

## Marcadores tumorales: Multifacéticos y controversiales

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena  
Director de *Carcinos*

En la actualidad, para el manejo óptimo de pacientes con cánceres específicos, el uso de marcadores tumorales (MT) es mandatorio.<sup>1</sup> Sin embargo, pese a su cada vez más necesario uso, surgen en el tiempo evidencias que contribuyen a diferenciarlos cada vez más, dadas las diversas funciones para las que se aprovecha la información que cada cual nos puede brindar.

Los MT han sido motivo de numerosas definiciones pero quizás la propuesta por el *National Cancer Institute* establece sus características más cerca a la realidad. Sustancias producidas por las células tumorales, o por otras células corporales, en respuesta al cáncer o a ciertas condiciones benignas; que pueden ser halladas en varios fluidos corporales o especímenes de tejidos. Diferentes MT pueden ser encontrados en diferentes tipos de cáncer y los niveles de un mismo MT pueden estar alterados en más de un tipo de cáncer; y por último los niveles de los MT no están alterados en todas las personas con cáncer, especialmente en las etapas iniciales. Todas estas posibilidades, contradictorias algunas, no pueden ser explicadas en su totalidad por la ciencia, de allí que tendrán que ser correlacionados con otros criterios (biopsias, imágenes y datos clínicos) para que su utilidad sea realmente relevante.

La aparición de un MT y su concentración están relacionadas a la génesis y crecimiento de los tumores malignos. Se dice que un MT ideal debe ser altamente sensible, específico y confiable con alto valor pronóstico y correlacionado con el estadio del tumor. Sin embargo ninguno de los marcadores estudiados hasta la fecha cumple con todos estos criterios, pero a pesar de estas limitaciones muchos sí han demostrado excelente relevancia clínica en diferentes tipos de cáncer.<sup>2</sup>

La ayuda que brindan se puede dar en la prevención primaria y secundaria del cáncer, detección de la progresión y de la recurrencia de enfermedad, monitoreo de respuesta a las terapias, y hasta tienen valor pronóstico indicando sensibilidad a ciertas drogas y son útiles como índice de supervivencia en algunos otros casos.<sup>3</sup>

Los marcadores clínicamente útiles incluyen el CEA,

CA 125 y el PSA. Aún cuando éste último es ampliamente utilizado, el impacto en la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata permanece aún por demostrar.<sup>4</sup>

Gran controversia se ha desatado últimamente en torno a su utilidad y mucho de esto nos explica el Dr. Carlos Vallejos en su artículo "El antígeno prostático específico (PSA): biología y su discutida utilidad en el despistaje del cáncer de próstata", que publica en nuestra presente edición. Pero al final de todo yo me quedo con la reflexión que nos hace David L Graham cuando dice que aun cuando tengamos ya bien definida la no utilidad del tamizaje con el PSA, tendrán que pasar una década o quizás más, antes de que sea uniformemente aceptada y es que el PSA está profundamente gravado en la vida de muchos hombres.<sup>5</sup> Nos dice también que si existe alguna posibilidad de poner fin a esta controversia, ésta estaría en los avances en análisis genómicos. "Muchos hombres - particularmente en occidente - se sientan en restaurantes, cafeterías o en los Mc Donald's a discutir sus PSAs tan a menudo como lo hacen con sus puntajes logrados en el golf"

La medición de los MT es actualmente una de las áreas de más rápido desarrollo en medicina. Pero lo que me parece aún más fascinante es la forma cómo cada uno de ellos es seleccionado y etiquetado como tal. El inicio infaltable está en la investigación básica que muestra que existe un potencial MT, luego mediante la Investigación traslacional y la medicina basada en evidencia se demuestra el valor agregado que aporta a la asistencia en salud, continuará luego con su incorporación a las Guías de Práctica Clínica, sigue su aplicación en el manejo de los pacientes, y finalmente se observaran si hay cambios en los resultados del tratamiento. Estos últimos datos se utilizarán nuevamente en la investigación básica, traslacional y medicina basada en evidencia.<sup>6</sup>

Posteriormente son las Organizaciones que elaboran Guías de Práctica Clínica como la *American Society of Clinical Oncology*, *National Comprehensive Cancer Network*, *National Academy of Clinical Biochemistry*, *College of American Pathologists*, las encargadas de revisar la literatura y proveer los

estándares para su aplicación.<sup>7</sup>

Mediante esfuerzos coordinados los centros de bases de datos de la AJCC, UICC y el SEER del National Cancer Institute conforman el equipo especial para el estudio de factores pronósticos (Prognostic Factors Task Force) para finalmente incorporarlos a los sistemas de estadiaje de los diferentes tipos de cáncer.

Así, una nueva “clase” de MT- los No Anatómicos- han sido agregados por el AJCC en sus ediciones 6° y 7° de su Manual de Estadificación. Se refiere a aquéllos componentes de las vías de señalización de los tumores y que se caracterizan por tener significancia pronóstica y por ser potenciales blancos terapéuticos (marcadores predictivos)<sup>8</sup>.

A algunos de estos nuevos MT es posible identificarlos también como biomarcadores, teniendo su mejor ejemplo en el HER 2 para cáncer de mama cuya identificación puede hacerse de varias formas como Inmunohistoquímica (IHC), hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), hibridación *in situ* cromogénica (CISH), hibridación *in situ* con plata (SISH), o la cuantificación de la Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (Q RT-PCR).

Otro grupo plenamente identificado lo constituyen aquéllos que derivan de la proliferación tumoral y que pueden ser utilizados de diferente forma según el tipo de cáncer. Así, en el linfoma non Hodgkin tipo Burkitt sirven para el diagnóstico. La medición de la proliferación se hace en base a un simple recuento de las mitosis como el SBR (grado histopatológico) en cáncer de mama; el índice de mitosis-cariorexis en neuroblastoma que reconoce la dificultad para diferenciar entre células mitóticas y apoptóticas; la inmunohistoquímica que son proteínas especiales que se expresan durante el ciclo celular-usualmente con la síntesis de DNA-como por ejemplo el PCNA, Mib1, Ki-67; la citometría de flujo o análisis por imágenes anteriormente utilizada en cáncer de mama y que correlaciona la cantidad de DNA por célula con la fase del ciclo celular.

Finalmente tenemos otro grupo de MT conocidos también como perfiles de expresión genómica o “huella genética” – término que personalmente me resulta más explicativo - me refiero específicamente a Mamaprint (70 genes) y Oncotype Dx (21 genes) comúnmente utilizados en cáncer de mama, son

utilizando especímenes de tumores correlacionados con datos de registros tumorales, se obtienen mediante expresión genética de microarrays de DNA y el uso de RT-PCR, permitiendo identificar 4 subtipos de cáncer de mama (basal-like, luminal A, luminal B, Her2-like) manteniendo una buena correlación con las variables patológicas; y también nos permite identificar índices de baja o alta probabilidad de recurrencia sin terapia adyuvante.<sup>9,10</sup>

En cáncer colorectal los biomarcadores más utilizados son KRAS y BRAF y en un futuro muy cercano el PIK3CA y PTEN nos permitirá identificar los casos cuádruple negativos, en tanto que otras neoplasias malignas en las que se han identificado biomarcadores son KIT (CD 117) en los GIST y JAK2 en neoplasias mieloproliferativas.

Así, con esta diversidad de MT de nueva cuña, tan multifacéticos como sorprendentes, el futuro de la terapia del cáncer será mucho más dirigida pero de vez en cuando nos planteará alguna nueva controversia.

#### Referencias:

1. Gálvez Ibáñez: Marcadores tumorales. Utilización por el médico de familia. FMC 2000; 7(S5): 21-6.
2. McShane, L.M., D.G. Altman, W. Sauerbrei, S.E. Taube, M. Gion, G.M. Clark for the Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics: REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). Eur J Cancer 2005;41:1690-96.
3. Michael J. Duffy et al J T Michael J. Duffy: Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. Eur J Int Med 2007; 18:175-84.
4. Shaiquel Jila, Andrzej Prystupa, Przemyslaw Krakowski, Wojciech Załuska, Jerzy Mosiewicz: A clinical guide to tumour markers categorized under cancer types –A review. J Trace Elem Med Biol 2010;24:14-9.
5. David L. Graham, MD: PSA: It's Here, Get Used To It. ASCO Connection. 13 Jan 2012.
6. Joe Pulliam, MD: Tumor Biomarkers. Kentucky Cancer Registry Fall Conference. Feb, 25 2011
7. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5287-312.
8. Shawver LK, Slamon DJ, Ullrich A. Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Cancer Cell 2002;1:117-23.
9. Hardisson D. Cáncer de mama y perfiles de expresión génica: hacia una terapia personalizada del cáncer. X Congreso Virtual hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2009.
10. Simon R, Radmacher MD, Dobbin K, McShane LM. Pitfalls in the use of DNA microarray data for diagnostic and prognostic classification. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 14-8.