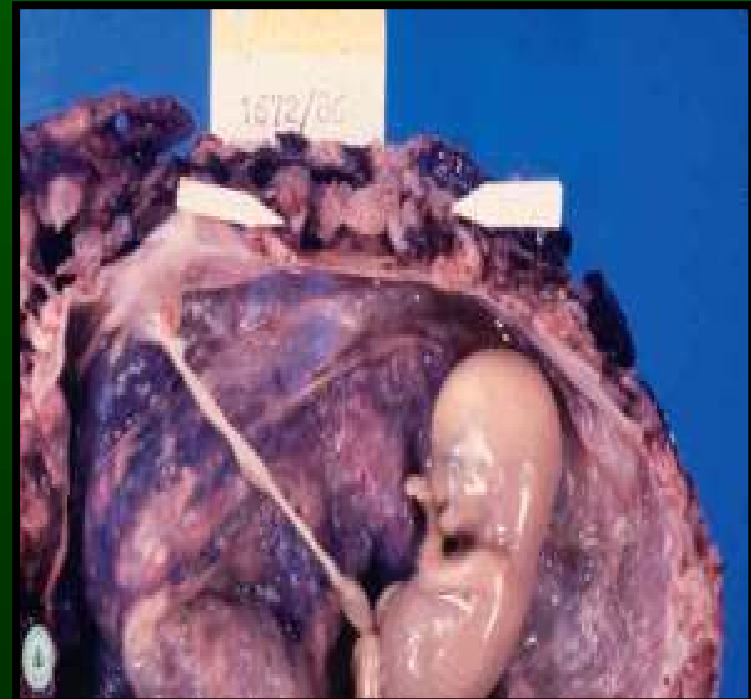


β -hCG

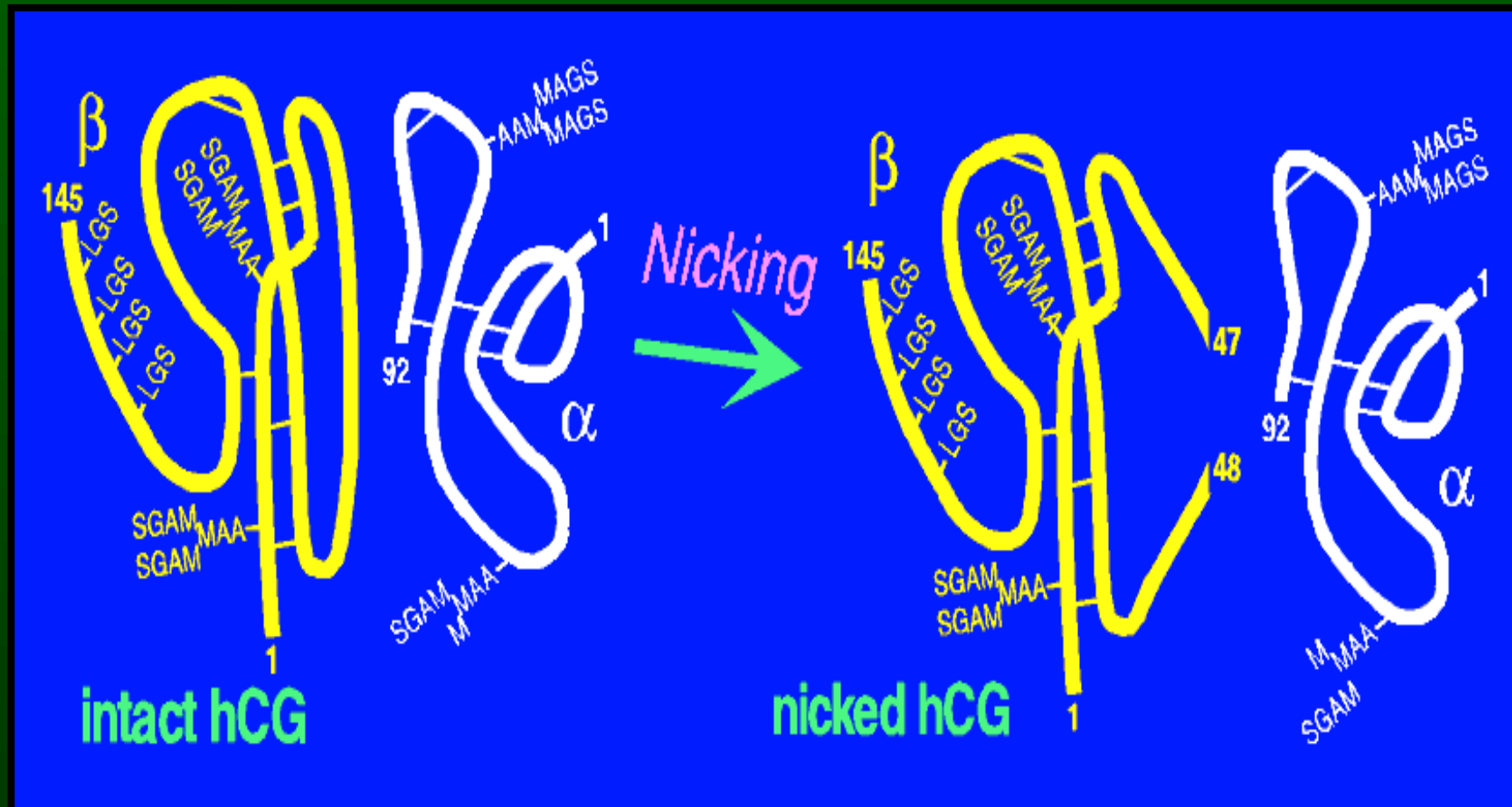
- Su determinación fuera del embarazo se utiliza como marcador de tumores trofoblásticos, tumores testiculares no seminomatosos y en tumores derivados de células germinales.
- Es el marcador bioquímico de elección para el **diagnóstico** y seguimiento de la enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), un espectro de patologías que incluye a la Mola Hidatiforme, el Tumor de Sitio de Inserción Placentaria y el Coriocarcinoma.

β -hCG

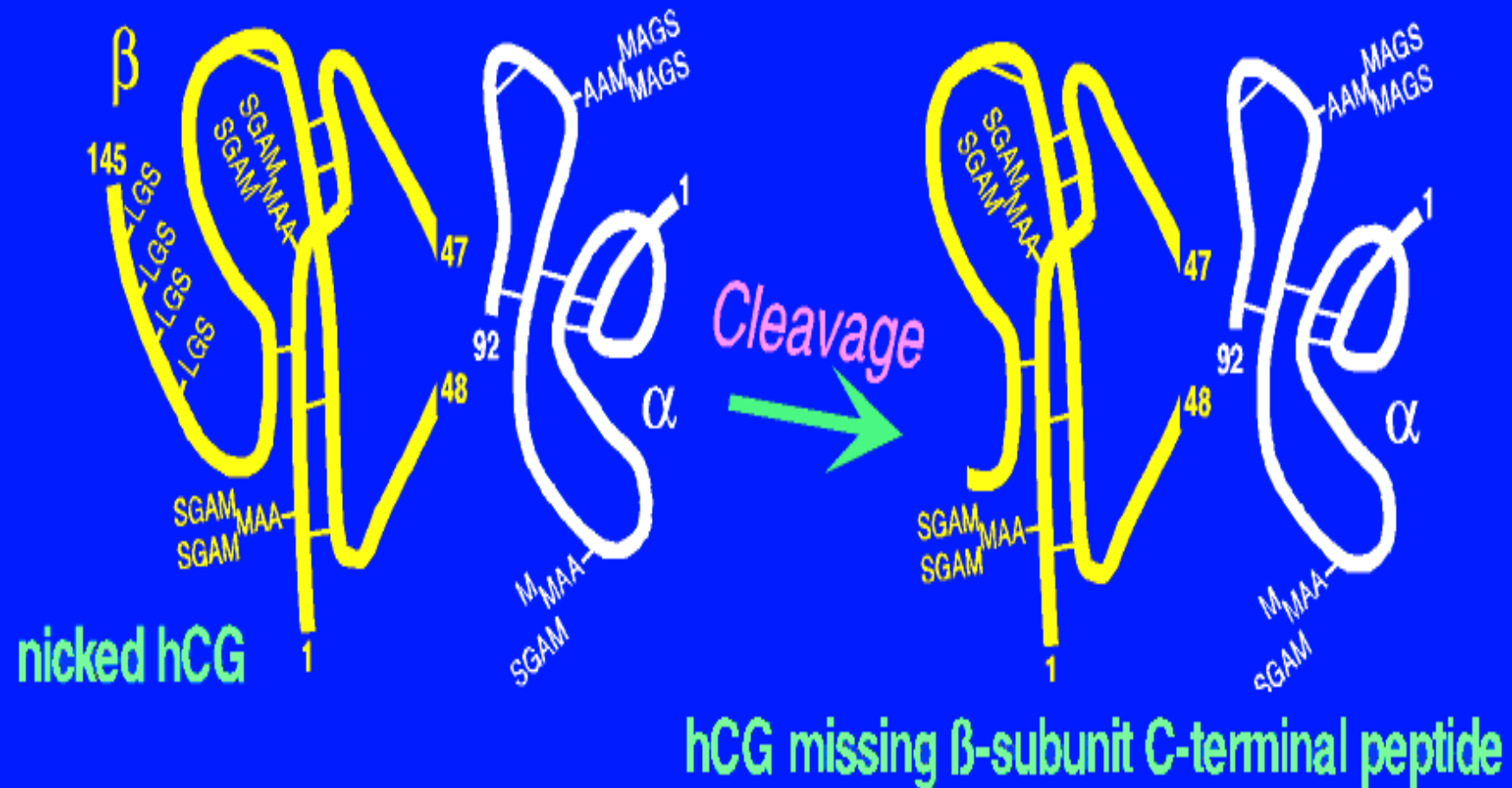
- Su aumento excesivo en comparación con los valores de referencia para embarazo normal, tienen valor diagnóstico para ETG.
- Espectro: desde la mola hasta el coriocarcinoma.



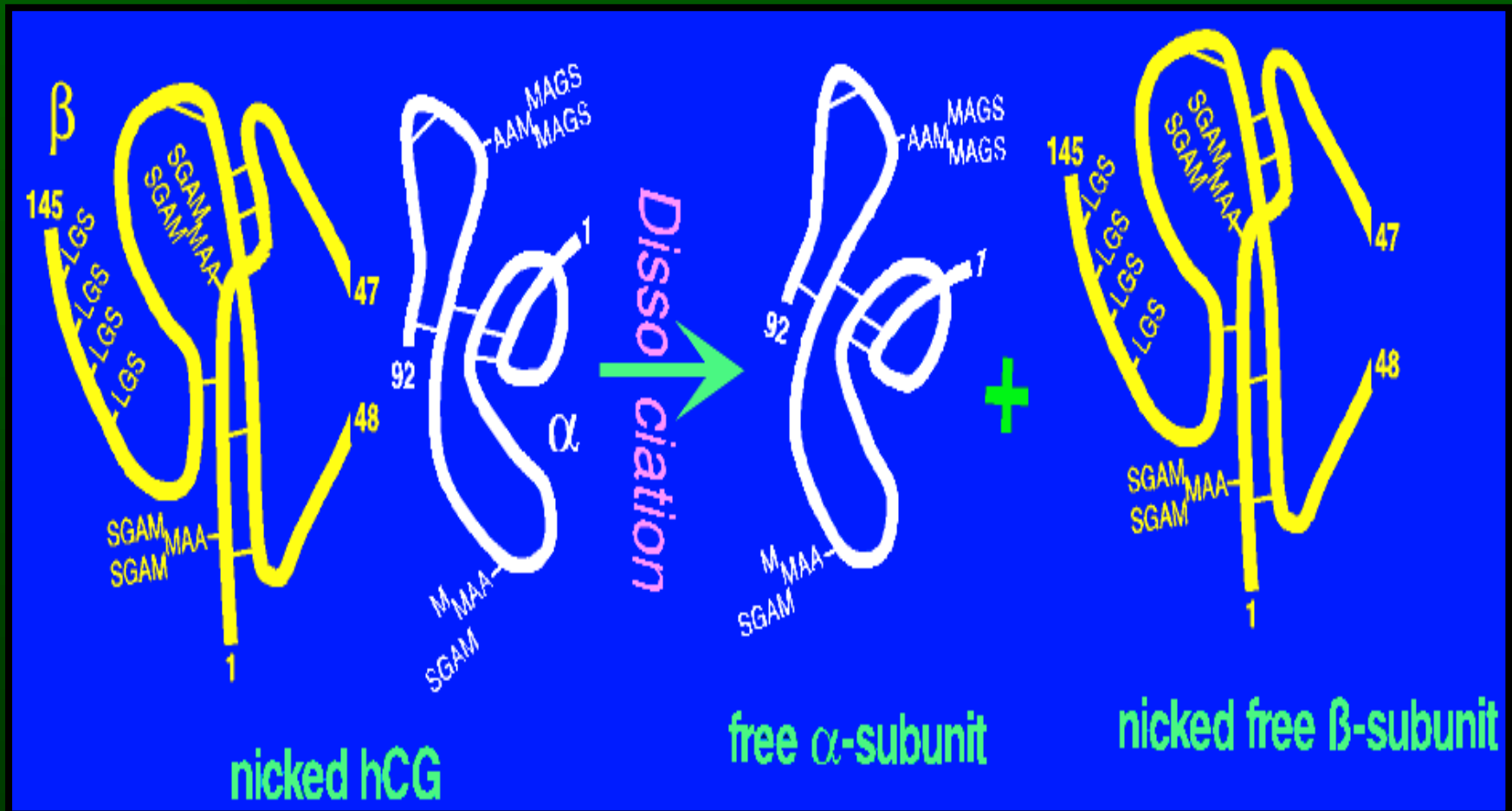
Heterogeneidad molecular de hCG



Heterogeneidad molecular de hCG



Heterogeneidad molecular de hCG



Heterogeneidad molecular de hCG

- Todas las moléculas relacionadas con la hCG son producto de su síntesis y metabolización, y diferentes proporciones de cada una de ellas se encuentra en un embarazo normal y en una ETG.
- La forma predominantes en la Mola Hidatiforme es la hCGi, pero post evacuación se produce un marcado descenso de la forma intacta con aumento relativo de las formas “niked”, posiblemente en respuesta al tratamiento.
- En los coriocarcinomas, tanto post-molares, como post-gestacionales, aumentan las formas hiperglicosiladas y la subunidad β libre.

¿Cuál es el problema en el laboratorio clínico?

No todos los métodos utilizados para medir hCG reconocen todas las formas moleculares.

- **EQLIA Roche: reconoce la hCGi, la subunidad β libre y el fragmento β core.**
- **EQLIA Roche STAT: reconoce sólo la hCGi**
- **QLIA Siemens: reconoce hCGi, formas nicked, subunidad β libre y fragmento β core**
- **IMX ABBOTT: reconoce la hCGi, formas nicked y subunidad β libre.**
- **IRMA Becman: reconoce sólo la forma hCGi.**

En Conclusión ...

- Se recomienda hacer el diagnóstico de ETG con una metodología que reconozca varias formas moleculares de hCG.
- El monitoreo post-quirúrgico y el seguimiento **se debe hacer siempre con el mismo instrumento.**
- Existen evidencias que para predecir la persistencia de la enfermedad trofoblástica es importante conocer el porcentaje de hCGi.



**¡¡¡ MUCHAS GRACIAS POR SU
ATENCIÓN !!!**

