

Her-2neu CA-125 PDGF-b CA 19-9 receptores de estrógeno  
APE citokeratinas inmunohistoquímica  $\beta$ -GCH  $\alpha$ -FP CA 15-3  
calcitonina ACTH Ki-67 TSH-R c-erbB c-CDK CD45 adhesión  
casein-kinasa Skipper-Schabel-Wilcox G0 NF-kB SH2 p16  
DNA anafase aneuploide cromosomas cajaTATA G1 BrdU  
desarrollo gen-supresor CAM's p53 desmoplaquina CMFVP t

# MARCADORES TUMORALES

---

apoptosis factores de crecimiento fosforilación fase M  
iniciación translocaciones señales hormonas GTP receptor  
de esteroides RNAr fosfatasas puntos de control MDR's  
ploidía p16 ciclinas p-107 interleucina-2 cAMP nucleo fos  
RNA-m polimerasa G1-S IUDR citocinesis MCF-7 proliferación

# Definición

- Sustancias producidas por células neoplásicas o inducidas por el huésped ante la presencia de un tumor maligno.
- Utilidad para establecer el pronóstico, realizar seguimiento o comprobar la eficacia de un tratamiento.
- No es de Valor diagnóstico ?

# Historia

- 1960 - Se detectó la  $\beta$ -GCH
- 1965 - ACE: cáncer de colon

JAMA 1989

Para finales de los años 80 se habían creado varias pruebas de sangre para distintos tipos de cáncer. A menudo se asignaron identificadores numéricos a los nuevos marcadores:



- 2000 - Marcadores moleculares: inmunohistoquímica: RE
- 2001 - Her-2/neu, angiogénesis, EGFR, proteinkinasas
- 2006 - Oncotipo DX (21 genes), proteómica



# Temas actuales de marcadores tumorales

- Isoformas del Ag asociado a Ca. Escamoso pulmón (SCCA total, SCCA1)
- CEA, CA 125 y AFP: Dx. Dif. entre derrames pleurales benignos y malignos
- PSA determinado y del PSA libre, basado en cálculos de redes neuronales
- Proteómica: aplicaciones en la búsqueda de nuevos marcadores
- C-erb-2/neu, marcador en Ca. de mama: comparación del CEA y CA 15.3
- Concentraciones séricas muy elevadas de MT: Lecciones de experiencia
- Systems Pathology: Nuevos sistemas para el estudio del cáncer
- Mamoglobina: ¿Un marcador específico de mama?
- IL-6: un nuevo factor pronóstico en cáncer de vejiga
- Minisequenciación a través del análisis de extensión de primers multiplex.

# Marcador tumoral ideal

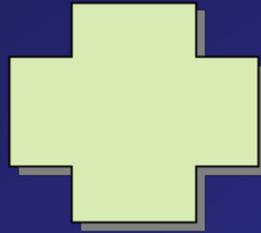
- Ser específico para el tumor
- El nivel del tumor debe variar con el tamaño del tumor
- El nivel del marcador tumoral debe elevarse con la presencia de micrometástasis
- Debe haber diferentes niveles entre pacientes enfermos e individuos sanos
- Barato, reproducible y seguro



# Marcadores tumorales comunes

Marcador	Cáncer
ACE	Ca. colon, mama, pulmón
CA-125	Ca. Ovario
CA 15-3, 27.29	Detección de recurrencias de mama
AFP	Tumor de células germinales, hepáticos
APE	Detección y monitoreo de cáncer de próstata
APE libre	Diferencia entre cáncer e HPB
HCG	Tumor de células germinales y del trofoblasto
Receptores homonales	Cáncer de mama

# Puntos básicos de un marcador tumoral



- **Verdaderos positivos:** cáncer + marcador tumoral +
- **Falsos positivos:** cáncer – marcador tumoral +
- **Verdaderos negativos:** cáncer – marcador tumoral -
- **Falsos negativos:** cáncer + marcador tumoral -

# Como probar una prueba?

- **Sensibilidad:** La capacidad de una prueba para detectar pacientes que actualmente presentan la enfermedad (APE)
- Las muestras usadas para determinar la sensibilidad proceden todas de pacientes con cáncer.

»

verdaderos positivos

- **Sensibilidad =**

»

Verdaderos positivos + falsos negativos

# Como probar una prueba?

- **Especificidad:** La capacidad de una prueba para distinguir aquellos pacientes que no tienen cáncer de aquellos que lo tienen. Todas las muestras utilizadas para determinar la especificidad suelen obtenerse de pacientes sanos y de pacientes con enfermedades no tumorales. (APE)
- Un valor de especificidad del 100% identificará sólo pacientes con el tipo concreto de tumor y no otros con lesiones benignas o enfermedades no tumorales.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{Falsos positivos} + \text{verdaderos negativos}}$$

# Clasificación según sensibilidad y especificidad

MT de alta  
Sensibilidad y  
Especificidad:

Antígenos Placentarios

Calcitonina

Prostático

MT de sensibilidad  
Y especificidad  
Variable:

Antígenos oncofetales

Antígenos tisulares

Antígenos mucinosos

Oncoproteínas en suero

Hormonas ectópicas

MT de sensibilidad  
Variable y baja  
Especificidad:

Citoqueratinas

Enzimas

MT inducidos por el  
huésped

# Vida media de los marcadores tumorales

Marker	Upper limit	Serum half-life	Aplication
alfa-FP	25 u/l	3-6 days	Testis, hepatoma
$\beta$ -HCG	< 1 ng/ml	18-24 hours	Testis, trophoblastic
$\beta$ 2-microglobulin	2 ug/ml	?	Mieloma, linfoma
Calcitonin	0,1 ng/ml	12 minutes	Thiroid (medullary)
CA 15-3	25 U/ml	< 2 weeks	Breast
CA 19-9	37 U/ml	?	Pancreas
CA 72-4 (TAG-72)	6 U/ml	?	Breast, ovary
CA 125	35 U/l	4-5 days	Ovary
CEA	5 ng/ml	Weeks	Colorectal, Breast lung (samll cell)
NSE	12 ug/l	14 days	Neuroendo (oat cell)
PSA	2,5-4,0 ng/ml	2-3 days	Prostate
Thyroglobulin	10 ng/ml	Weesks	Thyroid

# CA-125

- Glipoproteína de 200 – 1000 kda
- Descubierta en 1983 por Bast para Ca. Ovario
- Cada año: 25400 nuevos casos y 14000 mueren de esta enfermedad
- 70% tienen más de 50 años
- La mitad de los pacientes estadio I, tienen Ca-125 elevado, y una tasa de supervivencia de 90%. En etapas tardías, la sobrevivida a 5 años es de 4 – 30%

# Síntomas de cáncer de ovario

- Ascítis
- Dolor abdominal y pélvico
- Hemorragia uterina
- Molestias gastrointestinales
- Pérdida de peso
- Frecuencia urinaria

# CA-125: % distribución en sujetos sanos y pacientes sin cáncer

	<35 u/mL	36 – 65 u/mL	> 65 u/mL
<b>Sanos</b>	98	1.7	1.3
<b>No cáncer</b>			
Embarazo	73	22	5
Cirrosis	30	13	57
Enfermedades pulmonares	94	0	6
Enfermedad inflamatoria pelvica	76	3	21
Endometriosis	86	11	3
Quiste de ovario	90	7	3
Ef fibroquisca mama	7	13	10

# CA-125 en pacientes con cáncer

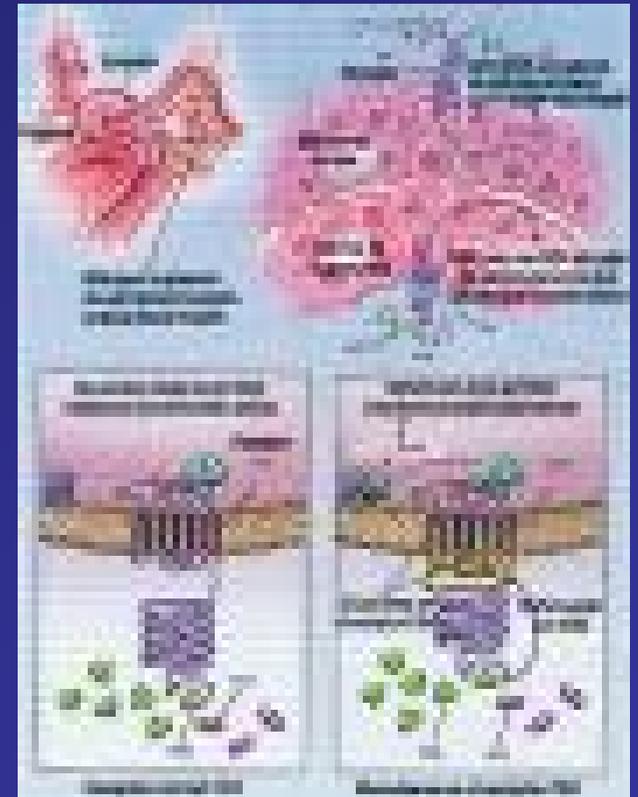
---

Cáncer	<35 u/mL	36 – 65 u/mL	> 65 u/mL
Ovario	14	9	77
Pulmón	56	19	25
Mama	82	8	10
Endometrio	70	8	22
CaCu	66	15	19
Colorectal	76	11	12

---

# Sub Beta de Gonadotropina coriónica humana (B-GCH)

- Se sintetiza en células del sincitiotrofoblasto de la placenta.
- La GCH esta conformada por 2 sub-unidades Alfa (15, daltons) y Beta (22,000 daltons).
- La sub unidad Alfa es idéntica a la sub unidad Alfa de FSH, LH y TSH.
- La sub Beta es específica de la GCH y prácticamente puede ser medida sin reacción cruzada con otras hormonas.
- Tumores testiculares y trofoblásticos.



# El problema de la $\beta$ -GCH

- ♀ 23 años, irregularidad menstrual  $\beta$ -GCH (251 IU/L) por método AXSYM (Abbott).
- USG pélvico y lapa diagnóstica: sin embarazo ectópico.
- $\beta$ -GCH: 215 – 227 IU/L x 11 meses. Mtx, actinomicina D.
- Los niveles  $\beta$ -HCG entre 232 – 300 IU/mL.
- Nuevo esquema de quimioterapia, sin respuesta.
- HAT + SOB no se demostró coriocarcinoma.
- PET lesión sospechosa en pulmón derecho, toracoscopia + biopsia: normal, un año de quimioterapia.
- Se midió un total 44 veces, la demanda.

# Resumen de casos $\beta$ -GCH falsos positivos

Pte.	$\beta$ -GCH razón	Cirugía	Quimioterapia
1	Incidental	LIU, laparoscopia, HAT	MTX,EMAC, vincristina
2	Alteración menstrual	LIU, laparoscopia, HAT, toracoscopia	MTX,EMAC, vincristina
3	Hemorragia vaginal	LIU, laparoscopia, HAT	MTX
4	Dolor abdominal	LIU, laparoscopia, HAT	
5	Alteración menstrual	LIU, laparoscopia, HAT	MTX
6	Incidental	LIU, laparoscopia	MTX
7	Dolor abdominal	LIU, laparoscopia	MTX
8	Incidental	LIU, laparoscopia	
9	Incidental	LIU	

# Prevalencia de anticuerpos heterófilos

Donadores de sangre	Prevalencia
72/10000	0.72%
81/2600	3.1%
91/1108	9.1%
Población hospitalizada	
10/295	3.4%
Pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales	
OC-125 11/32	34%
OKT3 14/75	19%

## Análisis químicos con anticuerpos heterófilos

---

CA-125

HCG

ACE

APE

Prolactina

Antígeno de superficie  
hepatitis B

CRP

Progesterona

Troponin I

Troponin T

CKMB

TSH

T4

T3

LH

FSH

---

## Utilización de 4 diferentes métodos en pacientes con $\beta$ -GCH falsos positivos en 9 pacientes

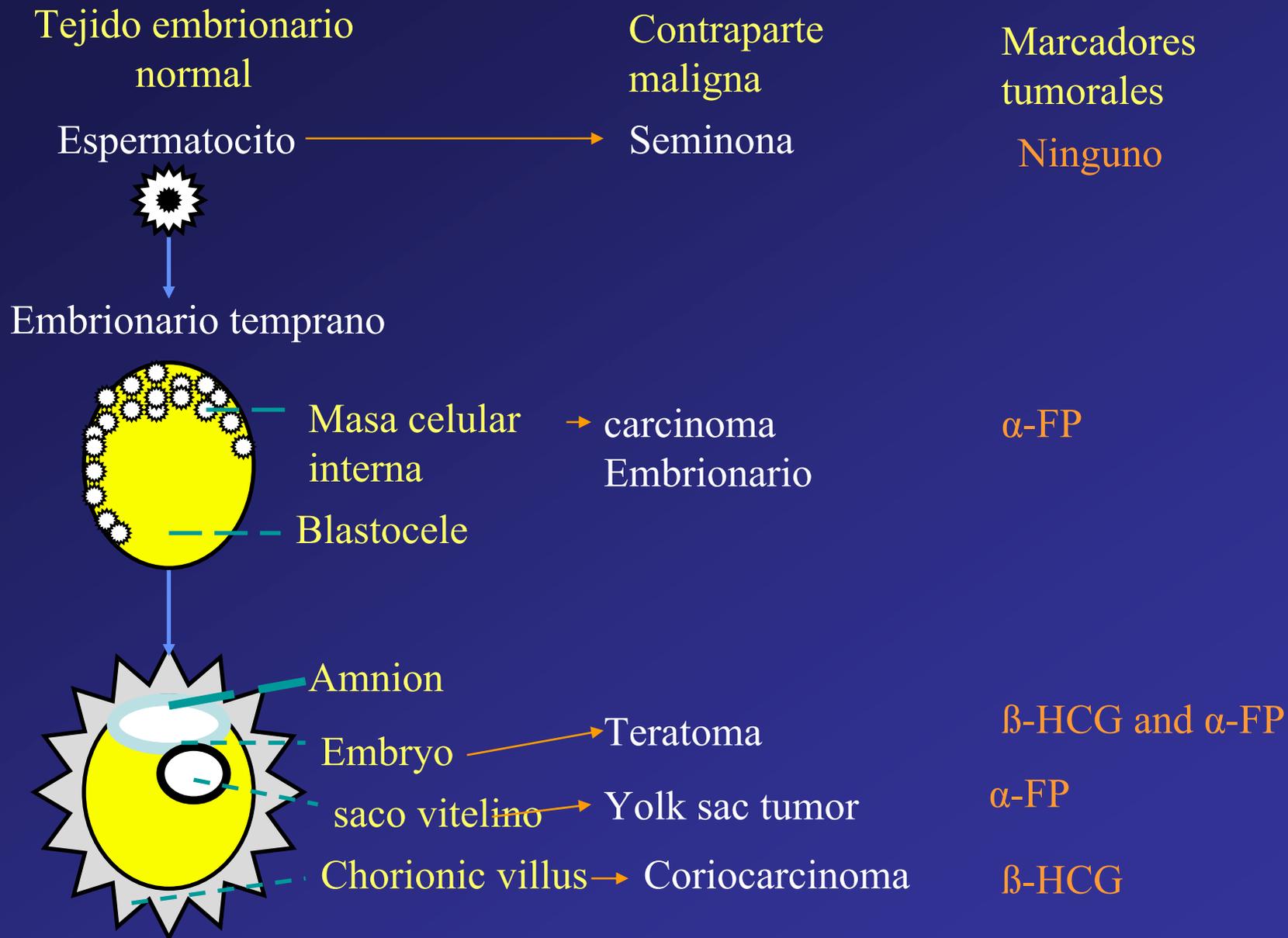
---

Pte.	AXSYM	ACCESS	Chiron	Inmulite
1	68 (68 – 463)	4.6	<2	<2
2	215 (215 – 300)	<2	<2	<2
3	17 (17 – 89)	ND	ND	ND
4	150	ND	ND	ND
5	110 (45 – 135)	6.6	4.5	4.2
6	145 (145 – 351)	ND	ND	ND
7	33	ND	ND	<2
8	32 (5 – 205)	<2	<2	<2
9	93	ND	ND	ND

---

# Alfafetoproteína ( $\alpha$ FP)

- Glicoproteína de 69,000 daltons.
- Síntesis fetal inicialmente en saco vitelino y posteriormente en el hígado.
- En la vida adulta es prácticamente indetectable.
- Tatarinov et al. Demostró la existencia elevada en el suero de pacientes con **cáncer de Hígado**.
- En la mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma, el nivel  $\geq$  500 ng/mL
- Abelev et al. Describió su elevación en pacientes con **cáncer testicular**.

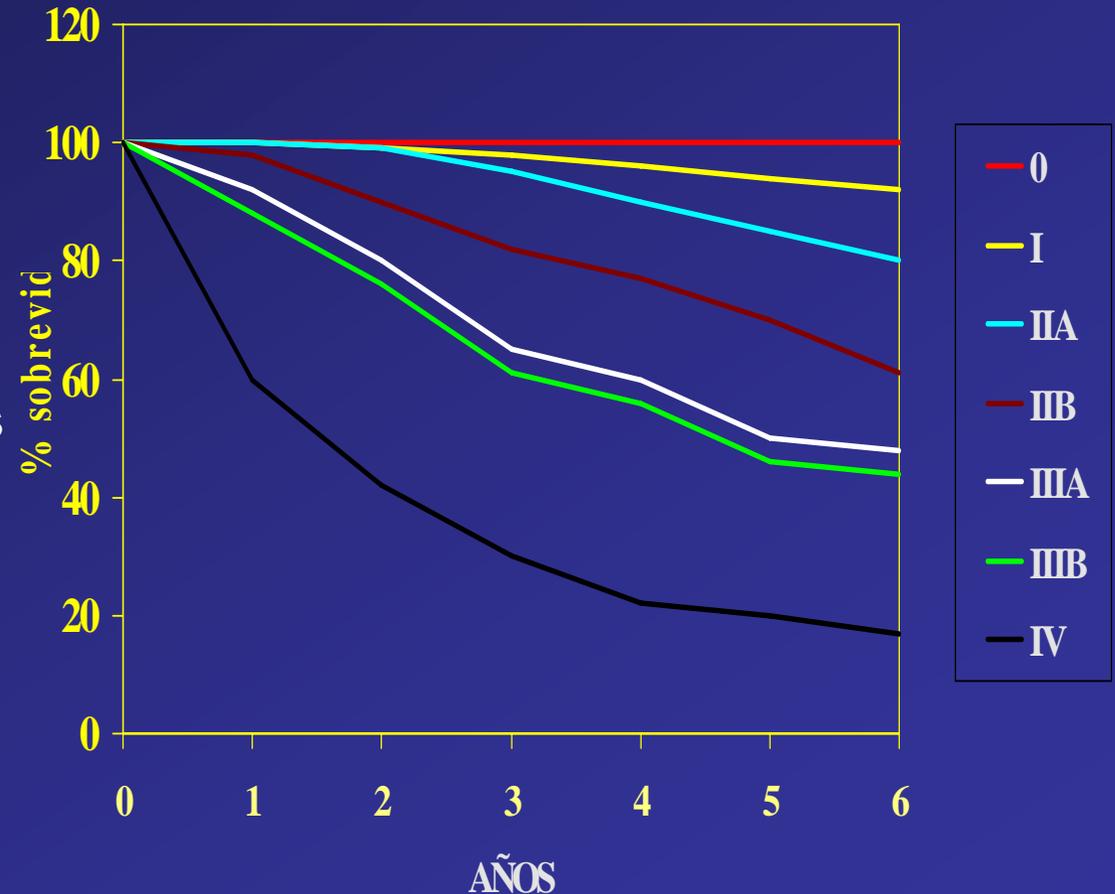


# $\beta$ -2-microglobulina ( $\beta$ -2M):

- $\beta$ -2M se eleva con *mieloma múltiple*, *leucemia linfocítica crónica* (CLL) y algunos *linfomas*
- Condiciones no cancerosas: como insuficiencia renal
- Los pacientes con niveles más altos de  $\beta$ -2M por lo general tienen un pronóstico más pobre.

# CA 15-3:

- *cáncer de mama*
- < 10% etapa temprana  
> 70% etapa avanzada
- Las mujeres que no tienen cáncer, algunas veces pueden presentar niveles tan altos como de 100 U/mL. Los niveles de este marcador pueden también ser más elevados en otros cánceres
- Condiciones no cancerosas, como tumores benignos del seno y hepatitis.



# CA 19-9

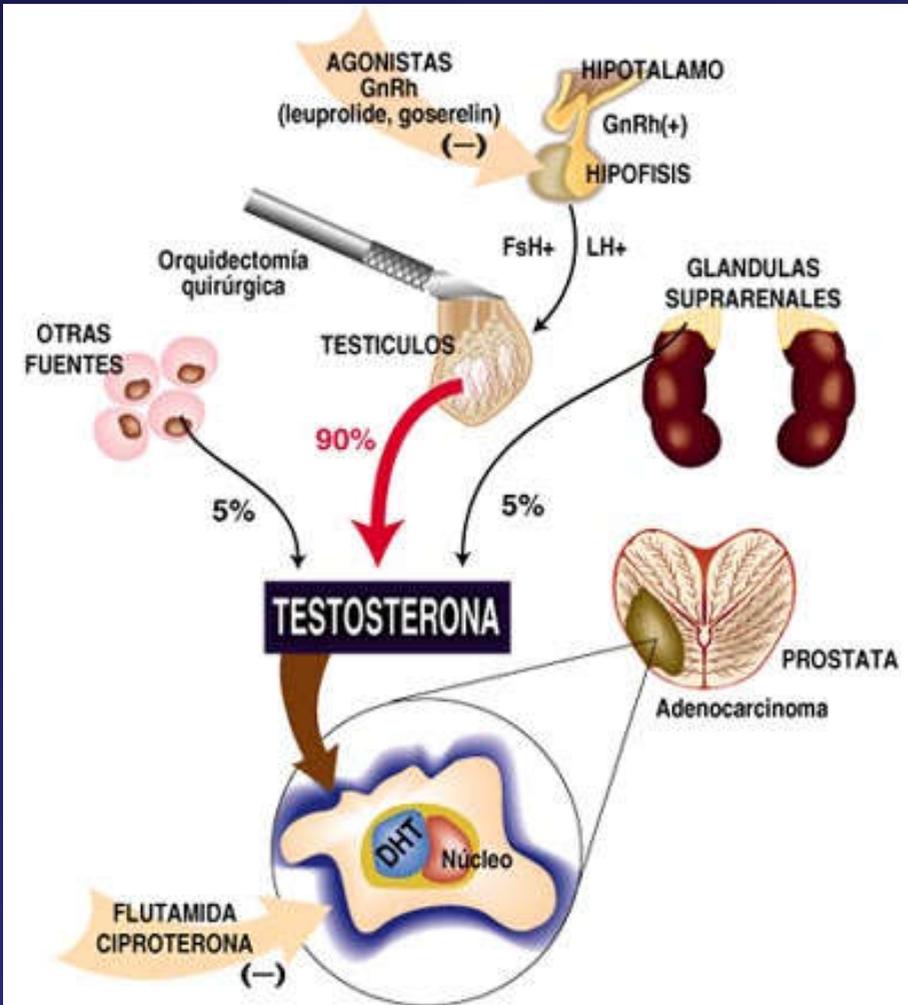


- Se considera el mejor marcador tumoral para pacientes con cáncer del páncreas.
- Un nivel elevado de CA 19-9 en un paciente con un diagnóstico reciente implica que tiene la enfermedad en estado avanzado.
- Puede usarse en *cáncer colorrectal*, .
- El CA 19-9 puede también ser elevado en otras formas del cáncer del tracto digestivo, especialmente el cáncer de los conductos biliares
- condiciones no cancerosas como pancreatitis

# Calcitonina

- En el cáncer de las células C parafoliculares, llamado *carcinoma medular de la tiroides*
- Este es uno de los marcadores tumorales poco comunes que pueden usarse para ayudar a detectar el cáncer en etapa inicial.
- Debido a que el MTC por lo general se hereda, se puede medir la calcitonina en la sangre en los familiares que están en riesgo para detectar el cáncer en sus etapas más iniciales.

# Antígeno prostático específico

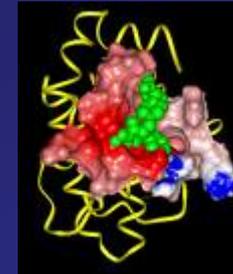
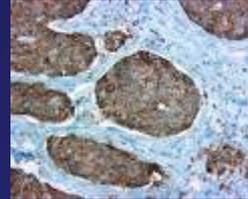


- Es el único marcador utilizado para detectar un tipo de cáncer común.
- La hiperplasia prostática benigna presentan niveles elevados.
- Bx de próstata para una persona con un nivel superior a 4 ng/mL.
- Se recomiendan hacer un seguimiento sobre el nivel de PSA a través del tiempo.
- Una prueba útil cuando el valor de PSA es entre 4 y 10 ng/mL consiste en medir el *PSA libre* (o porcentaje de PSA libre).
- Si el PSA libre es menor al 10%, la probabilidad de cáncer de próstata es mucho mayor (alrededor del 50%).

# Otros marcadores

- **Ácido siálico unido a lípidos en plasma (LASA-P):** éste se ha estudiado como marcador para el *cáncer de ovario*. Sin embargo, no se ha probado su validez.
- **Enolasa específica de las neuronas (NSE):** al igual que la cromogranina A, es un marcador para *tumores neuroendocrinos* como el *cáncer de pulmón de células pequeñas*, el *neuroblastoma* y los *tumores carcinoides*.
- **NMP22:** es una proteína del núcleo. Los niveles son elevados (más de 10 U/mL) en la orina de personas con *cáncer de la vejiga*. Constituye una forma menos agresiva para el monitoreo en lugar de la cistoscopia

# Oncoproteínas

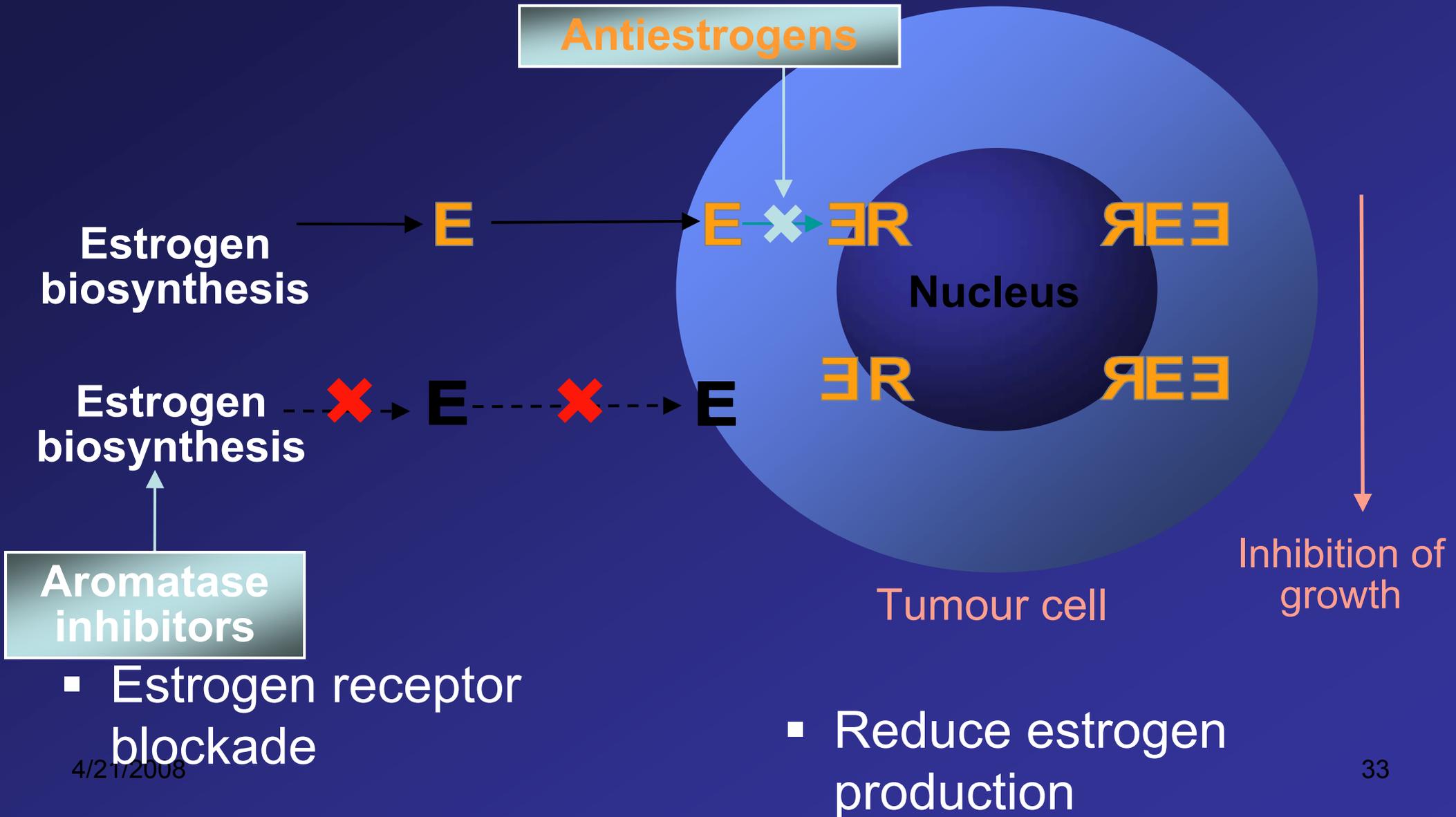


- BRCA-1 y BRCA-2 en cáncer de mama.
- P53 en Síndrome de Li-Fraumeni y otros.
- Proteína de Retinoblastoma.
- Bcl-2 en LMC.
- C-erbB-2 en cáncer de mama, ovario y cáncer broncopulmonar.

# RE y RP

- Únicos marcadores tisulares aceptados en la práctica clínica.
- Factores pronósticos importantes.
- Factores predictivos de respuesta a tratamiento.
- Medición por inmunohistoquímica.

# Inhibition of Estrogen-Dependent Growth



# RE y RP

- ASCO Guidelines y NCAB recomendación:
  - Debe ser medidos en todas la pacientes tanto pre o post-menopáusicas así como en las lesiones primarias o metastásicas puesto que la expresión de los mismos sugiere un tratamiento anti-estrogenito o inhibición de aromatasa tanto adyuvante como en enfermedad metastasica.
  - Idealmente medido en tejido fresco, pero si no es posible es aceptado en bloques de parafina.

# Her-2-neu

- Receptor de Tirocin Kinasa amplificado en 30% de las pacientes con Cáncer de Mama.
- Confiere un pronóstico Adverso y es un factor predictivo de respuesta.
- Importantes avances en cuanto al desarrollo del anticuerpo monoclonal específico (Trastuzumab = Herceptin Roche).

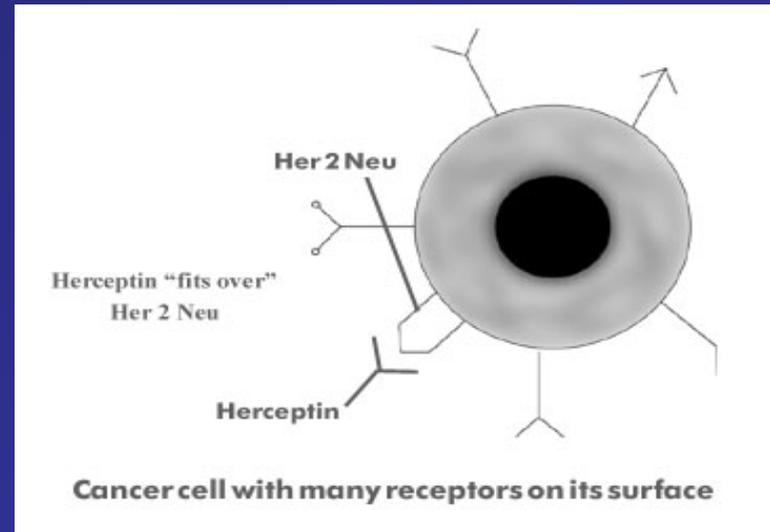
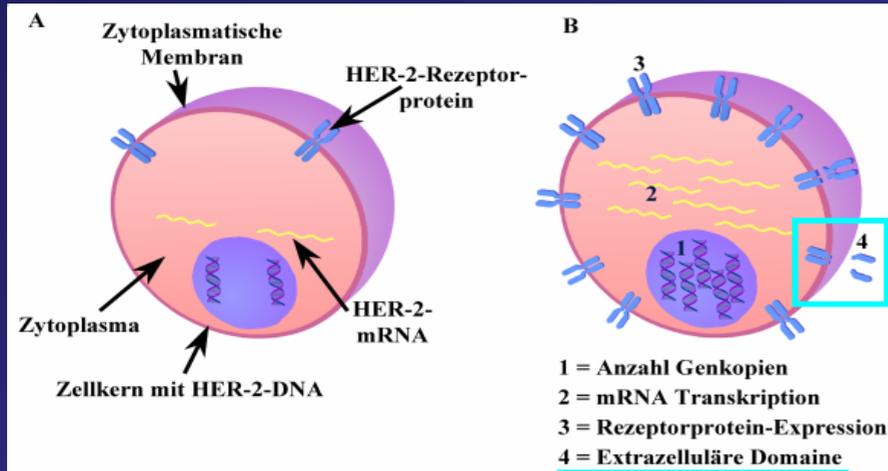
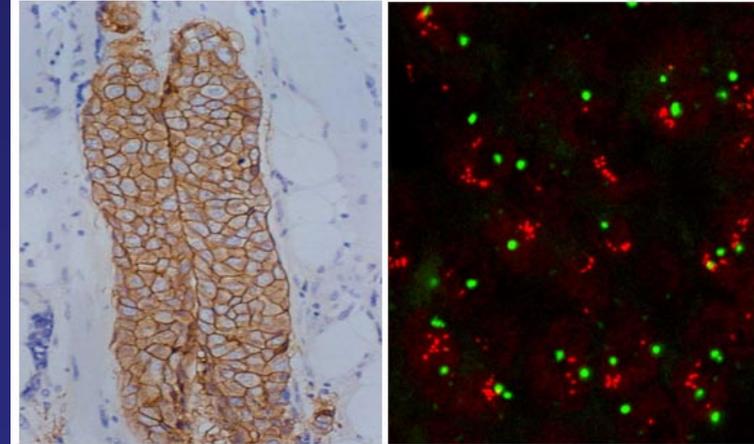
# Her-2-neu

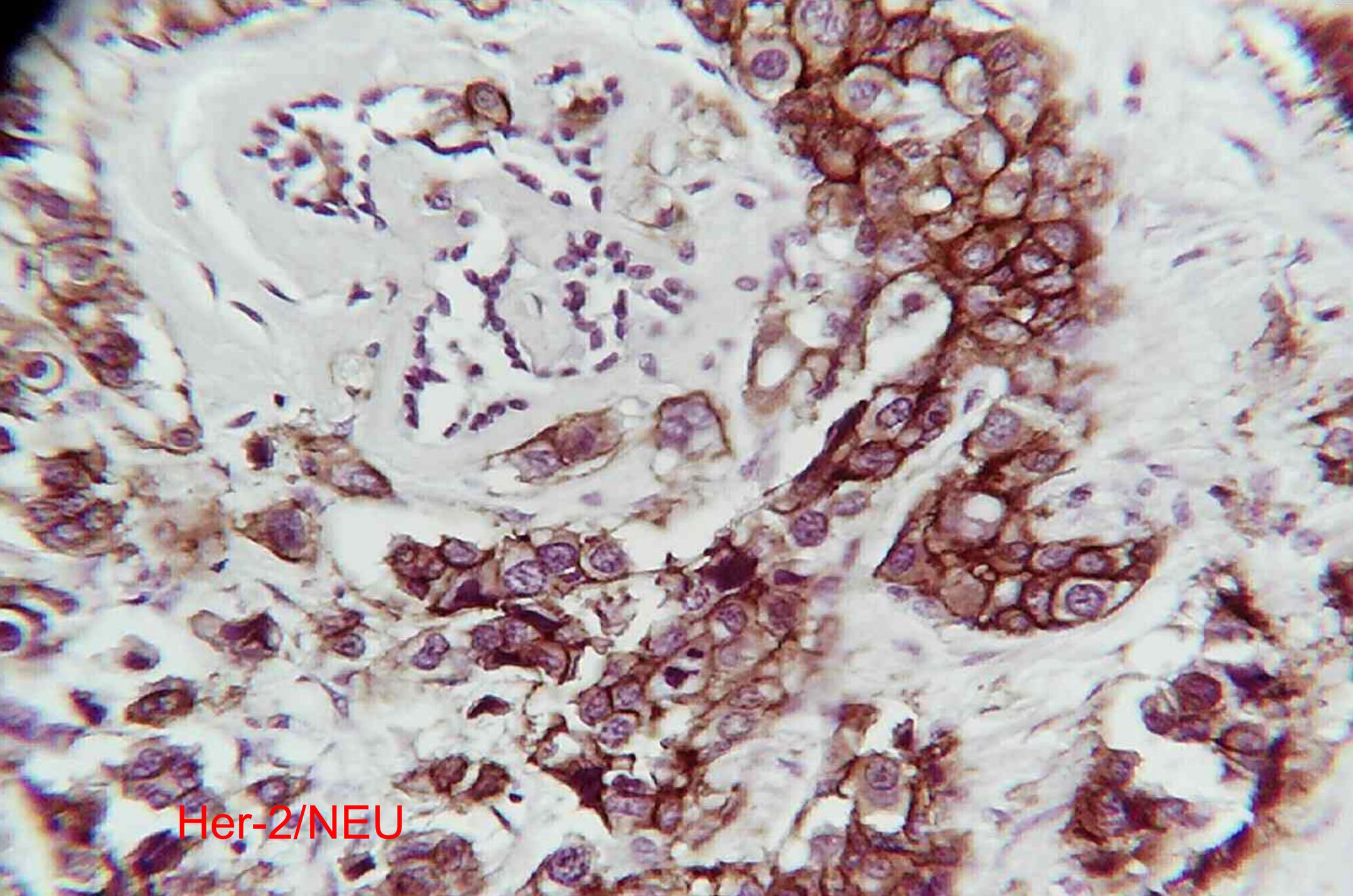
## The HER Family

The epidermal growth factor family of receptors comprises 4 transmembrane proteins, each with different properties but all involved in the regulation of cell proliferation

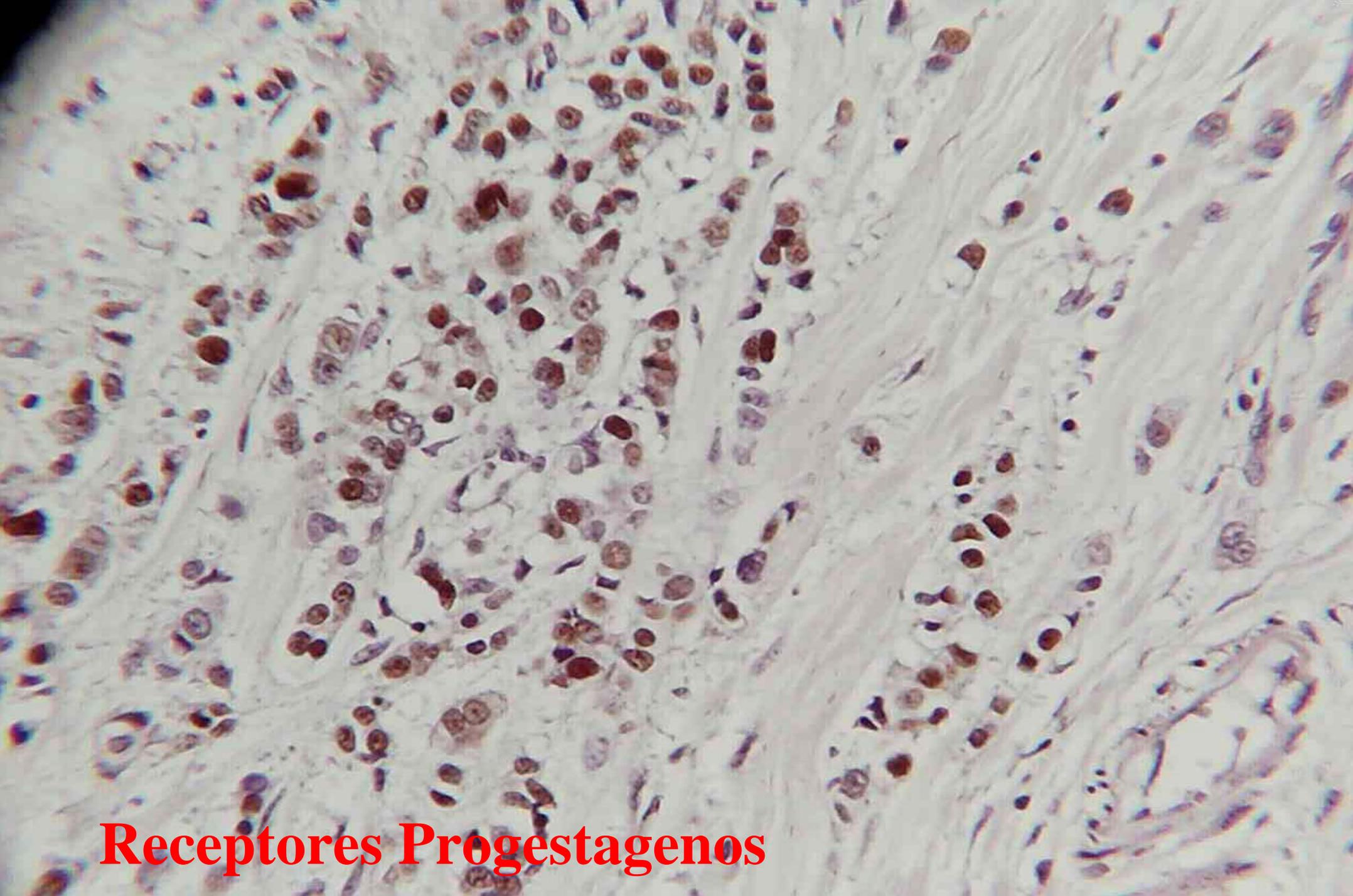
Courtesy of Kenneth Bloom.

#P2. Oncogen HER-2/neu: Sobreexpresión (IHQ) y amplificación (FISH)





Her-2/NEU



**Receptores Progestagenos**

# Lo que opina la gente

- Por que los médicos esperan síntomas para hacer estudios?
- Por ejemplo, si yo le voy y le digo al doctor: disculpe yo tengo miedo de tener cáncer, usted no me puede dar una orden para pedir marcadores tumorales de sangre y hacerme tomografía para saber que todo este bien?
- Cuando uno hace esto te responden: no, no tienes nada, estas bien, no hay síntomas, sin embargo supongamos alguien que tiene un tumor, se lo descubren y empiezan a solucionar todo
- Ahora si esta persona tiempo antes le pedía marcadores al doctor, se hubieran detectado las células cancerígenas y ni se hubiera permitido el crecimiento del tumor, entonces...  
por que los médicos prefieren esperar que la enfermedad desarrolle en vez de pedir análisis y demás aunque no tengamos síntomas para prevenir?
- yo en la medicina creo en dos cosas, la sangre y las tomografías!

- Pues porque parecería loco un doctor que se pusiera a mandar estudios a diestra y siniestra de forma azarosa. Es perfectamente lógico. No se puede estar adivinando o estar lidiando con cada hipocondriaco que se cruce en el camino.
  - Precisamente los síntomas y/o los signos del paciente son los que orientan a los médicos hacia las probabilidades diagnósticas y realizar los estudios necesarios para confirmar los padecimientos. En ocasiones se pueden hacer estudios sin datos anormales basándose en la historia clínica. Imaginate realizando a cualquier persona una tomografía de todo el cuerpo para buscar cáncer ( más de 100 tipos), además que no es un estudio específico. Lo mismo sucede con los exámenes de sangre y los marcadores tumorales.
  - Mi pareja tiene cáncer en su testículo derecho, y la tomografía fue lo último que le hicieron... Un mes pensando que era lumbalgia... Y el dolor se debía a la metástasis en los ganglios retroperitoneales  
¿Dará resultado si se crea conciencia en la gente y empezamos a exigir este tipo de análisis???
- SINCERAMENTE, NO ME IMPORTA SI ES COSTOSO O NO.  
O SI TENGO SÍNTOMAS O NO.  
MEJOR SI UNO NO TIENE SÍNTOMAS!!!**

# Guías para sugerir/interpretar los resultados de marcadores tumorales

- la medición de los niveles de los marcadores tumorales por sí sola no es suficiente para diagnosticar un cáncer por las siguientes razones:
  - El nivel de un marcador tumoral puede estar elevado también en personas con enfermedades no cancerosas
  - El nivel de un marcador tumoral no se eleva en todas las personas con cáncer, lo que es especialmente relevante en las etapas tempranas de la enfermedad
  - Muchos marcadores tumorales no son específicos de un tipo particular de cáncer, sino que el nivel de un marcador tumoral puede aumentar como consecuencia de más de un tipo de cáncer
- Realizar los exámenes en el mismo laboratorio
- Considere la presencia de anticuerpos heterófilos, cuando tenga resultados inconsistentes o inexplicables