

MANUAL DE MEDICINA DE LABORATORIO

3.15. Marcadores tumorales

3.15.1 Visión general del cáncer y concepto de marcador tumoral

El cáncer: una visión general

El cáncer agrupa un conjunto de enfermedades heterogéneas pero relacionadas que se caracterizan por la división incontrolada de células, las cuales pueden, en última instancia, propagarse a los tejidos circundantes. Junto con las enfermedades cardiovasculares, constituye la primera causa de mortalidad en la población occidental de entre 35 y 65 años. Los factores causales incluyen la exposición a carcinógenos, que pueden ser físicos (p. ej., radiación), químicos (p. ej., hidrocarburos policíclicos) o biológicos (p. ej., virus). Asimismo, el exceso de peso, la inactividad física y una nutrición deficiente pueden contribuir al desarrollo de algunos tipos de cáncer.

Cuando las células comienzan a proliferar de forma elevada y desordenada, forman una masa denominada tumor. Un tumor se clasifica como benigno si su crecimiento es local y lento, no invade tejidos adyacentes ni se disemina a otras partes del organismo; por lo general, estos tumores no son mortales y pueden ser extirpados quirúrgicamente. En cambio, un tumor maligno crece rápidamente, invade los tejidos adyacentes y puede diseminarse por vía linfática o hematógena, un proceso conocido como metástasis, implantándose en tejidos distantes y pudiendo causar la muerte. Con frecuencia, las células cancerosas pierden sus características originales y evolucionan hacia un estado más indiferenciado, con menor semejanza a las células normales y una mayor tendencia a crecer y diseminarse.

El proceso de desarrollo de un cáncer suele comprender cuatro fases: 1. **Fase de inducción:** Consiste en la exposición a agentes carcinógenos y puede durar muchos años. 2.

Carcinoma in situ: Las células transformadas se convierten en un cáncer que permanece localizado en la capa de células donde se inició, sin invadir tejidos más profundos (etapa 0). 3. **Fase invasiva:** Las células proliferan, atraviesan la membrana basal y alcanzan la circulación sanguínea y linfática. 4. **Fase de diseminación:** Dura entre uno y cinco años. Las células cancerosas migran a sitios distantes, donde se crean nuevos capilares para irrigar el tumor (angiogénesis), formando metástasis (etapa IV).

La mortalidad del cáncer depende del tipo de tumor y, de manera crucial, del momento de su detección. La detección precoz optimiza las oportunidades de una cirugía curativa. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el cáncer no produce síntomas hasta que se encuentra en estados avanzados, cuando los tumores son demasiado grandes para ser extirpados o ya se han diseminado. En estas situaciones, los tratamientos sistémicos (quimioterapia, terapia endocrina o inmunoterapia) suelen ser las únicas opciones, aunque no siempre son curativos. A pesar de los avances, un desafío crítico en oncología sigue siendo distinguir los cánceres que progresarán rápidamente de aquellos que son de crecimiento lento o indolentes.

Concepto de marcador tumoral

Un marcador tumoral es una sustancia que puede estar presente en concentraciones anormalmente altas en los fluidos corporales o en los tejidos de pacientes con cáncer.

Su producción es el resultado de modificaciones bioquímicas e inmunológicas que ocurren tanto en las células transformadas como en el resto del organismo en respuesta al desarrollo tumoral. Estas moléculas pueden sintetizarse de nuevo (síntesis de novo) o simplemente experimentar un cambio en su velocidad de producción.

Reflejando la naturaleza heterogénea del cáncer, los marcadores abarcan una amplia variedad de especies moleculares. Su estructura varía desde moléculas simples, como las catecolaminas, y proteínas relativamente bien caracterizadas, como las hormonas, hasta glucoproteínas y mucinas mucho más complejas, como el antígeno canceroso 125 (CA 125), que en ocasiones se definen por los anticuerpos utilizados para su medición. Un grupo importante son los antígenos oncofetales, como la α -fetoproteína (AFP), el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la gonadotropina coriónica humana (hCG). Estas sustancias están presentes fisiológicamente en el feto durante un embarazo normal, pero se expresan en altas concentraciones en tejidos o fluidos de adultos con ciertos tipos de cáncer.

Los marcadores tumorales se encuentran en células, tejidos o fluidos corporales y pueden medirse de forma cualitativa o cuantitativa mediante métodos químicos, inmunológicos o de biología molecular. Es importante destacar que muchos marcadores son producidos por diferentes tipos de tumores, y muy pocos son específicos de un único órgano o tipo de malignidad. Su determinación tiene diversas finalidades en la práctica clínica, como ayudar en el cribado, el diagnóstico, la evaluación del pronóstico, la

predicción de la respuesta a una terapia y la monitorización posterior al tratamiento para detectar recurrencias.

Desarrollo, validación y utilidad clínica

La aplicación clínica de los marcadores tumorales ha evolucionado en paralelo con los avances tecnológicos. El primer marcador utilizado fue la proteína de Bence Jones, identificada en 1847 y que aún es fundamental en el diagnóstico del mieloma múltiple. Durante la primera mitad del siglo XX se reconoció la asociación de ciertas hormonas, enzimas e isoenzimas con el cáncer, pero no fue hasta el desarrollo del radioinmunoanálisis (RIA) en la década de 1960 que estas observaciones pudieron traducirse a la práctica clínica rutinaria. Posteriormente, la tecnología de anticuerpos monoclonales permitió el desarrollo de inmunoensayos de dos sitios, facilitando la medición de mucinas complejas como el CA 125 y el CA 15-3. La automatización de estos métodos hizo posible su inclusión en el repertorio de pruebas de muchos laboratorios. Más recientemente, los avances en genética molecular, incluyendo el estudio de oncogenes, genes supresores y genes de reparación del ADN, han impulsado el uso de marcadores a nivel molecular y celular. La espectrometría de masas también se utiliza cada vez más como herramienta de descubrimiento y diagnóstico, aunque su traslación a la práctica clínica ha sido limitada hasta ahora.

Para que un marcador tumoral sea de máxima utilidad, idealmente debería cumplir un conjunto de características:

- * Ser altamente específico y sensible, produciéndose únicamente en presencia de un tumor determinado y

estando ausente en individuos sanos o con patologías benignas. * Poder detectarse en líquidos biológicos de fácil acceso, como la sangre o la orina. * Ser detectable en etapas tempranas de la enfermedad. * Presentar una concentración que se correlacione directamente con la masa o el estadio tumoral. * Tener niveles estables, sin fluctuaciones biológicas importantes, de modo que sus cambios reflejen rápidamente la biología del tumor. * Su medición debe realizarse mediante un procedimiento sencillo, reproducible, económico y ampliamente disponible. * Debe aportar un beneficio demostrable en el manejo clínico, con un efecto medible en el resultado del paciente.

Hasta la fecha, no se ha identificado ningún marcador que cumpla todos estos criterios. Sin embargo, la medición de la hCG se acerca al ideal en el manejo de mujeres con riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional, y otros marcadores aportan un valor clínico significativo si se utilizan de manera informada.

El uso de cualquier marcador tumoral debe basarse en la evidencia. Antes de su introducción en la práctica clínica, es fundamental una evaluación rigurosa que incluye la validación de protocolos de muestras, la validación analítica del ensayo, la validación clínica para un contexto de uso específico, la demostración de su valor clínico mediante pruebas sólidas (idealmente de ensayos clínicos aleatorizados), la aprobación regulatoria y una supervisión poscomercialización para garantizar su rendimiento y utilidad continuos.

Factores que afectan la concentración e interpretación

La concentración de un marcador tumoral en sangre puede verse afectada por diversos factores. La velocidad de síntesis es clave, ya que, generalmente, a mayor masa tumoral, mayor es la concentración del marcador, aunque debe considerarse que los tumores son heterogéneos y no todas las células cancerosas lo producen a la misma velocidad. El acceso a la circulación también es determinante; un aumento en la vascularización del tejido tumoral facilita que los marcadores lleguen a la circulación periférica. Finalmente, el metabolismo y la eliminación influyen en los niveles circulantes. La vida media de los marcadores es variable, y dado que algunos se metabolizan en el hígado y se eliminan por vía renal, una insuficiencia hepática o renal puede provocar un aumento de su concentración en ausencia de progresión tumoral. Un ejemplo de ello es la elevación considerable de CEA en pacientes con cirrosis alcohólica.

Es crucial entender que la concentración de un marcador no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente en etapas tempranas (falsos negativos), y también puede aumentar en personas con enfermedades benignas (falsos positivos). Generalmente, los incrementos en patologías benignas suelen ser moderados y transitorios, mientras que en el cáncer tienden a ser más pronunciados y a aumentar progresivamente. Por ello, ante una elevación, puede ser útil repetir la determinación tras un intervalo de tiempo prudencial, como 15 días.

La mayoría de los marcadores tumorales séricos se determinan mediante inmunoensayos. Para garantizar la correcta interpretación de resultados seriados en el seguimiento de un paciente, es fundamental que las mediciones se realicen con el mismo método y, a ser posible, en el mismo laboratorio, ya que las diferencias en estandarización y reactivos entre casas comerciales pueden dificultar la comparación. Además, deben considerarse posibles interferencias analíticas. Los anticuerpos heterófilos pueden reaccionar con los reactivos, produciendo resultados inapropiadamente altos o bajos. Otro problema técnico es el efecto “gancho” de alta dosis (*high-dose hook effect*), que ocurre cuando una concentración extremadamente alta del marcador satura los anticuerpos del ensayo, dando un resultado falsamente bajo. Este efecto es especialmente crítico para marcadores como la AFP y la hCG, y ante la sospecha, la muestra debe analizarse de nuevo tras una dilución. En última instancia, la información de los marcadores tumorales siempre debe integrarse en el contexto clínico completo del paciente, junto con la exploración física y las pruebas de imagen.

3.15.2 Principales marcadores tumorales séricos

Antígenos carbohidratados

Este grupo de marcadores se define por el uso de anticuerpos que se generan tras la inmunización de ratones con extractos tumorales. La numeración asignada a cada marcador, como por ejemplo CA 15-3, se refiere al anticuerpo monoclonal específico que se utiliza para su

detección. Los antígenos diana presentan un alto grado de glucosilación que puede variar entre pacientes, lo que provoca que los anticuerpos no siempre los reconozcan con la misma afinidad en todos los individuos.

CA 72-4

Este marcador se detecta mediante un anticuerpo que reconoce la glucoproteína de alto peso molecular TAG-72. Su aplicación principal es en el cáncer gastrointestinal. También puede encontrarse elevado en otros tipos de cáncer, como el de pulmón o el de ovario.

CA 19-9

El anticuerpo CA 19-9 reconoce un gangliósido que contiene el grupo sialil del antígeno de Lewis a. Entre un 3% y un 7% de la población no expresa este antígeno, por lo que pueden presentar resultados falsos negativos. La concentración en la población sana es inferior a 37 U/mL. Este marcador puede elevarse hasta diez veces su valor normal en estados ictericos o en pancreatitis.

3.15.2.1 *o*-fetoproteína (AFP)

La α -fetoproteína (AFP) es una glicoproteína producida durante el periodo fetal, específicamente en el saco vitelino y el hígado. Su síntesis cesa en las primeras semanas de vida, por lo que en adultos sanos sus niveles séricos son muy bajos. Sin embargo, estos niveles pueden elevarse en diversas condiciones patológicas.

Aplicaciones Clínicas en Oncología

La AFP es un marcador tumoral de relevancia en distintos tipos de cáncer.

Hepatocarcinoma En adultos con hepatocarcinoma, el tejido tumoral hepático puede volver a sintetizar AFP. En este contexto, su principal utilidad clínica es como marcador pronóstico y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento o la recurrencia de la enfermedad. Es fundamental considerar que sus niveles también pueden aumentar en otras alteraciones hepáticas no malignas, como la cirrosis o la hepatitis crónica, lo cual debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Tumores Germinales Testiculares La AFP tiene una utilidad clínica establecida en los cánceres germinales testiculares, los cuales constituyen la mayoría de los tumores que se originan en esta localización.

Aplicaciones en Medicina Materno-Fetal

Durante el embarazo, la producción de AFP por parte del feto provoca un aumento fisiológico de su concentración en la circulación materna. Esta característica se aprovecha en el cribado prenatal, donde la medición de AFP es un componente clave de las pruebas realizadas en el segundo trimestre para la detección del síndrome de Down.

3.15.2.2 Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona producida por el trofoblasto y la placenta. Aunque otros tejidos pueden sintetizar esta hormona, lo hacen en cantidades considerablemente menores. Su medición es fundamental en diversas áreas clínicas, desde el seguimiento del embarazo hasta la oncología.

Aplicaciones en el Embarazo y Cribado Prenatal

La hCG constituye un marcador fundamental para la detección y el seguimiento del embarazo. Adicionalmente, en el ámbito del cribado prenatal, se utiliza de manera específica la medición de la subunidad β libre de la hCG como parte de las evaluaciones.

Relevancia en Oncología

La relevancia oncológica de la hCG radica en la capacidad de diversos tumores para producir tanto la molécula de hCG intacta como sus subunidades β libres. Su determinación es de gran utilidad en el manejo de los tumores trofoblásticos.

De forma destacada, la hCG se eleva en los tumores germinales testiculares. En este tipo de neoplasias, la hormona sirve como un valioso marcador para:

- Establecer el pronóstico.
- Realizar el seguimiento de la respuesta al tratamiento.
- Detectar de manera temprana las recidivas.

3.15.2.3 Antígeno carcinoembrionario (CEA)

Naturaleza Bioquímica y Origen

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glucoproteína de alto peso molecular (180 kDa) que pertenece a una familia de proteínas codificadas por genes localizados en el cromosoma 19. Más del 50% de su estructura está

compuesta por azúcares y su conformación es similar a la de la cadena pesada de las inmunoglobulinas G.

Al igual que la alfa-fetoproteína (AFP), el CEA es un antígeno oncofetal. Esta clasificación se debe a que se produce de forma natural durante la etapa fetal, encontrándose anclado en la membrana de la mucosa cólica. En la vida adulta, su síntesis se reactiva ante una transformación celular maligna. Aunque su función fisiológica precisa es desconocida, se cree que desempeña un papel en la adhesión celular y en los procesos de invasión y metástasis tumoral.

Significación Clínica y Valores de Referencia

En adultos sanos, la concentración plasmática de CEA es típicamente inferior a 2,5 ng/mL. Sin embargo, sus niveles pueden aumentar significativamente en diversas condiciones, tanto malignas como benignas.

Se observa una elevación de CEA en numerosos adenocarcinomas, destacando por su frecuencia e importancia clínica el cáncer colorrectal, el de mama, el de pulmón y el gástrico.

Es fundamental tener en cuenta que también puede elevarse en enfermedades benignas, lo que limita su especificidad como marcador tumoral. Entre estas condiciones se incluyen la cirrosis hepática, la insuficiencia renal y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Asimismo, el tabaquismo es un factor no patológico conocido que aumenta sus niveles séricos, pudiendo llegar a duplicar el valor de corte establecido para la población general.

3.15.2.4 Antígeno prostático específico (PSA)

Naturaleza Bioquímica y Función

El antígeno prostático específico (PSA) es una enzima de 33 kDa que pertenece a la familia de las calicreínas. Su gen, denominado KLC-3, presenta una homología del 82% con el de la calicreína 1. La síntesis del PSA se realiza de manera exclusiva en la glándula prostática, desde donde es secretado hacia el líquido seminal. En este fluido, el PSA desempeña una función crucial en la licuefacción del semen, gracias a una actividad enzimática similar a la de la quimotripsina.

Formas Circulantes del PSA

En condiciones normales, solo una fracción mínima del PSA sintetizado se libera a la circulación sanguínea. Una vez en la sangre, el PSA existe en diferentes formas moleculares. La suma del PSA libre y el complejo con α_1 -antiquimotripsina constituye el PSA inmunorreactivo total. Las formas circulantes son:

1. **Forma libre:** No se encuentra unida a otras proteínas y constituye entre el 5% y el 50% del PSA total detectable en suero.
2. **Complejo con α_1 -antiquimotripsina (PSA-ACT):** Es la forma mayoritaria, representando entre el 50% y el 95% del PSA inmunorreactivo.
3. **Complejo con α_2 -macroglobulina:** En esta forma, el PSA queda envuelto por la molécula de α_2 -macroglobulina, lo que impide el acceso de los anticuerpos utilizados en los inmunoensayos.

Consecuentemente, esta fracción no es detectada por los métodos analíticos habituales.

Metabolismo y Cinética de Eliminación

La vida media del PSA en la circulación es de aproximadamente 24 horas. Las vías de eliminación difieren según la forma molecular. El PSA libre es metabolizado y aclarado principalmente a través del riñón. Por su parte, el PSA que se encuentra unido a proteínas es retirado de la circulación mediante dos mecanismos: por receptores de serpinas localizados en el hígado y por receptores de α_2 -macroglobulina presentes en los macrófagos.

Principios de la Medición Analítica

Los métodos de cuantificación de PSA total son de tipo equimolar. Esto significa que emplean anticuerpos diseñados para reaccionar con la misma afinidad tanto con la forma libre del PSA como con el complejo PSA- α_1 -antiquimotripsina, permitiendo una medición precisa del PSA inmunorreactivo total.

Consideraciones Preanalíticas

La correcta obtención de la muestra es fundamental para la fiabilidad del resultado. La extracción de sangre debe realizarse siempre antes de efectuar un tacto rectal. La manipulación de la glándula prostática durante este procedimiento puede provocar un incremento de los niveles séricos de PSA, afectando principalmente a la fracción libre.

Asimismo, tras una biopsia o una cirugía prostática, es necesario respetar un periodo de espera de entre dos y tres semanas antes de la cuantificación del PSA. Este intervalo

permite la eliminación completa del antígeno que ha sido liberado masivamente a la circulación como consecuencia del procedimiento invasivo.

3.15.2.5 Antígenos carbohidratados: CA-125, CA 15-3

CA-125

Corresponde a una glucoproteína de elevado peso molecular sintetizada por células derivadas de los conductos de Müller (trompas de Falopio, cuello uterino, fondo vaginal) y por el mesotelio (pericárdico, pleural y peritoneal). Su concentración sérica normal es inferior a 35 UI/mL y tiende a descender tras la menopausia.

Es el marcador de elección en el estudio de los carcinomas ováricos, pero también puede hallarse elevado en carcinomas de endometrio y algunas neoplasias pulmonares. Su concentración puede incrementarse en presencia de derrames pleurales, pericárdicos o ascíticos. Asimismo, puede encontrarse elevado en patologías benignas como endometriosis, quistes ováricos, miomas e insuficiencia renal.

CA 15-3

Este marcador reconoce el antígeno MUC1, también conocido como episialina. MUC1 es una glucoproteína de 300-450 kDa que se caracteriza por un elevado contenido de hidratos de carbono. En individuos sanos, el límite de referencia sérico es de 27 kU/L.

El CA 15-3 se eleva principalmente en tumores de mama y ovario, aunque también puede hacerlo en otros tipos de tumores, como los de pulmón. Además, su concentración

puede elevarse ligeramente en situaciones benignas, destacando las enfermedades hepáticas o renales.

3.15.2.6 *Proteína epididimal humana 4 (HE-4)*

Características Generales y Bioquímica

La Proteína epididimal humana 4 (HE-4) es una glicoproteína de pequeño tamaño, con un peso molecular de aproximadamente 25 kDa una vez que ha sufrido el proceso de glucosilación. Está codificada por el gen *WFDC2*, localizado en el cromosoma 20, y pertenece a la familia WAP de inhibidores de proteasa.

Distribución Tisular y Función Fisiológica

Originalmente, la HE-4 fue identificada en el epidídimo, donde desempeña un papel en la maduración del espermatozoide. Adicionalmente, se ha detectado su presencia en otros tejidos, como el epitelio respiratorio y las glándulas salivales.

Utilidad Clínica como Marcador Tumoral

La principal aplicación clínica de la HE-4 se fundamenta en su elevada expresión en los carcinomas ováricos, mostrando una particular relevancia en los subtipos histológicos seroso y endometriode. En este contexto, presenta una mayor especificidad en comparación con el marcador tradicional CA 125. Esta ventaja se debe a que, a diferencia del CA 125, los niveles de HE-4 no suelen elevarse en patologías ginecológicas benignas, como la endometriosis.

La cuantificación conjunta de HE-4 y CA 125 permite el cálculo del índice ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy*

Algorithm), una herramienta de gran utilidad en el proceso diagnóstico de las neoplasias de ovario.

Limitaciones e Interferencias

Un factor crítico a considerar en la interpretación de los niveles de HE-4 es su marcada dependencia de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal, sus concentraciones séricas pueden experimentar elevaciones de hasta diez veces por encima del intervalo de referencia. Debido a esta significativa interferencia, se desaconseja el uso de la HE-4 como marcador tumoral en esta población de pacientes.

3.15.2.7 Proteína S-100

La proteína S-100 es una proteína ácida de carácter intracelular y bajo peso molecular, cuya función principal es la de actuar como fijadora de calcio. Estructuralmente, está formada por dímeros que resultan de la combinación de dos tipos de subunidades, α y β . Esta combinación da lugar a tres isoformas principales: S-100A1 (un homodímero α - α), S-100B (un homodímero β - β) y heterodímeros (α - β).

Origen y Síntesis

Las isoformas S-100A1 y S-100B se sintetizan predominantemente en dos tipos celulares específicos: las células del sistema nervioso central y los melanocitos. Este origen dual es fundamental para comprender sus aplicaciones clínicas.

Utilidad Clínica

Aplicación en Oncología

La principal utilidad oncológica de la proteína S-100 se encuentra en el campo del melanoma. Específicamente, su determinación es una herramienta clave en el seguimiento de pacientes con melanoma en estadio avanzado, siendo su objetivo primordial la detección de recidivas tumorales.

Marcador de Daño en el Sistema Nervioso Central

Dado su origen celular, la concentración de proteína S-100 puede elevarse significativamente en patologías que afectan al sistema nervioso central. En condiciones como traumatismos cerebrales o accidentes cerebrovasculares agudos, la alteración de la barrera hematoencefálica permite la liberación de la proteína al líquido cefalorraquídeo y, subsecuentemente, a la circulación sanguínea, lo que provoca un aumento de sus niveles detectables.

Otras Causas de Elevación

Es relevante considerar que los niveles séricos de S-100 pueden verse incrementados en diversas situaciones benignas que no están relacionadas con patología oncológica o neurológica aguda. Entre estas condiciones se incluyen la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática y el estado de gestación.

3.15.2.8 Antígeno asociado con los carcinomas de células escamosas (SCC)

Naturaleza y Origen

El antígeno asociado con los carcinomas de células escamosas (SCC), conocido inicialmente como antígeno asociado con tumores 4 (TA-4), fue aislado por primera vez a partir de tumores cervicales uterinos. Se trata de una glucoproteína que pertenece a la familia de las serpinas, las cuales actúan como inhibidoras de serina-proteasas. Su síntesis se lleva a cabo en los tejidos escamosos del organismo.

Aplicaciones Clínicas

El SCC se emplea como marcador tumoral en el estudio de diversos cánceres de células escamosas. Una concentración elevada de este marcador es un hallazgo muy sugerente de la presencia de un tumor de estirpe escamosa. Las neoplasias en las que ha demostrado utilidad incluyen los carcinomas de laringe, pulmón, cabeza y cuello, y esófago.

Su aplicación es especialmente relevante en el cáncer escamoso de cuello uterino. En este contexto, una concentración que supera los 2,5 µg/L se asocia con la presencia de un tumor invasivo y, consecuentemente, con un peor pronóstico. Adicionalmente, este marcador es valioso para el seguimiento de la evolución de la enfermedad y para la detección temprana de posibles recurrencias.

Limitaciones y Elevaciones en Patologías Benignas

Es fundamental considerar que la concentración de SCC puede estar aumentada en ausencia de un proceso maligno. Se han descrito elevaciones en el contexto de enfermedades ginecológicas y dermatológicas de carácter benigno, como es el caso del pénfigo.

Asimismo, la insuficiencia renal es una causa notable de aumento de los niveles de SCC. En pacientes con esta condición, pueden registrarse elevaciones muy marcadas que llegan a superar los 10 µg/L, lo que debe ser tenido en cuenta para una correcta interpretación de los resultados.

3.15.2.9 Citoqueratinas

Las citoqueratinas constituyen un grupo de aproximadamente 20 proteínas que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto característico de las células epiteliales. Ciertos fragmentos solubles de estas proteínas, liberados a la circulación, pueden ser detectados y cuantificados, sirviendo como marcadores tumorales séricos.

Marcadores Séricos Derivados de Citoqueratinas

Existen tres marcadores tumorales principales basados en la detección de fragmentos de citoqueratinas:

- **TPS (Antígeno Polipeptídico Tisular):** Este marcador reconoce específicamente fragmentos de la citoqueratina 18.

- **TPA (Antígeno Polipeptídico Tisular):** A diferencia del TPS, el TPA es un marcador que detecta fragmentos de un conjunto de citoqueratinas, incluyendo la 8, la 18 y la 19.
- **CYFRA 21-1:** Su ensayo está diseñado para identificar fragmentos de la citoqueratina 19.

Utilidad Clínica del CYFRA 21-1

El marcador CYFRA 21-1 ha demostrado utilidad en el estudio y seguimiento de diversas neoplasias. Su aplicación clínica se ha investigado en tumores de cabeza y cuello, en el carcinoma escamoso de esófago y en el cáncer de cuello uterino. Sin embargo, su uso más destacado y establecido es en el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

3.15.2.10 ProGRP

Bioquímica y Fundamento del Ensayo

El péptido liberador de gastrina (GRP) es una molécula peptídica compuesta por 27 aminoácidos que se expresa fisiológicamente en el tejido pulmonar, el sistema nervioso y el tracto gastrointestinal. Su síntesis se produce a partir de un precursor que, mediante un proceso de hidrólisis, da lugar a un péptido de 68 aminoácidos conocido como proGRP.

Aunque se ha observado que los niveles de GRP se elevan en el contexto de diversas neoplasias, su utilidad clínica directa es inviable debido a su vida media extremadamente corta, inferior a los dos minutos. Para superar esta limitación, se han desarrollado ensayos de laboratorio

específicos para cuantificar el proGRP, su precursor, que presenta una vida media más prolongada y, por tanto, es una molécula mucho más estable y medible en muestras biológicas.

Utilidad Clínica

El valor clínico del proGRP se fundamenta en su elevación característica y específica en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón. Esta especificidad lo convierte en un biomarcador de gran utilidad para el diagnóstico diferencial, permitiendo distinguir este subtipo histológico de otros tipos de cáncer de pulmón, así como de diversas patologías pulmonares benignas.

Adicionalmente, se ha descrito que los niveles de proGRP también pueden encontrarse elevados en presencia de otros tumores de estirpe neuroendocrina.

Interpretación de Resultados e Interferencias

Se establece como rango de normalidad para la concentración de proGRP valores inferiores a 50 pg/mL. Es crucial tener en cuenta las posibles interferencias que pueden afectar a su medición. La principal causa de obtención de resultados falsamente positivos, es decir, niveles elevados de proGRP en ausencia de la patología asociada, es la presencia de insuficiencia renal en el paciente.

3.15.2.11 Enolasa neuronal específica (NSE)

Estructura y Origen Bioquímico

La enolasa es una enzima perteneciente a la vía glucolítica. Se presenta en diversas isoformas diméricas, las cuales se originan a partir de la combinación de tres subunidades estructurales distintas: α , β y γ . La enolasa neuronal específica, comúnmente abreviada como NSE, corresponde específicamente a la isoforma γ - γ , la cual está constituida por la unión de dos subunidades de tipo γ . La síntesis de esta isoforma particular tiene lugar en las neuronas y en las células de origen neuroendocrino.

Utilidad Clínica

La NSE es el marcador tumoral de elección en el diagnóstico y manejo de tumores derivados del neuroectodermo, así como en los carcinomas indiferenciados de células pequeñas, siendo el carcinoma de pulmón de células pequeñas el ejemplo más representativo. Adicionalmente, sus niveles pueden registrar un aumento en ciertos carcinomas de células no pequeñas.

La determinación de sus concentraciones se aplica en distintos momentos del curso clínico. En la fase de diagnóstico, su valor proporciona información con valor pronóstico. No obstante, su principal aplicación clínica es el seguimiento de la eficacia del tratamiento en pacientes diagnosticados con carcinomas de células pequeñas.

Consideraciones Analíticas y Fisiopatológicas

Es fundamental tener en cuenta factores que pueden alterar los resultados de la medición de NSE. La presencia de

hemólisis en la muestra de sangre invalida el resultado, ya que provoca un incremento artificial de sus niveles. La razón de esta interferencia es que los hematíes contienen altas concentraciones de la isoforma α - γ de la enolasa, la cual puede generar una reacción cruzada en el inmunoensayo utilizado para cuantificar la NSE (isoforma γ - γ).

Por otro lado, las concentraciones séricas de NSE también pueden encontrarse elevadas en contextos no tumorales, como en pacientes que padecen insuficiencia renal.

3.15.3 ADN circulante tumoral

Las células, principalmente a través de mecanismos de apoptosis y necrosis, liberan a la circulación fragmentos de ADN de pequeño tamaño, que oscilan entre 145 y 200 pares de bases (pb). Una porción de este ADN circulante (ADNc) se origina en las células tumorales, constituyendo el ADN circulante tumoral (ADNc tumoral). Este ADNc tumoral presenta las mismas alteraciones y mutaciones genéticas que las células neoplásicas de las que procede. Dado que en un tumor pueden coexistir diversos clones de células tumorales, esta heterogeneidad se puede reflejar en el ADNc tumoral.

La proporción de ADNc tumoral respecto al total del ADNc es muy variable. En la mayoría de los casos es menor del 10% e incluso puede ser inferior al 1%, aunque ocasionalmente puede representar hasta el 90% del ADNc total.

Factores que influyen en la concentración de ADN circulante tumoral

La concentración de ADNc tumoral en plasma depende de diversos factores, entre los que se incluyen:

- Volumen tumoral.
- Vascularización del tumor.
- Estadio de la enfermedad.
- Respuesta a la terapia.
- Tasa de recambio celular del tumor.

Metodologías de análisis

La baja concentración de ADNc total y la escasa abundancia relativa del ADNc tumoral exigen el uso de técnicas de alta eficiencia para su aislamiento y de gran sensibilidad y precisión para su análisis. Existen dos enfoques principales:

1. **Métodos dirigidos contra dianas específicas:** Analizan mutaciones concretas que son muy prevalentes en ciertos tipos de cáncer, como las mutaciones p.L858R o p.T790M en el gen EGFR en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Se basan en tecnologías como ARMS (límite de detección del 0,1%), ddPCR (0,001%) o Beaming (0,001%). Sus ventajas son la rapidez, alta sensibilidad, coste-efectividad y capacidad cuantitativa. Su principal desventaja es que solo pueden utilizarse para analizar mutaciones previamente conocidas. Son adecuados para la detección de mutaciones específicas, variaciones en el

número de copias, pequeñas inserciones o deleciones y fusiones de genes.

2. **Métodos de barrido de genes múltiples:** Emplean la secuenciación masiva (NGS) para realizar un análisis de múltiples mutaciones de forma simultánea. Su límite de detección es de aproximadamente el 0,1%. La principal ventaja es que no se necesita un conocimiento previo de la alteración molecular y se puede analizar un gran número de genes. Entre sus desventajas se encuentran el largo tiempo de procesamiento y análisis de resultados, la necesidad de un experto en bioinformática, su elevado coste y su naturaleza semicuantitativa. Actualmente, diversas casas comerciales ofrecen paneles específicos para el análisis de mutaciones en genes asociados a distintos tumores, como los de pulmón, mama o colon.

Comparación entre el análisis en plasma y en biopsia de tejido

El análisis de ADNc tumoral (biopsia líquida) y el análisis de la biopsia de tejido presentan diferencias significativas que los hacen complementarios.

- **Procedimiento y accesibilidad:** La obtención de la muestra de plasma es un procedimiento mínimamente invasivo y siempre accesible, a diferencia de la biopsia de tejido, que es invasiva y cuya obtención puede ser imposible en tumores localizados en sitios anatómicos de difícil acceso.

- **Disponibilidad de material:** La obtención de material suficiente no siempre está garantizada en ninguno de los dos casos.
- **Análisis seriados:** La biopsia líquida permite realizar análisis seriados para monitorizar la evolución del tumor, algo que habitualmente no es factible con las biopsias de tejido.
- **Detección de heterogeneidad:** El ADNc tumoral en plasma puede reflejar la heterogeneidad del tumor primario y de las metástasis, mientras que una biopsia de tejido solo representa una porción del tumor y no siempre captura esta diversidad.
- **Tipo de información:** La biopsia de tejido proporciona información única sobre las características histológicas del tumor y su microambiente, algo que no es posible obtener a través del análisis en plasma.
- **Origen de las mutaciones:** Mientras que en la biopsia de tejido se asume que las mutaciones detectadas provienen del cáncer en estudio, en el plasma no siempre es así, ya que pueden tener otros orígenes.
- **Método de referencia:** A pesar de las ventajas de la biopsia líquida, el análisis de la biopsia de tejido sigue siendo considerado el método de referencia.

3.15.4 Aplicación de los marcadores tumorales

Estrategias para mejorar el uso de los marcadores tumorales

La utilidad clínica de los marcadores tumorales (MT) se optimiza mediante la aplicación de estrategias que abordan su inherente falta de especificidad. Para una correcta valoración de sus resultados, es fundamental considerar dos criterios principales.

En primer lugar, la probabilidad de que una elevación de un marcador corresponda a un tumor maligno es directamente proporcional a la magnitud de su concentración. Mientras que en patologías benignas los niveles séricos de los marcadores suelen ser moderados, en presencia de una neoplasia pueden alcanzar concentraciones muy elevadas. Un ejemplo claro es el antígeno carcinoembrionario (CEA), donde concentraciones superiores a 25 ng/mL indican la existencia de un tumor maligno con una probabilidad superior al 95%.

En segundo lugar, ante un incremento en la concentración de un marcador, es crucial descartar sistemáticamente las patologías benignas que pueden causarlo. Estas causas no neoplásicas se pueden agrupar en dos grandes categorías: alteraciones en los tejidos productores del marcador y alteraciones en su metabolismo y excreción. La mayoría de los MT son metabolizados en el hígado y excretados por vía renal. Por lo tanto, una insuficiencia hepática o renal puede provocar su acumulación y generar falsos positivos. Estas elevaciones suelen ser moderadas, típicamente de 2 a 4

veces el límite superior de la normalidad. No obstante, algunos marcadores como el antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC) o la proteína S-100 pueden alcanzar en el contexto de una insuficiencia renal concentraciones similares a las observadas en una patología neoplásica, lo que anula su utilidad clínica en estos pacientes. Asimismo, lesiones inflamatorias o benignas en los tejidos productores, como una prostatitis para el PSA o una colitis ulcerosa para el CEA, pueden causar elevaciones, aunque estas suelen ser de carácter moderado.

Tumores Neuroendocrinos (TNE)

Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias para cuyo estudio se emplea un amplio panel de marcadores, tanto para su clasificación inmunohistoquímica como para su diagnóstico y seguimiento sérico.

Inmunohistoquímicamente, la clasificación de estos tumores se apoya en marcadores como la cromogranina A (CgA), la enolasa neurona específica (NSE), la sinaptofisina, la serotonina y los receptores de somatostatina, con predominio del tipo 2.

Cromogranina A (CgA)

La CgA es el marcador sérico de elección para los tumores neuroendocrinos en general y el más empleado en la práctica clínica. Su sensibilidad global oscila entre el 50% y el 100%, siendo notablemente más sensible en los tumores funcionantes (80-100%) que en los no funcionantes (50-70%). Sin embargo, su utilidad diagnóstica es limitada

debido a una baja especificidad, ya que sus niveles pueden elevarse en neoplasias no neuroendocrinas como el cáncer de próstata, páncreas o colon, lo que dificulta su uso en el diagnóstico diferencial. Por ello, su principal aplicación clínica reside en el seguimiento de la enfermedad.

Marcadores en Tumores Carcinoideos

La utilidad de los marcadores es fundamental en tumores de origen neuroectodérmico, como los carcinoides intestinales. El marcador principal para su diagnóstico y monitorización es el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA), cuyo estudio se realiza en orina de 24 horas. Otros marcadores de elección incluyen el neuropéptido K, la sustancia P y la neuroquinina. La combinación del 5-HIA con la CgA es particularmente potente, alcanzando una sensibilidad diagnóstica del 95%. En un estudio comparativo en pacientes con tumores carcinoides, la CgA demostró una sensibilidad superior (80%) a la de la NSE (47%). Dependiendo del origen del tumor, pueden liberarse otras sustancias como bradiquinina, histamina, catecolaminas, prostaglandina E y ACTH, siendo esta última más frecuente en tumores de origen pancreático o gástrico.

Otros Marcadores de Utilidad en TNE

Existen otros marcadores que complementan el estudio de los TNE:

- **Pro-péptido liberador de gastrina (ProGRP):** Esta forma estable en sangre del péptido asociado a la gastrina (GRP) ha demostrado ser útil en el diagnóstico de TNE. Presenta una especificidad superior a la de la NSE. Niveles de ProGRP por encima de 150 pg/mL

sugieren con alta probabilidad la presencia de un tumor neuroendocrino o un carcinoma microcítico de pulmón.

- **Gastrina:** Es el marcador principal para el diagnóstico de gastrinomas, y su determinación se realiza tanto en condiciones basales como tras estimulación con el test de secretina.
- **Polipéptido pancreático (PP) y subunidades de la HCG (alfa y beta):** Son marcadores de utilidad que actúan como complemento a la CgA.
- **Panel general de marcadores:** Además de los productos específicos de cada tumor, un panel general de utilidad incluye CgA, gastrina, somatostatina, ACTH, hormona del crecimiento, 5-HIA, histamina urinaria y cortisol urinario. Algunos TNE también secretan cromogranina B (CgB), somatostatina, subunidades de gonadotropina coriónica y polipéptido pancreático. La enolasa neurona específica (NSE) también puede encontrarse elevada, aunque su sensibilidad es inferior a la de la CgA y el 5-HIA.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Los GIST son los tumores mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal. Su diagnóstico se basa en gran medida en marcadores inmunohistoquímicos. Más del 95% de los GIST expresan la proteína KIT (CD117), por lo que la inmunotinción para KIT es una herramienta diagnóstica fundamental. En el pequeño porcentaje de casos que no expresan KIT, el análisis mutacional de los genes *KIT* y

PDGFRA puede confirmar el diagnóstico. Otros marcadores como DOG1 y CD34 también pueden ser de utilidad en el proceso diagnóstico.

La determinación del estado mutacional de estos genes tiene además una implicación terapéutica y pronóstica crucial. La respuesta al imatinib, un inhibidor de tirosina quinasa utilizado en su tratamiento, depende directamente del tipo de mutación presente. Los pacientes con mutaciones en el exón 11 del gen *KIT* presentan un mejor pronóstico que aquellos con mutaciones en el exón 9 o sin una mutación detectable. Por esta razón, se recomienda realizar el análisis mutacional de *KIT* y *PDGFRA* antes de iniciar el tratamiento con imatinib, tanto en el contexto de enfermedad avanzada como en el tratamiento adyuvante.

Neoplasias de cabeza y cuello

Dado que aproximadamente el 90% de estas neoplasias son carcinomas de células escamosas, se emplean marcadores específicos para esta estirpe celular. La sensibilidad de dicho marcador es limitada, situándose en torno al 40%, pero su concentración se correlaciona con el estadio tumoral y la afectación ganglionar. Su principal utilidad es de carácter pronóstico; niveles preoperatorios elevados de este marcador de estirpe escamosa o del antígeno polipeptídico tisular (TPS) se asocian a un peor pronóstico y a un mayor riesgo de recidiva. De hecho, el marcador de estirpe escamosa se considera un factor pronóstico independiente. Como complemento, pueden utilizarse las citoqueratinas, como el antígeno polipeptídico (TPA), el TPS y el fragmento 21-1 de la citoqueratina 19 (CYFRA 21-1).

Marcadores tumorales en derrames

La determinación de marcadores tumorales en líquidos serosos, como el líquido pleural o el ascítico, puede ser una herramienta valiosa para el diagnóstico etiológico, especialmente cuando el estudio citológico resulta negativo. Un criterio de gran utilidad para confirmar la presencia de metástasis en la cavidad es encontrar una concentración del marcador en el líquido que sea significativamente superior a la del suero (cociente líquido/suero $> 1,2$), lo que indica una producción local por parte de las células tumorales. La determinación combinada de CEA, CA 15-3 y CA 19-9 puede alcanzar una alta sensibilidad y especificidad en este contexto.

Para el diagnóstico diferencial del mesotelioma, que característicamente es CEA negativo, la determinación de CYFRA 21-1 y mesotelina (comercializado como Mesomark) tanto en suero como en líquido pleural es de gran utilidad, ya que ambos marcadores suelen mostrar concentraciones elevadas en la mayoría de los casos de esta neoplasia.

Cáncer de origen desconocido (COD)

En el complejo escenario clínico de pacientes que presentan metástasis de un tumor primario no identificado, un panel amplio de marcadores tumorales puede ser de gran ayuda para orientar el diagnóstico. La positividad de dos o más marcadores con niveles muy elevados incrementa significativamente la probabilidad de que se trate de una neoplasia de origen epitelial. El patrón específico de los marcadores elevados puede sugerir el tejido de origen del tumor primario. Por ejemplo, valores de

ProGRP superiores a 150–200 pg/mL y/o de NSE superiores a 45 ng/mL son altamente sugestivos de un carcinoma de pulmón microcítico o de un tumor neuroendocrino. Esta aproximación permite dirigir de forma más eficiente las pruebas de imagen y los procedimientos de biopsia, optimizando el proceso diagnóstico y reduciendo costes y morbilidad para el paciente.

3.15.4.1 Cáncer colorrectal

Cribado en Población Asintomática

Para el cribado de neoplasias colorrectales en individuos asintomáticos a partir de los 50 años de edad, se recomienda la utilización de la prueba de sangre oculta en heces (PSOH). Existen dos metodologías principales para esta prueba: el test basado en guayaco (gFOBT), que detecta la actividad pseudoperoxidasa de la molécula de hemoglobina, y el test inmunoquímico fecal (FIT), que detecta de forma específica la porción de globina de la hemoglobina humana.

Aunque el test gFOBT ha sido validado en estudios clínicos, presenta importantes limitaciones. Carece de especificidad para la hemoglobina humana, lo que provoca interferencias por el consumo de ciertos alimentos y la administración de algunos medicamentos. Adicionalmente, su sensibilidad clínica es baja y presenta dificultades para su automatización en el laboratorio. Debido a estas desventajas, el Grupo Europeo de Marcadores Tumoraes (EGTM) recomienda que los nuevos programas de cribado poblacional implementen el test inmunoquímico fecal (FIT).

El FIT ofrece ventajas sustanciales sobre el gFOBT, entre las que se incluyen: * Mayor sensibilidad analítica y especificidad para la sangre humana. * Mayor sensibilidad clínica para la detección de adenomas avanzados. * Una tasa de participación poblacional superior. * La posibilidad de automatización completa de la técnica. * Requerimiento de un menor número de muestras de heces. * Es una prueba cuantitativa, lo que permite ajustar el punto de corte según las necesidades del programa de cribado. * Mayor coste-efectividad.

Es imperativo que cualquier resultado positivo en una prueba de sangre oculta en heces, independientemente del método utilizado, sea seguido de una colonoscopia completa para la confirmación diagnóstica y la visualización directa de la mucosa colónica.

Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es el marcador tumoral sérico de elección en el manejo del cáncer colorrectal (CCR). Sus aplicaciones clínicas fundamentales se centran en la determinación del pronóstico, la vigilancia tras la cirugía y la monitorización de la respuesta al tratamiento sistémico.

Pronóstico y Estadificación

La evidencia científica demuestra de manera consistente que una concentración preoperatoria elevada de CEA se asocia con un peor pronóstico en pacientes con CCR. Este valor pronóstico es independiente de otros factores clínicos, siendo su robustez comparable a la positividad de los ganglios linfáticos. A pesar de su fuerza como factor

pronóstico, no se ha demostrado que la medición del CEA sea útil para seleccionar a aquellos pacientes en estadio II que podrían beneficiarse de quimioterapia adyuvante. Se recomienda la inclusión del CEA preoperatorio en la estratificación de riesgo dentro de los ensayos clínicos.

Vigilancia Posoperatoria

En pacientes con CCR en estadios II y III sometidos a cirugía con intención curativa, se ha demostrado que una estrategia de vigilancia intensiva que incluye mediciones seriadas de CEA reduce la mortalidad por todas las causas. El CEA constituye la modalidad más sensible para la detección precoz de recurrencias de la enfermedad, especialmente en el caso de metástasis hepáticas, superando en sensibilidad a la tomografía computarizada (TC), la colonoscopia y la radiografía de tórax. Dada su alta sensibilidad y su coste relativamente bajo, la mayoría de los paneles de expertos recomiendan su uso en el seguimiento.

La EGTM aconseja la siguiente pauta de monitorización para pacientes que sean candidatos a una intervención quirúrgica o de otro tipo en caso de detectarse una recurrencia: 1. Medición basal antes de la cirugía. 2. Mediciones seriadas cada 2-3 meses durante al menos los 3 primeros años poscirugía. 3. Posteriormente, la frecuencia puede reducirse a cada 6 meses hasta completar un total de 5 años de seguimiento.

Cualquier aumento significativo en los niveles de CEA debe ser confirmado mediante una segunda determinación en una nueva muestra de sangre. Es de crucial importancia que durante todo el periodo de seguimiento se utilice el

mismo método de ensayo para evitar variaciones analíticas que puedan llevar a interpretaciones erróneas.

Monitorización del Tratamiento en Enfermedad Avanzada

Si bien la evaluación radiológica es el estándar de oro para valorar la respuesta al tratamiento en la enfermedad metastásica, existe una alta concordancia (superior al 90 %) entre la respuesta bioquímica evaluada por CEA y la respuesta radiológica valorada por TC en pacientes con metástasis hepáticas. En consecuencia, la mayoría de los paneles de expertos respaldan su uso para monitorizar la respuesta a la quimioterapia.

Es importante tener precaución ante un fenómeno conocido como “spiking”, que consiste en elevaciones transitorias o espurias del CEA que pueden ocurrir en un 10-15 % de los pacientes poco después de iniciar una terapia citotóxica. Paradójicamente, este pico transitorio parece asociarse a una buena respuesta al tratamiento.

Análisis Molecular del Tejido Tumoral

Inestabilidad de Microsatélites (MSI) y Deficiencia en la Reparación de Errores de Emparejamiento (dMMR)

El análisis de la estabilidad de los microsatélites y del sistema de reparación de errores de emparejamiento (MMR) tiene un doble papel en el manejo del CCR.

- **Cribado del Síndrome de Lynch:** El test inicial recomendado para el cribado del síndrome de Lynch en todos los pacientes diagnosticados de CCR es la detección de inestabilidad de microsatélites (MSI) o la evaluación de la pérdida de expresión de las proteínas

reparadoras (dMMR) mediante inmunohistoquímica. La ausencia de MSI/dMMR hace que el diagnóstico de síndrome de Lynch sea muy improbable. Por el contrario, su presencia, que se detecta en más del 90 % de los casos de síndrome de Lynch, es una indicación clara para remitir al paciente a consejo genético y realizar pruebas germinales confirmatorias. El cribado universal de todos los tumores de CCR es la estrategia más sensible y coste-efectiva, aunque su aplicación puede verse limitada por la disponibilidad de recursos.

- **Pronóstico y Predicción de Respuesta Terapéutica:** La presencia de un fenotipo MSI/dMMR en el tumor es un marcador de buen pronóstico, particularmente en el cáncer de colon en estadios II y III, ya que estos pacientes presentan un menor riesgo de recurrencia. Además, este estatus molecular es un marcador predictivo de falta de beneficio de la quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo (5-FU). Por lo tanto, en pacientes con cáncer de colon en estadio II que presentan MSI/dMMR, y dado su pronóstico favorable, se puede considerar la omisión de la quimioterapia adyuvante, siempre y cuando no coexistan otros factores de mal pronóstico, como un estadio patológico pT4.

Mutaciones del Gen K-RAS

En el contexto del CCR avanzado o metastásico, la determinación del estado mutacional del gen K-RAS es obligatoria antes de considerar el tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del

factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como cetuximab o panitumumab.

Los pacientes cuyos tumores albergan mutaciones activadoras en el gen K-RAS, especialmente las localizadas en el codón 12, no obtienen beneficio clínico de esta terapia dirigida. Una posible excepción podría ser la mutación G13D, localizada en el codón 13, ya que algunos datos sugieren que los pacientes con esta mutación específica podrían beneficiarse de la combinación de cetuximab con quimioterapia, aunque este hallazgo requiere una confirmación definitiva en estudios prospectivos. La realización del análisis mutacional de K-RAS es una práctica coste-efectiva, pues evita la administración de tratamientos caros que serían ineficaces en esta población de pacientes.

3.15.4.2 Cáncer de próstata

El Antígeno Prostático Específico, conocido por sus siglas PSA, es un marcador bioquímico de capital importancia en la medicina de laboratorio para la evaluación de la glándula prostática. Su utilidad clínica se fundamenta en la cuantificación de su concentración en el suero del paciente.

El Antígeno Prostático Específico (PSA) como Marcador Bioquímico

El término “específico” en su denominación subraya su origen tisular, siendo producido casi exclusivamente por las células epiteliales de la próstata. Esta especificidad de órgano lo convierte en una herramienta invaluable para la detección y el seguimiento de alteraciones en esta glándula. La medición de sus niveles circulantes permite

obtener información objetiva sobre la integridad y la función del tejido prostático.

Interpretación Cuantitativa y Umbrales de Decisión

La concentración de PSA se expresa en nanogramos por mililitro (ng/mL). La interpretación de un resultado específico depende de su magnitud, ya que diferentes niveles se asocian con distintas probabilidades de patología. Dentro del análisis de estos valores, se han establecido umbrales o puntos de corte que guían la toma de decisiones clínicas.

El Umbral Crítico de 30 ng/mL

Un hallazgo de laboratorio de particular relevancia es la detección de un nivel de PSA superior a 30 ng/mL. Este valor no representa una elevación leve o moderada, sino que constituye un resultado marcadamente anómalo y de alta significación clínica. La superación de este umbral crítico es un indicador potente de una alteración sustancial en la fisiología prostática. Una concentración tan elevada sugiere una producción excesiva del antígeno o una disrupción significativa de la arquitectura glandular normal, lo que facilita su paso masivo al torrente sanguíneo.

Asociación con la Patología Prostática

La detección de un valor de PSA que excede los 30 ng/mL establece una asociación directa y muy fuerte con una patología intrínseca de la próstata. En el contexto del diagnóstico diferencial, un resultado de esta magnitud es altamente sugestivo de un proceso neoplásico maligno. Por

consiguiente, un nivel de PSA > 30 ng/mL es un hallazgo de laboratorio que orienta de forma contundente la sospecha clínica y justifica la continuación del proceso diagnóstico para confirmar y caracterizar la enfermedad prostática subyacente.

3.15.4.3 Cáncer de ovario

El antígeno del cáncer 125 (CA125) es el biomarcador serológico de uso rutinario más importante para el manejo de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario seroso, con un intervalo de referencia establecido en 35 kU/L o menos. Sin embargo, el CA125 presenta limitaciones significativas en su especificidad. Sus concentraciones pueden elevarse en diversas condiciones no malignas; en mujeres premenopáusicas sanas, son comunes las elevaciones durante la menstruación y el embarazo. También se asocia a patologías ginecológicas benignas como quistes ováricos, endometriosis, adenomiosis y leiomiomas uterinos.

Adicionalmente, enfermedades no ginecológicas como trastornos inflamatorios peritoneales, pleurales y musculoesqueléticos, enfermedad pélvica inflamatoria, y patologías hepáticas, renales y cardíacas pueden causar un aumento del marcador. Su especificidad también se ve comprometida por su elevación en otros tipos de adenocarcinomas avanzados, como los de endometrio, cérvix, colorrectal, páncreas y pulmón.

En el contexto del cáncer de ovario epitelial, aproximadamente el 80% de las pacientes presentan concentraciones de CA125 superiores a 35 kU/L. La frecuencia de esta elevación varía según el estadio clínico:

se observa en un 50-60% de las pacientes en estadio I, en un 80-90% en estadio II y en más del 90% en los estadios III y IV. La expresión del marcador también depende del tipo histológico, siendo más alta en los tumores serosos, seguidos de los endometrioides y de células claras. Es crucial destacar que el CA125 no se expresa en tumores mucinosos puros, por lo que no es útil en este subgrupo. Para pacientes con histología mucinosa, marcadores como el antígeno carcinoembrionario (CEA) o el CA19.9 pueden ser más informativos.

Cribado

Debido a su baja sensibilidad para la enfermedad en estadio temprano (50-62%) y su especificidad limitada (94-98.5%), no se recomienda el uso del CA125 como prueba de cribado para el cáncer de ovario en la población general de mujeres asintomáticas. Ensayos clínicos a gran escala, como el Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, no demostraron una reducción en la mortalidad por cáncer de ovario asociada al cribado con CA125 y ecografía transvaginal. Aunque otros estudios han sugerido un posible beneficio en la detección en estadios más tempranos, la conclusión general de los principales ensayos es que el uso del CA125 para el cribado poblacional fuera de un ensayo clínico no está justificado.

En mujeres con un riesgo hereditario elevado, como las portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, el CA125 en combinación con la ecografía transvaginal puede tener un papel en la detección precoz. No obstante, todavía no existe evidencia concluyente de que esta estrategia de

cribado reduzca la morbilidad o la mortalidad. En este grupo de alto riesgo, la salpingooforectomía bilateral sigue siendo la medida preventiva más eficaz.

Diagnóstico Diferencial de Masas Pélvicas

En mujeres que presentan una masa pélvica, el CA125 es una herramienta valiosa para el diagnóstico diferencial. Para mujeres posmenopáusicas, una concentración de CA125 superior a 35 kU/L justifica la realización de una ecografía transvaginal y una tomografía computarizada. Se ha reportado que un valor de CA125 superior a 95 kU/L discrimina entre masas pélvicas malignas y benignas con un valor predictivo positivo del 95%. Para mujeres premenopáusicas, se ha sugerido que aquellas con una masa pélvica y concentraciones de CA125 superiores a 200 kU/L deben ser derivadas a un ginecólogo oncólogo para su evaluación.

Para mejorar la precisión diagnóstica, se han desarrollado algoritmos que integran múltiples variables. El Índice de Riesgo de Malignidad (RMI, por sus siglas en inglés) es el más establecido y se recomienda para el diagnóstico diferencial de masas pélvicas en mujeres posmenopáusicas. El RMI combina la concentración sérica de CA125, el estado menopáusico y los hallazgos de la ecografía. Existen dos versiones principales, RMI 1 y RMI 2, que difieren en el número de características ecográficas consideradas, pero cuya validez ha demostrado ser similar. Un valor de RMI superior a 200 indica un alto riesgo de malignidad.

Valor Pronóstico

El CA125 ofrece información pronóstica relevante, tanto a partir de una única medición como del análisis de su dinámica a lo largo del tiempo. Una medición preoperatoria aislada de CA125 puede tener valor pronóstico; se ha observado que las pacientes con una concentración preoperatoria superior a 65 kU/L presentan tasas de supervivencia a 5 años significativamente menores. De manera similar, la concentración nadir (el valor más bajo alcanzado) de CA125 tras el tratamiento primario puede aportar información pronóstica en términos de supervivencia global. Sin embargo, la utilidad de estas mediciones puntuales es limitada, ya que pueden ocurrir elevaciones transitorias del marcador tras la quimioterapia debido a la necrosis tumoral, y no siempre permiten diferenciar entre pacientes sometidas a citorreducción primaria frente a quimioterapia neoadyuvante.

El cambio en las mediciones secuenciales de CA125 durante el tratamiento es un indicador pronóstico más potente. Una disminución de al menos un 50% en los niveles de CA125 durante los dos primeros ciclos de quimioterapia basada en platino constituye un fuerte indicador pronóstico independiente de supervivencia global. Una vida media prolongada del CA125, por el contrario, sugiere una producción persistente del marcador y se asocia con una mala respuesta al tratamiento. Además, se ha demostrado que las pacientes que alcanzan una concentración nadir de CA125 inferior a 5 kU/L tras finalizar el tratamiento primario tienen una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global significativamente más largas.

Monitorización del Tratamiento y Vigilancia

Una de las aplicaciones clínicas más importantes del CA125 es la monitorización de la respuesta al tratamiento y la vigilancia postratamiento para la detección de recidivas. Para evaluar la respuesta a la terapia de primera línea, el Gynecological Cancer Intergroup (GCIG) define una respuesta de CA125 como una reducción de al menos el 50% en los niveles del marcador desde una muestra pretratamiento. Esta respuesta debe ser confirmada y mantenida durante un mínimo de 28 días, y la paciente debe tener un valor basal de al menos el doble del límite superior de la normalidad. Otras definiciones alternativas incluyen una disminución del 50% a lo largo de cuatro mediciones o del 75% a lo largo de tres.

En la fase de vigilancia tras la finalización del tratamiento, un aumento de los niveles de CA125 puede ser el primer indicador de una recidiva. Los criterios para definir una progresión bioquímica varían: en pacientes cuyos niveles se normalizaron tras la quimioterapia, se define por un aumento hasta el doble del límite superior de la normalidad (>70 kU/L); en pacientes cuyos niveles nunca se normalizaron, se define por una duplicación del valor nadir. Alternativamente, los cambios pueden evaluarse mediante una estimación estadística que ajusta el incremento o decremento a la variación analítica y biológica del marcador.

Aunque un ensayo clínico aleatorizado (MRC OV05/EORTC 55955) concluyó que iniciar la quimioterapia basándose únicamente en el aumento del CA125 no mejoraba la

supervivencia en comparación con esperar a la recidiva clínica, este hallazgo es controvertido. Las críticas al estudio incluyen el uso de terapias que hoy se consideran menos efectivas y la falta de un control de calidad centralizado de las mediciones de CA125. Por ello, sociedades como la European Society of Gynaecological Oncologists (ESGO) y el European Group on Tumor Markers (EGTM) recomiendan continuar con la monitorización del CA125, especialmente si la paciente es candidata a una cirugía citorreductora secundaria, es elegible para participar en ensayos clínicos, o no se somete a un seguimiento regular con pruebas de imagen.

Proteína 4 del Epidídimo Humano (HE4) y Algoritmos Combinados

La proteína 4 del epidídimo humano (HE4) ha surgido como un biomarcador complementario al CA125. Los niveles séricos de HE4 en mujeres sanas varían (60–150 pmol/L) y tienden a aumentar con la edad. Una de sus principales ventajas es que sus concentraciones no se ven afectadas de forma significativa por el ciclo menstrual o el uso de anticonceptivos hormonales. Similar al CA125, los niveles de HE4 son más altos en el cáncer de ovario de tipo seroso y más bajos en los tumores mucinosos. Puede estar elevado en otras neoplasias como carcinomas de pulmón y endometrio. Es importante destacar que la insuficiencia renal es una fuente importante de resultados falsos positivos para HE4, pudiendo alcanzar concentraciones superiores a 2000 pmol/L.

En el diagnóstico diferencial de masas pélvicas, se ha reportado que HE4 tiene una especificidad superior a la de CA125, especialmente en mujeres premenopáusicas. No obstante, los metaanálisis ofrecen resultados contradictorios sobre si su rendimiento diagnóstico general (sensibilidad y especificidad combinadas) es superior al de CA125, por lo que aún no se ha alcanzado un consenso claro. Como factor pronóstico, un nivel elevado de HE4 antes del tratamiento es un indicador fuerte e independiente de un peor pronóstico en pacientes con cáncer de ovario epitelial, correlacionándose con un alto grado tumoral, histología serosa y una mayor extensión de la enfermedad.

Para mejorar la precisión diagnóstica se ha desarrollado el algoritmo ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), que combina los niveles de HE4 y CA125 con el estado menopáusico para predecir el riesgo de cáncer de ovario epitelial en mujeres con una masa pélvica. Los estudios que comparan ROMA con el índice RMI han arrojado resultados variables; algunos sugieren un rendimiento similar, mientras que otros no encuentran ventajas claras sobre el uso de HE4 o CA125 de forma individual. Otros algoritmos, como el modelo ADNEX, también han reincorporado el CA125 junto con otros parámetros para evaluar el riesgo de malignidad. Por tanto, aunque HE4, ya sea solo o como parte de ROMA, puede considerarse para el diagnóstico diferencial de masas pélvicas, sobre todo en pacientes premenopáusicas, se necesitan más estudios prospectivos para definir con claridad su lugar en la práctica clínica rutinaria.

3.15.4.4 Cáncer de mama

Los biomarcadores desempeñan un papel fundamental en el manejo de pacientes con cáncer de mama invasivo, guiando la decisión sobre el tipo de terapia sistémica a administrar. Su aplicación ha evolucionado con la incorporación de nuevas firmas multiparamétricas y la actualización de recomendaciones para el análisis de biomarcadores tisulares clave como los receptores de estrógeno (ER), los receptores de progesterona (PR) y HER2. Es imperativo que todos los laboratorios que realizan mediciones de biomarcadores para el manejo de pacientes empleen ensayos validados analítica y clínicamente, participen en programas de garantía de calidad externa, dispongan de criterios establecidos para la aceptación y rechazo de ensayos, lleven a cabo auditorías regulares y estén acreditados por una organización apropiada, como las que siguen los criterios ISO 15189 o CLIA en Estados Unidos.

Receptores de Estrógeno y Progesterona para predecir la sensibilidad endocrina

La principal aplicación clínica de los receptores hormonales esteroideos, el receptor de estrógeno alfa (ER α , en adelante ER) y el receptor de progesterona (PR), es la selección de pacientes con cáncer de mama invasivo para recibir terapia endocrina. Este enfoque terapéutico se aplica en los escenarios neoadyuvante, adyuvante y de enfermedad avanzada, e incluye moduladores selectivos del receptor de estrógeno como el tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol, exemestano),

agonistas de LH-RH (leuprolida, goserelina) y reguladores descendentes puros del receptor de estrógeno como el fulvestrant.

El receptor de estrógeno existe en dos formas, ER α y ER β , pero solo ER α posee un rol clínico validado en la actualidad. Los ensayos de inmunohistoquímica (IHC) modernos detectan exclusivamente ER α , a diferencia de los antiguos ensayos de unión a ligando que probablemente detectaban ambas isoformas. El receptor de progesterona también presenta dos formas, PRA y PRB, y los ensayos de IHC actuales son capaces de detectar ambas.

En la enfermedad temprana, un metaanálisis de 20 ensayos clínicos aleatorizados demostró que el tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante aproximadamente 5 años en pacientes ER-positivos redujo las probabilidades de recurrencia de la enfermedad a 15 años en un 39% y la mortalidad por cáncer de mama en un 30%. En cambio, en pacientes ER-negativos no se observó un efecto significativo del tratamiento. En este metaanálisis, el estado de PR no aportó información predictiva independiente. No obstante, en pacientes con cáncer de mama metastásico, niveles elevados de PR se han correlacionado de forma independiente con una mayor probabilidad de respuesta al tamoxifeno, un mayor tiempo hasta el fracaso del tratamiento y una supervivencia global más prolongada.

El tratamiento adyuvante estándar ha evolucionado. La administración de tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas (IA) durante 10 años ha demostrado ser superior a un ciclo de 5 años, aunque este beneficio debe sopesarse

con los efectos secundarios adicionales. En pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, los IA son superiores a 5 años de tamoxifeno para reducir el riesgo de recurrencia, por lo que la mayoría de los paneles de expertos recomiendan incorporar un IA, ya sea de inicio o de forma secuencial con tamoxifeno. Para mujeres de bajo riesgo, el tamoxifeno solo puede ser adecuado, mientras que para las de alto riesgo se debe considerar un IA desde el inicio. En el caso de pacientes premenopáusicas con receptores positivos, aunque el tamoxifeno ha sido el tratamiento estándar, las guías recientes recomiendan que las pacientes de alto riesgo reciban supresión ovárica junto a la terapia endocrina adyuvante estándar.

Receptores de Estrógeno y Progesterona para determinar el pronóstico

Además de su valor predictivo, el estado de los receptores hormonales proporciona información pronóstica. Los pacientes con tumores que contienen ER o PR tienden a presentar un mejor pronóstico que aquellos sin receptores. Sin embargo, este pronóstico favorable asociado a tumores ER-positivos se limita principalmente a los primeros 5-7 años tras el diagnóstico inicial. Posteriormente, el riesgo de recaída tiende a ser mayor en tumores ER-positivos en comparación con los ER-negativos. Por ello, los receptores hormonales por sí solos no son suficientes para identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de una terapia endocrina extendida.

Recomendaciones del EGTM para ER y PR

- Se recomienda medir ER y PR en todos los cánceres de mama invasivos primarios recién diagnosticados (para ER, Nivel de Evidencia IA; Fuerza de Recomendación A; para PR, Nivel de Evidencia IB; Fuerza de Recomendación A/B).
- Si ER o PR resultan negativos en una biopsia con aguja gruesa de un tumor primario, se sugiere volver a analizarlos en la muestra quirúrgica correspondiente debido a la posibilidad de errores de muestreo en tumores heterogéneos.
- En casos de enfermedad recurrente, es prudente medir ER y PR en las lesiones metastásicas, ya que el estado del receptor puede cambiar. Un metaanálisis mostró tasas de discordancia entre el tumor primario y las metástasis del 20% para ER y del 33% para PR. Ante resultados discordantes, algunos paneles recomiendan usar el estado del receptor del tumor metastásico para guiar la terapia, mientras que otros recomiendan administrar terapia endocrina si cualquier biopsia resulta positiva para el receptor.
- La medición de ER y PR debe realizarse mediante IHC utilizando un ensayo validado analítica y clínicamente.

Áreas de investigación futura para ER y PR

- Desarrollar biomarcadores que aumenten el valor predictivo positivo de ER.

- Identificar biomarcadores para seleccionar pacientes que se beneficien preferentemente de un inhibidor de la aromatasa frente al tamoxifeno, o viceversa.
- Validar biomarcadores para seleccionar pacientes que no necesiten terapia endocrina adyuvante extendida.
- Establecer los puntos de corte clínicos óptimos para ER y PR, determinando si deben ser 1%, 10% u otro porcentaje de tinción de núcleos celulares positivos.
- Desarrollar y validar ensayos para ER β para determinar su posible rol clínico.
- Establecer el impacto predictivo relativo de las dos formas de PR (PRA y PRB).
- Determinar si las mutaciones de ER en sitios recurrentes tienen capacidad predictiva.

HER2 para predecir la respuesta a las terapias anti-HER2

El uso clínico principal de la medición de HER2 es predecir la respuesta a la terapia anti-HER2 en los escenarios neoadyuvante, adyuvante y de enfermedad avanzada. La amplificación o sobreexpresión del gen HER2 es un requisito necesario, aunque no suficiente, para la respuesta a las terapias anti-HER2 aprobadas: trastuzumab, lapatinib, pertuzumab y trastuzumab emtansina (T-DM1).

Adicionalmente, niveles séricos elevados de la proteína HER-2/neu, superiores a 30-40 ng/mL, se asocian con cáncer de mama.

Para pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-positivo, la terapia de primera línea recomendada es una combinación de trastuzumab, pertuzumab y un taxano. Para aquellos que progresan, se debe administrar T-DM1. En el entorno adyuvante, el trastuzumab en combinación con quimioterapia es el tratamiento estándar. En el entorno neoadyuvante, el tratamiento dual con trastuzumab y pertuzumab está aprobado para pacientes con ganglios linfáticos positivos o tumores ≥ 2 cm.

Medición de HER2

Existen dos tipos principales de pruebas para medir la amplificación del gen HER2 o la sobreexpresión de su proteína: la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación in situ (ISH). Los ensayos ISH pueden emplear hibridación in situ fluorescente (FISH) o de campo claro (CISH). Paneles de expertos como ASCO/CAP han publicado guías detalladas para la realización e interpretación de los resultados de HER2.

Recomendaciones del EGTM para HER2

- La amplificación o sobreexpresión del gen HER2 debe determinarse en todos los pacientes con cáncer de mama invasivo primario (Nivel de Evidencia IA; Fuerza de Recomendación A).
- Cuando sea factible, la medición debe realizarse también en cualquier lesión metastásica. Al igual que con ER/PR, el estado de HER2 puede variar entre el sitio primario y el metastásico (una metaanálisis reportó una discordancia del 13% de positivo a negativo y del

5% de negativo a positivo). Si hay discordancia, algunas guías sugieren usar el estado de la metástasis, mientras que otras recomiendan tratamiento anti-HER2 si cualquier biopsia es positiva.

- La medición puede realizarse en una biopsia con aguja gruesa o en una muestra de resección quirúrgica. Si HER2 es negativo en la biopsia, se recomienda reevaluarlo en la muestra quirúrgica. No deben usarse aspirados con aguja fina.
- No se debe realizar la medición de HER2 en el carcinoma ductal in situ (DCIS).
- La positividad de HER2 debe definirse utilizando las guías actualizadas de ASCO/CAP. Deben usarse ensayos aprobados (IHC, ISH de campo claro o FISH).
- Si el resultado de la prueba de HER2 sigue siendo equívoco después de una prueba refleja con un ensayo alternativo, se debe considerar la posibilidad de analizar una muestra de tumor separada.
- Los niveles séricos de la proteína HER2 soluble o los niveles tumorales de ARNm de HER2 no deben usarse para predecir la respuesta a la terapia anti-HER2.

Áreas de investigación futura para HER2

- Identificar marcadores adicionales para aumentar el valor predictivo positivo de HER2.
- Identificar biomarcadores para seleccionar la forma más apropiada de terapia anti-HER2 para un paciente dado.

- Identificar marcadores para seleccionar pacientes que se beneficien de terapias duales anti-HER2.
- Establecer si los pacientes con puntuaciones equívocas deben recibir terapia anti-HER2.
- Explorar el valor potencial de las mutaciones de HER2 como biomarcadores predictivos.

Ki67

Múltiples estudios han demostrado que niveles elevados del marcador de proliferación Ki67 se asocian de forma independiente con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama. Un metaanálisis de más de 64,000 pacientes encontró que un umbral de >25% de tinción celular tenía el mayor significado pronóstico para la supervivencia global. Esta relación consistente se ha observado a pesar de la pobre precisión interlaboratorio, el uso de diferentes métodos de medición y distintos puntos de corte. La imprecisión es particularmente notable en concentraciones intermedias, aunque un estudio multicéntrico concluyó que se puede lograr un buen acuerdo interlaboratorio cuando las puntuaciones de Ki67 son bajas (<10%) o altas (>20%).

En el entorno neoadyuvante, la mayoría de los informes encuentran una asociación significativa entre niveles altos de Ki67 y la respuesta a la quimioterapia. Con la terapia endocrina neoadyuvante, las alteraciones en Ki67 inducidas por el tratamiento predicen la respuesta y el pronóstico del paciente.

Recomendaciones del EGTM para Ki67

- A pesar de los problemas metodológicos, debido a su valor clínico establecido, amplia disponibilidad y bajo costo en comparación con las firmas multianalito, Ki67 puede usarse en combinación con factores pronósticos establecidos para determinar el pronóstico. Su utilidad es mayor si los valores son bajos (ej. <10% de tinción celular) o altos (ej. >25% de tinción celular) (Nivel de Evidencia IB; Fuerza de Recomendación B para el punto de corte alto).
- Hasta que se disponga de un ensayo estandarizado, la medición de Ki67 debe adherirse a las recomendaciones publicadas por el Grupo de Trabajo Internacional de Ki67 en Cáncer de Mama.

Áreas de investigación futura para Ki67

- Mejorar la variación interlaboratorio mediante la estandarización del ensayo.
- Establecer un punto de corte óptimo o evaluar el uso de Ki67 como una variable continua.
- Establecer si se necesitan diferentes puntos de corte para el pronóstico y la predicción de la terapia.
- Evaluar el potencial del análisis de imagen automatizado para reducir la variabilidad.

Pruebas Multigénicas y Multiproteicas

En la última década, se han propuesto varias pruebas multianalito para predecir el pronóstico en pacientes con cáncer de mama invasivo primario recién diagnosticado.

Estas pruebas comparten varias características: *

Proporcionan información pronóstica para la supervivencia libre de recaída, independientemente de los factores pronósticos tradicionales. * La mayoría fueron descubiertas y validadas en pacientes ER-positivos, HER2-negativos y sin afectación ganglionar, aunque algunas han demostrado ser pronósticas también en pacientes con 1-3 ganglios linfáticos positivos. * Solo uPA/PAI-1, Oncotype DX y MammaPrint han sido evaluadas en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado. * Aunque la proporción de pacientes clasificados como de bajo o alto riesgo es similar entre las pruebas, existen diferencias importantes en la clasificación de pacientes individuales. * Los genes más importantes en los perfiles multigénicos para predecir el pronóstico son los implicados en la proliferación celular. * Ninguna de estas pruebas puede recomendarse actualmente para predecir la respuesta a una forma específica de quimioterapia. * A pesar de su costo, el uso de algunas de estas firmas ha demostrado ser costo-efectivo al reducir el uso de quimioterapia adyuvante.

Uroquinasa (uPA) y PAI-1

uPA y su inhibidor PAI-1 se encuentran entre los biomarcadores pronósticos mejor validados. Su valor clínico para predecir el pronóstico en cáncer de mama sin afectación ganglionar ha sido validado en dos estudios independientes de Nivel de Evidencia I. Además de ser pronósticos, niveles altos de uPA y PAI-1 se asocian con un beneficio de la quimioterapia adyuvante.

- **Recomendación del EGTM:** Los niveles de proteína uPA y PAI-1 pueden combinarse con factores establecidos

para evaluar el pronóstico e identificar a pacientes con cáncer de mama ER-positivo, HER2-negativo y sin afectación ganglionar que es poco probable que se beneficien de la quimioterapia adyuvante (Nivel de Evidencia IA; Fuerza de Recomendación A). Deben medirse mediante un ELISA validado en extractos de tejido tumoral fresco o congelado.

- **Investigación futura:** Estandarizar un método para medir uPA y PAI-1 en tejido fijado en formalina y embebido en parafina (FFPE).

Oncotype DX

Esta prueba mide la expresión de ARNm de 21 genes en tejido FFPE para generar una Puntuación de Recurrencia (RS) que predice el riesgo de recurrencia a distancia a 10 años en pacientes ER-positivos sin afectación ganglionar tratados con tamoxifeno. El ensayo prospectivo TAILORx validó que pacientes con una RS baja (<11) tenían un excelente pronóstico (99.3% libres de recurrencia a distancia a 5 años) solo con terapia endocrina. Otros estudios, como el WSG Plan B y el estudio poblacional SEER, han confirmado el impacto pronóstico de la RS en pacientes tanto sin afectación ganglionar como con 1-3 ganglios positivos, sugiriendo que aquellos con una RS baja tienen un resultado excelente y es poco probable que se beneficien de la quimioterapia. El valor de Oncotype DX para predecir recurrencias tardías no está claro, aunque podría tener utilidad en pacientes con alta expresión de ARNm de ER.

- **Recomendación del EGTM:** La RS de Oncotype DX puede proporcionar valor añadido a los factores

establecidos para determinar el pronóstico y ayudar en la toma de decisiones sobre la quimioterapia adyuvante en pacientes con enfermedad invasiva ER-positiva, HER2-negativa y sin afectación ganglionar (Nivel de Evidencia IB; Fuerza de Recomendación A). También puede considerarse en pacientes con 1-3 ganglios linfáticos afectados (Nivel de Evidencia IB; Fuerza de Recomendación A).

- **Investigación futura:** Los ensayos TAILORx y RxPONDER están abordando si los pacientes con RS intermedia (sin afectación ganglionar) o con RS baja a intermedia (con afectación ganglionar) se benefician de la quimioterapia.

MammaPrint

El valor pronóstico de esta firma de 70 genes se ha demostrado en múltiples ensayos. El ensayo prospectivo aleatorizado MINDACT, que incluyó a 6,692 pacientes con 0-3 ganglios metastásicos, confirmó su utilidad clínica. Se encontró que los pacientes considerados de alto riesgo clínico pero de bajo riesgo genético según MammaPrint tenían una supervivencia libre de metástasis a distancia del 94.7% a 5 años, independientemente de si recibieron quimioterapia. El uso de MammaPrint podría reducir la administración de quimioterapia en un 46% en el grupo de alto riesgo clínico.

- **Recomendación del EGTM:** MammaPrint puede usarse para determinar el pronóstico y guiar las decisiones sobre la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama invasivo sin

afectación ganglionar o con 1-3 ganglios metastásicos. Los pacientes de alto riesgo clínico pero de bajo riesgo genético pueden ser candidatos a evitar la quimioterapia (Nivel de Evidencia IA; Fuerza de Recomendación A).

- **Investigación futura:** Se necesita una validación adicional con un seguimiento más prolongado e investigar si puede predecir la respuesta a tratamientos sistémicos específicos.

Prosigna (PAM50)

Esta prueba mide la expresión de 50 genes para calcular una puntuación de riesgo (RS). Su impacto pronóstico en pacientes posmenopáusicas ER-positivas, con o sin afectación ganglionar (1-3 ganglios), ha sido validado en estudios prospectivo-retrospectivos. También se ha informado que Prosigna predice la aparición de recurrencias tardías después de la terapia endocrina.

- **Recomendación del EGTM:** En combinación con factores clínico-patológicos, Prosigna puede usarse para predecir el pronóstico y ayudar en la toma de decisiones de terapia adyuvante en pacientes con receptores hormonales positivos, HER2-negativos, con o sin afectación ganglionar (1-3 nodos) (Nivel de Evidencia IB; Fuerza de Recomendación A).
- **Investigación futura:** Se requiere validación en un ensayo prospectivo aleatorizado (ensayo OPTIMA), establecer si predice el beneficio de la quimioterapia, y una mayor validación para predecir recurrencias tardías y en pacientes premenopáusicas.

EndoPredict

Esta prueba detecta los niveles de expresión de 11 genes y los combina con el estado ganglionar y el tamaño del tumor para generar una puntuación de riesgo integral (EPclin). Su impacto pronóstico ha sido validado en ensayos prospectivo-retrospectivos en pacientes ER-positivos, HER2-negativos tratados con terapia endocrina, así como en pacientes con ganglios positivos que reciben quimioterapia. También ha demostrado identificar a pacientes con buen pronóstico a largo plazo después de 5 años de terapia endocrina.

- **Recomendación del EGTM:** En combinación con factores clínico-patológicos, EndoPredict puede usarse para predecir el pronóstico y ayudar en la toma de decisiones de terapia adyuvante en pacientes con receptores hormonales positivos, HER2-negativos, con o sin afectación ganglionar (1-3 nodos) (Nivel de Evidencia IB; Fuerza de Recomendación A).
- **Investigación futura:** Se requiere validación en un ensayo prospectivo aleatorizado (ensayo UNIRAD), establecer si predice el beneficio de la quimioterapia, y una mayor validación para predecir recurrencias tardías y en pacientes premenopáusicas.

Breast Cancer Index (BCI)

Esta prueba mide la expresión de 11 genes. Varios ensayos prospectivo-retrospectivos han demostrado un valor pronóstico para BCI en la detección de recurrencias tempranas y tardías en pacientes ER-positivos, HER2-negativos y sin afectación ganglionar tratados con terapia

endocrina. Por lo tanto, puede ser valioso para identificar a pacientes que no requieren terapia endocrina extendida.

- **Recomendación del EGTM:** En combinación con factores clínico-patológicos, BCI puede usarse para predecir el pronóstico y ayudar en la toma de decisiones de terapia adyuvante en pacientes sin afectación ganglionar, con receptores hormonales positivos y HER2-negativos (Nivel de Evidencia IB; Fuerza de Recomendación A).
- **Investigación futura:** Se requiere validación en pacientes con enfermedad ganglionar positiva, en un ensayo prospectivo aleatorizado y para predecir recurrencias tardías.

Concordancia y Discordancia en las Guías Publicadas

Mientras que el uso de ER, PR y HER2 está universalmente respaldado, las recomendaciones para otros biomarcadores varían entre los paneles de expertos. El mayor desacuerdo se encuentra en la medición de Ki67. Paneles como ASCO y NCCN se oponen a su uso rutinario debido a problemas analíticos y falta de estandarización. En contraste, ESMO y el Panel de Consenso de St. Gallen recomiendan su medición en situaciones específicas. El panel EGTM recomienda cautelosamente su medición, especialmente en países donde las pruebas multianalito más costosas no están disponibles.

Existen también variaciones en las guías sobre pruebas multianalito. Por ejemplo, las guías de ASCO se oponían al

uso de MammaPrint, pero la publicación de los resultados del ensayo MINDACT (un estudio de Nivel de Evidencia IA) ha llevado al panel EGTM a recomendar su uso. De manera similar, basándose en datos más recientes, el panel EGTM recomienda el uso de Oncotype DX, Prosigna y EndoPredict en pacientes con 1-3 ganglios linfáticos positivos, un subgrupo para el cual otras guías previamente no recomendaban estas pruebas.

3.15.4.5 Cáncer de pulmón

La utilidad de los marcadores tumorales en el cáncer de pulmón varía según el tipo histológico.

Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM)

En el carcinoma de pulmón no microcítico, los marcadores tumorales más empleados son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el fragmento 21-1 de la citoqueratina 19 (CYFRA 21-1). El CEA se utiliza principalmente en el adenocarcinoma, mientras que CYFRA 21-1 presenta una notable sensibilidad en los principales tipos histológicos de CPNM.

La determinación de un panel que incluya ambos marcadores puede ser de ayuda para sugerir el tipo histológico en situaciones donde el diagnóstico citológico es dudoso. Adicionalmente, tanto CEA como CYFRA 21-1 poseen valor pronóstico y son de gran utilidad en la monitorización de la respuesta a la terapia.

Carcinoma de pulmón microcítico (CPM)

Para el carcinoma de pulmón microcítico, la enolasa neuronal específica (NSE) y el propéptido liberador de

gastrina (ProGRP) son los marcadores de elección. El ProGRP es más sensible y específico que la NSE, una ventaja que es especialmente evidente en casos de enfermedad limitada al tórax (intratorácica).

La combinación de NSE y ProGRP aumenta la sensibilidad diagnóstica. Ambos marcadores son valiosos para la evaluación de la respuesta al tratamiento y para la predicción del pronóstico de los pacientes.

3.15.4.6 Cáncer de páncreas

Antígeno Carbohidrato 19-9 (CA 19-9)

El marcador de elección es el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9).

Utilidad Diagnóstica

La utilidad del CA 19-9 para el diagnóstico es limitada. Esta limitación se debe, por un lado, a su baja sensibilidad en los estadios iniciales de la enfermedad. Por otro lado, pueden aparecer falsos positivos en el contexto de patologías benignas, destacando especialmente la pancreatitis y la ictericia obstructiva. A pesar de estas limitaciones, la presencia de concentraciones muy elevadas, superiores a 1000 U/mL, es altamente sugestiva de malignidad.

Aplicaciones Pronósticas y de Monitorización

La principal aplicación del CA 19-9 se encuentra en el ámbito pronóstico y en el seguimiento de la enfermedad. En el contexto pronóstico, niveles elevados tanto antes de la cirugía (preoperatorios) como después de la misma (postoperatorios) son indicativos de una peor evolución

clínica. En cuanto a la monitorización, este marcador es fundamental para evaluar la respuesta a los tratamientos paliativos en pacientes con enfermedad avanzada.

Limitaciones Biológicas

Es crucial tener en cuenta que un 5% de la población presenta el fenotipo Lewis a-b-, lo que les incapacita genéticamente para sintetizar el antígeno CA 19-9. En estos individuos, la determinación del marcador no tiene ninguna utilidad.

3.15.4.7 Cáncer de vejiga

Marcadores en el Seguimiento de Tumores Superficiales

Para el seguimiento de pacientes a los que se les han resecado tumores vesicales superficiales, se utilizan marcadores urinarios como el antígeno tumoral de vejiga (BTA) y la proteína de la matriz nuclear 22 (NMP-22). En comparación con la citología urinaria, estos marcadores presentan una mayor sensibilidad, pero su especificidad es menor. Una causa importante de falsos positivos, que contribuye a esta menor especificidad, son las infecciones del tracto urinario. Es fundamental subrayar que estos análisis no pueden sustituir a la cistoscopia, que se mantiene como el estándar de referencia para la vigilancia de estos pacientes.

Marcadores en la Monitorización de la Enfermedad Avanzada

En los estadios de enfermedad avanzada, se pueden utilizar las citoqueratinas séricas con el fin de monitorizar la respuesta del paciente al tratamiento. Entre los marcadores de esta clase se encuentran CYFRA 21-1, el antígeno polipeptídico tisular (TPA) y el antígeno polipeptídico específico de tejido (TPS).

3.15.4.8 Cáncer de cérvix

Antígeno del Carcinoma de Células Escamosas (SCC)

El Antígeno del Carcinoma de Células Escamosas (SCC, por sus siglas en inglés) es un marcador tumoral utilizado en la evaluación de neoplasias de estirpe escamosa. Un valor sérico de SCC superior a 3.5 ng/mL se considera un hallazgo clínicamente significativo, asociado a la presencia de un carcinoma escamoso.

En el contexto ginecológico, la determinación de este marcador es de utilidad en el cáncer de cérvix de tipo escamoso. Sin embargo, es fundamental destacar que la elevación del SCC no es específica para la localización cervical. Niveles superiores al punto de corte también pueden detectarse en carcinomas escamosos originados en otras localizaciones anatómicas, principalmente en el pulmón y en la región de cabeza y cuello. Por ello, la interpretación de un resultado elevado debe realizarse siempre en el contexto de la presentación clínica completa del paciente.

3.15.4.9 Cáncer gástrico

Biomarcador Terapéutico: HER2

Entre el 10% y el 25% de los cánceres gástricos y de la unión gastroesofágica (GOJ) presentan sobreexpresión de la proteína HER2. La determinación de HER2 es fundamental como biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento con trastuzumab. En pacientes con enfermedad avanzada que son candidatos a recibir terapia sistémica, se recomienda la evaluación del estado de HER2. Esta medición se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHC) y/o hibridación in situ fluorescente (FISH). Los pacientes cuyos tumores resultan ser HER2-positivos son elegibles para recibir una terapia combinada de quimioterapia junto con trastuzumab.

Una consideración importante en estos tumores es la heterogeneidad en la expresión de HER2. Por este motivo, se aconseja la toma de múltiples biopsias para asegurar una evaluación fiable del biomarcador.

Marcadores Séricos de Pronóstico y Seguimiento

En el contexto del cáncer gástrico, los marcadores séricos más comúnmente utilizados son el antígeno carcinoembrionario (CEA), el CA 19-9 y el CA 72.4. Su aplicación principal se centra en el establecimiento del pronóstico y en el seguimiento para la detección de recidivas. La sensibilidad diagnóstica combinada del CA 19-9 y el TAG-72 (CA 72.4) puede alcanzar el 65%, y esta cifra se eleva al 72% si se incluye también la medición del CEA.

En la detección de recurrencias, el uso combinado de los tres marcadores (CEA, CA 19-9 y CA 72.4) es particularmente útil, logrando detectar hasta el 87% de los casos. Los patrones de elevación de estos marcadores pueden, además, orientar hacia la posible localización del tumor primario en el tracto digestivo, ayudando a diferenciar entre orígenes como el gástrico, el pancreático o el de colon.

Adicionalmente, la alfafetoproteína (AFP) puede encontrarse elevada en un pequeño porcentaje de tumores gástricos. La elevación de la AFP se asocia con una mayor agresividad tumoral.

3.15.4.10 Tumor de células germinales

Los marcadores tumorales de elección en la evaluación de los tumores de células germinales son la lactato deshidrogenasa (LDH), la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (b-HCG) y la alfa-fetoproteína (AFP).

Utilidad en el Diagnóstico y la Clasificación

La determinación de los marcadores séricos es crucial para la correcta clasificación de los tumores de células germinales. La alfa-fetoproteína (AFP) solo se eleva en tumores no seminomatosos; por consiguiente, la detección de niveles elevados de AFP en un tumor inicialmente diagnosticado como seminoma obliga a su reclasificación como no seminomatoso. Es relevante considerar que niveles de AFP superiores a 40-80 ng/mL son altamente sugestivos de un carcinoma hepatocelular o un tumor de células

germinales, siendo un dato clave en el diagnóstico diferencial.

Por su parte, la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (b-HCG) puede encontrarse elevada en un 10-40% de los seminomas, aunque típicamente a niveles inferiores a los observados en los tumores no seminomatosos.

En términos de rendimiento diagnóstico, la combinación de LDH y b-HCG alcanza una sensibilidad del 80-90% para los seminomas. Para los tumores no seminomatosos, la combinación de AFP y b-HCG resulta positiva en el 60-80% de los casos.

Aplicación en el Estadaje y Pronóstico

Los niveles séricos de AFP, b-HCG y LDH medidos después de la orquiectomía son un componente obligatorio para el estadiaje del tumor. Además, estos marcadores son fundamentales para la clasificación pronóstica del paciente según los criterios del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG), que estratifica el riesgo en grupos de buen, intermedio o mal pronóstico.

Papel en el Seguimiento y la Monitorización de la Respuesta

Tras la cirugía, el cálculo de la vida media de los marcadores es esencial para evaluar la presencia de enfermedad residual. La vida media de la AFP es de aproximadamente 5 días, mientras que la de la hCG es de 1 a 2 días. Un descenso más lento de lo esperado sugiere persistencia tumoral.

Durante el tratamiento con quimioterapia, la velocidad de descenso de los marcadores séricos actúa como un indicador predictivo de la respuesta terapéutica.

En la fase de seguimiento a largo plazo, la determinación seriada de los marcadores es una herramienta fundamental para la detección precoz de recidivas. De hecho, la elevación de los marcadores tumorales constituye el primer signo de recaída en más del 86% de los casos, a menudo precediendo a la evidencia radiológica.

3.15.4.11 Carcinoma hepatocelular

Epidemiología y Prevención

Aunque se han desarrollado múltiples puntuaciones clínicas y de laboratorio para la estratificación del riesgo, la mayoría requiere validación externa. Un modelo validado es la puntuación PAGE-B para pacientes con VHB, que clasifica el riesgo en bajo (≤ 9), intermedio (10–17) y alto (≥ 18).

Vigilancia

Existen paneles prometedores como el GALAD y tecnologías de biopsia líquida que se encuentran actualmente en fase de investigación como posibles biomarcadores tumorales.

Diagnóstico

Niveles de alfafetoproteína (AFP) superiores a 40–80 ng/mL son sugestivos de carcinoma hepatocelular o de un tumor de células germinales. No se recomienda el uso de la biopsia líquida para establecer el diagnóstico definitivo de forma aislada.

Atención Multidisciplinar

La evaluación en comités de tumores puede cambiar la interpretación de las imágenes y la histología, alterando así los planes de manejo en un número significativo de casos. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente que todos los pacientes con CHC sean discutidos y manejados dentro de este entorno.

Resección Quirúrgica

La terapia sistémica adyuvante debe considerarse en pacientes con alto riesgo de recurrencia tras la resección o la ablación local. El manejo de la progresión que ocurra después de la terapia adyuvante debe basarse en el patrón de recurrencia.

Trasplante Hepático

Se aconseja el uso de terapia locorregional (TLR) puente para reducir el riesgo de abandono de la lista de espera, especialmente si se anticipan tiempos de espera prolongados. No se recomienda de forma rutinaria el uso de terapia sistémica como puente.

Respecto a la vigilancia postrasplante, el momento y la duración óptimos de esta son inciertos, pero las puntuaciones de riesgo pueden ser útiles para guiar las decisiones.

Terapia Ablativa Local

La terapia ablativa local es una opción de tratamiento con intención curativa no solo para pacientes que no son

elegibles para la terapia quirúrgica, sino también para aquellos que la rechazan.

3.15.4.12 *Cáncer de tiroides*

La prevalencia de la mutación somática del codón M918T en *RET* en el carcinoma medular de tiroides (CMT) esporádico parece aumentar con el tamaño del tumor, lo que sugiere que podría actuar como un impulsor del crecimiento tumoral o que los tumores con esta mutación crecen más rápidamente.

Las mutaciones en *RET* no solo causan CMT, sino también otras patologías. Las translocaciones cromosómicas que activan *RET* se encuentran con menor frecuencia en leucemias mielomonocíticas crónicas. Por otro lado, las mutaciones inactivadoras de *RET* son la causa de la enfermedad de Hirschsprung (HD), tanto en su forma hereditaria como esporádica.

El riesgo en el CMT esporádico se basa en la clasificación TNM (Tumor, Nódulo, Metástasis) del American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Características Clínicas

A pesar de los avances, no se ha observado una mejora significativa en la supervivencia del CMT esporádico ni una tendencia hacia diagnósticos más tempranos en las últimas décadas. En el contexto del síndrome NEM2B, los pacientes con la mutación A883F parecen tener un CMT menos agresivo que aquellos con la mutación más común M918T.

Diagnóstico Molecular y Consideraciones Éticas

Se debe considerar el cribado genético en poblaciones de alto riesgo, como pacientes con amiloidosis liquenoide cutánea (CLA) o con enfermedad de Hirschsprung y mutaciones en el exón 10 de *RET*. En las raras familias con criterios clínicos de NEM2A o 2B pero sin mutación detectable en *RET*, los familiares en riesgo deben ser cribados periódicamente con métodos convencionales.

El deber del médico de advertir sobre el riesgo genético se extiende a los contextos preconcepcional y prenatal.

Marcadores Bioquímicos y Diagnóstico Morfológico

La ausencia de secreción tanto de calcitonina (Ctn) como de antígeno carcinoembrionario (CEA) en la enfermedad avanzada es un hallazgo raro y confiere un mal pronóstico.

Macroscópicamente, el CMT hereditario es típicamente multicéntrico y bilateral. El diagnóstico de la hiperplasia de células C (HCC), una lesión precursora del CMT hereditario, se basa en criterios como la presencia de más de siete células C por acino o la extensión de las células C más allá de su localización normal en el tercio superior de los lóbulos tiroideos.

Diagnóstico y Manejo de un Nódulo Tiroideo

El cribado rutinario de Ctn sérica en todos los pacientes con nódulos tiroideos es un tema de debate. Aunque algunos estudios sugieren que permite un diagnóstico más

temprano y mejora los resultados, otros cuestionan su coste-efectividad debido a la baja prevalencia de CMT (0.3%-1.4%) y el riesgo de falsos positivos. La decisión de utilizar este cribado queda a criterio del médico.

Manejo del Paciente con CMT Confirmado

La disección de los compartimentos laterales (niveles II-V) en cuellos clínicamente negativos es controvertida, pero puede considerarse en función de los niveles séricos de Ctn. La tasa de curación bioquímica (Ctn postoperatoria indetectable) es baja en pacientes con metástasis ganglionares. La resección de metástasis locales, aunque no siempre curativa, reduce el riesgo de recurrencia local y complicaciones. La reintervención para la disección ganglionar incompleta puede ser beneficiosa si la Ctn preoperatoria era <1000 pg/mL y se extirparon cinco o menos ganglios metastásicos en la cirugía inicial.

Tras la tiroidectomía, se requiere tratamiento sustitutivo con levotiroxina para mantener la TSH en rango eutiroideo (no se necesita supresión) y monitorización del calcio sérico.

Manejo Específico en Poblaciones Especiales

Tiroidectomía Profiláctica en Niños

El momento de la cirugía debe ser individualizado, basándose en una evaluación conjunta entre cirujano, pediatra y los padres. El manejo debe ser realizado por equipos experimentados en centros de atención terciaria. *

Categoría de Riesgo Alto (H): Se debe realizar disección del compartimento central si la Ctn es >40 pg/mL o hay evidencia de metástasis. * **Categoría de Riesgo Moderado**

(MOD): La necesidad de la cirugía puede manifestarse en la infancia o décadas después.

Manejo del Feocromocitoma (PHEO) y el Hiperparatiroidismo (HPTH) en NEM2

El cribado para PHEO debe comenzar a los 11 años para las categorías de riesgo H y HST, y a los 16 años para la categoría MOD, mediante la medición de metanefrinas en plasma u orina. Se puede considerar la adrenalectomía subtotal para preservar la función cortical. El cribado para el HPTH debe realizarse en los mismos plazos que para el PHEO.

Evaluación y Tratamiento de la Enfermedad Persistente o Recurrente

Si la Ctn postoperatoria es <150 pg/mL y los estudios de imagen son negativos, se realiza seguimiento clínico y bioquímico cada 6 meses. La radioterapia externa (RTE) adyuvante debe considerarse en pacientes con alto riesgo de recurrencia local, sopesando sus beneficios frente a su toxicidad.

Manejo de la Enfermedad Metastásica a Distancia

No se debe administrar terapia sistémica a pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica de bajo volumen y estable (tiempo de duplicación >2 años). La laparoscopia exploradora puede considerarse para descartar micrometástasis hepáticas antes de una reoperación cervical extensa.

El tratamiento de las metástasis es específico para cada localización y se centra en la paliación y el control local: *

Metástasis óseas: La compresión medular es una urgencia que requiere corticoides y descompresión quirúrgica. Otras opciones incluyen vertebroplastia, cirugía y termoablación.

* **Metástasis pulmonares y mediastínicas:** La resección quirúrgica se considera para lesiones solitarias grandes. La ablación por radiofrecuencia es una opción para lesiones periféricas pequeñas. * **Metástasis hepáticas:** La

quimioembolización puede ser eficaz en pacientes con tumores diseminados <30 mm que afectan menos de un tercio del hígado. * **Metástasis cutáneas:** Se pueden tratar con escisión quirúrgica, inyección de etanol o RTE.

Terapia Sistémica y Síndromes Hormonales

Vandetanib y Cabozantinib fueron aprobados por la FDA y la EMA tras demostrar en ensayos de fase III que prolongan significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo. Ambos fármacos presentan toxicidades significativas (diarrea, fatiga, hipertensión, fotosensibilidad, prolongación del QTc con vandetanib) que a menudo requieren reducción de dosis o suspensión del tratamiento.

En enfermedad avanzada, pueden aparecer síndromes hormonales: * **Diarrea:** Ocurre especialmente con metástasis hepáticas. El tratamiento inicial incluye agentes antimotilidad (loperamida). Terapias alternativas son los análogos de somatostatina y terapias locales como la cirugía o la quimioembolización. * **Síndrome de Cushing ectópico:** Es raro y se debe a la secreción de ACTH o CRH por el tumor. A pesar del mal pronóstico, se debe tratar para

controlar los síntomas debilitantes. Las opciones incluyen fármacos que inhiben la esteroidogénesis adrenal (ketoconazol, metirapona) o una adrenalectomía bilateral en casos refractarios. Se ha reportado la reversión del síndrome de Cushing con vandetanib.

3.15.5 Requisitos de calidad para el uso de marcadores tumorales en la clínica

La optimización de la utilidad clínica de los marcadores tumorales (MT) requiere la aplicación de estrategias que aborden su inherente falta de especificidad. Para una correcta valoración, se deben considerar dos criterios fundamentales. En primer lugar, la probabilidad de que una elevación del marcador corresponda a un tumor maligno aumenta con la magnitud de su concentración. Mientras que las patologías benignas suelen cursar con niveles séricos moderados, la presencia de neoplasias puede provocar concentraciones muy elevadas. Como ejemplo, concentraciones de antígeno carcinoembrionario (CEA) superiores a 25 ng/mL indican la existencia de un tumor maligno con una probabilidad mayor al 95 %.

En segundo lugar, ante un incremento de un marcador, es crucial descartar patologías benignas. Las causas de estas elevaciones no neoplásicas se agrupan en dos categorías: alteraciones en los tejidos productores del marcador y alteraciones en su catabolismo y excreción. La mayoría de los MT son metabolizados en el hígado y excretados por vía renal, por lo que una insuficiencia hepática o renal puede provocar su acumulación y generar falsos positivos, generalmente de carácter moderado (2 a 4 veces el límite

superior de la normalidad). No obstante, algunos marcadores como el antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC) o la proteína S-100 pueden alcanzar en la insuficiencia renal concentraciones similares a las observadas en patologías neoplásicas, lo que anula su utilidad en estos pacientes. Del mismo modo, lesiones en los tejidos productores, como el antígeno prostático específico (PSA) en la prostatitis o el CEA en la colitis ulcerosa, pueden causar elevaciones, aunque habitualmente también moderadas.

Un criterio útil para confirmar la presencia de metástasis es la demostración de producción local del marcador. Esto se logra al encontrar una concentración en un líquido biológico (p. ej., pleural, ascítico) que sea significativamente superior a la del suero, con un cociente líquido/suero $> 1,2$. Adicionalmente, la positividad de dos o más marcadores con niveles muy elevados incrementa la probabilidad de una neoplasia de origen epitelial. El patrón de marcadores también puede sugerir el tumor primario; por ejemplo, valores de ProGRP $> 150\text{--}200\text{ pg/mL}$ y/o enolasa neuroespecífica (NSE) $> 45\text{ ng/mL}$ son altamente sugestivos de un carcinoma de pulmón microcítico o un tumor neuroendocrino.

La utilidad clínica de un marcador tumoral depende del estricto cumplimiento de requisitos que varían según su aplicación. * **Cribado poblacional:** La prueba debe ser aceptable para una enfermedad que represente un problema de salud significativo y cuya historia natural sea bien comprendida. Es fundamental que identifique la enfermedad en una etapa temprana y tratable, donde una

intervención precoz con un tratamiento eficaz mejore el pronóstico. Al dirigirse a una población asintomática, son prerequisites esenciales una alta sensibilidad clínica para minimizar los falsos negativos y una elevada especificidad para reducir los falsos positivos. * **Diagnóstico:** Un marcador tumoral debe poseer igualmente una alta sensibilidad y especificidad clínicas, lo que se traduce en una alta precisión diagnóstica. Sin embargo, la mayoría de los marcadores séricos carecen de especificidad para un cáncer u órgano concreto, pudiendo encontrarse elevados en diversos tipos de neoplasias o en enfermedades no malignas, lo que limita severamente su utilidad en el diagnóstico primario. * **Pronóstico:** Su utilidad radica en la capacidad de proporcionar una estimación de la probabilidad de un desenlace clínico y/o diferenciar entre una enfermedad indolente y una agresiva, influyendo en las decisiones terapéuticas. * **Predicción:** Un marcador predictivo debe ser capaz de determinar si una terapia potencial será eficaz y beneficiosa para un paciente concreto. * **Monitorización del tratamiento:** En este contexto, el marcador sirve para evaluar la respuesta a la terapia. Un ejemplo es el cáncer de ovario, donde una reducción de al menos el 50% en las concentraciones de CA 125 respecto a una muestra pretratamiento se define como respuesta terapéutica. Dicha respuesta debe ser confirmada y mantenerse durante un mínimo de 28 días. Para ello, la concentración de CA 125 previa al tratamiento debe haber sido superior al doble del límite superior del intervalo de referencia y medida en las dos semanas previas al inicio de la quimioterapia.

El laboratorio clínico juega un papel central en el uso adecuado de los marcadores tumorales. Es su responsabilidad proporcionar información accesible para fomentar la selección correcta de las pruebas, desaconsejar solicitudes inapropiadas, garantizar el cumplimiento de los requisitos preanalíticos y asegurar que los resultados sean analíticamente correctos y se entreguen en informes precisos. Las directrices orientadas al laboratorio, como las de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), establecen los requisitos de calidad que se detallan a continuación.

Requisitos Pre-preanalíticos

Las solicitudes de marcadores tumorales provienen de contextos diversos, desde centros especializados que tratan a pacientes con cáncer diagnosticado hasta atención primaria con pacientes con síntomas sospechosos. Las solicitudes del primer grupo suelen ser las más apropiadas, siendo siempre deseable disponer de una medición basal antes de iniciar cualquier tratamiento.

Los solicitantes no especializados deben ser conscientes de las limitaciones de estos análisis, como la falta de sensibilidad de la mayoría de los marcadores en estadios tempranos y su inherente falta de especificidad. Un resultado elevado no indica necesariamente una neoplasia, ya que condiciones benignas pueden causarlo (p. ej., PSA en prostatitis, CA 19-9 en colestasis o pancreatitis). Intentar identificar la causa de un marcador elevado que nunca debió solicitarse puede ser costoso, consumir tiempo y generar un considerable estrés psicológico en el paciente. A

la inversa, un resultado dentro del intervalo de referencia nunca excluye de forma definitiva una neoplasia o la progresión de la enfermedad.

Por estas razones, se deben desaconsejar activamente peticiones imprecisas como “cribado de marcadores tumorales” o “descartar malignidad”, ofreciendo en su lugar apoyo educativo. El asesoramiento sobre la selección adecuada de pruebas debe estar fácilmente disponible, idealmente de forma electrónica. Por su parte, los bioquímicos clínicos deben ser prudentes antes de añadir pruebas no solicitadas y deben solicitar el consentimiento del clínico responsable. Finalmente, si no se dispone de un tratamiento específico o este requiere una prueba de imagen confirmatoria, el paciente debe ser informado de las implicaciones de realizarse el análisis, especialmente si no está en un ensayo clínico.

Requisitos Preanalíticos

Momento de la Toma de Muestras

Aunque existe poca evidencia de variación diurna para la mayoría de los marcadores, y el momento del día no suele ser crítico, una muestra obtenida antes de cualquier tratamiento es de gran ayuda para la interpretación de resultados posteriores. Es fundamental que las muestras se tomen antes de procedimientos que puedan liberar transitoriamente marcadores a la circulación, como la medición de CA 125 tras una cirugía abdominal, el CEA después de una colonoscopia, o el PSA tras una biopsia prostática o un tacto rectal. Evitar una toma de muestras inoportuna reduce el riesgo de malinterpretar resultados

falsamente elevados, lo que podría causar angustia al paciente y disminuir la confianza en el laboratorio.

Manejo de la Muestra

Para la mayoría de los marcadores tumorales, las muestras de suero y/o plasma son adecuadas. Sin embargo, se debe consultar la información del fabricante, ya que los tubos con gel separador pueden no ser aptos para algunos ensayos. Aunque los marcadores son generalmente estables, el suero o plasma debe separarse del coágulo lo antes posible. Para el almacenamiento a corto plazo, las muestras deben conservarse a 4°C; para un almacenamiento más prolongado, se recomienda -30°C o inferior, y para el muy largo plazo, -70°C o inferior. En el caso específico de los análisis inmunohistoquímicos, es crucial estandarizar las condiciones de recogida y fijación de la muestra de tejido.

Requisitos Analíticos

Validación del Ensayo

Tanto los inmunoensayos como los métodos inmunohistoquímicos deben ser validados mediante protocolos definidos que cumplan con las directrices regulatorias aplicables (p. ej., aprobación de la FDA o marcado CE). Cada laboratorio debe verificar el rendimiento analítico del método antes de su uso rutinario. Deben adoptarse guías reconocidas internacionalmente para la realización de pruebas inmunohistoquímicas si están disponibles. En ausencia de materiales de referencia de alta calidad, los métodos deben describirse en detalle para asegurar la reproducibilidad.

Control de Calidad Interno (IQC)

Se deben establecer procedimientos robustos de IQC. Para métodos automatizados, una variabilidad intraensayo inferior al 5% y una interensayo inferior al 10% deberían ser alcanzables, aunque técnicas más nuevas pueden tener un mejor rendimiento. Si una serie analítica no cumple los criterios de aceptación (preferiblemente basados en reglas lógicas como las de Westgard), se debe actuar de inmediato para no informar resultados erróneos. Es preferible utilizar material de control de calidad de una fuente independiente al fabricante del método, incluyendo al menos un control de matriz de suero auténtico. Los controles deben incluir concentraciones cercanas a puntos de decisión importantes (p. ej., 0.1 y 3-4 $\mu\text{g/L}$ para PSA; 4-7 $\mu\text{g/L}$ para AFP; 5 U/L para hCG) y cubrir un amplio rango. Ocasionalmente, se debe incluir un control de alta concentración para verificar la exactitud de la dilución. Dado que el seguimiento es a largo plazo, la estabilidad del ensayo debe garantizarse durante períodos prolongados.

Ensayos de Aptitud / Evaluación Externa de la Calidad (PT/EQA)

Las muestras de los programas de EQA deben prepararse idealmente a partir de sueros de pacientes auténticos, asegurando que sean conmutables con las muestras clínicas para permitir comparaciones válidas entre métodos. Las muestras preparadas añadiendo analito purificado a una base de suero pueden ofrecer una impresión demasiado optimista del rendimiento. Los programas deben evaluar el rendimiento en todo el rango

de trabajo, incluyendo la linealidad en la dilución, la seguridad de la línea de base y la estabilidad.

Estandarización

Existen esfuerzos internacionales para que los fabricantes calibren sus métodos con precisión frente a Estándares Internacionales (IS) o reactivos de referencia conmutables. Para mejorar la comparabilidad, los fabricantes deben proporcionar información clara sobre la especificidad de los anticuerpos y datos de reactividad cruzada. A pesar de esto, la heterogeneidad molecular de la mayoría de los marcadores implica que los resultados obtenidos con diferentes métodos no son intercambiables, lo que exige gran cautela al interpretar resultados seriados obtenidos con más de un método.

Interferencias Clínicamente Relevantes

Los inmunoensayos de marcadores tumorales están sujetos a diversas interferencias:

- **Efecto “Hook” de alta dosis:** Dado que las concentraciones pueden variar en varios órdenes de magnitud, es esencial disponer de protocolos para identificar este efecto y minimizar el riesgo de informar resultados falsamente bajos, especialmente en la primera medición de un paciente. El riesgo se reduce utilizando anticuerpos de fase sólida de mayor capacidad, ensayos secuenciales con paso de lavado y analizando las muestras en dos diluciones.
- **Arrastre de la muestra (Carry-over):** Es una posibilidad real al analizar muestras de alta concentración. Por ejemplo, concentraciones de hCG

pueden superar 1,000,000 U/L, por lo que un arrastre de 1/10,000 puede generar un falso positivo en la muestra siguiente. Esta posibilidad debe verificarse periódicamente.

- **Interferencia de anticuerpos heterófilos o anti-ratón humanos (HAMA):** Algunos sueros contienen anticuerpos que reaccionan con los anticuerpos del reactivo, causando resultados falsamente altos o bajos. Altas concentraciones de HAMA también pueden aparecer en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de ratón. La identificación requiere un alto grado de sospecha clínica. Se puede investigar analizando la muestra en varias diluciones, tratándola con un agente de bloqueo comercial, añadiendo más suero de ratón no inmune o reanalizando con un método diferente. La interpretación debe ser cautelosa, ya que la linealidad en la dilución no siempre excluye esta interferencia.

Requisitos Postanalíticos

Es muy deseable que el formulario de solicitud incluya información sobre el origen de la neoplasia y la fase del tratamiento, datos que deben registrarse en el sistema informático del laboratorio y en el informe. Los informes deben incluir una presentación acumulativa y, si es posible, gráfica de los resultados, ya que las tendencias son lo más informativo y ayudan a identificar errores o resultados inesperados. Es deseable incluir breves comentarios interpretativos y consejos sobre la frecuencia del seguimiento.

El método analítico utilizado debe especificarse en el informe. Si se produce un cambio de método, el laboratorio debe indicar cómo puede influir en la interpretación de la tendencia, comunicándolo a los clínicos antes de su implementación. Un protocolo definido para gestionar estos cambios puede requerir analizar la muestra anterior con el nuevo método o solicitar una nueva muestra para restablecer la línea de base.

Los intervalos de referencia deben derivarse de una población sana apropiada y ser específicos del método. Tras el tratamiento, el “valor basal” individual del paciente se convierte en el punto de referencia más importante; aumentos sostenidos, incluso dentro del intervalo poblacional, pueden indicar una recaída. Se debe definir qué cambio es clínicamente significativo (un cambio confirmado de $\pm 25\%$ se considera a menudo relevante), teniendo en cuenta la variación analítica y biológica y el tiempo entre muestras.

Los resultados urgentes necesarios para el manejo inmediato del paciente (p. ej., AFP en hepatoblastoma, hCG en coriocarcinoma, AFP y hCG en tumores de células germinales, PSA en cáncer de próstata avanzado) deben ser comunicados rápidamente al clínico. Las consecuencias de no hacerlo pueden ser graves. Los laboratorios deben ser capaces de calcular la vida media o los tiempos de duplicación de marcadores como AFP y hCG, donde la vida media es el tiempo necesario para la reducción del 50% de la concentración tras la extirpación completa del tumor.

Finalmente, los resultados de los marcadores tumorales deben confirmarse en una nueva muestra si las decisiones terapéuticas dependen de ellos, y deben interpretarse siempre en el contexto de toda la información clínica disponible.