

# XXX Congreso Nacional de la Sociedad española de Medicina Interna

## Eficiencia diagnóstica de los marcadores tumorales en la sospecha clínica de neoplasia oculta

V. Alberola

Servicio de Oncología

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Noviembre 2009

# **MARCADORES TUMORALES SERICOS**

**“Sustancias producidas o inducidas por la presencia de un tumor y detectadas en el suero”.**

A tener en cuenta que:

- La naturaleza de estas sustancias es muy variable: enzimas, hormonas, antígenos de función desconocida, oncoproteínas etc.
- No son específicos de las células tumorales, aunque estas las producen en mayor cantidad que las células sanas

# MARCADORES TUMORALES

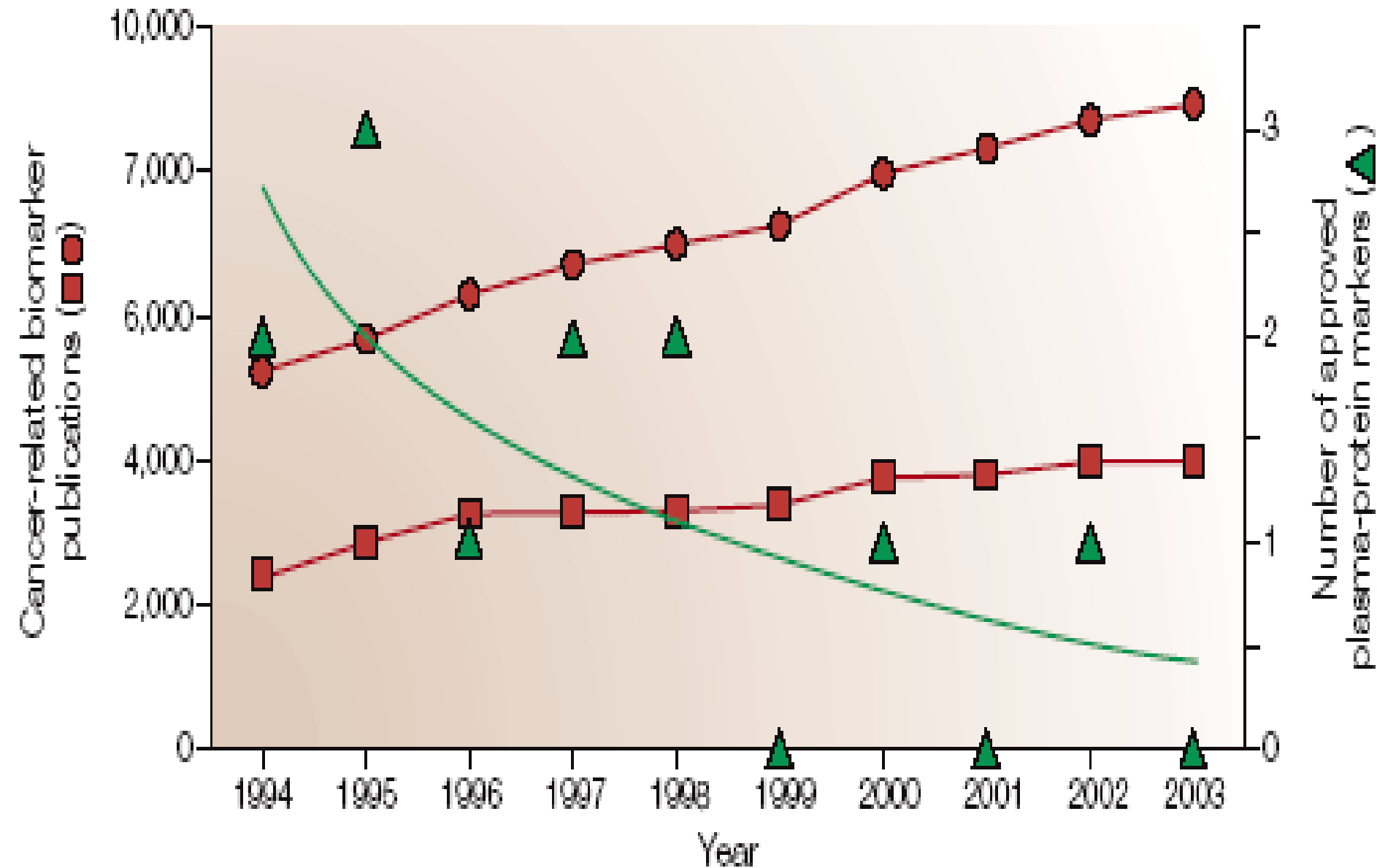
## Trascendencia

### **Paradoja de los marcadores:**

- Gran investigación en esta área
- Oferta creciente de “reactivos específicos” para la detección de biomarcadores
- Beneficio escaso en el diagnóstico clínico

### **Expectativas:**

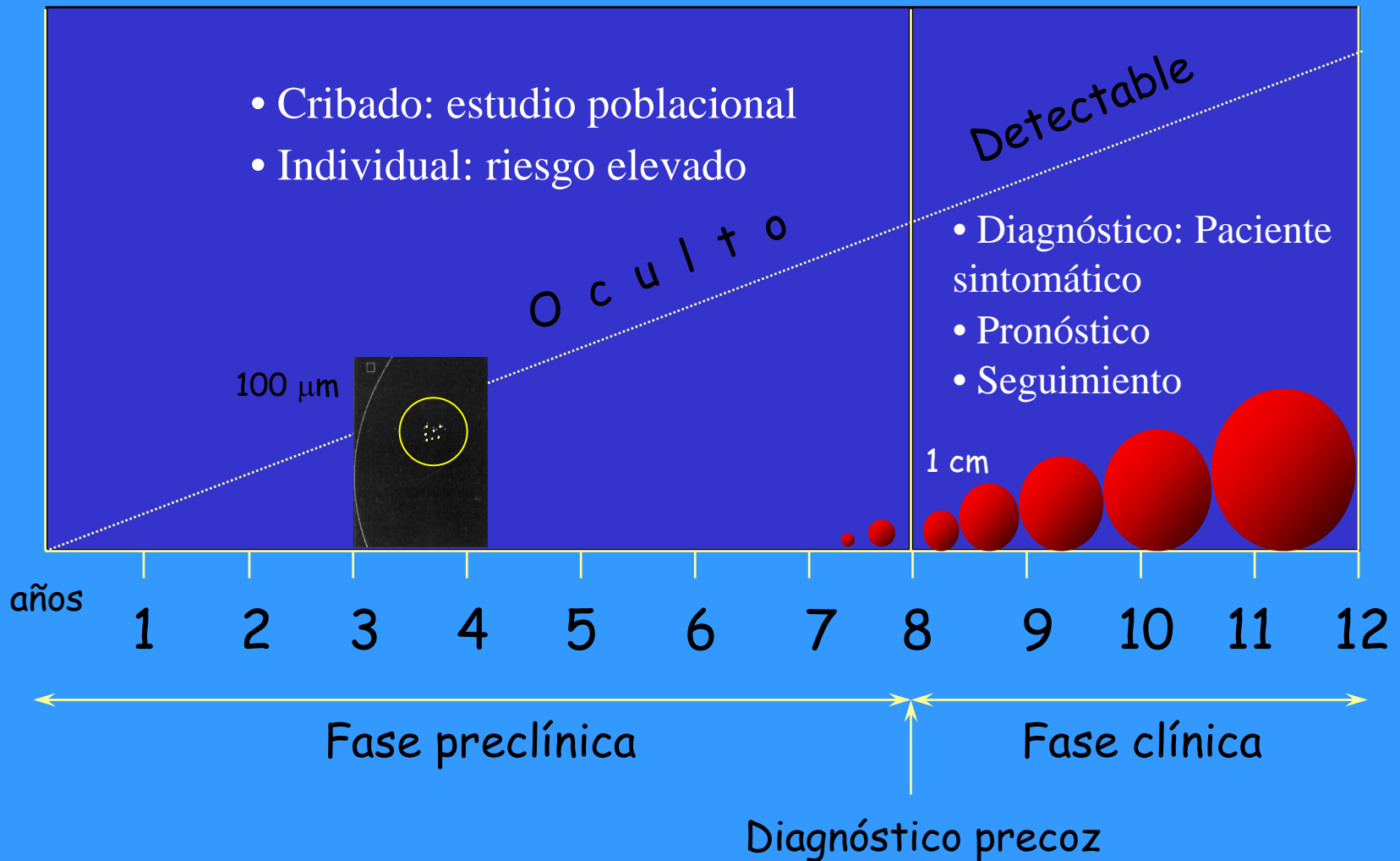
- Marcadores biológicos en el diagnóstico precoz
- Marcadores predictivos de respuesta



# Utilización en clínica de los marcadores tumorales

- Diagnóstico del cáncer
  - En ausencia de síntomas: Estudio poblacional  
A título individual
  - **En paciente sintomático: diagnóstico temprano**
- Pronóstico
- Predicción de respuesta
- Monitorización en la evolución
  - Durante el tratamiento
  - **Post-tratamiento (Seguimiento)**

# Historia Natural del Cáncer: Marcadores tumorales



Tiempo de duplicación aproximada: 60-100 días

# Marcadores tumorales séricos de uso más frecuente

Marcador	Tumor relevante
$\beta$ -Fetoproteína	Testículo/Tumores germinales/hepatocarcinoma
Gonadotrofina coriónica	Testículo/Germinales/E. trofoblástica
Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides
Tiroglobulina	C. de tiroides (folicular,papilar)
Para-proteínas ("M")	Mieloma/T. Linfoproliferativos
PSA	Carcinoma de próstata
CA 125	Carcinoma de ovario
CA 15-3	Carcinoma de mama
CEA	Carcinoma colo-rectal
CA 19-9	Cáncer de páncreas

# Marcadores tumorales en el diagnóstico.

## Consideraciones para su correcta utilización

- La sensibilidad y especificidad de los marcadores es en general baja y se relaciona con el estadio tumoral
- No son eficientes en la enfermedad asintomática (cribado)
  - Excepción: PSA, CA 125?
- En la enfermedad sintomática pueden ayudar al diagnóstico
- La determinación de más de un marcador es dudoso que aporte beneficio al diagnóstico.
  - Excepción: C. embrionarios
- Las elevaciones, sobretodo si son menores, deben confirmarse en sucesivas determinaciones
- No deberían de utilizarse fuera de las indicaciones de las Directrices de uso reconocidas



# Recomendaciones de cribado en el cáncer de próstata y ovario

Grupo

Recomendación

---

## Próstata: PSA

NACB

Decisión pendiente de estudio europeo (2010)

NCCN

Indicación aceptada

## Ovario: CA 125

U.S. Preventive  
Services Task Force

No recomendado. Riesgo superior a beneficios  
potenciales

ASCO

No recomendado de rutina

Discutible en mujer con historia familiar

American College of  
Obstetricians and  
Gynecologists

No recomendado

NCCN

Recomendado en mujeres de alto riesgo (cáncer  
hereditario)

---

# CA 125 en cáncer de ovario: Valor predictivo

Especificidad limitada: Niveles elevados en:

## Enf. no tumoral

- Endometriosis
  - Enfermedad inflamatoria pélvica
  - Hepatitis
  - Embarazo
  - Menstruación
  - Peritonitis
  - Cirugía abdominal
- 

## Otros tumores

- C. Páncreas
- C. de Mama
- C. de Colon
- C. de Pulmón
- C. de Endometrio

# CA 19-9 en cáncer de páncreas: Valor predictivo

## Niveles elevados en:

### Enf. no tumoral

- Pancreatitis
- Colestasis
- Colangitis
- Ictericia
- Diabetes

### Otros tumores

- Cáncer de tiroides
  - Cáncer de colon
  - Hepatocarcinoma
  - Carcinoma gástrico
-

# CA 15-3 en cáncer de mama: Valor predictivo

## Niveles elevados en:

### Enf. no tumoral

- Hepatitis/cirrosis
  - Insuficiencia renal
  - Colitis
  - Endometriosis
  - Embarazo/lactancia
- 

### Otros tumores

- Carcinoma de ovario
- Cáncer de pulmón
- Cáncer de próstata

# CEA en cáncer de colon: Valor predictivo

## Niveles elevados en:

### Enf. no tumoral

- Fumadores
- Hepatopatías crónicas
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Insuficiencia renal

### Otros tumores

- Cáncer de mama
  - Cáncer de pulmón
  - C. esófago/gástrico
  - C. de páncreas
-

# PSA en cáncer de próstata Valor predictivo

Niveles elevados en:

Enf. no tumoral

---

- Prostatitis
  - Adenoma de próstata
  - Infección urinaria
- 

Otros tumores

---

- No conocido

# Marcadores tumorales en el diagnóstico: Indicaciones

Marcador	Tumor	Diagnóstico	Pronóstico
Calcitonina	C. medular tiroides	Sí	Sí
Tiroglobulina	C. folicular tiroides	No	No
CA 125	C. de ovario	Sí*	Sí
CA 15.3	C. de mama	No	No
CA 19-9	C. de páncreas	Sí**	Sí
CEA	C. de colon	No	Sí
PSA	C. de próstata	Sí	Sí
Proteínas M	T. Linfoproliferativos	Si	No

\*Diagnóstico diferencial de masas pélvicas

\*\* Ictericia, dolor, pérdida de peso

# Marcadores tumorales en el diagnóstico

Marcador	Indicación	Evidencia
AFP	Diagnóstico	II
	Pronóstico	I
	Seguimiento	II
hCG	Diagnóstico	II
	Pronóstico	I
	Seguimiento	II
LDH	Pronóstico	I
ENS	?	IV
PLAP	?	IV



# Indicación inadecuada de marcadores

## Una realidad:

- Constatada en distintos estudios retrospectivos que auditan la práctica de uso en distintos hospitales de referencia o Comunidades

## Una preocupación:

- Añaden al paciente síntomas de ansiedad y distress
- Conducen a investigaciones innecesarias algunas no exentas de riesgos (endoscopias, biopsias..)
- Conllevan un importante coste económico

# Uso inadecuado de marcadores

“ An audit of tumour marker utilization in Greece”

- Estudio retrospectivo. 10 meses
- Media de indicación por paciente: 5,6.
- 9782 determinaciones consideradas fuera de indicación.
- Para algunos marcadores (CA 125, AFP, CA 19.-9, Cyfra 21 y NSE), la indicación correcta no alcanzaba el 10%
- Coste mensual de laboratorio: 23.974 €

# Uso inadecuado de marcadores: Síntomas inespecíficos

Paciente mujer de 56 años, no fumadora, con antecedentes de:

- Histerectomía a los 41 años (Probable mioma?)
- Hipotiroidismo en tratamiento
- Síndrome de ansiedad y trastorno adaptativo
- Hernia hiatal

En consulta por síntomas inespecíficos (ansiedad, anhedonia, astenia, dispepsia) y distintos especialistas se incluye en una de las peticiones analíticas un estudio de marcadores con resulta

**-AFP.....0,7 ng/ml**

**-CA 15.3....73,7 U/mL**

**-CA 19.9...5,5 U/mL**

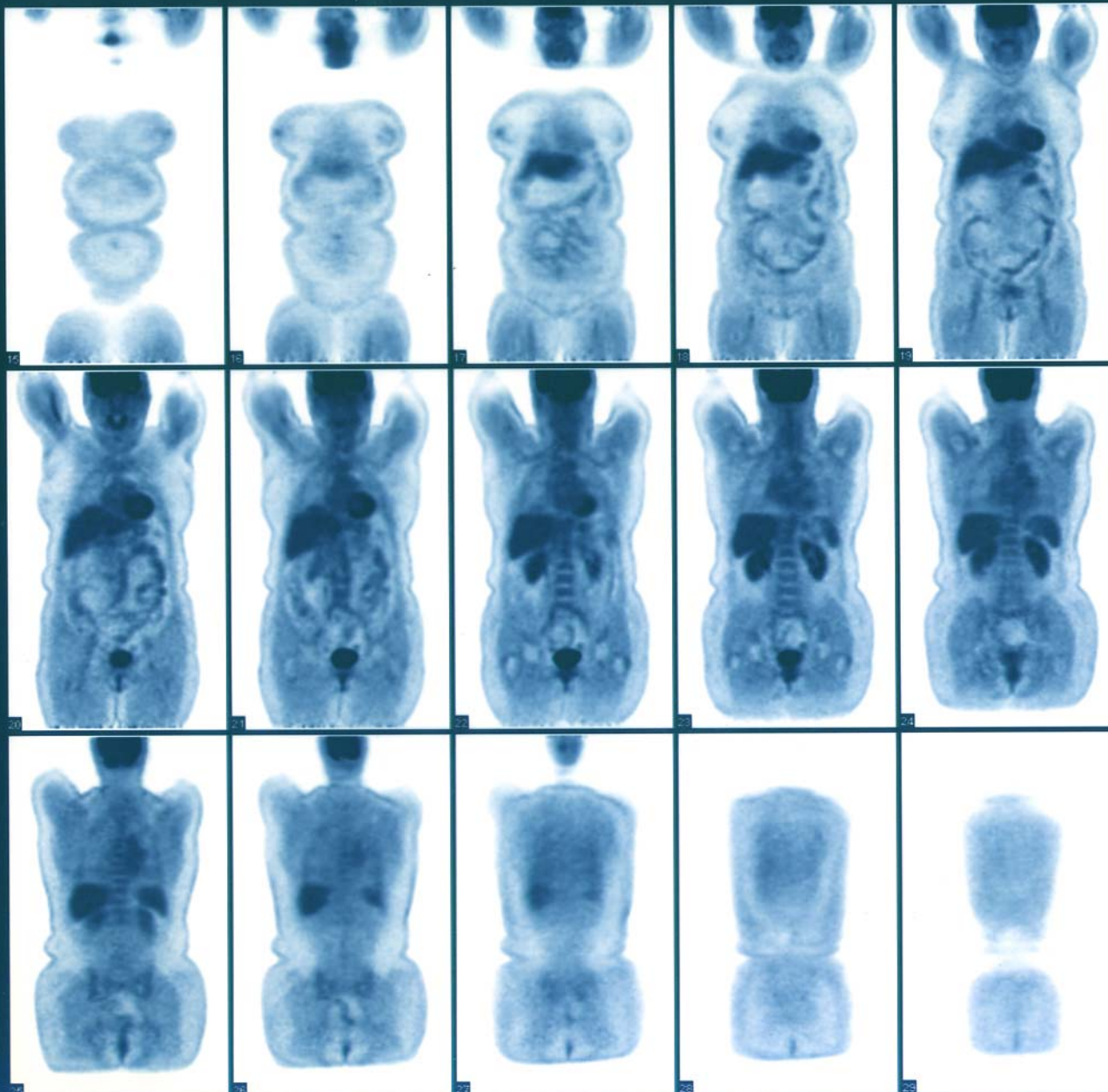
**-CEA.....4,2 ng/mL**

**-B2-microglobulina...1,9 mg/L**

## Consecuencias

# Uso inadecuado de marcadores: Síntomas inespecíficos

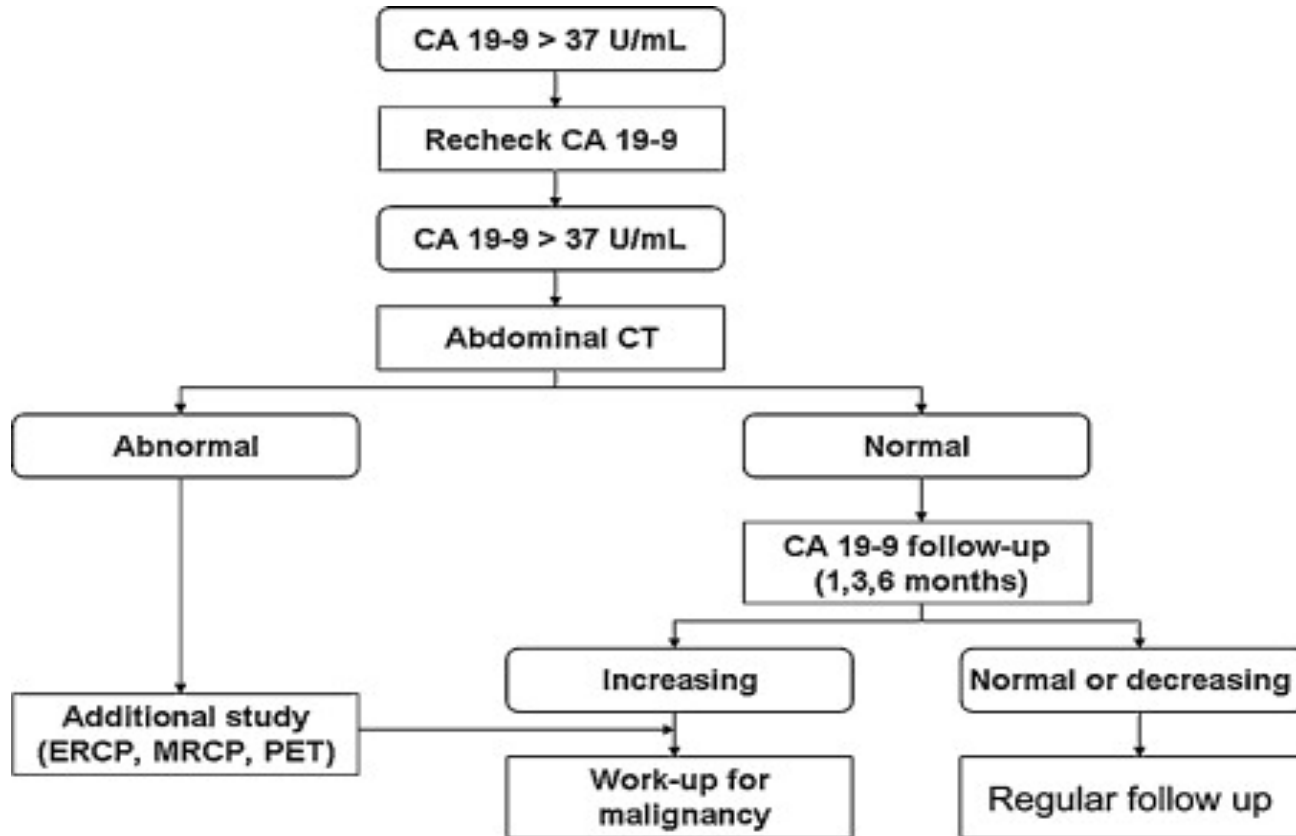
- Adelanto de mamografía de screening
- Consulta en Ginecología
  - TC abdomino-pélvico
- Consulta en asistencia primaria
- Consulta Oncología
  - **CA 15.3: 70,9....70**
- PET/TC



# Uso de CA 19-9 en la práctica clínica

Estudio prospectivo CA 19-9 en población asintomática

Población: 62.976 individuos CA 19.9 > 37 U/mL : 825 (2,3%)



# Uso de CA 19-9 en la práctica clínica

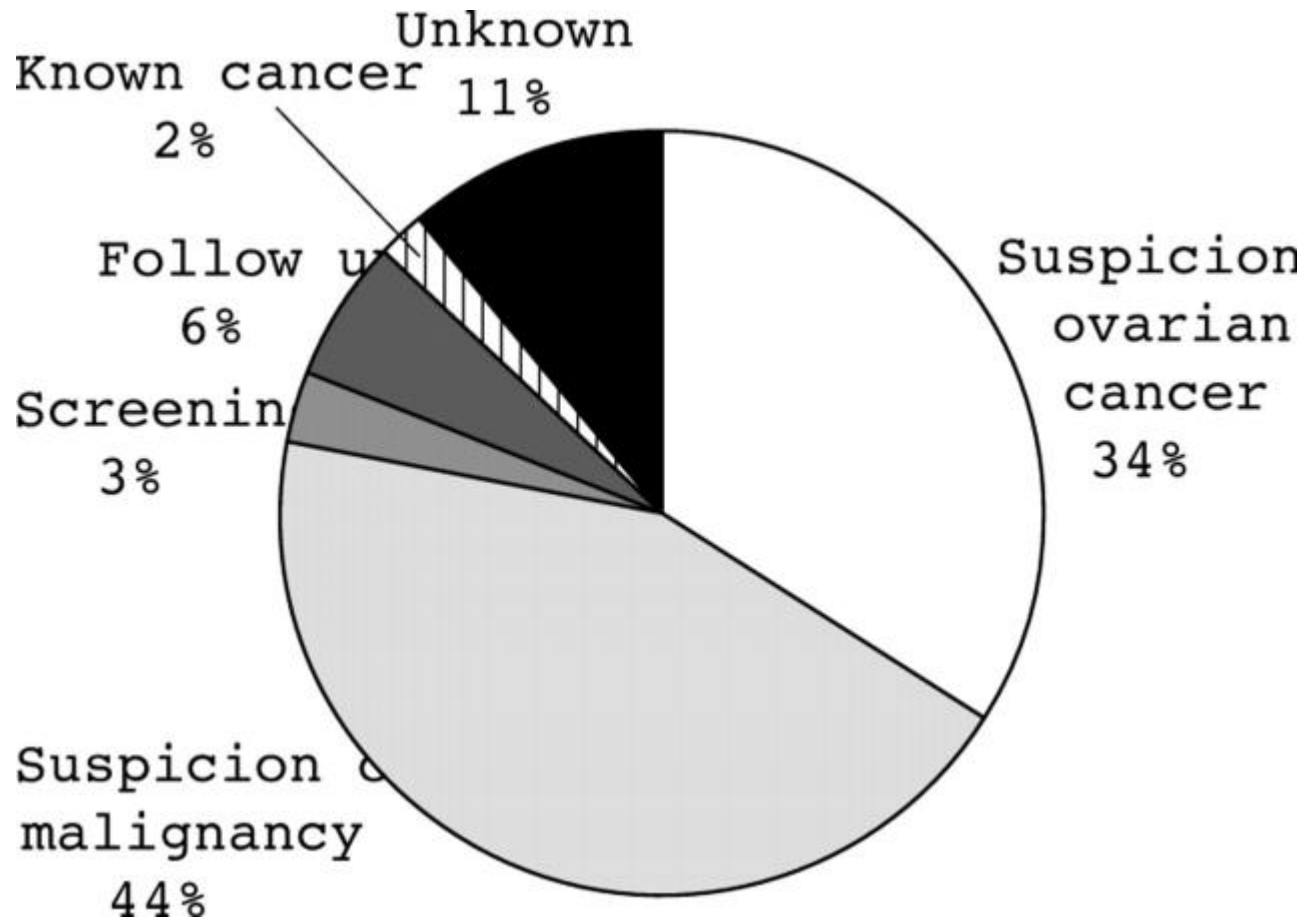
Estudio prospectivo CA 19-9 en población asintomática

Población: 62.976 individuos CA 19.9 > 37 U/mL : 825 (2,3%)

Resultados: CA 19-9>37 a los 6 meses.

Diagnóstico	Nº	%
E. Maligna	10	2,8
Cáncer de páncreas	4	1,1
Cáncer de tiroides	4	1,1
Cáncer de duodeno	1	0,3
Cáncer de colon	1	0,3
E. Benigna	97	27,5
Inespecífico	246	69,7

# Uso de CA 125 en la práctica clínica

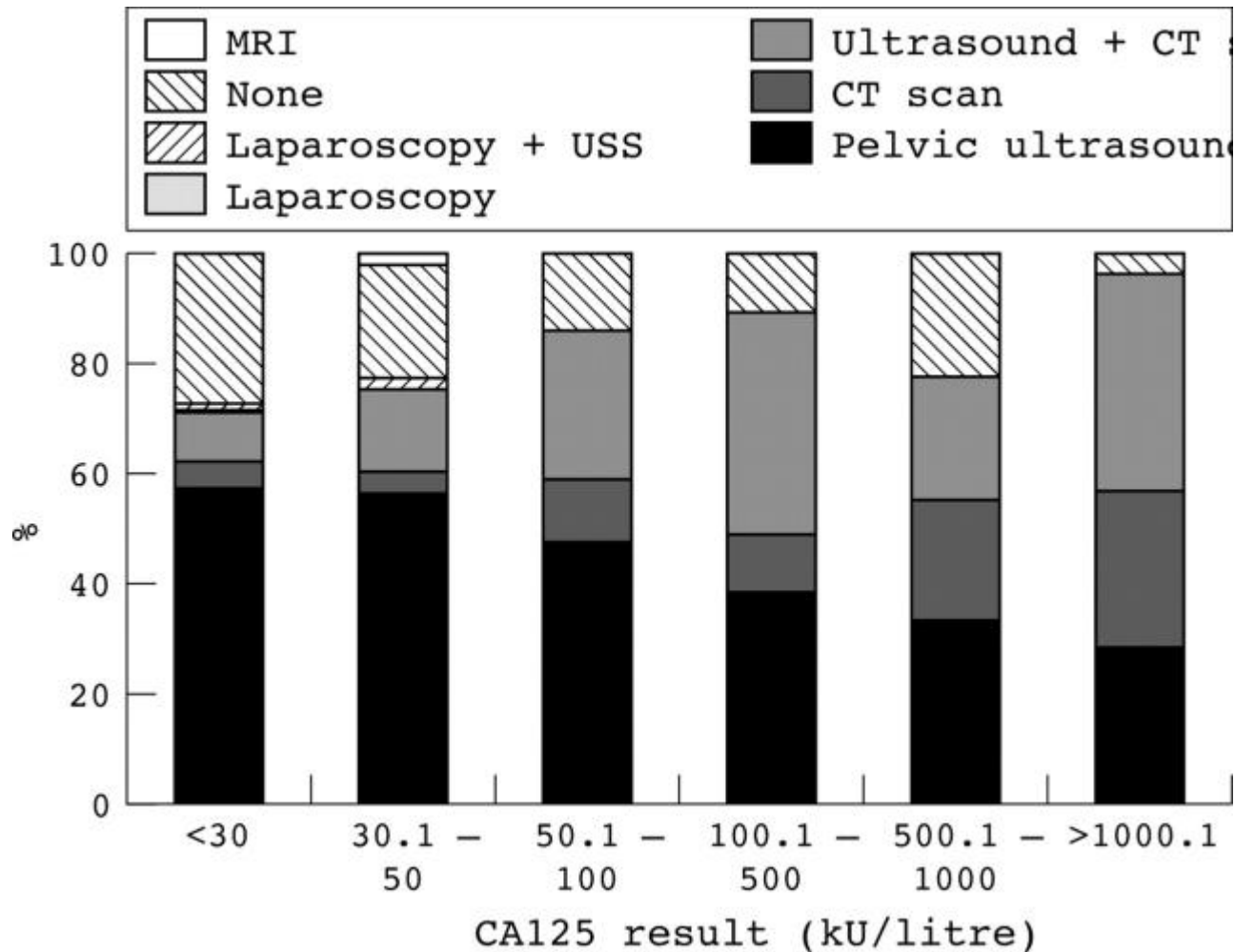


Pacientes estudiadas: 751

CA 125 elevado: 131



# Uso inadecuado de CA 125 en la práctica clínica



Diagnóstico cáncer ovario: 44

En 36 casos: Indicación de sospecha de cáncer de ovario

# Marcadores tumorales en el seguimiento

Marcador	Tumor	Detección recurrencia	Monitorización Tratamiento
$\alpha$ -Fetoproteína	C. embrionario	Sí	Sí
	Hepatocarcinoma	Sí	Sí
Calcitonina	C. medular Tiroides	Sí	Sí
CA 125	C. de ovario	Sí	Sí
CA 15.3	C. de mama	Sí	Sí
CA 19-9	C. de páncreas	Sí	Sí
CEA	C. de colon	Sí	Sí
PSA	C. de próstata	Sí	Sí

# Marcadores tumorales en el tratamiento/ seguimiento Consideraciones para su correcta utilización

- Definición de criterios de respuesta
- Definición de pautas de seguimiento:
  - Pautas intensas: tumores con posibilidades de rescate y curación
  - Tumores con tratamiento paliativo
- Las elevaciones, sobretodo si son discretas, deben confirmarse en sucesivas determinaciones

# Conclusiones

- No se recomienda el uso de los marcadores tumorales séricos en el screening o estudio de casos asintomáticos
- Los marcadores tumorales séricos no tienen indicación diagnóstica en los pacientes con síntomas inespecíficos
- Los marcadores tumorales tienen su indicación mayor en la monitorización del seguimiento.
- Los marcadores deberían utilizarse dentro de protocolos y siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas.