

## MARCADORES TUMORALES Y SU VALOR EN GINECOLOGÍA

### *Tumor Markers and their value in gynecology*

Anyela María Olivares<sup>a</sup>, Diana Carolina Pereyra<sup>b</sup>, Daniel Richardson<sup>c</sup> y Omaira Reyes<sup>d</sup>

Recibido: 4 de septiembre, 2019 • Aprobado: 6 de diciembre, 2019

**Cómo citar:** María Olivares A, Carolina Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. *cysa* [Internet]. 3 de marzo de 2020 [citado 4 de marzo de 2020];4(1):27-. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1669>

#### Resumen

Los marcadores tumorales (MT) son moléculas que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio tumor. Los MT no son específicos de las neoplasias, y pueden encontrarse concentraciones apreciables en un gran número de situaciones fisiológicas o patológicas tumorales. Son útiles para la detección precoz de un cáncer, para establecer el estadiaje, la respuesta a la terapia, predecir las recurrencias, presentar una elevada sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y ser órgano-específicos y tumor-específicos. Dentro de los que representan más relevancia y valor en ginecología se destacan: el CEA, AFP, betaHCG, CA125, CA 15.3, CA 19.9, SCC, Citoqueratinas y LDH. Los marcadores biológicos son cambios medibles, ya sean bioquímicos, fisiológicos o morfológicos que se asocian a la exposición a algún tóxico. En las patologías oncológicas-ginecológicas son referidos con frecuencia los BRCA1, BCRA2 y el Her2; también pueden mencionarse: los receptores hormonales (ER y PR).

#### Abstract

Tumor markers (TM) are molecules that may be elevated in the presence of a cancer, either as a reaction of the host to the tumor or as a product of the tumor itself. TMs are not specific to neoplasms, and appreciable concentrations can be found in a large number of physiological or pathological tumor situations. They are useful for the early detection of cancer, to establish staging, response to therapy, predict recurrences, present high sensitivity, specificity and positive predictive value and be organ-specific and tumor-specific. Among those that represent more relevance and value in gynecology are: CEA, AFP, beta-HCG, CA125, CA 15.3, CA 19.9, SCC, Cytokeratins, and LDH. \* Biological markers are measurable changes, whether biochemical, physiological or morphological that are associated with exposure to any toxic. In the oncological-gynecological pathologies, BRCA1, BCRA2 and Her2 are frequently referred to; They can also be mentioned: hormonal receptors (ER and PR).

<sup>a</sup> Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC), República Dominicana. [orcid.org/0000-0002-2909-4384](https://orcid.org/0000-0002-2909-4384)  
Correo-e: [olivaresmenciaanyela@gmail.com](mailto:olivaresmenciaanyela@gmail.com)

<sup>b</sup> Instituto Tecnológico de Santo Domingo, INTEC  
[orcid.org/0000-0003-1800-7959](https://orcid.org/0000-0003-1800-7959)  
Correo-e: [dianapereyra2894@gmail.com](mailto:dianapereyra2894@gmail.com)

<sup>c</sup> Encargado de la clínica de Patología de Cérvix Hospital Dr. Francisco Moscoso Puello. Hospital Docente SEMMA Santo Domingo, y Centro Médico Dominicano Cubano, República Dominicana  
[orcid.org/0000-0002-4184-0159](https://orcid.org/0000-0002-4184-0159), Correo-e: [dirl80@gmail.com](mailto:dirl80@gmail.com)

<sup>d</sup> Oncóloga clínica en Centro de Oncología Médica (CENOMED), Centro Médico Dominicano Cubano y Red Oncológica Dominicana Integral (RODI), República Dominicana  
[orcid.org/0000-0001-9479-307X](https://orcid.org/0000-0001-9479-307X), Correo-e: [omairadejorge@gmail.com](mailto:omairadejorge@gmail.com)



El verdadero valor clínico en ginecología reside en el seguimiento de las pacientes, tanto para detectar una recidiva temprana como para evaluar la efectividad del tratamiento. En general, los marcadores tumorales y los marcadores biológicos pueden ser la clave para reducir la mortalidad por cáncer a nivel mundial. Por lo que, nos proponemos esta revisión bibliográfica para realzar los MT más utilizados en la práctica clínica en el área de ginecología.

**Palabras Clave:** ginecología; marcadores tumorales; biomarcadores.

## Introducción

Los marcadores tumorales (MT) fueron originalmente definidos como sustancias que pueden ser medidas cuantitativamente por métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos extraídos de tejidos y fluidos biológicos para identificar la presencia de un cáncer y, posiblemente, el órgano donde reside. En la actualidad, el empleo de los marcadores tumorales compone una parte esencial en el manejo de los pacientes con diversos tipos de cánceres. Estos son primordiales para el diagnóstico, pronóstico y, sobre todo, para el seguimiento, tanto durante el tratamiento quimioterapéutico como en programas de vigilancia. Los marcadores tumorales han tomado un papel importante en el área de la ginecología oncológica, siendo estos esenciales para el pronóstico de la paciente.

Los MT con mayor auge y relevancia en el área de la medicina, son: CEA, CA125, betaHCG, AFP, CA15.3, entre otros. Cabe destacar que en el gran mundo de la ginecología oncológica existen otros diversos compuestos que no se incluyen dentro de la clasificación como MT, pero debido a los grandes aportes que ofrecen se ha decidido detallarlos más a fondo en este artículo y se clasifican como biomarcadores, dentro los cuales tenemos los supresores tumorales BRCA1 y BRCA2, al igual que el oncogén Her2.

The true clinical value in gynecology lies in the follow-up of patients, both to detect early recurrence and to evaluate the effectiveness of the treatment. In general, tumor markers and biological markers may be the key to reducing cancer mortality worldwide. Therefore, we propose this bibliographic review to enhance the TM most used in clinical practice in the area of gynecology.

**Keywords:** Gynecology, tumor markers, biomarkers.

Aunque existen decenas de marcadores que están siendo estudiados para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los distintos tumores, ninguno ha demostrado la suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario en cualquier cáncer y sus etapas, debido a que muchos de estos también pueden verse alterados en patologías benignas o fisiológicas del ser humano.

## Generalidades de los Marcadores Tumorales

### Concepto

Los marcadores tumorales se comportan como indicadores o señales a distancia de la presencia de una neoplasia<sup>1</sup>.

Estos marcadores no son específicos de las neoplasias, y pueden encontrarse concentraciones apreciables en un gran número de situaciones fisiológicas o patológicas no tumorales. Por ello, el principal dato a tener en cuenta va a ser el cambio cuantitativo de los mismos. La señal de alarma aparece cuando existen incrementos anormales en su concentración<sup>1</sup>.

Existe una amplia variedad de sustancias que pueden ser clasificadas como MT, que incluyen antígenos asociados a tumores, enzimas, proteínas específicas y metabolitos<sup>1</sup>.

Probablemente, la primera referencia histórica a un MT se remonta al descubrimiento por Bence Jones, en 1846, de un precipitado de la orina en pacientes afectados de *mellitis osseum* (osteomalacia), y que luego de un siglo se identificaron como cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulinas, cuyas concentraciones se incrementan en los pacientes con mieloma múltiple y que hoy conocemos como “proteínas de Bence Jones”<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar de esta lejana referencia, la historia de los MT arranca fundamentalmente en la segunda mitad del siglo XX; hay que tener en cuenta que diversas sustancias que posteriormente se utilizaron como MT han sido descubiertas hace relativamente poco.

Los MT son moléculas que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio tumor<sup>1, 2</sup>. Estos son específicos de las neoplasias, y pueden encontrarse concentraciones apreciables en un gran número de situaciones fisiológicas o patológicas tumorales.

### Objetivo

Los marcadores tumorales nos ayudan en el diagnóstico, planificación y eficacia del tratamiento, recidiva de los tumores y cánceres, por lo que es fundamental saber discriminar ante una elevación de un MT, si nos encontramos ante un proceso benigno o tumoral. Las estrategias que pueden ser de gran utilidad son:

1. *Concentración sérica*: cuanto mayor sea la concentración mayor es la probabilidad de que se trate de un proceso tumoral.
2. *Descartar un proceso benigno*: como posible causa de la elevación de los mismos, la mayoría de los MT van a presentar valores incrementados en insuficiencia renal y hepática, ya que es en estos órganos donde se produce el cata-

bolismo de los mismos, por lo que es necesario valorar estas funciones conjuntamente con los MT. Además, existen otras patologías benignas y situaciones fisiológicas que pueden producir incrementos de MT.

3. *Realizar dos o tres determinaciones seriadas*: esto debe hacerse con un intervalo de tiempo superior a la vida media plasmática, que suele oscilar entre 2-3 semanas en la mayoría de los marcadores. Si los valores sufren un incremento a lo largo del tiempo, lo más probable es que nos encontremos ante un probable origen tumoral del mismo<sup>1</sup>.

### Utilidad

De forma ideal, deberían ser útiles para la detección precoz de un cáncer, para establecer el pronóstico pretratamiento (estadiaje), el seguimiento postratamiento (respuesta a la terapia), predecir las recurrencias, presentar una elevada sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y ser órgano-específicos y tumor-específicos. Sin embargo, en la práctica diaria, los MT son poco específicos, ya que pueden aumentar en diferentes tumores y en procesos benignos, y son poco sensibles en los estadios iniciales de la enfermedad<sup>1</sup>.

Los MT pueden tener valor para establecer la extensión de la enfermedad, monitorizar la respuesta al tratamiento, monitorizar la propia enfermedad y predecir en muchos casos el pronóstico del proceso tumoral<sup>1</sup>.

Su principal aplicación en la clínica radica en el seguimiento de los pacientes, tanto para detectar una recidiva temprana, como para evaluar la efectividad del tratamiento instaurado. Si bien los MT de los que disponemos no son específicos de ningún cáncer, se ha sugerido que la valoración de algunas circunstancias añadidas podría permitir mejorar

su especificidad y discriminar si una elevación en su concentración sérica se debe a la presencia de una enfermedad benigna o maligna. Los principales hechos a tener en cuenta son la concentración sérica de los marcadores y de forma aislada, no han demostrado ser útiles en el diagnóstico precoz de neoplasias en grandes poblaciones asintomáticas<sup>2</sup>.

## Clasificación

Pueden agruparse según dos criterios, expresados en términos de sensibilidad y especificidad.

1. Basado en el origen
2. Basado en su utilidad clínica

Con base en su origen, clásicamente se han clasificado en dos grupos: los producidos por las células tumorales, que se denominan “derivados del tumor”; y los inducidos por la presencia del mismo y producidos por el huésped, que se llaman “asociados al tumor”<sup>2</sup>.

Entre los primeros estarían la mayoría de los MT más conocidos: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno prostático específico (PSA) y la subunidad beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana (betaHCG). Entre los segundos se incluyen proteínas de fase aguda (PCR, ferritina) y moduladores del sistema inmune (citocinas e interleucinas).

Esta clasificación tiene, sin embargo, escaso interés en la práctica clínica<sup>2</sup>.

El correcto uso de los MT y su aplicación clínica requiere el conocimiento preciso de los conceptos de sensibilidad y especificidad en términos epidemiológicos. De este modo, basándose en su utilidad clínica, el MT ideal sería aquel que solo pudiera detectarse en pacientes con cáncer (especificidad 100 %) y que además esta detección pudiera llevarse a cabo en los estadios más precoces de la enfermedad (sensibilidad 100 %)<sup>2</sup>.

De acuerdo con estos criterios de sensibilidad y especificidad, los MT podrían clasificarse en tres grandes grupos:

1. MT de muy elevada especificidad y sensibilidad.
2. MT de especificidad y sensibilidad variable.
3. MT de baja especificidad.

En el primer grupo se incluyen los MT que pueden ser detectados en diversas situaciones fisiológicas, en ausencia de estas o ante incrementos importantes indican casi siempre la presencia de un tumor maligno. Los máximos exponentes de este grupo son la beta-HCG y la calcitonina<sup>2</sup>.

En el segundo grupo se incluyen los MT con sensibilidad y especificidad bajas en los estadios iniciales, con valores séricos indistinguibles en la mayoría de los casos de los encontrados en sujetos sanos o en pacientes con algunas enfermedades benignas. Por el contrario, en los estadios avanzados, las concentraciones séricas de estos marcadores permiten asegurar que se trata de un tumor maligno. En este grupo se incluyen la mayoría de los MT utilizados en la práctica clínica: PSA, AFP, CEA, el antígeno carbohidratado 125 (CA 125), el antígeno carbohidratado 15.3 (CA 15.3), la enolasa neuronal específica (NSE) y el antígeno carcinoma de células escamosas (SCC), entre otros<sup>2</sup>.

En el tercer grupo, esto es, el de los MT de baja especificidad, se encuentran los MT con una sensibilidad dependiente del estadio, pero cuya especificidad es baja, incluso en las fases avanzadas de la enfermedad. Se incluyen aquí enzimas como lactato deshidrogenasa (LDH) o antígenos asociados a citoqueratinas, como la citoqueratina 19<sup>2</sup>.

Diferentes MT se han caracterizado y su uso se ha difundido en la práctica clínica. Algunos están asociados a un solo tipo de cáncer, mientras que otros están asociados con dos o más. Aún no se ha

encontrado un MT universal que pueda detectar cualquier tipo de cáncer<sup>2</sup>.

### **Valor de los marcadores tumorales en Ginecología**

Teniendo en cuenta la incidencia y las diversas presentaciones de las patologías ginecológicas, resulta prudente desarrollar aquellos marcadores que se aparecen con frecuencia en las mismas. Dentro de los MT más utilizados en esta área tenemos:

#### **Antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3)**

Glucoproteína de alto peso molecular que se usa principalmente para el control del tratamiento del cáncer de mama, sobre todo en sus formas avanzadas (enfermedad metastásica). Se consideran valores normales aquellos por debajo de 35 U/ml<sup>2</sup>.

Dado que este marcador no suele elevarse en los estadios iniciales de la enfermedad, no se recomienda su uso en el despistaje, diagnóstico y estadiaje del cáncer de mama. Está alterado en el 20 al 50 % de las pacientes con cáncer de mama y es un importante factor pronóstico, pues altas concentraciones de CA 15.3 preoperatorias se asocian a evolución adversa de la enfermedad. También puede estar elevado en cáncer de ovario, pulmón y próstata, y en el caso de enfermedades benignas de la mama o del ovario, hepatitis, embarazo y lactancia<sup>2</sup>.

En la actualidad, la aplicación clínica más importante se encuentra en la monitorización de la terapia en pacientes con enfermedad avanzada, junto con las pruebas diagnósticas necesarias y en la detección precoz de recidivas. Hay que tener precaución en la interpretación de la elevación del marcador durante las primeras 4 a 6 semanas del inicio del tratamiento, ya que pueden producirse elevaciones paradójicas, lo que implica una buena respuesta<sup>2</sup>.

#### **Antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9)**

Glucoproteína sintetizada en diversos epitelios, que se eleva típicamente en el suero de pacientes con tumores de páncreas. Cifras inferiores a 40 U/ml se consideran normales para ambos sexos y no existen diferencias entre fumadores y no fumadores. Valores por encima de 300 U/l tienen un valor predictivo positivo superior al 90 %. Otros tumores (biliarios, gástricos, de colon, hígado, ovario, endometrio, pulmón y urotelio), o diversos procesos benignos pueden cursar con CA 19.9 sérico elevado, con valores más moderados (hepatitis, cirrosis, colangitis, colecistitis, pseudoquiste pancreático, pancreatitis, fibrosis pulmonar, asma bronquial, asbestosis, bronquiectasias, tuberculosis, insuficiencia renal, quistes mucinosos, hidronefrosis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatopolimiositis o arteritis de células gigantes)<sup>2</sup>.

#### **Antígeno a carcinoma de células escamosas (SCC)**

El antígeno SCC pertenece a la familia de inhibidores de la serinproteasas. En adultos los valores normales se sitúan por debajo de 2,5 ng/ml. Puede estar aumentado en enfermedades ginecológicas benignas (cérvix, vagina y vulva), en enfermedades dermatológicas y en casi el 60 % de pacientes con insuficiencia renal. Se puede emplear como marcador en pacientes con neoplasias de estirpe epidermoide, principalmente de pulmón y cervix, y en menor medida de localización urogenital, cutánea o esofágica<sup>2</sup>.

#### **Alfafetoproteína (AFP)**

AFP es una proteína sintetizada en el hígado, saco vitelino y tracto gastrointestinal fetales, que se aclara rápidamente de la sangre poco después del nacimiento. Como MT, es útil en pacientes diagnosticados de tumores de células germinales de origen

testicular, extragonadal y ovárico, así como en el hepatocarcinoma<sup>3</sup>. También se eleva en el embarazo, en pacientes con enfermedad renal crónica, hepatitis viral aguda, carcinoma hepatocelular<sup>4</sup>.

### **Antígeno específico de la próstata (PSA)**

En principio se pensó que esta glucoproteína era secretada exclusivamente por la glándula prostática, sin embargo, se ha demostrado que también puede producirse en las glándulas mamarias o salivares, aunque en cantidades muy pequeñas<sup>3</sup>. Es una glicoproteína producida por las células epiteliales de la próstata. Los niveles del PSA pueden estar elevados en hombres con cáncer de próstata debido al aumento de producción y la disminución de la permeabilidad de la barrera entre el lumen de la glándula prostática y los capilares<sup>4</sup>.

### **Antígeno carcinoembrionario (CEA)**

Es una glucoproteína oncofetal descubierta por Gold y Freedman en 1965, en pacientes con cáncer de colon. Sin embargo, el CEA no es un marcador específico de tumor, sino más bien un marcador plasmático asociado a tumor. Aparece sobre expresado de manera particular en adenocarcinomas de colon y recto, especialmente en tumores bien diferenciados, pero pueden observarse incrementos de la cifra de CEA en otros tumores como el cáncer de mama, pulmón, páncreas, estómago, vejiga y tiroides, entre otros<sup>3</sup>. Existen otras condiciones benignas que se han asociado con un nivel elevado de CEA, las cuales son: tabaquismo, cistoadenoma mucinoso de ovario, colecistitis, cirrosis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pancreatitis y neumonía<sup>4</sup>.

Los ensayos de laboratorio individuales varían ligeramente, pero el límite superior de la normalidad típica para CEA en los no fumadores es de 3,8 mcg/L. Para los fumadores, el límite superior del rango normal es de 5.5 mcg/L<sup>4</sup>.

### **Hormona gonadotrofina coriónica humana (betaHCG)**

La beta-hCG es producida por el carcinoma embrionario y coriocarcinoma. Es el MT más comúnmente elevado en pacientes con tumores de células germinales de testículo (TCGT) no seminomatoso. También es elevada en 15 a 25 % de los pacientes con seminomas<sup>3</sup>. La HCG es una glucoproteína compuesta por dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ . Al contrario que la subunidad  $\alpha$ , la  $\beta$  es inmunológicamente diferente a otras hormonas como LH, FSH o TSH, otorgándole esta especificidad, su utilidad como MT<sup>4</sup>. La determinación cuantitativa de la hCG es de mucha utilidad en los seguimientos de embarazos, en diagnóstico de embarazos ectópicos, molas hidatidiformes, y tumores testiculares. Junto con la determinación del estriol y la AFP colaboran en la detección de problemas fetales como el síndrome de Down y la espina bífida. La hCG es un marcador para el seguimiento de enfermedad trofoblástica gestacional o mola hidatidiforme<sup>5</sup>.

### **Antígeno Carbohidrato 125 (CA125)**

El CA-125 es una glucoproteína expresada en la superficie de las células del epitelio celómico y mülleriano (epitelio del aparato genital, peritoneo, pleura, pericardio), y cualquier proceso que se desarrolle en esas localizaciones, aunque sea benigno, puede liberar CA-125 al suero, incluso durante la menstruación<sup>6</sup>.

El CA-125 es el marcador sérico por excelencia en el carcinoma epitelial de ovario. Se encuentra elevado ( $> 35$  UI/ml) en el 80 % de las pacientes, incluyendo alrededor del 50 % de los casos en estadio inicial. La determinación sérica de este marcador resulta de utilidad en la valoración de una masa pélvica en la mujer para diferenciar entre un proceso benigno y maligno. Así, una masa anexial en una mujer posmenopáusica con CA-125 elevado exige una exploración quirúrgica.

Sin embargo, en mujeres premenopáusicas esta utilidad es más limitada porque el CA-125 puede estar elevado, en numerosas ocasiones, por procesos benignos (miomas, endometriosis, menstruación, cirrosis con o sin ascitis, enfermedad inflamatoria pélvica, cáncer de endometrio, mama, pulmón y páncreas y el líquido pleural o peritoneal debido a cualquier causa<sup>6</sup>. Ha surgido la medición de la proteína epididimal humana-4(HE4) (que estaremos abordando en la parte de *Ca de Ovario*) en la sangre, la cual ayudaría a planificar el tratamiento o determinar si el cáncer empeoró o regresó, ya que posee algunas características favorables en comparación con el CA125, y es que este no se eleva en condiciones benignas, sino que se encuentra aún más elevado en procesos malignos<sup>7</sup>.

### Citoqueratinas

Principalmente se utiliza el “cytokeratin fragment” (CYFRA 21-1), cuyo valor en adultos sanos no supera los 3.3 ng/ml. Se emplean como marcadores en el estudio de pacientes con tumores de mama, colorrectales, de ovario, broncopulmonares y de vejiga fundamentalmente. Numerosas enfermedades benignas dan falsos positivos como las hepatopatías<sup>8</sup>.

### Lactato deshidrogenasa láctica (LDH)

Enzima que se encuentra presente en casi prácticamente todos los tejidos del cuerpo, por lo que puede verse elevada en cualquier tumor y en una gran diversidad de patologías benignas (hepatitis, infarto agudo de miocardio, etc.). Se usa como un marcador tumoral para el cáncer testicular y otros tumores de células germinales. Por sí mismo, al igual que ocurre con otros marcadores tumorales HCG y AFP, no es suficiente para iniciar un tratamiento, aunque sí para poner en marcha el estudio en busca de una probable recidiva. En el cáncer de ovario, se eleva particularmente en los carcinomas indife-

renciados y sus niveles se relacionan con el estadio tumoral. En el cáncer de pulmón de célula puede ser útil para seguir la respuesta al tratamiento<sup>9</sup>.

### Biomarcadores

Es pertinente resaltar que los biomarcadores y los marcadores tumorales son muy importantes en ginecología puesto que nos ayudan a la hora de abordar las patologías oncológicas. Los marcadores biológicos o biomarcadores son cambios medibles, ya sean bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, que se asocian a la exposición a algún tóxico. Los que resultan de valor en ginecología son:

### *Breast Cancer* BCRA 1 y BCRA 2

Estos supresores tumorales no forman parte de la clasificación de los MT. Debido a que están estrechamente relacionados a Ca mama, Ca ovario, Síndrome de Lynch, entre otros. Se ha decidido incluirlos dentro del marco teórico ya que son ente importante para el diagnóstico de diversos tipos de neoplasias.

La mayoría de las personas que desarrollan cáncer de mama no poseen antecedentes familiares de la enfermedad. No obstante, si tienes antecedentes familiares de cáncer de mama, cáncer de ovario, o ambos, es posible que el factor hereditario influya en el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de los casos hereditarios de cáncer de mama están relacionados con dos genes que presentan anomalías: **BRCA1** (gen del cáncer de mama 1) o **BRCA2** (gen del cáncer de mama 2). Las mujeres que heredan una mutación o alteración anómala en alguno de estos genes tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama y cáncer de ovario. Según el Instituto Nacional del Cáncer, las mujeres que poseen un gen **BRCA1** o **BRCA2** anómalo tienen cerca de 60 % de riesgo de que le diagnostiquen cáncer de mama en el transcurso de su vida (en comparación

con el 12 % a 13 % de las mujeres en general). Estas mujeres también tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario. En los Estados Unidos, se detectan genes anómalos *BRCA1* o *BRCA2* en el 5 % al 10 % de la totalidad de los casos de cáncer de mama<sup>10</sup>.

### **Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2)**

El HER2 no se clasifica como marcador tumoral en sí, pero se incluye en el contenido dado a su gran aporte a la información clínica/diagnóstica sobre los cánceres de origen ginecológicos.

La familia de receptores del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) desempeña un papel central en la patogénesis de varios cánceres humanos. Regulan el crecimiento celular, la supervivencia y la diferenciación a través de múltiples vías de transducción de señales y participan en la proliferación y diferenciación celular.<sup>11</sup>

El oncogén neu (también conocido como HER2, ErbB2 o p185) fue descubierto por un grupo de científicos del Instituto de Tecnología de Massachusetts, Rockefeller y la Universidad de Harvard. El receptor HER2 es una glucoproteína transmembrana de 185 kD de 1255 aminoácidos ubicada en el brazo largo del cromosoma 17 humano (17q12). HER2 se expresa en muchos tejidos y su papel principal en estos tejidos es facilitar el crecimiento celular excesivo/descontrolado y la tumorigénesis<sup>11</sup>.

### **Marcadores tumorales y cánceres ginecológicos**

#### **CAde ovario**

El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico más letal y la metástasis tumoral es responsable de su gran tasa de mortalidad. Las estimaciones de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) son de 21,980 nuevos casos y 14,270 muertes por cáncer

de ovario en los EE. UU en 2014<sup>12</sup>. Aproximadamente 1 de cada 10 féminas lo tendrá a lo largo de la vida, la mayoría de las cuales requerirá de una evaluación quirúrgica<sup>13</sup>.

Los tumores ováricos se presentan desde edades tempranas hasta avanzadas de la vida. La experiencia clínica revela la alta incidencia en la etapa del climaterio, comprendida entre los 35 y 65 años<sup>13</sup>. Debido a la falta de conocimiento de los pacientes sobre los marcadores tumorales, más del 60 % de los casos de cáncer de ovario se los detecta en etapas avanzadas, provocando una incidencia de 205.000 defunciones al año a nivel mundial<sup>14</sup>.

#### *Marcadores tumorales y diagnóstico*

El diagnóstico precoz se podría realizar mediante *screening* de las mujeres de menos de 20 años que presenten antecedentes familiares, o a las mayores de 35 años, tras observar anomalía en el resultado de la medición de CA-125<sup>14</sup>. El CEA y el CA 125 son proteínas secretadas en presencia de tumores que juegan un papel importante en el pronóstico y diagnóstico del cáncer de ovario, sin embargo, tienen la desventaja de aumentar sus niveles en las etapas posteriores de la enfermedad<sup>14</sup>. El CEA se eleva más infrecuentemente y es un marcador más específico de tumores mucinosos.

Hace poco se describió un nuevo marcador para el diagnóstico de cáncer de ovario: la proteína epididimal humana-4 (HE4). Esta glicoproteína se expresa normalmente en tejido epitelial de ovario y se sobre expresa en carcinoma<sup>14</sup>. La HE4 es una proteína que se encuentra en bajos niveles en las células del revestimiento pulmonar y en los órganos reproductivos, como los ovarios. La misma fue aprobada por la *US Food and Drug Administration* (FDA) como ayuda en el monitoreo de la reaparición y progresión del cáncer ovárico epitelial. Esta fue identificada por vez primera en el epitelio del epidídimo distal<sup>14</sup>.

Combinando el biomarcador HE4 con CA-125 se obtiene un aumento significativo de la sensibilidad para una enfermedad maligna de ovario. Utilizando el algoritmo llamado ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), que surge de la combinación de los valores de HE4 y CA-125 séricos más al estado premenopáusico o posmenopáusico de la paciente, nos ayuda junto con criterios clínicos y de imágenes a distinguir masas tumorales ováricas malignas, también se utilizan como herramientas para diferenciar entre pacientes de bajo y alto riesgo con cáncer de ovario<sup>14</sup>. El riesgo de padecer cáncer de ovario se correlaciona directamente con anomalías en los genes BRCA1 y BRCA2. Por lo general, el cáncer de ovario no produce síntomas. Es por esto, que la mayoría de los casos se detectan cuando la enfermedad ya está avanzada, pero si se detecta en etapa temprana puede mejorar el pronóstico<sup>14</sup>.

El índice de ROMA permite hallar el cáncer epitelial de ovario en mujeres distinguiéndose de procesos benignos. Es importante destacar que este índice no tiene por objetivo reemplazar los procedimientos diagnósticos complementarios, no se recomienda su uso como *screening* ni es de utilidad en tumores mucinosos o de células germinales<sup>14</sup>. El interés en la detección temprana como mecanismo para lograr la reducción de la mortalidad ha crecido con el descubrimiento de marcadores tumorales séricos asociados a los tumores malignos de ovario (en especial **CA 125**) y con una mayor precisión diagnóstica de la ecografía pélvica<sup>15</sup>. La medición de la concentración sérica del CA 125 es el método más ampliamente estudiado dentro de la detección del cáncer de ovario. En aproximadamente el 50 % de las mujeres con enfermedad en etapa inicial se elevan los valores de CA 125 en suero y en más de 80 % de las mujeres con cáncer de ovario avanzado. Sin embargo, la especificidad de la CA 125 es limitada, se eleva en el 1 % de las mujeres sanas y fluctúan durante el ciclo menstrual. El CA 125

se incrementa en una gran variedad de patologías malignas y benignas ya antes mencionadas<sup>15</sup>.

Las mujeres con *síndrome de Lynch* (cáncer de colon, mama, endometrio, ovario y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis) tienen un riesgo de padecer cáncer de ovario del 3 % al 14 % (frente al 1,8 % en la población general), además, estas pacientes lo desarrollarán a una edad más temprana que la población general. El *síndrome de cáncer de mama-ovario* es el cáncer de ovario hereditario más común. La mayoría de estas familias tienen mutaciones en uno de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama, BRCA1 o BRCA2. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de ovario durante su vida asociada con la presencia de una mutación BRCA1 es de 35 % a 45 %, mientras que es menos para aquellos con mutaciones del gen BRCA2 (15 % a 25 %)<sup>15</sup>. El HE4, como marcador único, posee mayor sensibilidad y especificidad que el CA 125 y la medición simultánea de CA125 + HE4 mejora más aún los resultados<sup>16</sup>.

Algunos cánceres de las células germinales pueden ocasionar niveles sanguíneos elevados de los marcadores tumorales de HCG y/o AFP y/o LDH. Estos niveles se pueden verificar si su médico sospecha que el tumor ovárico podría ser un tumor de células germinales. Algunos tumores estromales de ovario causan un aumento en los niveles sanguíneos de una sustancia llamada inhibina y de hormonas, como el estrógeno y la testosterona<sup>17</sup>.

#### *Pronóstico*

En el cáncer de ovario, al igual que muchos otros tipos de cánceres, para hablar de pronóstico y sobrevida primero hay que hablar sobre su estadiaje.

El *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), en el 2014 lanzó un nuevo esquema de estadiaje (ver anexo 1). Los dos factores pronós-

tico más importantes son el estadio y el tumor residual tras la cirugía. Otros factores a considerar como favorables son: edad, buen estado funcional, tipo celular, tumor bien diferenciado, ausencia de líquido abdominal, presencia de mutación de BRCA<sup>18</sup>.

### *Seguimiento*

El conocimiento del estado BRCA de la paciente influirá para decidir si se realizan pruebas a las familiares en primer grado, y ofrecerá oportunidades de reducción de riesgo para las familiares que sean portadoras de la mutación. Las mujeres deben ser informadas sobre los síntomas de recurrencia (tales como dolor abdominal, inflamación, cambios en los hábitos intestinales o vesicales, o saciedad temprana). Si se presentan estos síntomas o se identifican anomalías en el examen, se deben realizar los estudios apropiados (tales como tomografía computarizada abdominopélvica, CA125)<sup>19</sup>. Si se identifica una recurrencia, las mujeres deben tener acceso oportuno a su oncólogo para analizar las opciones de tratamiento.

### **CA endometrial**

El carcinoma de endometrio constituye el cuarto cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial y se ha convertido en el cáncer del tracto genital femenino más frecuente en muchos países occidentales<sup>20</sup>. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios tempranos y son susceptibles de tratamiento con cirugía sola.

El carcinoma de endometrio (CE) es uno de los cánceres más frecuentes en la mujer, si bien hay grandes diferencias geográficas y raciales, dándose las más altas incidencias en Estados Unidos y Canadá y las más bajas en China e India. Su frecuencia es mayor en edades por encima de los 50 años, mostrando un pico entre los 70 y 74 años, para

descender después, estimándose que sólo 3-5 % de los casos se dan antes de los 40 años<sup>21</sup>. La obesidad es el principal factor de riesgo, pero también las situaciones de hiperestrogenismo, como la nuliparidad o la menopausia tardía (más allá de los 52 años), son también factores que aumentan el riesgo de padecer este tipo de cáncer. El 75 % de los CE ocurren en mujeres post-menopáusicas. El síntoma clínico más común es la metrorragia, que aparece hasta en el 75-90 % de las mujeres con CE. El diagnóstico requiere de la confirmación histopatológica mediante la realización de una biopsia endometrial. Los factores pronósticos son el subtipo y el grado histológico, la infiltración ganglionar positiva y estadio tumoral en el momento del diagnóstico. El 80-90 % de los CE son adenocarcinomas endometrioides<sup>22</sup>.

Existen diversos factores protectores para el CE, como:

- Tabaco: influye en la inactivación estrogénica y en el aumento de andrógenos como la andros-tenediona, lo que se ha relacionado con una disminución de esta enfermedad.
- Actividad física
- Anticonceptivos orales combinados: la protección viene dada por el gestágeno por su papel inhibidor de la proliferación endometrial. No existen publicaciones en cuanto a otras vías de administración (cutánea, vaginal), pero cabe suponer que los efectos serán los mismos que por la vía oral. El tratamiento anticonceptivo con gestágenos únicamente supone una disminución del riesgo de padecer esta enfermedad de hasta un 50 %. Este beneficio ha quedado demostrado también para el DIU liberador de gestágeno y los gestágenos depot.
- Dieta: el té y el café juegan un papel protector ante el carcinoma de endometrio<sup>20</sup>.

### Diagnóstico

La aparición de un sangrado vaginal en una mujer postmenopáusica sin tratamiento hormonal sustitutivo debe ser siempre objeto de estudio ante la sospecha de un posible carcinoma endometrial<sup>20</sup>.

En primer lugar, debe hacerse una anamnesis detallada preguntando por las características del sangrado, la duración, el comienzo, si lo relaciona con algún hecho desencadenante como un trauma físico, y si presenta algún otro síntoma como dolor, fiebre o cambios en la función intestinal o vesical. Además, tienen especial importancia los fármacos que la paciente tome de forma habitual. En la exploración debemos descartar ulceraciones, cuerpos extraños, pólipos endocervicales, o atrofia vaginal, que pueden explicar el sangrado. El prolapso genital completo también puede ser causa de sangrado por el roce, o ulceraciones, sobre todo en mujeres portadoras de pesario. Tras la valoración inicial estaría indicada la realización de una ecografía transvaginal, a ser posible. Esta prueba nos permite descartar patología orgánica como miomas o pólipos, y medir el grosor endometrial en un corte longitudinal.

La biopsia endometrial ambulatoria es una técnica con una alta sensibilidad para detectar el carcinoma endometrial, bajo coste y baja tasa de complicaciones. Sin embargo, no es una prueba lo suficientemente sensible para detectar anomalías estructurales en el útero como el pólipo endometrial. La biopsia endometrial es obligada cuando encontramos por ecografía:

- Un engrosamiento endometrial de más de 5 mm. En mujeres postmenopáusicas
- Endometrio heterogéneo
- Endometrio poco valorable por ecografía.
- Sangrado vaginal persistente en una segunda consulta<sup>20</sup>.

### Marcadores tumorales en CE

**-CA 125.** El CA125 de segunda generación, incorpora los anticuerpos M11 y OC125 que detectan diferentes epítomos del antígeno, aumentando su sensibilidad. Su valor de corte es 35 U/ml. Este valor puede elevarse en diversas situaciones, por lo que no es adecuado para el *screening* en el cáncer de endometrio dada su baja especificidad. Los valores medios del CA125 son mayores en mujeres premenopáusicas y en mujeres postmenopáusicas en tratamiento hormonal sustitutivo. El CA125 tiene una sensibilidad del 60-80 % para el diagnóstico del carcinoma de endometrio en estadios III-IV. Los valores séricos preoperatorios elevados de CA125 se correlacionan con estadios más avanzados, alto grado, mayor invasión miometrial, así como, con la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos<sup>20</sup>.

La sobreexpresión de HER 2/neu se encuentra con frecuencia en los tumores endometriales tipo II (18-80 %). En los carcinomas de tipo endometriode grados 1 y 2 se ha observado en un 10-30 % de los casos. Se asocia parámetros de mal pronóstico como el estadio avanzado y alto grado de diferenciación nuclear. En el carcinoma seroso de endometrio, la amplificación de erbB2 se ha asociado a resistencia a quimioterapia, menor supervivencia y estadio avanzado<sup>20</sup>.

### Pronóstico

A pesar de ser uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes, es el que mayor tasa de curación presenta. Esto se debe a que en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza en estadios tempranos de la enfermedad, lo que conlleva un mejor pronóstico. La supervivencia a nivel mundial a los 5 años varía desde un 83 % a un 92 %, siendo mayor en mujeres de raza blanca. La tasa de mortalidad en mujeres de raza negra se ha atribuido a una mayor agresividad

biológica tumoral y a una menor accesibilidad de estas a los servicios médicos en la mayoría de los países<sup>20</sup>.

### CA de Mama

Según los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2012, el cáncer de mama es la principal causa de muerte entre las mujeres, constituyendo el 23 % de las muertes por cáncer. En torno a una de cada ocho mujeres y uno de cada mil hombres desarrollará cáncer de mama durante el curso de su vida. Es necesario señalar que ninguno de los marcadores tumorales conocidos en la actualidad para este tipo de cáncer permite el diagnóstico en los estadios tempranos<sup>21</sup>. Los biomarcadores tisulares de mayor relevancia clínica son los siguientes:

**-Receptores hormonales.** Los receptores estrogénicos (ER) y de progesterona (PR) se consideran marcadores predictivos y de pronóstico. ER- $\alpha$  y PR se miden a fin de identificar a aquellos pacientes que pueden responder a un tratamiento hormonal, y también presentan utilidad en combinación con otros factores (estadio y grado del tumor, número de nódulos linfáticos con metástasis) para determinar el pronóstico a corto plazo en pacientes diagnosticados por primera vez. La medición de estos receptores suele realizarse por unión de ligando, ELISA o inmunohistoquímica<sup>19-22</sup>.

**-Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).** Proteína que se mide en pacientes con cáncer de mama invasivo (especialmente en los que presentan afectación de los nódulos linfáticos) con la finalidad de seleccionar los pacientes en los que la terapia con Trastuzumab (anticuerpo contra el receptor Her2) y la quimioterapia basada en Antraciclinas pueden resultar beneficiosas. Her2 se detecta en el tejido tumoral por análisis inmunohistoquímico y FISH (hibridación fluorescente in situ)<sup>23</sup>.

**-Uroquinasa activadora de plasminógeno (uPA) e inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1).** Son útiles en la identificación de pacientes sin afectación de nódulos linfáticos, los cuales no requieren una quimioterapia adyuvante. En dichos pacientes, niveles bajos de uPA y PAI-1 indican un bajo riesgo de recidiva. La técnica de medición de estas moléculas es ELISA<sup>23</sup>.

**-BRCA1 y BRCA2.** Son los marcadores genéticos más significativos en el cáncer de mama a día de hoy. Estos genes producen proteínas supresoras de tumores que ayudan a reparar el DNA dañado. La presencia de mutaciones en ellos constituye una fuerte evidencia para desarrollar cáncer de mama, indicando un 40-80 % de posibilidades de sufrir la enfermedad<sup>23, 24</sup>.

Estos marcadores se utilizan para identificar individuos que tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario. En cuanto a los marcadores serológicos o humorales, son útiles para ayudar en el diagnóstico precoz, determinar el pronóstico, predecir la respuesta y la posible resistencia a terapias específicas, vigilancia tras la primera intervención quirúrgica y monitorizar la terapia en pacientes con enfermedad avanzada<sup>23, 24</sup>.

Los más comúnmente empleados son las proteínas de la familia de la mucina 1 (MUC-1): CA 15.3, CA 27-29, MCA y CA 549. Como todos ellos tienen sensibilidad y especificidad similar para el diagnóstico, la combinación de más de un antígeno MUC-1 no confiere ninguna ventaja adicional. Por ello, el protocolo recomendado es la combinación de un marcador MUC-1 con el antígeno carcinoembriionario (CEA)<sup>23, 24</sup>.

Generalmente se combina el antígeno carbohidrato 15.3 (glucoproteína de alto peso molecular que se encuentra en las células epiteliales) con el CEA. CA 15-3 puede ser detectado en suero a través del método radioinmunométrico, empleando

dos anticuerpos monoclonales (115D8 y DF3). Se consideran niveles elevados aquellos que superan las 30 U/mL<sup>23</sup>.

Actualmente, la aplicación clínica más importante de esta molécula es la monitorización de la terapia en los pacientes con un cáncer de mama avanzado no evaluable por métodos clínicos o radiológicos. También tiene valor como marcador para determinar la respuesta al tratamiento. No suele emplearse en el diagnóstico precoz, puesto que se encuentra en niveles sanguíneos muy bajos en los primeros estadios de la enfermedad que se incrementan con el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y especialmente con la presencia de metástasis<sup>23, 24</sup>.

La mayor limitación del CA 15-3 es que en un 25 % - 30 % de los enfermos no se secreta, mientras que sí se ve incrementado en otras situaciones, incluyendo neoplasias en pulmón, páncreas, ovario, y colon, así como en cirrosis, hepatitis y en trastornos mamarios benignos. Los niveles de CA 15-3 observados en patologías no cancerosas tienden a mantenerse estables a lo largo del tiempo, mientras que en los casos de cáncer aumentan progresivamente<sup>23, 24</sup>.

En lo que respecta al CEA, aparece sobre expresada en varios adenocarcinomas, en algunas enfermedades inflamatorias y en fumadores. Sus mediciones se realizan por radioinmunoanálisis. En el cáncer de mama el CEA se ha relacionado con la extensión de la enfermedad y el pronóstico<sup>23, 24</sup>.

Aunque estos marcadores por sí solos ofrecen gran cantidad de información clínica relevante, recientemente se ha visto que su combinación con técnicas de imagen novedosas como el PET/CT (tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada) se consiguen aún mejores resultados en la detección de metástasis y recidivas<sup>23, 24</sup>.

### *Diagnóstico*

Únicamente un 10 % de los tumores en estadios iniciales presentan niveles elevados de CA15.3, mientras que este porcentaje se incrementa hasta un 70 % en estadios avanzados de la enfermedad, por lo tanto, este MT no es útil para el diagnóstico precoz, pero sí puede ser un apoyo para el diagnóstico junto con otras exploraciones complementarias. Aunque el CEA es menos sensible que el CA15.3, se recomienda su inclusión para alcanzar mayor sensibilidad, ya que existe un pequeño porcentaje de tumores (10 %) que son CA15.3 negativos y CEA positivos<sup>25</sup>.

### *Pronóstico y seguimiento*

La mayoría de los estudios publicados coinciden en la utilidad del CEA y CA15.3 como factor pronóstico en el cáncer de mama, siendo el valor pronóstico del CEA superior al del CA15.3. A mayores valores de MT preoperatorios mayor probabilidad de recidiva, así la mayoría de las pacientes con una concentración preoperatorio de CEA superior a 7,5 ng/ml presentaran recidiva tumoral.

En el caso del HER2-Neu, aunque el número de estudios publicados es menor, también ha mostrado utilidad en la detección de recidivas en pacientes con sobreexpresión tisular. La determinación seriada conjunta de CEA y CA15.3 es de gran utilidad en la detección precoz de recidivas, pudiendo aparecer incrementos hasta 18 meses antes del diagnóstico de recidivas.

Se aconseja la utilización del incremento dinámico, es decir, la determinación seriada de MT, donde dos incrementos sucesivos de un 15 % respecto al resultado anterior serían indicativos de recidiva con una especificidad del 99 %. Respecto al HER2-Neu, algunos estudios demuestran que puede ser el

primer marcador de recidiva en tumores con sobre-expresión<sup>25</sup>.

### CA de Vagina, Vulva y Cérvix

Cuando nos referimos a estas neoplasias es relevante destacar su relación con las infecciones persistentes de los genotipos específicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo (VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33 y VPH-45), que se han identificado como factor esencial, aunque no suficiente, en la patogénesis de la mayoría de los cánceres de vagina, vulva y cérvix<sup>26</sup>.

Los VPH son virus de ADN encapsulados que contienen un genoma de ADN bicatenario de aproximadamente 7.800 pares de bases. Después de infectar un epitelio, la replicación del ADN viral tiene lugar en las células basales de la epidermis, donde el genoma del virus se retiene de forma estable en múltiples copias, lo que garantiza su persistencia en las células proliferativas del epitelio. Esto ocurre temprano en las lesiones preneoplásicas, cuando el genoma viral todavía persiste en un estado episomal. En la mayoría de los cánceres invasivos y también en algunas lesiones displásicas de alto grado, sin embargo, se observa la integración de genomas de VPH de alto riesgo en el genoma del hospedador<sup>26</sup>.

La integración parece ser una consecuencia directa de la inestabilidad cromosómica y un importante evento molecular en la progresión de las lesiones preneoplásicas<sup>26</sup>.

La capacidad de los HPV de alto riesgo para transformar el epitelio humano se relaciona con la transcripción de productos génicos virales específicos. La transcripción del genoma del VPH se produce en dos oleadas: una fase temprana, con siete a ocho productos génicos, y una fase tardía, con dos productos génicos (L1, L2)<sup>26</sup>.

Los productos génicos de fase temprana desempeñan un papel crítico en la replicación del ADN viral (E1, E8) y la regulación de la transcripción (E2, E8). Por el contrario, los genes L1 y L2 codifican las proteínas primaria y secundaria de la cápside, respectivamente. La capacidad de diferentes HPV de alto riesgo para transformar el epitelio humano se ha asociado principalmente con la expresión de dos productos génicos virales específicos, E6 y E7<sup>26</sup>.

La transformación del epitelio del tracto genital humano probablemente requiera la expresión tanto de E6 como de E7; la transfección de queratinocitos humanos in vitro con cualquiera de ellos es insuficiente para lograr este fenómeno<sup>26</sup>.

A nivel molecular, E6 y E7 interfieren con importantes mecanismos de control del ciclo celular, la apoptosis y el mantenimiento de la estabilidad cromosómica interactuando directamente con p53 y pRB, respectivamente. Además, estudios recientes demostraron que las dos oncoproteínas virales alteran de forma cooperativa los mecanismos de replicación y segregación cromosómica durante la mitosis y, por lo tanto, inducen inestabilidad cromosómica severa asociada con aberraciones de centrosomas, puentes de anafase, retraso cromosómico y ruptura<sup>26</sup>.

Después de la integración viral y el posterior cambio maligno, el entorno tumoral local en la lesión cervical es inmunosupresor. Por lo tanto, las células dendríticas cargadas de antígeno (DCs) maduran, y las CD inmaduras transmiten una señal tolerogénica, en lugar de una inmunogénica, a las células T que portan receptores de células T dirigidas por antígenos en los nódulos linfáticos de drenaje<sup>26</sup>.

Esto debemos tenerlo en cuenta puesto que esto representa para los pacientes un factor de riesgo y a la vez predictivo para el abordaje, manejo y tratamiento.

## Cáncer de Vagina

No existen evidencias de la posible utilidad de los marcadores tumorales en este tipo de neoplasias, aunque, teniendo en cuenta que el 85 % de ellas son de tipo escamoso, hay alguna publicación que apunta el aumento del antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC) en estas tumoraciones.

## Cáncer de Vulva

El carcinoma escamoso de vulva representa el 90 % de las neoplasias vulvares, por lo que parece indicado que para su estudio se debe emplear como marcador el SCC. Sin embargo, la sensibilidad de este marcador es menor aquí que la obtenida en el carcinoma escamoso de cérvix. La mayoría de los autores coinciden en la utilidad de la determinación del SCC en el seguimiento de las pacientes con cáncer de vulva para valorar la eficacia del tratamiento aplicado.

Según estudios publicados recientemente, valores elevados del SCC previos al tratamiento se correlacionaron con un intervalo libre de enfermedad más corto y peor supervivencia global, por lo que estos niveles de SCC se podrían considerar como un factor pronóstico independiente adicional de intervalo libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer de vulva. Estos datos no se pueden considerar definitivos y serán necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes para confirmarlos.

## Cáncer de Cérvix

Vamos a dividir el uso de marcadores en el CA de cérvix en dos apartados, según se trate de carcinoma epidermoide o escamoso que corresponde al 90 % de las neoplasias cervicales, o el 10 % restante que serán adenocarcinomas o carcinoma adenoescamoso.

## Carcinoma escamoso de cérvix

Para el estudio del CA epidermoide de cérvix se han ido valorando en los últimos años distintos tipos de marcadores tumorales: CYFRA 21-1, TPA, TPS, CEA, pero ninguno de ellos parece mejorar los resultados que nos proporciona el SCC, que sigue siendo, para la mayoría de los autores, el principal marcador para el estudio de estos tumores. Debemos tener en cuenta que los valores del SCC pueden estar elevados en otros tipos de cánceres de células escamosas (pulmón, cabeza y cuello, esófago, vagina) así como en enfermedades benignas de la piel (psoriasis, eczema), pulmón (sarcoidosis), hígado y riñón.

El SCC presenta una sensibilidad muy variable en el cáncer de cérvix, que oscila entre menos del 30 % en estadios I hasta un 90 % en estadios IV. Este marcador actualmente no aporta nada en el *screening* del cáncer de cérvix, y su mayor contribución sería a la hora de establecer un pronóstico y en la monitorización postratamiento.

### *Pronóstico*

Los valores séricos del SCC se correlacionan con el volumen tumoral, el estadio y la afectación linfática. Diversos estudios confirman que las metástasis linfáticas tienen un impacto mayor sobre el marcador que el tamaño o la infiltración estromal. Según estos análisis, los valores por encima de 4 ng/ml se pueden considerar de riesgo para metástasis linfáticas.

Para otros autores, valores del SCC elevados pretratamiento son un factor independiente de pobre pronóstico, y pueden ser usados para seleccionar aquellos pacientes subsidiarios de beneficiarse de un tratamiento más agresivo, incluso en estadios precoces.

La determinación seriada de los niveles séricos de SCC puede detectar enfermedad recurrente con

una anticipación de 2 a 6 meses, y ello nos puede ayudar a identificar las pacientes que se pueden beneficiar de radioterapia o cirugía de rescate.

Distintos estudios han demostrado la buena correlación existente entre los niveles séricos de SCC y la respuesta al tratamiento aplicado, por lo que estos niveles serán de eficacia para la valoración de la efectividad terapéutica.

En los últimos años se está estudiando el valor del CYFRA 21-1, un fragmento de la citoqueratina 19, como marcador tumoral en el cáncer de cérvix. Los niveles de CYFRA 21-1 se encuentran muy bien relacionados con la carga tumoral y la extensión de la enfermedad, y que en casos de recurrencias este marcador se elevaría con más frecuencia que el SCC, proponiéndole por tanto como marcador idóneo para la monitorización del CA de cérvix.

### **Adenocarcinoma de cérvix**

El valor del SCC como marcador en el adenocarcinoma de cérvix es muy inferior al obtenido en el carcinoma escamoso. Se considera el uso combinado de marcadores CA125, CEA, y para algunos, CA19.9, para el estudio de este tipo de neoplasias. En cuanto a los tumores adenoescamosos se recomienda el uso adicional del SCC. De todos ellos el CA125 sería el de mayor utilidad como indicador pronóstico, y este valor pronóstico sería independiente del estadio tumoral. Para la detección precoz de recidivas en pacientes con adenocarcinoma de cérvix debe emplearse más de un marcador, incluyendo el CA125, CEA y CA19.9, ya que a diferencia de lo que ocurre en otros tumores, ninguno de ellos presenta una elevada sensibilidad de forma independiente.

### **Enfermedad Trofoblástica Gestacional**

La enfermedad trofoblástica gestacional (GTD) abarca un grupo diverso de enfermedades con una

patogénesis citogenética y molecular única. El concepto actual implica que el tejido trofoblástico anormal se implanta en la placenta en desarrollo temprano y en el sitio de implantación.

La mola completa es diploide, usualmente 46, XX es de origen androgénico, lo que da como resultado una duplicación de un genoma paterno haploide (23X). Más del 90 % de las molas completas contienen este contenido de ADN. Los lunares parciales son triploides y diandros, generalmente XXY (58 %), XXX (40 %) y XYY (2 %) <sup>26</sup>.

El predominio de los cromosomas paternos es el de las características del embarazo molar. Se ha sugerido la regulación sinérgica o CMYC, ERBB2, CFMS y BCL2 en la patogénesis de mola completa, hallazgos similares se han confirmado en el coriocarcinoma, mientras que el análisis mutacional de p53 y KRAS presentó mutaciones en mola completa o coriocarcinoma <sup>26</sup>.

Los otros genes implicados en el desarrollo de coriocarcinoma incluyen DOC-2, un gen supresor de tumores candidato y un supresor tumoral putativo a 7p12-7q11.23, y la proteína activadora RAS guanosa trifosfato hidrolasa (GTPasa) <sup>26</sup>.

Se ha postulado que esta se desarrolla por un mecanismo de contribución monoalélica, cuando el gen susceptible a la inactivación se vería afectado por la cinética de un solo golpe. Alternativamente, la transmisión uniparental de genes que están impresos por los padres afectaría su regulación.

El tumor trofoblástico del sitio placentario (PSTT) representa la transformación neoplásica del trofoblasto intermedio en el sitio de implantación. Se caracteriza por una expresión aberrante de ciclinas y p53 <sup>26</sup>. Los marcadores inmunohistoquímicos pueden confirmar el diagnóstico, con los tumores

presentando una fuerte afinidad a la hCG y la inhibina  $\alpha$  en el trofoblasto, el lactógeno placentario (hPL) e inhibina  $\alpha$  en el trofoblasto intermedio y la citoqueratina en todas las células trofoblásticas. El Ki-67 se expresa difusamente en aproximadamente la mitad de las células.

### Conclusiones

Los marcadores tumorales pueden ser la clave para reducir la mortalidad por cáncer a nivel mundial. Actualmente, se emplean múltiples marcadores tumorales que resultan efectivos en el diagnóstico, pronóstico y monitorización del cáncer.

Los (MT) son moléculas, que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio tumor.

En ginecología es importante que se conozcan los mismos puesto que, las patologías oncológicas han incrementado su incidencia con el paso de los años. Los que tienen más valor en esta área son: CEA, AFP, PSA, betaHCG, CA-125, CA 15.3, CA 19.9, SCC, Citoqueratinas y LDH.

Así como los MT, existen los marcadores biológicos, que son cambios medibles asociados a la exposición de un tóxico. En general, tienen un alto valor predictivo y en ginecología esto se refleja en el cáncer de mama, en donde se miden los BRCA 1 y 2 y el Her2.

La elevación de los marcadores va a variar según la presentación y el tipo de cáncer, por lo que podemos resumir que:

En el CA de ovario habrá elevación del CEA y del CA 125. El riesgo de padecer este tipo de cáncer se correlaciona directamente con anomalías en los genes BRCA1 y BRCA2.

Se evidenciará la elevación del CA125 en el CA endometrial.

Los marcadores biológicos: ER, PR, BRCA1 y BRCA2, Her2, uPA, PAI-1 son los que podemos encontrar alterados en el CA de mama, así como los marcadores tumorales CEA y CA15.3.

Las infecciones persistentes de los genotipos de alto riesgo de VPH (VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-45) resultan relevantes por la relación que tiene este virus con la patogenia de los CA de vulva, vagina y cérvix.

En los CA de vulva y vagina se altera el SCC. En el caso del CA de cérvix, se altera el SCC y además el CYFRA 21, CEA, CA125 y el CA 19.9.

Los marcadores inmunohistoquímicos pueden confirmar el diagnóstico con los tumores presentando una fuerte afinidad a la betaHCG y la inhibina  $\alpha$  en el trofoblasto, el hPL e inhibina  $\alpha$  en el trofoblasto intermedio y citoqueratinas.

### Recomendaciones

- Debido a las altas cifras epidemiológicas establecidas por las diferentes entidades y/o organizaciones en el área de salud con respecto al cáncer, exhortamos:
- Incentivar a la población médica en general para que se lleven a cabo estudios y proyectos de investigación a nivel nacional, con el objetivo de que se documente el progreso, utilización y novedades acerca de los marcadores tumorales, en especial de los utilizados en ginecología.
- Realizar charlas, campañas y jornadas de prevención contra los mismos, al igual que a las pacientes con factores de riesgo, implementando un estrecho seguimiento mediante chequeos

de rutinas, más exámenes complementarios como: ecografía, RMN, detección de marcadores tumorales, entre otros.

- Incentivar al Ministerio de Salud Pública y a organizaciones estatales para poder realizar a nivel nacional las pruebas pertinentes de los MT de mayor importancia y frecuencia en el área de la ginecología.
- Implementar charlas a todo el personal de salud para mantenerlos informados y actualizados acerca de los nuevos MT y en cuáles condiciones podríamos encontrarlos elevados.

## Referencias

1. Ocaña Pérez E and Aceituno Azaustre I. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Revista médica de Jaén*. 2014;4: 2-12. Available from: <https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/chjaen/files/pdf/1414585159.pdf> [Accessed 25 Nov. 2017].
2. Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I and Pinar Sánchez J. Marcadores Tumorales. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2016;9(1): 31-42. Available at: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf> [Accessed 20 Nov. 2017].
3. Nieto Sánchez C. Marcadores tumorales en patología anexial. Presentation presented at Complejo hospitalario de cartagena: Hospital Universitario Santa María del Rosell; 2014; Hospital General Universitario de Santa Lucía.
4. Lavín de Juan, L. (2015). *Marcadores Tumorales: presente y futuro* (tesis de grado). Universidad Complutense, Madrid, España. Pp. 1-22. Available from: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20LAVIN%20DE%20JUAN.pdf> [Accessed 27 Nov. 2017].
5. Morales Vásquez F and Santillán Gómez A. (2007). Antígeno Sérico CA 125 en Cáncer Epitelial de Ovario. Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Cancerología. Suplemento 1. 2007;s21-s24: 21-4. Available from: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1206466849.pdf> [Accessed 29 Nov. 2017].
6. Han S, Lotgerink A, Gziri M, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Medicine*. 2012;10(1): 86. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-86>
7. Coronado Martín P. Algoritmo ROMA. Presentation presented at Palacio de congresos de VALENCIA. SESEGO. Instituto de Salud de la Mujer Botella Llusia. 2016; Hospital Clínico San Carlos de Madrid Universidad Complutense de Madrid Real Academia Nacional de Medicina.
8. Díaz Ondina M, García Nimo L, Suárez Vázquez D. 22.1 Utilidad Clínica de los marcadores tumorales | O Libro do Peto 2015. Available from: <http://www.librodopeto.com/marcadores-tumorales/221-utilidad-clinica-de-los-marcadores-tumorales/>
9. Castaño Castaño R, Rebollo Palos J, Gómez Torreblanca A. Los marcadores tumorales y su implicación práctica en el laboratorio II (1st ed). Málaga, España; 2012 Available from: <https:// analisisclnicosblog.files.wordpress.com/2012/10/los-marcadores-tumorales-y-su-implicacion-practica-en-el-laboratorio-ii.pdf>
10. Prueba de BRCA1 y BRCA2 para pronosticar el riesgo de cáncer de mama | Breastcancer.org [Online] Available from: <http://www.breastcancer.org>

- cancer.org/es/sintomas/diagnostico/brca [Accessed 30th November 2017].
11. Nida I, Naveed I. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). PubMed. 2014; 2014: 852748. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170925/>
  12. Facal J, Larre Borges A, Huarte A. Semana Médica del Hospital Maciel 2016. Curso de actualización para Graduados. Revista Uruguaya de Medicina Interna. 2016;3(2393-6797): 1-136. Available from: [http://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2016/06/Rumi\\_Sup\\_03\\_Noviembre2016.pdf#page=117](http://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2016/06/Rumi_Sup_03_Noviembre2016.pdf#page=117)
  13. Pons Porrata L, García Gómez O, Salmon Cruzata A, Marcías Navarro M, Guerrero Fernández C. Tumores de ovario: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. Scielo 2012; 16(6). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192012000600013&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192012000600013&script=sci_arttext&tlng=pt)
  14. Paucar Arcos WL, Carrasco Perrazo HH. (2016). *Determinación del índice roma CA125-HE4 y su relación con el cáncer de ovario* (tesis). Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador.
  15. García García J, Hurtado Sánchez F, Menjón Beltrán S. ¿Es posible el screening en cáncer de ovario? [Online]. Available from: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/curso2012\\_gine\\_05\\_screening\\_ca\\_ovario\\_dr\\_garcia.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2012_gine_05_screening_ca_ovario_dr_garcia.pdf) [Accessed 26th November 2017].
  16. Diccionario de cáncer [Online]. National Cancer Institute. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=737142> [Accessed 26th November 2017].
  17. Pruebas para el cáncer de ovario Cancer.org. [Online]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html> [Accessed 29th November 2017].
  18. Sociedad Española de Oncología Médica-Cáncer de ovario. Seom.org. [Online] Available from: <https://www.seom.org/en/info-sobre-el-cancer/ovario?showall=1> [Accessed 30th November 2017].
  19. Elit L, Reade C. Recomendaciones para la Atención de Seguimiento a Sobrevivientes de Cáncer Ginecológico. The American College of Obstetricians and Gynecologist; 2015 (0029-7844). Available from: [http://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Dec2015\\_Translation\\_Elit.pdf](http://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Dec2015_Translation_Elit.pdf)
  20. Aller de Pace, L. (2013). *Marcadores moleculares de invasión en el cáncer de endometrio* (tesis) Universidad de Cantabria, España. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/3928/Tesis%20LAdP.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  21. Balagueró Lladó L, Comino Delgado R, Sainz de la Cuesta Abad R, Jurado Chacón M, Xercavins Montosa J, Petschen Verdaguer I. Carcinoma de Endometrio Barcelona; 2012. Available from: <http://www.sego.es/Content/pdf/carcinomaendometrio.pdf>
  22. Iglesias Castañón A, Arias Gonzales M, Sucasas Hermida P, Herreros Villaraviz M, Nieto Baltar B, Fernández Alonso D. Nueva clasificación de la FIGO en el cáncer de endometrio: ¿Qué ha cambiado? Seram- Sociedad Española de Radiología Médica. 2012; 1-19.
  23. Campo L, Zhang C, Breuer E. EMT-Inducing Molecular Factors in Gynecological Cancers. BioMed Research International. 2015;2015:

- 1-12. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.808.235&rep=rep1&type=pdf>
24. De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S. Cancer. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2012
25. Ocaña Pérez E and Aceituno Azaustre, I. (2015). Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Revista médica de Jaén; 2015;4: 4-15. Available at: <https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/chjaen/files/pdf/1414585159.pdf>
26. De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S. Cancer. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013

Anexos

Anexo 1.

<b>Tabla 1.</b> Supervivencia estimada a 5 años según el estadio FIGO 2014
Estadio I. Tumor limitado al Ovario-90 %
Estadio II. Tumor extendido a órganos vecinos-65-70 %
Estadio III y IV. Tumor extendido a distancia 20-30 %

<b>Tabla 2.</b> Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadios FIGO 2014)	
<b>Estadio I.</b> Limitado a los ovarios o a las trompas de Falopio	
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de Falopio. Ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de Falopio, ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas. Ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con cualquiera de las siguientes lesiones: IC1-Rotura operatoria. IC2- Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica. IC3-Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
<b>Estadio II.</b> El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo.	
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/u ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
<b>Estadio III.</b> El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o bien se trata de cáncer primario del peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.	
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. IIIA1: Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente. IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm de diámetro mayor. IIIA1 (ii) Metástasis de más de 10 mm de diámetro mayor. IIIA2: Metástasis extrapélvica microscópica con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.
<b>Estadio IV.</b> El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).	
IVA	Derrame pleural con citología positiva para células malignas.
IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal). Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB.