

# Marcadores tumorales en oncología digestiva: cuáles solicitar y cuándo

JOSEFINA MORA

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Un marcador tumoral es la sustancia, generalmente macromolécula de naturaleza proteica con componente lipídico o carbohidrato, que circula por la sangre u otros líquidos biológicos, y su presencia es un reflejo del crecimiento o de la actividad de la célula neoplásica. Los marcadores tumorales, en general, debido a la falta de una elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, no sirven para la detección temprana de las neoplasias, pero sí ayudan a la confirmación de un diagnóstico ya establecido por métodos más sensibles. Además, la mayoría de ellos tiene valor pronóstico en el momento del diagnóstico, ya que su concentración se relaciona con el tamaño tumoral. El verdadero valor clínico de los marcadores tumorales reside, no obstante, en permitir controlar la eficacia de un tratamiento y en tener la capacidad de detectar las recidivas antes de su manifestación clínica; por ello tienen un valor considerable en el seguimiento de los pacientes oncológicos<sup>1-3</sup>.

## MARCADORES TUMORALES GASTROINTESTINALES

En el tracto gastrointestinal puede haber una amplia variedad de carcinomas. En términos de morbilidad, los principales carcinomas gastrointestinales son el colorrectal, gástrico, pancreático, esofágico y hepático. Cada tipo de cáncer gastrointestinal tiene sus marcadores preferentes<sup>4</sup>. A continuación se revisará el papel de los diferentes marcadores tumorales en los principales carcinomas gastrointestinales (tabla 1).

### Carcinoma colorrectal

El cáncer colorrectal es la segunda neoplasia más frecuente en España, tras el cáncer de pulmón en varones y el de mama en mujeres. El marcador más útil y ampliamente utilizado en el cáncer colorrectal es el antígeno carcinoembrionario (CEA). Este marcador se identificó en el año 1965 como una proteína altamente glucosilada implicada en la adhesión celular con un mecanismo de metabolización y eliminación principalmente hepático<sup>5</sup>.

### Cribado y diagnóstico

La determinación de CEA no puede utilizarse como prueba de cribado debido a su falta de sensibilidad en estadios iniciales (del 20% en estadios A y B de Dukes, utilizando un valor discriminante de 5 µg/l), a su especificidad (del 90%) y a la baja prevalencia de cáncer en población asintomática<sup>6</sup>. El marcador tumoral CEA no debería utilizarse como única prueba diagnóstica, sino con otros procedimientos diagnósticos, ya que, como se ha dicho, su sensibilidad es baja en estadios tempranos y, además, porque existen condiciones benignas asociadas a elevaciones inespecíficas de CEA; así, se eleva en patología hepática benigna, procesos inflamatorios intestinales, poliposis, pancreatitis, ictericia obstructiva, insuficien-

### Puntos clave

- Los marcadores tumorales tienen utilidad clínica en el seguimiento de los pacientes oncológicos, ya que permiten controlar la eficacia de un tratamiento y detectar recidivas antes de su manifestación clínica.
- El antígeno carcinoembrionario (CEA) es el mejor marcador en el cáncer colorrectal. El valor preoperatorio ofrece información pronóstica. Un incremento confirmado en las concentraciones de CEA durante el seguimiento indica recurrencia tumoral.
- La mejor combinación de marcadores en el cáncer gástrico sería la de CEA y CA 74.2, mientras que en el carcinoma esofágico debería emplearse CYFRA 21.1 para el tipo escamoso y CEA o CA 19.9 para el adenocarcinoma.
- En el cáncer de páncreas, el marcador tumoral de elección es el CA 19.9. El oncogen K-ras es el marcador molecular más adecuado por su elevada frecuencia de mutaciones en fases precoces.
- La alfafetoproteína (AFP) es el marcador tumoral utilizado en el hepatocarcinoma. Un valor elevado de AFP se correlaciona con una pobre diferenciación tumoral, mayor tamaño y peor pronóstico.

cia renal, etc., aunque raramente se presenten valores superiores a  $10 \mu\text{g/l}^5$ . Tanto la frecuencia de positividad del CEA como su concentración incrementan al aumentar la masa tumoral; así, en un estadio D de Dukes, la sensibilidad es del 85%<sup>7</sup>.

#### Pronóstico

Respecto a su valor pronóstico, múltiples estudios han demostrado que cuanto mayor es la concentración del CEA preoperatorio, más probabilidad hay de una recidiva postoperatoria y en un período más breve. La mayoría de estos estudios sugieren que el valor de CEA preoperatorio puede ofrecer una información pronóstica en pacientes con estadio B de Dukes, e identifican a un subgrupo de pacientes que podría beneficiarse de un tratamiento quimioterapéutico adyuvante<sup>8</sup>. La concentración de CEA posterior a una resección completa del tumor debe normalizarse entre 1 y 4 meses después

de la intervención. Una elevación posquirúrgica persistente indica resección incompleta o recurrencia<sup>9</sup>.

#### Seguimiento o vigilancia

Se considera que la principal aplicación clínica de la determinación de CEA está en el seguimiento postoperatorio de los pacientes con cáncer colorrectal, para detectar recurrencias antes de que se manifiesten clínicamente. Las determinaciones seriadas de CEA tienen una sensibilidad del 80% y una especificidad del 70% para la detección de recurrencias. El intervalo óptimo de las determinaciones de CEA sería cada 2 o 3 meses durante, como mínimo, los 2 primeros años del diagnóstico<sup>2,10</sup>. Debido a que se producen falsas elevaciones por causas benignas (patología hepática, tabaquismo, etc.), se considera que el criterio de incremento de CEA (25-30% respecto al valor anterior) es un indicador más exacto de recurrencia

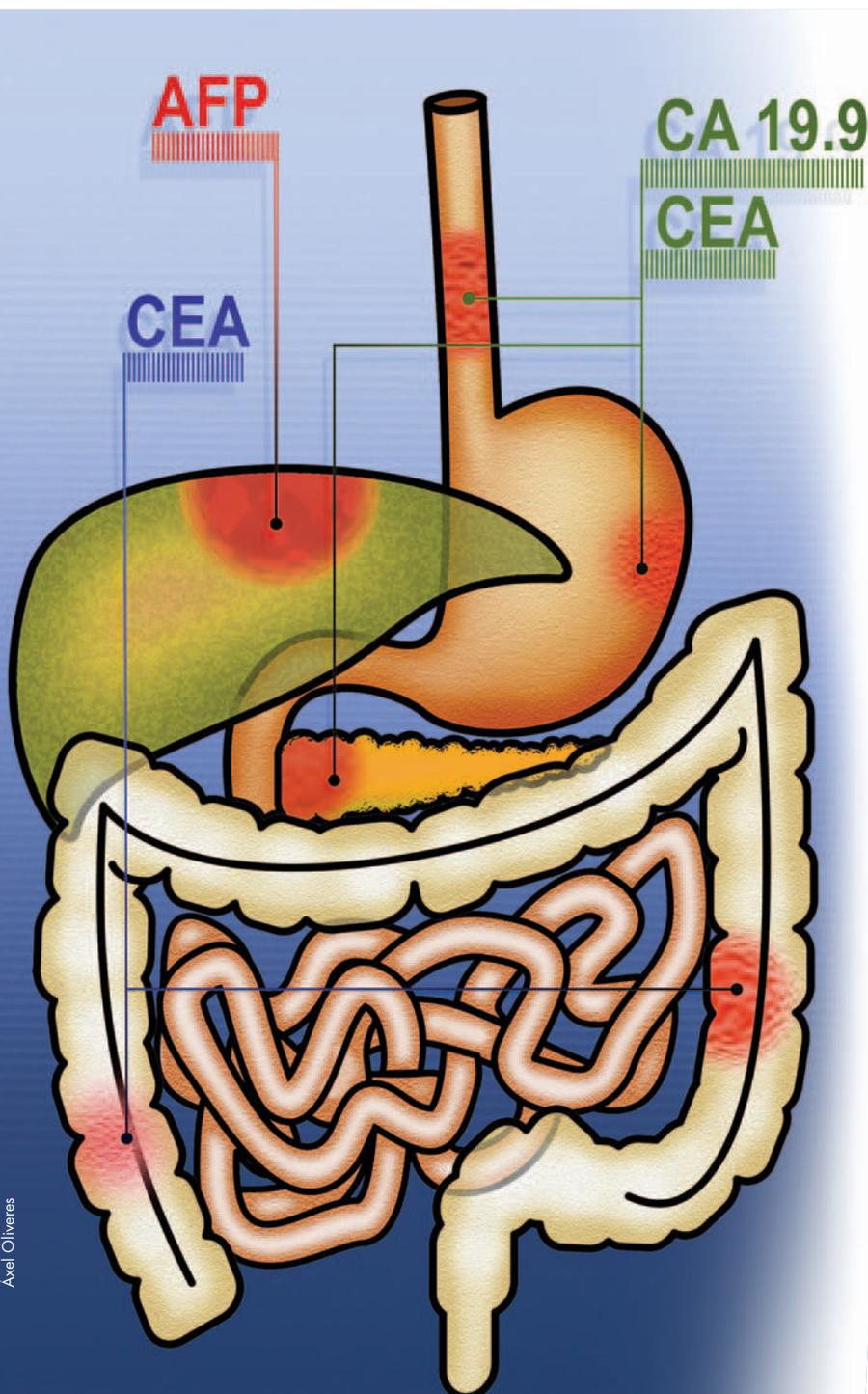
que el criterio de sobrepasar el valor discriminante ( $5 \mu\text{g/l}$ )<sup>5,9</sup>. En un 90% de pacientes con incrementos de CEA se confirma quirúrgicamente la presencia de enfermedad recurrente; valores muy elevados de CEA se asocian más frecuentemente a metástasis que a recurrencia local. La determinación de CEA también se utiliza para controlar la respuesta al tratamiento quimioterapéutico en pacientes con enfermedad avanzada<sup>11</sup>.

Otros marcadores tumorales estudiados en el cáncer colorrectal han sido los antígenos carbohidratos CA 19.9, CA 242, CA 72.4 (TAG-72) y CA 50; los antígenos polipeptídicos tisular (TPA) y tisular específico (TPS), así como el inhibidor tisular de metaloproteína 1 (TIMP-1)<sup>9</sup>. Los resultados obtenidos en los diferentes estudios concluyen que todos estos marcadores pueden complementar al CEA en el momento del diagnóstico y ofrecer información pronóstica, pero no se recomienda su uso en el seguimiento, ya que ninguno de ellos ha demostrado ser más sensible que el CEA en la detección de recurrencias<sup>12,13</sup>.

#### Carcinoma gástrico

El cáncer gástrico continúa siendo uno de los cánceres más frecuentes en el mundo, a pesar de que en las últimas décadas ha disminuido su incidencia en los países occidentales.

Los marcadores tumorales más utilizados en cáncer gástrico son el CEA, CA 19.9 y CA 72.4. De estos tres marcadores, el CA 72.4 parece ser el más sensible y específico<sup>14</sup>. El CEA y CA 19.9 se comportan de manera similar. Ninguno de ellos demuestra tener utilidad en el cribado ni en el diagnóstico precoz. El CA 72.4 es superior en cuanto a factor pronóstico. Algunos autores sugieren la utili-



zación conjunta de dos marcadores con la finalidad de incrementar la sensibilidad diagnóstica. Una buena combinación sería la determinación conjunta de CEA y CA 72.4<sup>13,15</sup>.

### Carcinoma pancreático

La incidencia de cáncer de páncreas exocrino en España ha ido aumentando durante las últimas décadas. Su diagnóstico dificultoso y tardío hace que sólo en el 5-22% de los casos se consiga reseca el tumor y que la supervivencia a 5 años sea inferior al 3,5%. En los últimos años se han evaluado nuevos marcadores tumorales y moleculares con el fin de mejorar el diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas.

El marcador tumoral más utilizado en el cáncer de páncreas es el CA 19.9, un antígeno carbohidrato relacionado con el antígeno de grupo sanguíneo de Lewis. Así, es posible hallar concentraciones séricas elevadas de CA 19.9 en hasta un 81% de pacientes con cáncer de páncreas con una especificidad del 90%. Sin embargo, se han descrito resultados falsos positivos en patología benigna pancreática, en especial en la pancreatitis crónica, hepatopatías y colangitis. Debido a que el CA 19.9 está en concentraciones muy altas en la bilis, cualquier patología asociada a obstrucción biliar cursará con valores elevados de CA 19.9 (el 30% de pacientes con ictericia obstructiva presenta concentraciones superiores a 37 U/ml, que se normalizan cuando se resuelve la obstrucción)<sup>16</sup>.

En un estudio de nuestro grupo en el que se emplearon curvas ROC<sup>17</sup>, se estableció el valor discriminante del CA 19.9 con una especificidad del 90% en dos situaciones clínicas diferenciadas: en presencia de una masa pancreática (pacientes con alta sospecha clínica de cáncer de páncreas) y en ausencia de masa pancreática (diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas). El valor discriminante de CA 19.9 obtenido en presencia de una masa fue de 250 U/ml, con una sensibilidad diagnóstica del 60%, y el valor obtenido en ausencia de masa fue de 100 U/ml, con una sensibilidad diagnóstica del 72%.

La concentración sérica de CA 19.9 se correlaciona con el tamaño tumoral y, por tanto, pueden proporcionar información pronóstica. La elevación del CA 19.9 durante el seguimiento indica recurrencia o progresión<sup>4,13</sup>.

Otros marcadores evaluados en el cáncer de páncreas, como DU-PAN2, CA 195, CA 242 o CA 50, no presentan venta-

jas sobre el CA 19.9 y podrían ser útiles en el subgrupo de pacientes con genotipo Lewis negativo (5-10% de población general) que no sintetizan el CA 19.9<sup>13,15,18</sup>.

Dentro de los marcadores moleculares estudiados en el cáncer de páncreas, el oncogen *K-ras* es el que ofrece mejores resultados debido a la alta frecuencia de mutaciones descritas en el codón 12 (65-100%, dependiendo de la sensibilidad del método y el área geográfica evaluada) y a que es un episodio precoz en la carcinogénesis pancreática<sup>19</sup>. En un estudio prospectivo<sup>20</sup>, nuestro grupo evaluó la contribución de la determinación de mutaciones *K-ras* y la medida de CA 19.9 en el diagnóstico citológico en pacientes con sospecha de cáncer de páncreas. En presencia de una masa pancreática, al añadir la determinación de *K-ras* a la muestra de punción aspiración con aguja fina, la sensibilidad de la citología aumentaba del 75 hasta el 88%; si además añadíamos la determinación en suero del CA 19.9 (con un valor discriminante 250 U/ml) la sensibilidad global alcanzaba el 95%, y la especificidad se mantenía en el 90%. Cuando no había masa pancreática, la sensibilidad de la citología en muestra de jugo pancreático aumentaba del 20 al 53% si añadíamos la determinación de *K-ras*; su combinación con el análisis de la concentración de CA 19.9 en suero (con un valor discriminante 100 U/ml) proporcionaba una sensibilidad global del 87% y una especificidad del 80%. Así pues, en ambos contextos clínicos, la determinación de *K-ras* incrementaba la sensibilidad de la citología y, además, aumentaba el rendimiento diagnóstico en las muestras en las que la citología no era concluyente porque la muestra era insuficiente o únicamente había células sospechosas<sup>20</sup>.

### Carcinoma esofágico

La incidencia de cáncer de esófago es extremadamente variable, dependiendo del área geográfica (entre 50-100 por 100.000 habitantes en Asia y 2-3 por 100.000 en Europa). El tipo histológico mayoritario es el escamoso (> 90%), mientras que menos del 10% son adenocarcinomas. Los marcadores tumorales más utilizados en el tipo escamoso son el carcinoma de células escamosas (SCC) y los marcadores que miden fragmentos de citoqueratinas, como el TPA (citoqueratinas 8, 18 y 19), el TPS (citoqueratina 18) y el CYFRA 21.1 (citoqueratina 19). De todos ellos, el más utilizado es el CYFRA 21,1, mientras que el CEA o el CA 19.9 serían los de elec-

**Tabla 1.** Principales marcadores tumorales gastrointestinales

Tipo de tumor	Marcador tumoral sérico	
Carcinoma colorrectal	Cribado y diagnóstico precoz	CEA no recomendado
	Confirmación diagnóstica. Pronóstico. Seguimiento	CEA
Carcinoma gástrico	Confirmación diagnóstica. Pronóstico. Seguimiento	CA 72.4 o la combinación de CA 72.4 y CEA
Carcinoma pancreático	Confirmación diagnóstica. Pronóstico. Seguimiento	CA 19.9
Carcinoma esofágico	Confirmación diagnóstica. Pronóstico. Seguimiento	CYFRA 21.1 (escamoso) CEA o CA 19.9 (adenocarcinoma)
Hepatocarcinoma	Confirmación diagnóstica. Pronóstico. Seguimiento	AFP

CEA: antígeno carcinoembrionario; AFP: alfafetoproteína.

ción en el adenocarcinoma esofágico. No obstante, su sensibilidad es baja en el momento del diagnóstico, lo que limita su utilidad en estos pacientes<sup>4,13,21,22</sup>.

## Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma es una neoplasia muy frecuente en zonas de Asia y África, áreas en las que se justifica su cribado poblacional. El marcador de elección en el hepatocarcinoma es la alfafetoproteína (AFP). En los países occidentales se recomienda el cribado en los individuos en situación de riesgo (positivos para hepatitis B y los que presenten una hepatopatía crónica) y se realiza mediante la determinación de AFP cada 3-6 meses. En los individuos portadores de una hepatopatía crónica también debería efectuarse una ecografía abdominal periódica<sup>4,23</sup>.

Respecto al valor de la AFP en el diagnóstico de hepatocarcinoma, hay que tener en cuenta que en tumores de pequeño tamaño (< 2 cm) la ecografía es más sensible que la AFP. La concentración de AFP se relaciona con el tamaño y la diferenciación tumoral, y posee valor pronóstico<sup>24</sup>. Un valor positivo puede confirmar un diagnóstico de sospecha por imagen, mientras que un valor negativo no descarta un hepatocarcinoma de pequeño tamaño. Uno de los problemas en el diagnóstico diferencial del hepatocarcinoma y la hepatitis o cirrosis es que la AFP puede estar elevada (concentraciones superiores al valor discriminante de 9 U/ml) en estas condiciones benignas. Para descartar estos falsos positivos se dispone de diferentes aproximaciones, como separar las isoformas de AFP específicas de patología tumoral o benigna mediante lectinas, que se unen a diferentes residuos glucosilados, o valorar incrementos significativos en las concentraciones de AFP (en patología benigna la concentración de AFP se mantiene estable o disminuye)<sup>25</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

- Schwartz MK. Current status of tumour markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1995;221:5-14.
- Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem.* 2002;48:1151-9.
- Duffy MJ. Evidence for clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem.* 2004;41:370-7.
- Klapdor R, Aronsson C, Duffy MJ, Hansson L, Khalifa R, Lamerz R, et al. Tumour markers in gastrointestinal cancers. European Group on Tumour Markers (EGTM) recommendations. *Anticancer Res.* 1999;19:2811-5.
- Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a useful marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem.* 2001;47:624-30.
- Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Int Med.* 1986;104:66-73.
- Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumor stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1998;78:1346-9.
- Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg.* 1997;185:55-9.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer.* 2003;39:718-27.\*\*
- Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19:1865-78.
- ASCO Expert Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: report of the American Society of Clinical Oncology Expert Panel. *J Clin Oncol.* 1996;14:2843-77.
- Von Kleist S, Hesse Y, Kananech H. Comparative evaluation of four tumor markers, CA 242, CA 19-9, TPA and CEA in carcinomas of the colon. *Anticancer Res.* 1996;16:2325-31.
- Seregini E, Ferrari L, Martinetti A, Bombardieri E. Diagnostic and prognostic tumor markers in the gastrointestinal tract. *Semin Surg Oncol.* 2001;20:147-66.
- Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Perri P, Casale V, et al. CA 72-4 measurement of tumor-associated glycoprotein 72 (TAG-72) as a serum marker in the management of gastric carcinoma. *Cancer Res.* 1992;52:1222-7.
- Marelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg.* 2001;181:16-9.
- Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1941-6.
- Clavé P, Boadas J, González-Carro P, Mora J, Pérez C, Martínez A, et al. Precisión diagnóstica de los métodos de imagen y de los marcadores tumorales séricos en el cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol.* 1999;22:335-41.
- Haglund C, Lundin J, Kuusela P, Roberts PJ. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA. *Br J Cancer.* 1994;70:487-92.
- Mora J, Puig P, Boadas J, Urgell E, Montserrat E, Lerma E, et al. K-ras gene mutations in the diagnosis of fine-needle aspirates of pancreatic masses: prospective study using two techniques with different detection limits. *Clin Chem.* 1998;44:2243-8.
- Urgell E, Puig P, Boadas J, Capellá G, Queraltó JM, Boluda R, et al. Prospective evaluation of the contribution of K-ras mutational analysis and CA 19.9 measurement to cytological diagnosis in patients with clinical suspicion of pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36:2069-75.
- Yamamoto K, Oka M, Hayashi H, Tangoku A, Gondo T, Suzuki T. CYFRA 21.1 is a useful marker for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1997;79:1647-55.
- Kosugi S, Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Ohashi M, Hatakeyama K. Clinical significance of serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, and squamous cell carcinoma antigen levels in esophageal cancer patients. *World J Surg.* 2004;28:680-5.
- Daniele B, Bencivenga A, Menga AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S108-12.
- Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer.* 2004;112:44-50.
- Marrero JA, Lok AS. Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S113-9.