

Marcadores tumorales en cáncer del aparato digestivo

Juan W Zinser*

* Jefe de la División de Medicina del Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia: Av. San Fernando No. 22, Delegación Tlalpan. CP 14000 México, DF.

RESUMEN El primer marcador tumoral (MT) descrito en oncología fue la proteína de Bence-Jones en 1847 en pacientes con mieloma múltiple. Sin embargo, en tubo digestivo el primer MT útil fue la alfa fetoproteína descubierta a principios de los años 60s. El desarrollo de los MT ha tenido un enorme auge en los últimos años y dentro de su definición se incluyen tanto productos tumorales como elementos propios del tumor como serían los oncogenes. Se presenta un análisis de los principales MT de acuerdo a las principales regiones anatómicas del tubo digestivo, haciendo especial énfasis en colon y el antígeno carcinoembrionario de acuerdo a la utilidad clínica que puede tener en diferentes etapas del manejo de estos pacientes.

Palabras clave: Marcadores tumorales, cáncer.

SUMMARY The first tumor marker (TM) described in Oncology was the Bence-Jones protein in 1847 in patients with multiple myeloma. However, it was not until the early 60s that the first useful TM in gastrointestinal (GI) cancer was recognized, alpha fetoprotein. The development of TM has achieved enormous progress over the last years and its definition includes not only tumor products but elements inherent to the tumor such as oncogenes. A review is presented of the most important TM in GI tumors according to anatomic location. Emphasis is made in colon cancer and the clinical usefulness of carcinoembryonic antigen throughout the different stages in the management of such patients.

Key words: Tumor markers, cancer.

DEFINICIÓN

Tradicionalmente la definición de marcador tumoral se refería a la producción por parte del tumor de alguna sustancia medible en sangre o en el mismo tejido tumoral. Y durante muchos años desde un punto de vista práctico el concepto de marcador tumoral era el de un producto tumoral medible en sangre. En los últimos años el desarrollo de los marcadores tumorales ha tenido un enorme auge, tanto en la identificación de nuevos marcadores como en la comercialización de kits disponibles para su uso. De hecho, por la naturaleza de algunos de estos marcadores, la definición convencional se ha modificado en el sentido de que ya no es suficiente considerarlos simplemente productos tumorales, sino elementos propios del tumor como sería el caso de algunos oncogenes. La mutación o mutaciones de algunos oncogenes supresores como es el caso del gen p53 constituyen un marcador tumoral, en el sentido de representar una alteración

molecular que forma parte intrínseca del tumor y que puede conferir valor pronóstico.

HISTORIA

El desarrollo de los marcadores tumorales a lo largo de la historia inicialmente fue muy lento. El primer marcador tumoral reconocido fue la proteína de Bence-Jones en pacientes con mieloma múltiple en el año de 1847. Veinte años después se reportó elevación de la amilasa sérica y urinaria en pacientes con cáncer de páncreas. Posteriormente, en 1930 se descubrió que el cáncer de próstata producía fosfatasa ácida. En tubo digestivo el primer marcador realmente útil que se identificó fue la alfa fetoproteína a principios de los años 60s. En las últimas décadas y particularmente en los últimos 15 años el desarrollo de los marcadores tumorales ha tenido una evolución sin precedente, fundamentalmente gracias a los anticuerpos monoclonales y a la biología molecular.

Actualmente, hablando de oncología en general, cuando menos en la mitad de los pacientes se puede identificar algún marcador tumoral, a diferencia de lo que ocurría tan sólo hace unos 30 años en que la proporción de estos pacientes era mínima.

CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales se clasifican fundamentalmente de acuerdo a su significado biológico. Y así tenemos por ejemplo marcadores de proliferación celular, de diferenciación celular, etc.

Para fines de la presente revisión, se ha elegido ofrecer un enfoque clínico y de utilidad práctica para el manejo cotidiano de los pacientes. Debido a ello se analizarán principalmente los marcadores séricos con utilidad práctica de acuerdo al tumor de origen. Y se mencionarán de manera breve algunos otros marcadores, que si bien no se han incorporado de manera rutinaria a la práctica clínica, han sido sujetos de extensa investigación a lo largo de los últimos años.

MARCADORES TUMORALES DE ACUERDO A LA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

COLON

El marcador más utilizado en cáncer de colon es el antígeno carcinoembrionario (ACE). El ACE es una glicoproteína sérica con un peso molecular de 180 kd y que forma parte de una familia de cuando menos 19 moléculas relacionadas. El ACE es un producto celular normal que se sobre expresa en adenocarcinomas, principalmente de colon, recto, mama y pulmón. En tumores poco diferenciados se produce menos que en tumores bien diferenciados. Y también se eleva en algunos otros tipos de cáncer tales como estómago, páncreas, hígado, vejiga, riñón, tiroides, melanoma, cervix y linfoma. También se eleva en fumadores y el sexo, edad y raza no lo afectan. Su eliminación es principalmente por vía hepática y se puede elevar ligeramente a consecuencia de varias enfermedades de tipo inflamatorio tales como: cirrosis alcohólica, colestiasis, ictericia obstructiva, colangitis, absceso hepático, gastritis, diverticulitis, bronquitis, enfisema, diabetes y enfermedades de la colágena. Es una molécula de adhesión intracelular que promueve la agregación de células de carcinoma colorrectal humano y facilita la diseminación metastásica a hígado y pulmón. Los valores normales

para los diferentes ensayos de ACE deben ser de menos de 3.0 ng/mL para no fumadores y de menos de 5.0 ng/mL para fumadores. El rango de variación es del 10% al 12% para valores entre 3 y 5 ng/mL y del 6% al 10% para valores entre 10 y 100 ng/mL. Es recomendable utilizar el mismo método para determinaciones subsecuentes en un mismo paciente.

VALOR DIAGNÓSTICO EN DIFERENTES SITUACIONES RELACIONADAS CON CÁNCER DE COLON

A continuación se resumen las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica en relación a su uso en cáncer de colon.¹

Detección. La detección de cáncer de colon basada en la elevación del ACE entre la población asintomática es de sólo el 0.1% al 4%. En términos generales habría 250 falsos positivos por cada paciente con cáncer. Y por otro lado, no hay datos que apoyen una mayor supervivencia en pacientes que así sean diagnosticados. Debido a ello no se recomienda su uso como método de detección.

Valor pronóstico preoperatorio. Existe una fuerte asociación entre la elevación del ACE y el estadio. En un estudio los valores de acuerdo al Dukes fueron: A 4%, B 25%, C 44% y D 65%. Hay varios reportes que establecen que el valor preoperatorio del ACE es predictivo de un mayor índice de recaídas así como de un período libre de enfermedad más corto. En un estudio de 945 pacientes, el riesgo de recurrencia fue 1.62 veces mayor para valores > 2.5 ng/mL y 3.25 para valores > 10 ng/mL. En otro reporte la recurrencia se presentó a los 25 meses vs 13 meses cuando el ACE era menor o mayor de 5 ng/mL, respectivamente. No obstante, la clara asociación pronóstica relacionada a los valores del ACE no se ha demostrado un beneficio de la terapia adyuvante basado exclusivamente en los niveles preoperatorios del ACE.

Valor pronóstico postoperatorio. La normalización de los niveles del ACE después de cirugía toma de cuatro a seis semanas. La persistencia de niveles altos después de este período o la elevación temprana probablemente significan una resección incompleta ya que hay un mayor número de recaídas. Cuando el ACE se elevó dos semanas después de la cirugía 23 de 33 pacientes (70%) recayeron.

Indicador de recurrencia en pacientes asintomáticos. La sensibilidad del ACE para detectar recurrencias es del 17% al 89% con un promedio de falsos positivos del

30% (9%-66%) El ACE se puede elevar en una sola ocasión durante el seguimiento de los pacientes sin que ello represente un factor pronóstico adverso. Situación distinta a la elevación persistente y progresiva que frecuentemente se asocia a actividad tumoral. Independientemente de los falsos positivos existen algunas otras causas por las que pacientes con antecedentes de cáncer de colon pueden presentar elevaciones al ACE. Las principales son alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y renal y la administración de quimioterapia adyuvante.

Monitoreo rutinario después de tratamiento. Existen argumentos a favor y en contra de las determinaciones periódicas del ACE durante el seguimiento postoperatorio. A favor está el hecho de poder diagnosticar recurrencias en pacientes asintomáticos e identificar metástasis hepáticas que puedan ser resecables. El ACE es un instrumento eficaz para la detección de metástasis hepáticas ya que tiene una sensibilidad del 94% con una especificidad del 96%. En pacientes postoperados vigilados estrechamente se detectó recurrencia en el 45% en contraste con el 8% que no se sometieron a dicha vigilancia. Y la diferencia en metástasis resecables en cada grupo fue de 35% y 21%, respectivamente. La supervivencia de pacientes sometidos a resección de metástasis únicas es mayor del 50% a dos años, lo que sugiere ser superior a la supervivencia de pacientes no operados, sin embargo no existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen cirugía con algún otro manejo. Por lo tanto, no se puede afirmar categóricamente que la resección de metástasis hepáticas mejore el pronóstico. De ahí que el principal argumento en contra del monitoreo frecuente del ACE sea la ausencia de demostración incontrovertible de que la resección de metástasis hepáticas mejore la supervivencia. Este punto, sin embargo, será muy difícil de aclarar, ya que la mayoría de los pacientes con metástasis hepáticas resecables y sin contraindicación médica asociada son sometidos a cirugía. Por lo tanto, la recomendación sobre vigilancia estrecha debe fundamentarse en la aceptación del paciente de que potencialmente puede ser sometido a cirugía. Con estos fines la determinación del ACE debe realizarse cada dos a tres meses.

A nivel sérico otro marcador estudiado en cáncer de colon pero sobre el que no existe suficiente evidencia para recomendarlo en el uso clínico rutinario es el ácido siálico asociado a lípidos (LASA), que se puede elevar tanto en pacientes con carcinomas como pólipos.

A nivel inmunohistoquímico se han estudiado principalmente:

La ploidía del DNA mediante citometría de flujo. Los datos generados sugieren que los tumores aneuploides tienen peor pronóstico.

p53. Se ha encontrado una fuerte asociación entre la mutación del gen p53 y una menor supervivencia.

ras. La mutación o sobre expresión del proto oncogenas se ha correlacionado con una mayor incidencia de recaídas, sin embargo, no parece ser un factor pronóstico independiente.

PÁNCREAS

Actualmente el marcador sérico más útil en cáncer de páncreas es el CA 19-9. Este MT inicialmente se denominó antígeno del carcinoma colorrectal, ya que se investigó con la intención de encontrar un marcador para cáncer de colon y recto con una mayor sensibilidad y especificidad que el ACE, sin embargo, estas características resultaron ser más altas en cáncer de páncreas.

La sensibilidad de acuerdo al tamaño del tumor es del 0% cuando el tumor es menor de 2 cm, del 12% al 78% para lesiones de 2-3 cm y del 67% al 91% cuando son mayores de 3 cm. La sensibilidad y especificidad de este marcador en cáncer de páncreas para valores séricos de 35 U/mL es de 91.6% y 86%, respectivamente y para valores superiores a 75 U/mL es del 88.9% y 95%, respectivamente. En otras palabras, valores superiores a las 100 U/mL difícilmente se pueden encontrar en patología diferente al cáncer de páncreas. De ahí que pueda ser diagnóstico en ausencia de una biopsia. Y por lo mismo, es una de las pocas neoplasias malignas que en presencia de cuadro clínico compatible con cáncer puede diagnosticarse en base a la elevación del CA 19-9 y evitar una cirugía que en algunas ocasiones se realiza únicamente con fines diagnósticos.

Por otro lado, es un marcador que también puede tener utilidad en la planeación del tratamiento quirúrgico ya que menos del 7% de los pacientes con niveles de CA 19-9 superiores a 1,000 U/mL tienen tumores resecables.

La comparación de la sensibilidad del CA 19-9 con el ACE en cáncer de páncreas es de 66%-92% para el primero con una media de elevación 348 U/mL (7-2,859,640) y para el ACE 31%-58% con una media de elevación de 3.4 ng/mL (0.8-25).²⁻⁴

No obstante su alta sensibilidad y especificidad en pacientes sintomáticos y con lesión visible mediante estudios de imagen, la elevación del CA 19-9 no es una

buena prueba para la detección de pacientes asintomáticos, ya que únicamente 33 de cada 10,000 individuos con el marcador elevado tendrían cáncer de páncreas.

HEPATOCARCINOMA

La alfa fetoproteína (AFP) se eleva en el 60% al 90% de los pacientes con hepatocarcinoma. Existiendo en los pacientes de origen oriental una mayor incidencia de positividad en comparación con los europeos y americanos.⁵

La elevación de este marcador puede ser diagnóstica en pacientes con cuadro clínico compatible y también es útil en el seguimiento de pacientes operados.

ESTÓMAGO

No se recomienda el uso rutinario de marcadores tumorales en pacientes con carcinoma gástrico, sin embargo sí es importante reconocer que pueden presentarse elevaciones significativas del ACE, AFP y CA 125.

CARCINOIDE

La serotonina se eleva en esta neoplasia dependiendo fundamentalmente del origen anatómico del tumor. Los valores más altos se presentan en yeyuno, íleon, apéndice, divertículo de Meckel y colon ascendente. Niveles bajos en estómago, duodeno proximal y páncreas. Y raramente elevados en colon transverso, colon descendente y recto.⁶

REFERENCIAS

1. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-2877.
2. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK et al. Sensitivity and specificity of a new assay to diagnose cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1990; 86: 1266.
3. Jalanko J, Kuusela P, Roberts P et al. Comparison of a new tumour marker, CA 19-9 with alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases. *J Clin Path* 1984; 37: 218-22.
4. Glenn J, Steinberg W, Kurtzman SH et al. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988; 6: 462-468.
5. Matsumoto Y, Suzuki T, Asada I et al. Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 1982; 49: 354.
6. Williams ED, Sanders M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1: 238.