

MARCADORES TUMORALES EN GASTROENTEROLOGÍA

Dr. Danny Oksenberg R.

*Departamento de Medicina, Sección Gastroenterología,
Hospital Clínico de la Universidad de Chile*

GENERALIDADES

La utilidad clínica de un marcador tumoral debe centrarse primordialmente en una o más de las siguientes áreas de aplicación clínica:

1. **Screening:** valoración del riesgo o susceptibilidad de la población que no padece la enfermedad, o bien, la detección precoz de la enfermedad cuando ella está presente, en aquellos que no han sido previamente diagnosticados.
2. **Diagnóstico:** diferenciación entre enfermedad benigna o maligna, o bien, predicción con un alto grado de certeza, de la presencia de un tumor maligno.
3. **Pronóstico:** capacidad de predecir respuesta al tratamiento, grado de resecabilidad, tasa de recaídas o tiempo de sobrevida.
4. **Seguimiento:** capacidad de detectar enfermedad residual, metástasis post tratamiento o cualquier otro signo de progresión de la enfermedad.

Los principales condicionantes del grado de **precisión** de un determinado valor de un marcador tumoral son:

Utilidad Clínica

- Screening
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Seguimiento

A. Propiedades estables: son aquellas que no sufren variación alguna cuando se estudian diferentes proporciones de pacientes enfermos y sanos. Ellas son:

- **Sensibilidad:** capacidad del test para detectar correctamente la enfermedad, cuando está presente.

- **Especificidad:** capacidad del test para identificar correctamente la ausencia de la enfermedad.

B. Propiedades inestables: son aquellas que varían ampliamente, dependiendo de la proporción de individuos enfermos dentro del grupo de pacientes sometidos a la prueba. Ellas son:

- **Valor Predictivo (+):** capacidad del test para detectar a los enfermos, de entre los que tienen la prueba positiva.

- **Valor Predictivo (-):** capacidad del test para detectar a los sanos, de entre los que tienen la prueba negativa.

- **Prevalencia:** es la proporción de enfermos en el universo predefinido que va a ser analizado. Su variación hace modificar los valores predictivos.

De este modo, al enfrentarnos con un determinado valor de un marcador tumoral, debemos considerar claramente en que paciente (o población) será aplicado, teniendo en cuenta la magnitud de sus propiedades estables e inestables. Es así como un marcador tumoral ideal debiera ser un test serológico reproducible y económico, altamente sensible y específico, capaz de ser utilizado como screening en la población expuesta al riesgo de un determinado cáncer, o bien, de aportar información diagnóstica y/o pronóstica en población seleccionada.

Grado de Precisión

Depende de:

1.- Propiedades estables

Sensibilidad: capacidad del test para detectar correctamente la enfermedad, cuando está presente.

Especificidad: capacidad del test para identificar correctamente la ausencia de la enfermedad.

2.- Propiedades inestables

Valor Predictivo (+): capacidad del test para detectar a los enfermos, de entre los que tienen la prueba positiva.

Valor Predictivo (-): capacidad del test para detectar a los sanos, de entre los que tienen la prueba negativa.

Prevalencia: es la proporción de enfermos en el universo predefinido que va a ser analizado. Su variación hace modificar los valores predictivos.

Lo anterior está lejos de ocurrir en Gastroenterología, pese a lo cual, cuando los marcadores tumorales son utilizados en el contexto clínico apropiado, teniendo en cuenta sus limitaciones y virtudes, pueden ser herramientas de gran valor, en el escenario cada vez más relevante de la medicina basada en evidencias.

Se analizarán las características más relevantes de los marcadores tumorales de mayor uso en nuestra especialidad, sin considerar los tumores neuro-endocrinos.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)

Es una glicoproteína oncofetal relacionada con la familia de los supergenes de las inmunoglobulinas, con una estructura proteica similar a estas últimas. Normalmente se encuentra en secreciones mucosas de estómago,

intestino y tracto biliar. También se encuentra en el líquido amniótico y es fuertemente expresado durante el crecimiento embrionario en el intestino fetal.

Su función tanto en los tejidos normales como tumorales es desconocida; sin embargo, se sabe que cumple algún rol como molécula de adhesión celular, lo que a nivel de las células de Kupffer puede promover el desarrollo de metástasis, a través de un mecanismo de agregación y subsecuente invasión tumoral.

Su vida media es variable, entre 2 a 3 semanas. Un hecho clínico relevante es la gran variabilidad diaria, tanto intra como interindividual, que exhibe en su concentración plasmática, por lo que se requiere una diferencia de alrededor de un 20% a 30% entre dos determinaciones sucesivas, para que dicha diferencia adquiera significado clínico.

Por otra parte, para una adecuada interpretación, debe tenerse en mente que su valor puede aumentar normalmente en la obstrucción biliar de cualquier causa y en diversos cuadros inflamatorios: pancreatitis aguda alcohólica, bronquitis crónica y enfermedad inflamatoria intestinal, así como en los fumadores. Sus valores normales son: en no fumadores < 3,5 ng/mL y en fumadores entre 5 y 6,5 ng/mL; debe considerarse el hecho que un 5% de los individuos sanos tiene entre 5 - 10 ng/mL.

El CEA es sobreexpresado en varios tumores gastrointestinales, así como en cáncer de mama, pulmón y ovario, siendo en el cáncer de colon donde se evidencia su mayor utilidad. El cáncer de colon es el tumor más frecuente en EEUU, con una alta morbilidad y mortalidad. En este sentido, el CEA es totalmente inefectivo como método de screening, incluso en los casos de alto riesgo, como colitis ulcerosa de larga evolución o familiares de primer grado de un caso índice. Esto se debe a que su sensibilidad global es baja, alrededor de un 40%, y tal como ocurre con todos los marcadores tumorales conocidos, con la excepción del antígeno prostático específico, no cumple función alguna como medio de tamizaje.

Distinto es el caso en que una vez diagnosticado un tumor de colon, el valor preoperatorio del CEA se correlaciona con el estadio del mismo, en el sentido

que los valores más altos se encuentran en los casos más avanzados, y viceversa, reflejando además el hecho que este marcador se correlaciona con la masa tumoral. Lo mismo ocurre con su valor post operatorio, ya que éste debe normalizarse dentro del primer mes después de la cirugía, por lo que su seguimiento tiene valor en el diagnóstico de la recurrencia, tanto local como a distancia, particularmente a nivel hepático.

UTILIDAD CLÍNICA EN CÁNCER COLORECTAL

Screening	no sirve
Pronóstico	
preoperatorio	útil
postoperatorio	útil
Recurrencia	útil
Determinación de "second look"	limitado
Respuesta a tratamiento	útil con algunas limitaciones

El CEA tiene también cierta utilidad en el pre y post operatorio del cáncer gástrico, relacionándose principalmente con el estadio del tumor; así tenemos que: en estadios I y II, hasta un 20% tendrá niveles elevados del CEA; en estadio III esto ocurrirá en un 30% y en estadio IV, hasta en un 60%. En aquella fracción de adenocarcinomas gástricos que son CEA (+), rigen las mismas consideraciones que para el cáncer colorectal.

Vale la pena mencionar que se encuentra en evaluación un nuevo marcador para el cáncer gástrico, el CA 72-4, que es una glicoproteína tipo mucina que viene definida por dos anticuerpos monoclonales que detectan el antígeno TAG 72 (tumor-associated-glucoprotein). Su valor normal es < 5 U/mL y el incremento en su nivel plasmático se correlaciona con el grado de invasión de la serosa por el tumor y con el compromiso de los ganglios linfáticos.

Su sensibilidad global es de 70%, pero más importante es su especificidad, que es cercana al 90%, por lo que se puede constituir en una poderosa herramienta

diagnóstica, y principalmente pronóstica, tanto como en la detección de recidiva en el cáncer gástrico, sobre todo si se utiliza junto al CEA en su evaluación.

Por último, la medición del CEA tiene utilidad en el diagnóstico diferencial de tumores quísticos del páncreas, por cuanto si su valor en el fluido del quiste es > 1.000 ng/mL, con alta probabilidad se trata de un tumor mucinoso pancreático.

Antígeno Carcinoembrionario

- Glicoproteína oncofetal → Familia de los Supergenés de las Inmunoglobulinas
- Función desconocida ¿Molécula de adhesión?
- Gran variabilidad diaria, intra e interindividual
- Vida media 2 a 4 semanas. Valor normal:
 - no fumadores < 3,5 ng/mL
 - fumadores < 6 ng/mL
- Aumenta en patología benigna:
 - obstrucción biliar - bronquitis crónica
 - cirrosis alcohólica - enf. inflamatoria intestinal
- Sensibilidad Global 50%
- Rol adicional en tumor quístico de páncreas: si > 1000 ng/mL → tumor mucinoso

Cáncer gástrico

- C E A (5 ng/mL) →	Estadios I y II	20%
	Estadio III	30%
	Estadio IV	55%

Ca 72 - 4

- Glicoproteína tipo mucina, definida por dos anticuerpos monoclonales, que detectan el antígeno T A G 72 (Tumor Associated Glucoprotein)
- Valor normal < 5 U/mL
- Se relaciona con invasión de la serosa y compromiso linfático
- Sensibilidad 70% y Especificidad 90%
- Rol adicional: valor > 500 U/mL en tumor quístico de páncreas → valor predictivo (+) ~ 100% para cistoadenocarcinoma mucinoso

CA 19 - 9

Es un anticuerpo monoclonal que fue inicialmente desarrollado a partir de una línea celular derivada de cáncer colorectal humano, y que fue subsecuentemente detectado en varios otros tumores. Su epitopo es un oligosacárido asialilado, relacionado con el antígeno del grupo sanguíneo menor de Lewis, y que se encuentra normalmente presente en las células del tracto biliar, de modo que las enfermedades de la vía biliar, agudas o crónicas, pueden producir importantes alzas de su nivel plasmático, particularmente la colangitis aguda.

Su valor normal en donantes se ha establecido hasta 37 U/mL; debe considerarse el hecho que normalmente entre un 5% y 10% de la población pierde la enzima necesaria para su glicosilación, siendo de este modo negativos constitucionales para este marcador.

La sensibilidad respecto del cáncer de páncreas es relativamente buena, entre 65% y 75%, lo que se correlaciona con un alto valor predictivo (-), cercano al 80%. Lo anterior es válido en general, para tumores mayores de dos cms, por cuanto en tumores de pequeño tamaño, el valor predictivo (-) es bastante menor.

La especificidad del CA 19-9 es cercana a un 70%, con un valor predictivo (+) levemente menor, de manera que en una población seleccionada de pacientes con síntomas sugerentes de cáncer de páncreas, este marcador identifica a los verdaderos (+) con una razonable confiabilidad. Es así como con valores > a 200 U / mL, el valor predictivo (+) aumenta a valores cercanos al 90%.

Cuando esta neoplasia presenta síntomas sugerentes para su diagnóstico, necesariamente se encuentra en una etapa tardía, por lo que este marcador tampoco sirve como screening ni para su diagnóstico precoz.

Es bastante claro el hecho que existe una buena correlación entre su nivel plasmático y el estadio del cáncer de páncreas. Es así como si su valor es > 1.000 U/mL, sólo un 5% de estos tumores serán potencialmente resecables. Igualmente, pese a que su vida media es desconocida, se sabe que luego de la resección completa del tumor, su nivel se normaliza en un mes, por lo que el seguimiento post operatorio tiene valor pronóstico. Por lo anterior, el CA 19-9 es

un buen marcador de recurrencia del cáncer de páncreas, destacando el hecho que su nivel plasmático comienza a aumentar entre 1 a 6 meses antes que la recidiva clínica.

No hay que olvidar el hecho que valores entre 100 y 150 U/mL del CA 19-9 pueden observarse en casos de pancreatitis aguda de cualquier etiología (incluyendo el debut de un cáncer de páncreas), como en otras neoplasias digestivas, incluyendo: cáncer colorectal 20%, cáncer gástrico y neoplasias de la vía biliar 30%.

Por último, actualmente hay suficiente evidencia en el sentido que el Ca 19-9 es muy útil para el diagnóstico de colangiocarcinoma, en la colangitis esclerosante primaria; si en esta entidad en particular, se aumenta el valor cut-off a 100 U/mL, la especificidad de este marcador es cercana al 90% para el colangiocarcinoma, por lo que se constituye en una muy buena herramienta de seguimiento en este subgrupo particular de pacientes.

Ca 19 - 9

- Anticuerpo monoclonal cuyo epitopo es un oligosacárido asialilado, relacionado con el complejo antigénico del grupo Lewis
- Se encuentra normalmente en las células del tracto biliar; se eleva en colestasias agudas o crónicas
- Vida media 4 semanas; Valor normal 37 U/mL
- Puede aumentar 3 a 5 veces en pancreatitis aguda de cualquier etiología
- Se eleva en menos del 50% de tumores < de 2 cm
- Sensibilidad 75%, con un valor predictivo (-) 85%
- Especificidad y valor predictivo (+) 70%
- Con valores > 120 U/mL, valor predictivo (+) ~ 100%

Ca 19 - 9

Gran utilidad en cáncer de páncreas

- Estadío de la enfermedad
- Grado de resecabilidad
- Detección de recurrencia precoz post operatoria
- Factor pronóstico independiente

Utilidad demostrada para diagnóstico de colangiocarcinoma en colangitis esclerosante primaria

Sensibilidad y Especificidad 85% (cut-off 100 U/mL)

Utilidad aparente para diferenciar pseudoquistes de tumores quísticos del páncreas

ALFA FETOPROTEINA (AFP)

Es una glicoproteína oncofetal que se eleva normalmente en el plasma y líquido amniótico a partir del segundo trimestre de embarazo, pero mucho más marcada es su elevación en el plasma fetal, disminuyendo a su valor normal alrededor del sexto mes post nacimiento.

Aparentemente, su principal función fisiológica es la regulación de la entrada de ácidos grasos, particularmente ácido araquidónico, hacia las células en proliferación, tanto fetales como adultas, a través de un sistema autocrino mediado por un receptor de membrana específico.

Su valor normal es < 5 ng/mL y su vida media de 4 días. Frecuentes elevaciones de su nivel plasmático en adultos, que oscilan entre 10 a 20 veces su valor normal, se encuentran en hepatitis aguda y crónica, como en cirrosis de cualquier etiología, particularmente asociada a los virus B y C y a hemocromatosis. La magnitud de este aumento parece relacionarse con el grado de necrosis hepatocelular, ya que frecuentemente se asocia a un incremento paralelo de las transaminasas.

Además del hepatocarcinoma, se puede elevar en tumores de células germinales y en otros tumores digestivos, como colangiocarcinoma, cáncer gástrico y de páncreas. En estos últimos, su nivel suele ser < 200 ng/mL, y en no más de un 25% de los casos.

El 50 - 70% de los hepatocarcinomas son productores de α fetoproteína y su valor se correlaciona con la masa tumoral, por lo que su seguimiento post tratamiento tiene valor pronóstico. Es así como disminuye rápidamente post resección quirúrgica y se relaciona fuertemente con la recurrencia.

Este marcador, a diferencia de los otros analizados, tiene la particularidad de poseer una alta especificidad, cercana al 85%, por lo que con un valor > 500 ng/mL, su valor predictivo (+) es cercano al 100% para hepatocarcinoma. De esta manera, se convierte en una poderosa herramienta de screening en población seleccionada, concretamente en cirróticos, principalmente asociados a los virus B y C y hemocromatosis, en los cuales se recomienda seguimiento con α fetoproteína cada 3 meses y ecografía cada 6 meses, con el fin de diagnosticar

precozmente un hepatocarcinoma de pequeño tamaño, susceptible de tratamiento quirúrgico.

ALFA FETOPROTEINA

- Glicoproteína oncofetal que se eleva normalmente en líquido amniótico, y principalmente en el plasma fetal
- Función: regular entrada de ácido araquidónico a las células en proliferación
- Valor normal < 5 ng/mL; vida media 4 días
- Valores 10 a 20x en: hepatitis aguda/crónica y cirrosis de cualquier etiología
- Se eleva en tumores de células germinales y en otros tumores digestivos: colangiocarcinoma, cáncer gástrico y cáncer de páncreas (valores < 200 ng/mL)
- 70% de hepatocarcinomas son productores de AFP
- Especificidad $\sim 85\%$; con valor > 500 ng/mL, su valor predictivo (+) es cercano al 100%
- Clara relación con masa tumoral
- Gran valor como screening en población seleccionada

CA 125

Es un determinante antigénico expresado principalmente por carcinomas epiteliales del ovario, que puede ser detectado por un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, no es totalmente específico para este tumor, ya que puede elevarse en el primer trimestre del embarazo, en la fase folicular del ciclo menstrual como en endometriosis, proceso inflamatorio pelviano, hepatitis aguda y pancreatitis aguda.

Su valor normal es < 35 U/mL y su vida media es de 4,8 días. Se considera generalmente como un buen marcador de cáncer ovárico, ya que en población seleccionada, su valor predictivo (+) es cercano al 90%. Además, tiene una buena correlación con la masa y con el estadio tumoral.

El seguimiento de su valor, luego de quimioterapia y/o tratamiento quirúrgico, tiene valor pronóstico, siendo muy útil en el diagnóstico de tumor residual o de recidiva. A este respecto, tiene la ventaja que el

aumento de su valor post tratamiento, precede en 4 a 6 meses a la recurrencia clínica.

Por último, la utilidad de su determinación en líquido ascítico es aun controversial, sin haberse determinado un valor cutoff que sea clínicamente aplicable al diagnóstico de cáncer de ovario.

CA 125

- Antígeno expresado principalmente por carcinomas epiteliales del ovario
- Se puede elevar en otros tumores: mama y colon
- Valor normal < 35 U/mL; vida media 4,8 días.
- Se eleva en 85% de casos de cáncer de ovario; en población seleccionada, valor predictivo (+) ~ 90%
- Buena correlación con la masa y estadio tumoral
- Seguimiento post tratamiento quirúrgico o quimioterapia tiene valor pronóstico
- ¿Determinación en líquido ascítico?

REFERENCIAS

- 1.- Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D. Users' Guides to the Medical Literature: how to use an article about a diagnostic test. *JAMA* 1994; 271: 389 - 91 and *JAMA* 1994; 271: 703-7.
- 2.- George SL. Statistical Considerations and Modeling of Clinical Utility of Tumor Markers. *Hematology/Oncol Clin North Am* 1994; 8: 457- 70.
- 3.- Grem J. The Prognostic Importance of Tumor Markers in Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract. *Current Opinion Oncology*. 1997; 9: 380 - 7.
- 4.- Posner MR, Mayer RJ. The Use of Serologic Tumor Markers in Gastrointestinal Malignancies. *Hematology/Oncol Clin North Am* 1994; 8: 533 - 53.
- 5.- Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of Carcinoembryonic Antigen in the Management of Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 272 - 77.
- 6.- Guadagni F, Roselli M et al. CA 72-4 Serum Marker: A New Tool in the Management of Carcinoma Patients. *Cancer Investigation*. 1995; 13: 227 - 38.
- 7.- Pérez M, Arjona F, Baza M et al. Determinación del marcador tumoral CA 72-4 en el carcinoma gástrico. *Rev. Esp. Enf. Digest*. 1993; 83: 92 - 6.
- 8.- Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J et al. Evaluation of a serologic marker, CA 19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 1989; 110: 704 - 9.
- 9.- Nichols J, Gores G, LaRusso N: Diagnostic Role of Serum Ca 19-9 for Cholangiocarcinoma in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68: 874.
- 10.- Taketa K. a- Fetoprotein: Reevaluation in Hepatology. *Hepatology*, 1990; 12: 1420 - 32.
- 11.- Bates S. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 623 - 33.
- 12.- Nakane Y, Okamura S, et al. Correlation of preoperative CEA levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994; 73: 2703 - 8.