

Utilidad clínica de los marcadores tumorales

Esther Ocaña Pérez. M^a Isabel Aceituno Azaustre
UGC Laboratorio y Alergia. Área Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén

Los marcadores tumorales son sustancias biológicas o bioquímicas producidas o inducidas por las células tumorales o por el organismo en respuesta a su presencia. Aunque la presencia de niveles elevados de marcadores tumorales sugieren la presencia de un proceso neoplásico, es necesario confirmar la presencia del mismo mediante otras técnicas diagnósticas (por ejemplo biopsia o pruebas de imagen). No obstante, tras el diagnóstico se inicia una nueva fase en la historia de una neoplasia, en la que es necesario obtener la máxima información posible para establecer el pronóstico, fijar el tipo de terapia adecuada, controlar la evolución clínica y establecer la eficacia del tratamiento, es en estas etapas donde los marcadores tumorales son de indudable utilidad para suministrar al clínico información fiable que ayude en la toma de decisiones terapéuticas. Para poder obtener la máxima información de los marcadores tumorales es imprescindible el planteamiento de estudios en el seno de grupos multidisciplinares para estandarizar los protocolos de uso de marcadores tumorales. El objetivo de este trabajo es ayudar a los profesionales a la toma de decisiones en base a la determinación de marcadores tumorales de acuerdo con los estudios basados en la evidencia.

Palabras clave: marcadores tumorales, protocolos, diagnóstico, pronóstico.

CLINICAL UTILITY OF TUMOR MARKERS.

Tumor markers are biochemical substances produced by tumor cells or by other cells within the body in response to cancer. Although an abnormal level of these markers may suggest cancer, their presence does not confirm a diagnosis of cancer. Measurements of these markers are combined with other diagnostic tests (e.g., biopsy, imaging) to confirm a diagnosis. However, after diagnosis begins a new phase in the history of a neoplasm, which is necessary to obtain as much information as possible to establish the prognosis, the rate of appropriate therapy, monitoring the clinical course and establish the effectiveness of treatment, in these stages the tumor markers are useful to provide useful clinical information. To get maximum information of tumor markers is essential to approach studies within multidisciplinary groups to standardize the protocol of use of tumor markers. The purpose of this document is to assist physicians in the decision-making process according to evidence-based data.

Keywords:

tumor markers, protocol, diagnostic, prognostic.

INTRODUCCIÓN

Se define como marcador tumoral (MT) a una amplia variedad de sustancias biológicas o bioquímicas producidas o inducidas por las células tumorales o por el organismo en respuesta a su presencia, que refleja su crecimiento y/o actividad y que permite conocer la presencia,

evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno. Los MT no son específicos de cáncer, ya que la mayoría de ellos son sintetizados también por células no tumorales. Por lo tanto la presencia de un MT, no siempre va a indicar la presencia de un tumor, aunque la presencia de concentraciones elevadas de un determinado MT la mayoría de las veces refle-

jará la presencia de un tumor (1-3). Es fundamental saber discriminar, ante una elevación de un MT, si nos encontramos ante un proceso benigno o tumoral. En este sentido, hay algunas estrategias que pueden ser de gran utilidad:

concentración sérica de los MT, cuanto mayor sea la concentración sérica del MT, mayor es la probabilidad de que se trate de un proceso tumoral. Es interesante conocer las concentraciones séricas de MT por encima de las cuales la probabilidad de que se trate de un tumor es superior al 95% (tabla 1).

- 2) Siempre hay que **descartar un proceso benigno** como posible causa del incremento de los mismos, la mayoría de los MT van a presentar valores incrementados en insuficiencia renal y hepática, ya que es en estos órganos donde se produce el catabolismo de los mismos, por lo que es necesario valorar estas funciones conjuntamente con los MT. Además, existen otras patologías benignas y situaciones fisiológicas que pueden producir incrementos de MT. Las principales causas de elevación de los principales MT en situaciones no tumorales se detallan en la tabla 2.
- 3) Otra estrategia para valorar si la elevación de un determinado MT está asociado a un tumor, es realizar dos o tres **determinaciones seriadas** con un intervalo de tiempo superior a la vida media plasmática, que suele oscilar entre 2-3 semanas en la mayoría de los MT. Si los valores del MT sufren un incremento a lo largo del tiempo, lo más probable es que nos encontremos ante un probable origen tumoral del mismo.

UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES EN DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO.

El uso de los MT fuera de las indicaciones recomendadas por las principales guías clínicas origina un número excesivo de biopsias, en su mayoría negativas, lo que además de la sobre-

carga asistencial y el coste que supone, genera una ansiedad injustificada en el paciente. Hay que tener en cuenta, que los MT por sí solos pocas veces son suficiente evidencia para demostrar la existencia del cáncer, pues tienen muchas limitaciones. Sin embargo, los MT pueden ser útiles para determinar si el cáncer es probable, y si el cáncer ya se encuentra propagado al momento de su detección, e incluso pueden servir para determinar en dónde se

Tabla 1. Valores de normalidad y valores umbrales de elevada probabilidad de cáncer

MARCADOR TUMORAL	VALOR NORMAL	UMBRAL PROBABILIDAD ELEVADA (>95%)
AFP	<10 ng/ml	>75 ng/ml
CA15.3	<35 U/ml	>100 ng/ml
CA 19.9	<37 U/ml	>1000 ng/ml
CA 125	<35 U/ml	>500 ng/ml
CEA	<5 ng/ml	>25 ng/ml
Cyfra 21.1	<3,3ng/ml	>20 ng/ml
Her2-Neu	<15U/ml	>30 ng/ml
He4	<150 pmol/l	>450 pmol/l
PSA	<4 ng/ml	>20 ng/ml
SCC	<2,5 ng/ml	>5 ng/ml
NSE	<25 U/ml	>35 U/ml
ProGRP	<50 pg/ml	>400 pg/ml
S-100	<0,2 ng/ml	*
Cromogranina A	<100 ng/ml	*

*No existen valores publicados

Tabla 2. Indicaciones de los marcadores tumorales

MARCADOR	FALSOS POSITIVOS	INDICACIONES
AFP	Enfermedades hepato biliares Embarazo Neonatos Ataxia-Telangiectasia	Carcinoma hepatocelular Tumores germinales de testículo y ovario Cáncer gástrico
BHCG	Insuficiencia renal Gestación	Tumores trofoblásticos Tumores germinales de testículo y ovario
CA15.3	Insuficiencia renal Hepatopatías Anemia megaloblástica	Carcinomas de mama y ovario Incrementos en NCICP Linfomas
CA 19.9	Pancreatitis, colestasis Insuficiencia renal, Hepatopatías Patología gastrointestinal Endometriosis	Neoplasias digestivas (especialmente páncreas) Carcinoma mucinosos de ovario
CA 125	Derrames serosos Hepatopatías Insuficiencia renal	Carcinoma ovárico Carcinoma de endometrio Carcinoma pulmonares
CEA	Fumadores, hepatopatía Insuficiencia renal Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn	Neoplasias epiteliales (especialmente mama, pulmón tiroides, digestivas)
Cromogranina A	Insuficiencia renal, sepsis Gastritis atrófica Neumonía	Tumores neuroendocrinos
Cyfra 21.1	Cirrosis hepática Insuficiencia renal Hepatopatías Patología cutánea sistémica	Neoplasias epiteliales Mesotelioma Algunos linfomas y sarcomas.
Her2-Neu	Hepatopatía Insuficiencia renal Patología ginecológica	Cáncer de mama
He4	Insuficiencia renal Hepatopatía Derrames	Ovario Pulmón
NSE	Hemolisis Isquemia cerebral Hemorragias cerebrales	Carcinoma microcítico de pulmón Neuroblastoma Tumor de Wilms
ProGRP	Insuficiencia renal Hepatopatía	Carcinoma microcítico de pulmón Neuroblastoma Tumor de Wilms
PSA	Prostatitis Hiperplasia benigna prostata	Cáncer de próstata
SCC	Insuficiencia renal Pénfigo, psoriasis, eczema, Hepatopatía	Carcinomas escamosos
Tiroglobulina	Gestantes Tiroiditis	Carcinoma diferenciado de tiroides
TPA/TPS	Hepatopatía Insuficiencia renal Enfermedades infecciosas	Neoplasias epiteliales
S-100	Insuficiencia renal Lesiones cerebrales Hepatopatías	Melanoma

originó el tumor primario, en el caso de la existencia de múltiples lesiones metastásicas (4). En muy pocas ocasiones los MT van a ser útiles para hacer un diagnóstico precoz por su baja sensibilidad en estadios iniciales del tumor, sin embargo si serán de gran utilidad como factor pronóstico y como marcadores precoces de detección de recidivas, siendo, a diferencia de lo que se puede pensar, las principales aplicaciones clínicas de los MT.

La información que se pueda extraer del análisis de los MT va a depender del trabajo multidisciplinar que se desarrolle entre los profesionales implicados. En el campo de los MT es necesario que los profesionales del laboratorio puedan disponer de la máxima información clínica para poder realizar un estudio completo de MT en el contexto adecuado. En este sentido, resulta especialmente interesante la solicitud de MT por perfiles o paneles de MT en función de la sospecha clínica (Tabla 3). Los profesionales del laboratorio también deben ofrecer la máxima información posible en el informe clínico del laboratorio. Evidentemente para poder ofrecer esta información es necesario disponer de información del paciente, de ahí la importancia del trabajo en equipo, y como consecuencia de esta buena práctica, se podrían evitar pruebas más agresivas para los pacientes, disminuir la ansiedad en los mismos y disminuir el coste de las pruebas diagnósticas ante la sospecha de una neoplasia.

A continuación se expone una revisión de la evidencia científica sobre los aspectos prácticos de los MT serológicos en los principales procesos tumorales de acuerdo con las recomendaciones de las principales guías clínicas del *Grupo Europeo de Marcadores Tumorales* (EGMT) y la *Sociedad Europea de Oncología Médica* (SEOM).

Tabla 3. Paneles de marcadores tumorales según la sospecha clínica.

TUMOR	PANEL MARCADORES TUMORALES
Cáncer de pulmón	CYFRA 21.1, CEA, SCC, NSE, ProgGRP, CA15.3
Melanoma	S-100
Cáncer de páncreas	CA19.9
Tumores neuroendocrinos	Cromogranina A, NSE, ProGRP
Cáncer de mama	CEA, CA15.3, Her2-Neu (si sobreexpresión tisular)
Cáncer gástrico	CEA, CA19.9
Cáncer colorectal	CEA
Cáncer de ovario	CA125, He4, CA19.9 (mucinosos)
Cáncer de cérvix	SCC, CEA, Cyfra21.1
Cáncer de próstata	PSA total, PSA libre (si PSA total entre 4-10ng/ml)
Carcinoma hepatocelular	AFP
Cáncer de cabeza y cuello	CEA, SCC, Cyfra21.1

CARCINOMAS EPITELIALES DE OVARIO

El cáncer de ovario es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, ya que en estadios iniciales es silente y asintomático, y la mayoría se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad, con una supervivencia del 11-20%. El MT de elección es el antígeno carbohidrato CA125 (CA125), aunque recientemente se ha incorporado la proteína epididimal humana 4 (HE4), un MT que aumenta la sensibilidad en los estadios iniciales (5-7).

Diagnóstico

La mayoría de las guías clínicas consideran que el CA125 es útil en el diagnóstico diferencial de masas pélvicas, considerando elevado riesgo valores de CA125 > 200 U/ml en mujeres premenopáusicas y CA125 > 35 U/ml en mujeres postmenopáusicas, aunque hay que tener en cuenta que la sensibilidad es muy baja en estadios iniciales y aumenta hasta un 90% en estadios IV (5-7). Es importante considerar la presencia de niveles elevados de CA125 en situaciones benignas (tabla 1). En los últimos años, ha mejorado la sensibilidad de los MT en cáncer de ovario con la incorporación del HE4 (8). El HE4 ha mostrado mayor sensibilidad que el CA125 en estadios iniciales (73,7% vs 57,9%, respectivamente) de cáncer de ovario. El análisis conjunto del CA125 y HE4, mediante el algoritmo ROMA,

presenta una mayor eficacia que los dos MT usados independientemente (9). La principal fuente de falsos positivos del HE4 es la insuficiencia renal, pudiéndose alcanzar concentraciones de hasta 1500 pg/ml (tabla 1). También se han observado incrementos de HE4 en adenocarcinoma de pulmón y mama (10-12). La sensibilidad de los MT depende del tipo histológico, siendo máxima para el CA125 en adenocarcinomas serosos, en adenocarcinomas mucinosos, el CA125 suele ser negativo, siendo en este caso el MT de elección el CA19.9, que también puede aparecer en tumores indiferenciados o de células claras. Por lo tanto, es necesario incluir el CA19.9 en el panel de MT ante sospecha de cáncer de ovario.

Pronóstico y seguimiento

La mayoría de los grupos revelan la utilidad de la determinación del CA125 pre y post operatorio como criterio pronóstico. El descenso de los niveles, así como la velocidad del descenso de CA125 después de la cirugía, es un factor pronóstico independiente. El HE4, a pesar de la reciente incorporación en el panel de MT de cáncer de ovario ha demostrado ser un marcador pronóstico independiente (13). También el CA125 está incluido dentro de los criterios de progresión definidos por el Gynecologic Cancer Intergroup, por lo que se recomienda realizar las determinaciones de CA125 cada 2-4 meses durante dos años, disminuyendo posteriormente la frecuencia (7,14).

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el segundo más frecuente entre los hombres, con aproximadamente 899.000 nuevos casos al año en el mundo, considerándose un tumor propio de edades avanzadas. El MT de elección es el antígeno específico de próstata (PSA) (2).

Para mejorar la especificidad del PSA en cáncer de próstata se han desarrollado diferentes herramientas, aunque las guías recomiendan la utilización del cociente PSA total/PSA libre. El porcentaje de PSA libre varía en función de la patología prostática, siendo más bajo en pacientes con cáncer de próstata (2). La mayoría de los estudios recomiendan la realización del cociente en pacientes con valores de PSA

total comprendido entre 4-10 ng/ml y aunque se han propuesto varios puntos de corte del cociente PSA total/PSA libre para aumentar la especificidad, la mayoría de los estudios emplean un cociente inferior a 20 como sospecha de neoplasia (15).

Diagnóstico precoz

Los estudios realizados sobre el diagnóstico precoz del cáncer de próstata no han demostrado una disminución de la mortalidad por este tumor, por ello no está indicada su realización de forma generalizada en la población de posible riesgo. No obstante, algunas sociedades científicas como la *American Cancer Society* y la *American Urological Association* recomienda la determinación anual de PSA y tacto rectal a partir de los 50 años (16-18). Actualmente, el EGMT no recomienda la realización de despistaje poblacional y refiere la posibilidad de la existencia de un aumento del PSA en ausencia de neoplasia, como en la prostatitis y la hipertrofia benigna de próstata (tabla 1), alcanzándose en ocasiones concentraciones muy elevadas (19,20).

Pronóstico y Seguimiento

Diversos autores han indicado que niveles de PSA bajos antes de la cirugía están relacionados con una mayor tasa de supervivencia. Así también se ha considerado la velocidad de PSA como una herramienta útil en el pronóstico de la enfermedad, así incrementos de PSA mayores de 2ng/ml/año está asociado con una menor supervivencia (21,22). Como la mayoría de los MT, el PSA es muy útil para el diagnóstico precoz de recidivas y el EGTM recomienda la determinación seriada de PSA, de manera que dos aumentos sucesivos de PSA serían indicativos de recidiva.

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales. En España se diagnostican alrededor de 22.000 nuevos cánceres de mama al año, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. Los MT de elección en el cáncer de mama son el antígeno carbohidrato CA15.3 (CA15.3) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) (2, 23). En algunos subgrupos de pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de la onco-

proteína HER2-Neu, puede ser de gran utilidad la determinación sérica del mismo (24).

Diagnóstico

Únicamente un 10% de los tumores en estadios iniciales presentan niveles elevados de CA15.3, mientras que este porcentaje se incrementa hasta un 70% en estadios avanzados de la enfermedad, por lo tanto, este MT no es útil para el diagnóstico precoz, pero sí puede ser un apoyo para el diagnóstico junto con otras exploraciones complementarias. Aunque el CEA es menos sensible que el CA15.3, se recomienda su inclusión para alcanzar mayor sensibilidad, ya que existe un pequeño porcentaje de tumores (10%) que son CA15.3 negativos y CEA positivos.

Pronóstico y Seguimiento

La mayoría de los estudios publicados coinciden en la utilidad del CEA y CA15.3 como factor pronóstico en el cáncer de mama, siendo el valor pronóstico del CEA superior al del CA15.3 (25,26). A mayores valores de MT preoperatorios mayor probabilidad de recidiva, así la mayoría de las pacientes con una concentración preoperatorio de CEA superior a 7,5 ng/ml presentarían recidiva tumoral. En el caso del HER2-Neu, aunque el número de estudios publicados es menor, también ha mostrado utilidad en la detección de recidivas en pacientes con sobreexpresión tisular (27).

La determinación seriada conjunta de CEA y CA15.3 es de gran utilidad en la detección precoz de recidivas, pudiendo aparecer incrementos hasta 18 meses antes del diagnóstico de recidivas (28). Se aconseja la utilización del incremento dinámico, es decir la determinación seriada de MT, donde dos incrementos sucesivos de un 15% respecto al resultado anterior serían indicativos de recidiva con una especificidad del 99%. Respecto al HER2-Neu, algunos estudios demuestran que puede ser el primer marcador de recidiva en tumores con sobreexpresión (29).

CÁNCER DE COLON

En España, en los varones es el tercero en frecuencia, detrás del cáncer de pulmón y próstata. En las mujeres es el segundo en frecuencia, detrás del de mama. Sin embargo, si se tienen en cuenta ambos sexos a la vez el tipo de cáncer más frecuente es el de colon, con casi 28.000

nuevos casos al año. El MT de elección es el CEA, aunque se recomienda la utilización de otros MT como el antígeno carbohidrato CA19.9 (CA19.9), aunque su aportación es mínima (2, 30).

Diagnóstico

Como ocurre con la mayoría de los MT, la sensibilidad del CEA en el cáncer de colon va unida al estadio, alcanzando una sensibilidad de 65-90% en estadios avanzados, por lo que no se aconseja su uso en el diagnóstico precoz (2,30).

Pronóstico y Seguimiento

El EGTM considera que el CEA puede ser de utilidad como indicador pronóstico en combinación con otros factores. Los estudios respecto a la utilidad del CA19.9 como factor pronóstico no son concluyentes. Diversos estudios han demostrado que el CEA es el primer signo de recidiva (31,32) así las guías clínicas recomiendan su determinación sérica cada dos o tres meses (2). No obstante, no podemos olvidar que hay recidivas con MT negativos, por lo que ante una sospecha clínica de recidiva y ausencia de MT deben realizarse otras pruebas complementarias. La incorporación del CA19.9 en el diagnóstico precoz de recidiva sólo mejora la sensibilidad en el 5% de los casos (31).

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es el más frecuente del mundo, con aproximadamente 1.400.000 nuevos casos al año. En España se diagnostican unos 20.000 casos anuales, lo que representa el 18,4% de los tumores entre los hombres (18.000 casos) y el 3,2% entre las mujeres (2.000 casos) (32).

Los distintos tipos histológicos tienen diferente evolución natural y, por tanto, como paso previo al tratamiento, es necesario un diagnóstico histológico preciso. Las principales decisiones con respecto al tratamiento se toman al distinguir claramente los carcinomas indiferenciados de célula pequeña (CICP) y los que no corresponden a este tipo (NCICP), subclasificados a su vez en diferentes tipos histológicos (principalmente adenocarcinoma, escamoso y carcinoma indiferenciado de células grandes) (33).

Los MT de elección en el caso de los NCICP son el CEA, la citoqueratina CYFRA 21-1 y el antígeno asociado a los carcinomas escamosos (SCC), en algunas ocasiones se puede utilizar el CA125, CA19.9 y CA15.3, siendo el CYFRA 21-1 el que predomina en los carcinomas escamosos junto con el SCC, que presenta la mayor especificidad para este tipo histológico (2, 33, 34). El CEA es el que presenta mayores concentraciones en los adenocarcinomas, pero su especificidad es relativa ya que también puede aparecer en CICP. Los MT de elección en el caso de los CICP son la enolasa neuroespecífica (NSE), el péptido asociado a la progastina (ProGRP) y la cromogranina A, siendo el proGRP el que tiene mayor sensibilidad y especificidad en tumores CICP intratorácicos (33-34). De acuerdo con resultados previos, incrementos de ProGRP

>150 pg/ml indican con una alta probabilidad (>98%) CICP o tumor neuroendocrino (35,36).

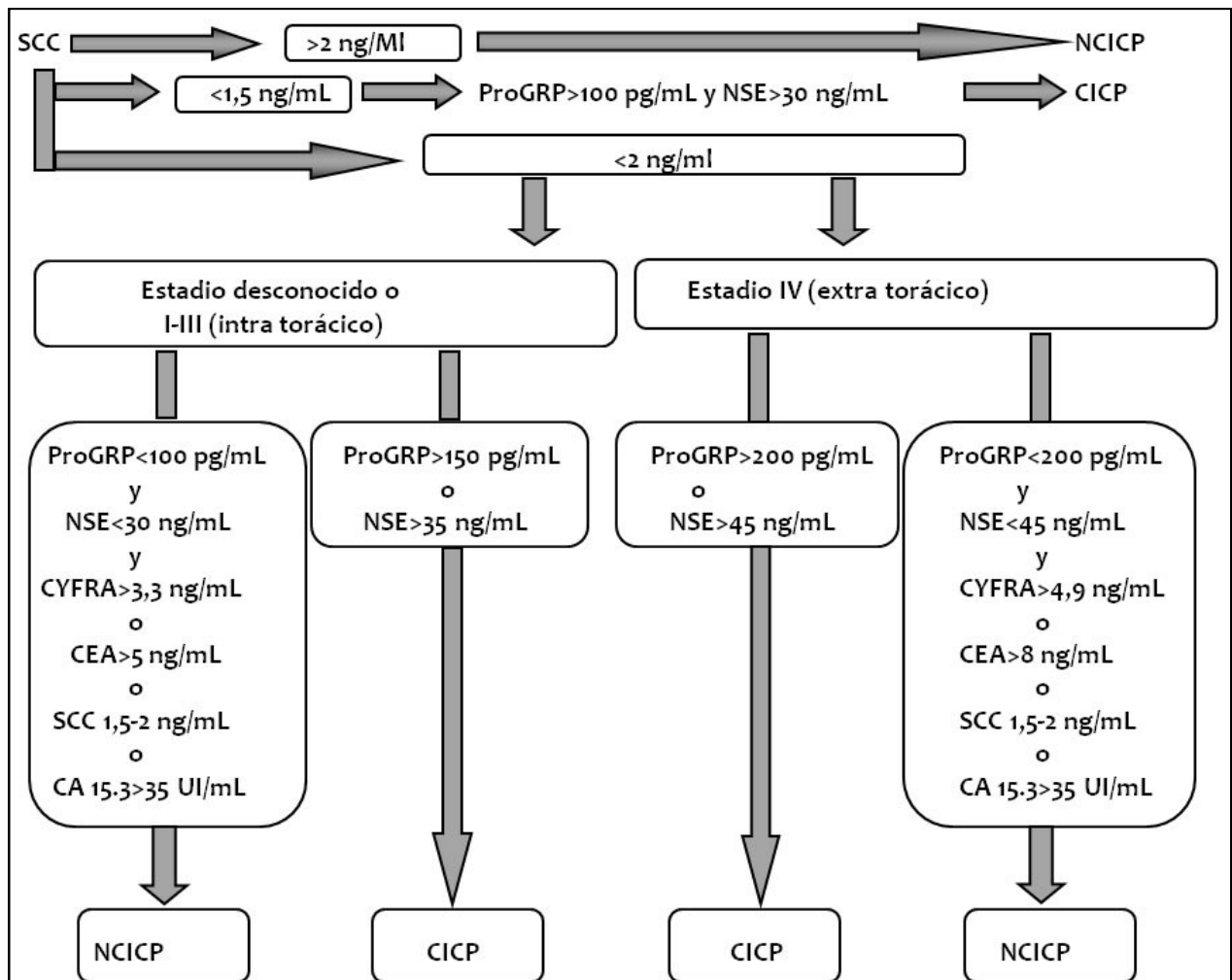
Diagnóstico precoz

La utilidad de los MT en el cáncer de pulmón es controvertida y prácticamente ninguna guía clínica la aconseja, aunque en ocasiones el análisis de los MT ante una sospecha clínica puede ayudar al diagnóstico. Aunque no existe MT específicos de cáncer de pulmón el uso combinado de ellos puede alcanzar una sensibilidad elevada, siendo de gran ayuda para el diagnóstico, donde en algunas ocasiones la dificultad de las pruebas diagnósticas puede retrasar el diagnóstico.

Histología

La histología es muy importante en el diagnóstico del cáncer de pulmón, ya que tiene impli-

Figura 1. Algoritmo de marcadores tumorales para sugerir el tipo histológico del cáncer de pulmón.



* Utilidad clínica de los marcadores tumorales (Estado actual y perspectivas de futuro III). R. Molina, X. Filella, J.M. Augé, J.M. Escudero. 2011.

caciones terapéuticas y pronósticas. Hay tres marcadores tumorales claramente relacionados con el tipo histológico, y pueden ser considerados como marcadores tumorales clave histológicos: SCC, ProGRP y NSE. El SCC predomina en los NCICP, principalmente escamosos. Otros marcadores tumorales, como el CEA, el CA 15.3 y el CYFRA 21-1, predominan en los NCICP (en los adenocarcinomas los dos primeros, y en los escamosos el último). Utilizando estos seis marcadores tumorales ante la sospecha de neoplasia pulmonar, y empleando el diagrama presentado en la figura 1, se puede sugerir el diagnóstico histológico en el 80% de los casos, con una correlación con la histología del 90%. Los marcadores tumorales muestran una clara relación con el estadio tumoral, con niveles significativamente superiores en pacientes con neoplasias avanzadas

Pronóstico y Seguimiento

La mayoría de los estudios consideran que la determinación pretratamiento de los MT en el cáncer de pulmón tiene valor pronóstico. En el caso del NCICP todos los MT han mostrado utilidad; SCC, CEA, CA125 y CYFRA21-1. En el caso del CICP la mayoría de los estudios se han realizado con la NSE, al ser el ProGRP un MT de reciente incorporación al panel de MT en cáncer de pulmón (37,38). Hay pocos estudios que evalúen la utilidad de los MT en el seguimiento y la detección de recidivas al tratarse de un tipo de tumor altamente agresivo y con una baja tasa de supervivencia evaluando, por lo cual la aplicación de los MT para la detección de recidivas no está incluida en las guías clínicas (33-35).

CÁNCER HEPÁTICO

El carcinoma hepatocelular es un tumor muy frecuente en países asiáticos, donde las infecciones por virus hepatotropos y otros agentes cancerígenos para el hígado son más frecuentes. En España se diagnostican más de 3.000 casos anuales. El MT de elección es la alfa-fetoproteína (AFP) (39).

Diagnóstico precoz

No existen recomendaciones internacionales para el diagnóstico precoz de esta enfermedad, aunque la mayoría de las sociedades científicas

recomienda la utilización del cribado en pacientes de alto riesgo (cirrosis hepática secundaria a VHB o VHC, hepatitis alcohólica, hemocromatosis, hepatitis autoinmune y pacientes con antecedentes familiares de cáncer de hígado) (40,41), junto con la ecografía hepática. Aunque el diagnóstico final de cáncer de hígado se hace por biopsia, en el caso de encontrarse valores de AFP > 200ng/ml en pacientes con una masa >2cm, se podría evitar la biopsia. Algunos autores cuestionan su empleo por el elevado número de falsos positivos, ya que se pueden encontrar valores elevados de AFP en hepatopatías, aunque esta suele encontrarse a bajas concentraciones (42).

Pronóstico y Seguimiento

El aumento de AFP podría ayudar a identificar subgrupos de pacientes con un mayor riesgo de recidiva precoz y mal pronóstico después de la hepatectomía. La positividad de AFP es un factor de riesgo independiente de recidiva y mortalidad, siendo peor el pronóstico en aquellos pacientes con AFP > 400ng/ml y en aquellos pacientes con persistencia de AFP en suero tras la resección quirúrgica indicando la persistencia de algún resto tumoral (45,46).

CÁNCER DE PÁNCREAS

Se estima que cada año se diagnostican unos 233.000 nuevos casos en todo el mundo. En España se registran unos 4.000 casos anuales, lo que representa el 2,2% de los tumores masculinos y el 2,7% de los femeninos. Las formas más habituales de cáncer de páncreas exocrino son los adenocarcinomas (más del 95%). El MT de elección es el CA19.9.

Diagnóstico

La concentración de CA19.9 es baja en estadios iniciales, con lo cual no es útil para el diagnóstico precoz, pero sí que ayuda al diagnóstico, ya que la mayoría de los pacientes tienen valores elevados en el momento del diagnóstico, y en ocasiones la sintomatología es similar a la que aparece en otras neoplasias digestivas o incluso en procesos no tumorales, como las enfermedades inflamatorias pancreáticas (47-49). Hay que considerar la presencia de niveles elevados de CA19.9 en patologías benignas como

en hepatopatías con ictericia y en pancreatitis (en ocasiones hasta 1000 U/ml) (tabla 1).

Pronóstico y Seguimiento

El CA19.9 también ha mostrado gran utilidad como factor pronóstico, así valores preoperatorios por encima de >1000 U/ml y el

mantenimiento de niveles elevados de CA19.9 tras la cirugía serán indicativos de un mal pronóstico (50-52). Al tratarse un tumor agresivo y con una elevada tasa de mortalidad, existen pocos estudios sobre la utilidad del CA19.9 en la detección precoz de recidivas, aunque si es útil las determinaciones seriadas de CA19.9 para valorar la respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem.* 2002; 48(8):1151-9.
2. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem.* 2008; 54(12):e11-79.
3. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor marker in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H, Schwartz MK, Chan DW, eds. *Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications.* Chicago: AACC Press, 2002:33-63.
4. Molina R, Bosch X, Auge JM, Filella X, Escudero JM, Molina V, et al. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of cancer of unknown primary site. *Tumour Biol.* 2012; 33(2):463-74.
5. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, Sessa C, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5:v23-30.
6. Kerbrat P, Lhommé C, Fervers B, Guastalla JP, Thomas L, Tournemaine N, et al. National Federation of Cancer (FNCLCC). Ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2001; 84 Suppl 2:18-23.
7. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, N. Colombo N. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi24-vi32, 2013
8. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem.* 2011; 57(11):1534-44
9. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011; 32(6):1087-95.
10. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, Krockner K, Nagel D, Lenhard M, Burges A. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(12):2181-8.
11. Yamashita S, Tokushi K, Moroga T, Yamamoto S, Ohbo K, Miyahara S, et al. Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression. *Tumour Biol.* 2012; 33(6):2365-70.
12. Liu W, Yang J, Chi PD, Zheng X, Dai SQ, Chen H, et al. Evaluating the clinical significance of serum HE4 levels in lung cancer and pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(10):1346-53.
13. Kong SY, Han MH, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, et al. Serum HE4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(5):1707-12.
14. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ov cancer). *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(6):487-8.
15. Gregorio EP, Grando JP, Saqueti EE, Almeida SH, Moreira HA, Rodrigues MA. Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/mL. *Int Braz J Urol.* 2007; 33:151-60
16. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V; Panel Members; European Society

- for Medical Oncology. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1141-62
17. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013 21; 158(10):761-9.
 18. Carter HB. American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and rationale. *BJU Int.* 2013; 112(5):543-7.
 19. Battikhi MN, Hussein I. Age-specific reference ranges for prostate specific antigen-total and free in patients with prostatitis symptoms and patients at risk. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(3-4):559-64
 20. Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, Berger AP, Rehder P, Bartsch G, Horninger W. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int.* 2005; 96(7):995-8.
 21. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(21):1521-7.
 22. Shariat SF, Karam JA, Walz J, Roehrborn CG, Montorsi F, Margulis V, et al. Improved prediction of disease relapse after radical prostatectomy through a panel of preoperative blood-based biomarkers. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(12):3785-91.
 23. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
 24. Di Gioia D, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Kahlert S, Serum HER2 supports HER2-testing in tissue at the time of primary diagnosis of breast cancer. *Clin Chim Acta.* 2014; 430C:86-91.
 25. Cañizares F, Sola J, Pérez M, Tovar I, De Las Heras M, Salinas J, Peñafiel R, Martínez P. Preoperative values of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis. *Tumour Biol.* 2001; 22(5):273-81.
 26. Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Basso S, Basso U, Boccagni P. Predictive value of different prognostic factors in breast cancer recurrences: multivariate analysis using a logistic regression model. *Anticancer Res.* 2001; 21(6A):4105-8.
 27. Molina R, Augé JM, Escudero JM, Filella X, Zanon G, Pahisa J, Farrus B, Muñoz M, Velasco M. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. *Tumour Biol.* 2010; 31(3):171-80.
 28. Given M, Scott M, Mc Grath JP, Given HF. The predictive of tumour markers CA 15-3, TPS and CEA in breast cancer recurrence. *Breast.* 2000; 9(5):277-80.
 29. Pedersen AC, Sørensen PD, Jacobsen EH, Madsen JS, Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(7):1511-9.
 30. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi64-72
 31. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2002; 324(7341):813
 32. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 Suppl):e1S-29S.
 33. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi99-105
 34. Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem.* 2004; 37(7):505-11.

35. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, Kiura K, Tabata M, Miyatake K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer*. 2001; 32(1):61-9
36. Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Hojo F, et al. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. *Lung Cancer*. 2000; 27(3):159-67.
37. Petrović M, Bukumirić Z, Zdravković V, Mitrović S, Atkinson HD, Jurišić V. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2014; 31(2):823.
38. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5Suppl):e437S-54S.
39. Fenoglio L, Serraino C, Castagna E, Cardellicchio A, Pomero F, Grosso M, et al. Epidemiology, clinical-treatment patterns and outcome in 256 hepatocellular carcinoma cases. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(21):3207-16.
40. Song do S, Bae SH. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol*. 2012;18(3):258-67.
41. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii41-8.
42. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001;34(4):570-5.
43. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42(5):1208-36.
44. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005; 25(2):171-80.
45. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Kaneko K, Nagahashi M, Hatakeyama K. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34(8):900-5.
46. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS. Hepatocellular carcinoma serum markers. *Semin Oncol*. 2012; 39(4):410-33.
47. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33(3):266-70.
48. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; Suppl 7:vii33-40
49. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol*. 2010; 21(3):441-7.
50. Kim BJ, Lee KT, Moon TG, Kang P, Lee JK, Kim JJ, et al. How do we interpret an elevated carbohydrate antigen 19-9 level in asymptomatic subjects? *Dig Liver Dis*. 2009; 41(5):364-9.
51. Ventrucci M, Pozzato P, Cipolla A, Uomo G. Persistent elevation of serum CA19-9 with no evidence of malignant disease. *Dig Liver Dis*. 2009; 41(5):357-63.
52. Madonia S, Aragona E, Maisano S, Montalbano L, Olivo M, Rossi F, et al. CA 19-9 to rule out pancreatic or biliary cancer among patients with cholestasis: an unsuitable test? *Dig Dis Sci*. 2007; 52(4):1125-7.