

A. Senra  
D. Quintela

# Los marcadores diagnósticos y pronósticos del cáncer de mama

## Diagnostic and prognostic markers in breast cancer

### SUMMARY

*This is a critical review of serum tumor markers, including: concept, clinical applications and mathematical characteristics.*

*Classification of serum tumor markers by clinical application: a) early diagnosis of tumor, with poor results; b) positive diagnosis, with increasing diagnostic weight; c) follow-up which is the best indication for use of tumor markers in the dual aspects of prediction of relapses and monitorization of metastatic disease; d) diagnosis of the extent of disease, just starting; e) prognostic markers in experimental stage, including proliferative factors, growth factors and receptors, oncogenes and antioncogenes, and f) markers of risk of breast cancer are of minor relevancy. The recomendations of ASCO were analysed on tumor markers. There are final conclusions: only one clinical sign is never a conclusive diagnostic, including a positive serum tumor marker.*

Departamento de Medicina.  
Universidad de Cádiz.

Correspondencia:  
A. Senra Varela.  
Departamento de Medicina.  
Universidad de Cádiz.  
Dr. Marañón, 3.  
11002 Cádiz.

### Palabras clave

*Marcadores séricos tumorales, Marcadores diagnósticos, Cáncer de mama.*

### Key words

*Serum tumor markers, Diagnostic markers, Breast cancer.*

## ASPECTOS GENERALES DE LOS MARCADORES TUMORALES

### Introducción

La medicina es una ciencia probabilística en la cual la predicción diagnóstica o terapéutica tiene un valor o porcentaje de certeza que pueden ser conocidas previamente, pero no es una ciencia exacta, si es que existe alguna ciencia exacta. Podemos conocer previamente los descriptores de probabilidades de resultados que nos permitirán tomar decisiones bajo el peso de la incertidumbre.<sup>1</sup>

Diagnosticar es «conocer a través de»; es decir, conocer de un modo probabilístico la realidad clínica de un enfermo a través de los síntomas y los sig-

nos clínicos de su enfermedad. El conocimiento de la realidad clínica de un enfermo se alcanza por un proceso diagnóstico: a) unos medios o instrumentos diagnósticos (anamnesis, exploración clínica, marcadores tumorales, etc.), la semiotecnia o recogida de signos subjetivos y objetivos; 2) la elaboración crítica de un diagnóstico por un procedimiento deductivo o diagnóstico diferencial basado en el álgebra de Bool o por un procedimiento inductivo basado en el teorema de Bayes de las probabilidades condicionadas, y 3) se expresa en forma de unos resultados.<sup>2</sup> Por un procedimiento reiterativo se repite el proceso ante cada duda hasta establecer un diagnóstico que nos explica todos los hallazgos o, dicho de otro modo, nos elimina toda incertidumbre. Los tres aspectos del diagnóstico son igualmente

importantes y con cierta frecuencia se confunden con el diagnóstico mismo.

En el proceso diagnóstico es muy importante utilizar instrumentos que estén científicamente validados para un determinado problema y en la práctica clínica hay muchas técnicas diagnósticas y terapéuticas que nunca han sido validadas. La finalidad del proceso diagnóstico es reducir el grado de incertidumbre, casi total al inicio del estudio de un enfermo, hasta unos límites razonables al final del mismo acerca del estado de enfermedad de un individuo concreto. Si un marcador tumoral no está validado puede no reducir adecuadamente el grado de incertidumbre diagnóstica.

Un marcador es un predictor estadístico de enfermedad actual (marcador diagnóstico), o de la presencia de enfermedad futura (factor de riesgo), o de comportamiento futuro de una enfermedad (marcador pronóstico).

Un marcador sérico tumoral (MT) es una sustancia cuya presencia en la sangre alcanza unos valores modificados (elevados o descendidos) como consecuencia de la presencia de un tumor maligno. Es un término que apareció en oncología entre 1974 y 1978 por similitud con el término marcador genético-sustancia ligada a un determinado gene y se le interpretaba como un ligamento biológico del marcador tumoral con un determinado tumor. Actualmente el ligamento o relación se entiende sólo en sentido matemático. También hay marcadores tisulares o celulares, pero pertenecen a la parcela morfológica y no los analizamos en este artículo.

Los criterios metodológicos para la evaluación científica de un marcador tumoral, y por extensión de cualquier método diagnóstico, han sido establecidos por Sackett (1982).<sup>3</sup>

El objetivo final de la evaluación de un marcador tumoral es determinar su utilidad clínica, la cual debe ser el resultado de varios ensayos clínicos. Un marcador tumoral validado es aquél que se ha demostrado que suministra datos verdaderos y cuya probabilidad de certeza se desconoce.

### **Posibles aplicaciones de los marcadores tumorales**

Herberman (1978)<sup>4</sup> señaló que las posibles aplicaciones de un marcador tumoral eran las siguientes:

- Detección precoz.
- Ayuda en el diagnóstico del cáncer.
- Localización del tumor.
- Pronóstico.
- Monitorización del curso evolutivo del tumor.

Más recientemente, George<sup>5</sup> en 1994 concretaba estas aplicaciones en cuatro apartados:

- *Screening* o diagnóstico precoz.
- Diagnóstico.
- Pronóstico.
- Monitorización.

Como veremos más adelante no existe ningún marcador tumoral que haya demostrado una mínima eficacia en la detección precoz del cáncer. Por tanto, actualmente las posibles aplicaciones prácticas de los marcadores tumorales se restringen a las tres últimas aplicaciones, aunque se está iniciando una nueva aplicación: los marcadores de riesgo de cáncer.

Para nosotros la máxima utilidad de los marcadores tumorales va asociada principalmente al diagnóstico, al pronóstico y a los marcadores de riesgo.

### **Diagnóstico**

#### *Diagnóstico precoz*

Cuando se investiga la eficacia de un marcador tumoral en el diagnóstico precoz entre individuos normales con alto riesgo el valor predictivo depende de la prevalencia de la enfermedad en la población sobre la que se investiga. El objetivo que se persigue es conseguir un marcador tumoral que nos permita discriminar entre individuos sanos y cancerosos.

#### *Diagnóstico positivo*

En un enfermo con síntomas y signos sugestivos de cáncer con una probabilidad alta, por lo menos del 50%, es más fácil alcanzar el objetivo de discriminar entre cáncer/no cáncer para un efectivo diagnóstico diferencial.

#### *Diagnóstico evolutivo*

El diagnóstico de remisión completa y de las posibles recidivas tumorales es de suma importancia en

el control de los enfermos cancerosos. El objetivo de un marcador tumoral es discriminar entre recidiva/no recidivada (remisión completa).

**Diagnóstico de extensión**

Cuando lo que se intenta es evaluar la extensión de la enfermedad el marcador debe tener como objetivo medir la capacidad para discriminar entre enfermedad local/enfermedad extendida. También se pueden incluir aquí los MT de proliferación celular.

**Pronóstico**

Los objetivos de un estudio sobre pronóstico son su capacidad para discriminar entre: curación total/cronicidad, curación/muerte y curación sin secuelas/invalidez.

**Marcadores de riesgo**

Los marcadores que son predictores de enfermedad futura.

**Características matemáticas de un test diagnóstico**

La evaluación de un test diagnóstico consiste en estimar las probabilidades de resultados o ciertas combinaciones de esas probabilidades que definen un marcador tumoral, también denominados descriptores de probabilidades de resultados. Son: la sensibilidad (Se), la especificidad (Sp), el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.<sup>1, 5, 6</sup> Se calculan por el procedimiento que se deduce de la tabla 1 a partir de los cuatro resultados posibles en cada caso en que se aplica el marcador tumoral: VP (verdaderos positivos, existencia de enfermedad y marcador positivo), VN (verdaderos negativos, ausencia de

enfermedad y marcador negativo), FP (falsos positivos, marcador positivo en ausencia de enfermedad) y FN (falsos negativos, marcador negativo en presencia de enfermedad).<sup>1, 5, 6</sup>

$$Se = VP / (VP + FN); Sp = VN / (FP + VN);$$

$$VP+ = VP / (VP + FP); VP- = VN / (VN + FN)$$

$$Eficiencia diagnóstica = (VP + VN) / (VP + FP + FN + VN).$$

La sensibilidad es el porcentaje de individuos que tienen positivo el marcador tumoral en presencia de cáncer; especificidad es el porcentaje de individuos que tienen negativo el marcador tumoral en ausencia de cáncer; valor predictivo positivo es la probabilidad de tener la enfermedad teniendo positivo el marcador tumoral, y valor predictivo negativo es la probabilidad de no tener la enfermedad teniendo negativo el test. Cuando se quieren comparar la sensibilidad o la especificidad correspondientes a dos marcadores tumorales es necesario investigar los valores de ambos marcadores en una misma muestra de enfermos y ver sus concordancias y discordancias y aplicar el procedimiento matemático descrito por Roulston et al (1993).<sup>7</sup> La sensibilidad y la especificidad son buenos descriptores de la utilidad de un marcador tumoral, pero no de su calidad.<sup>6</sup>

Como mencionamos anteriormente es imprescindible convertir los valores del marcador tumoral que se expresan en forma de una variable de tipo numérico continuo en una variable dicótoma (+/-) para poder evaluar adecuadamente el marcador tumoral, y para ello el paso siguiente es calcular un valor crítico de normalidad que nos discrimine al máximo valores normales y anormales.<sup>8</sup>

La prevalencia es igual a probabilidad previa de enfermedad y la misma es crucial para calcular los valores predictivos de enfermedad cancerosa.

— *Cuando la enfermedad es rara en la población.* Si el marcador tumoral es positivo la probabilidad de existencia de enfermedad es pequeña y la probabilidad de tener falsos positivos es grande. La especificidad del marcador debe ser muy alta para evitar los falsos positivos. El valor predictivo de un marcador se debe calcular en este caso con la ayuda del teorema de Bayes y un marcador excelente (Se: 95%, y SP: 95%) puede tener un valor predictivo positivo tan bajo como el 16% con una prevalencia del 1% y és-

TABLA 1  
ENFERMEDAD

	Presente	Ausente
Test positivo .....	VP	FP
Test negativo .....	FN	VN

te se puede elevar al 95% cuando la prevalencia se eleva al 50%.<sup>7</sup>

*Valor predictivo de un test:*

$$VP+ = (Se \times \text{prob. previa}) / (Se \times \text{prob. previa}) + (1 - Sp) \times (\text{prob. previa})$$

$$VP- = [Sp \times (1 - \text{prob. previa})] / [Sp \times (1 - \text{prob. previa})] + [(1 - Se) \times \text{prob. previa}]$$

Ésta es la razón por la cual es muy difícil conseguir un marcador tumoral útil para el diagnóstico precoz en una población normal.<sup>7</sup> Hay que buscar otra solución a este problema, el cual se escapa de este análisis.

- *Cuando la enfermedad es frecuente en la población.* Nos referimos a frecuencias del 50% o mayores, y esto no sucede nunca en la población general, pero sí en los enfermos que son portadores de una imagen tumoral y unos síntomas sospechosos de malignidad, en los cuales la probabilidad de enfermedad cancerosa es de al menos el 50%, y lo mismo sucede con la aparición de una recidiva en cada oportunidad que se le mide un marcador tumoral. En estas situaciones si el marcador es positivo la probabilidad de enfermedad es mayor y mayor la probabilidad de tener resultados falsos negativos. La Se del marcador que se utilice en estas situaciones debe ser muy alta para evitar los falsos negativos.<sup>7</sup>
- *Probabilidad postest de existencia de enfermedad.* Rembold et al (1988) describieron el procedimiento basado en el teorema de Bayes de calcular de un modo práctico la probabilidad postest de enfermedad con el procedimiento denominado de los pesos diagnósticos. Hay dos tipos de peso diagnóstico: el positivo y el negativo. Ambos definen de un modo numérico el valor de un marcador tumoral:

*Peso diagnóstico positivo:*

$$W+ = \ln [(Se)/(1 - Sp)] = \ln (\text{tasa de VP}/\text{tasa de FP})$$

*Peso diagnóstico negativo:*

$$W- = \ln [(1 - Se)/(Sp)] = \ln (\text{tasa de FN}/\text{tasa de VN})$$

Los pesos diagnósticos de varios marcadores pueden sumarse y establecer índices clinimétricos sólo con marcadores tumorales o combinados con otros test diagnósticos.<sup>9</sup>

## TIPOS DE MARCADORES TUMORALES Y SUS APLICACIONES

### Diagnóstico precoz

Se ha demostrado que realizar una mamografía periódica en mujeres mayores de 50 años reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 20%.<sup>10</sup> Es la base científica de lo que se llama prevención secundaria. Esa observación ha estimulado el interés por la investigación de un posible MT que fuese eficaz para el diagnóstico precoz del cáncer de mama con la finalidad de poder reducir la mortalidad por el mismo de un modo importante.

La primera limitación es que la prevalencia esperada en la población es muy baja (< 1%) y si el MT tuviese una Se y Sp del 95% la capacidad predictiva positiva no superaría el 16%, es decir, matemáticamente es casi imposible obtener un MT eficaz para esta finalidad.<sup>7</sup>

Se han realizado estudios con los marcadores Ca 15.3 y CEA, pero sin resultados mínimamente útiles para su aplicación práctica.<sup>11</sup>

Nuestro grupo ha investigado el perfil endocrino-metabólico del cáncer de mama, y en un estudio piloto se ajustaban los datos a un modelo matemático de una ecuación de regresión logística con una Se y una Sp del 100%, lo cual abre unas expectativas prometedoras si se logra confirmar en un estudio más amplio.<sup>14</sup>

Se señaló la posible importancia del MSA (*mammary serum antigen*), pero su baja sensibilidad (68%) le incapacita seriamente.<sup>12</sup> Hanausek et al (1998) investigan la proteína oncofetal p65 como marcador de detección precoz.<sup>13</sup>

### Diagnóstico positivo

El diagnóstico positivo de tumor, es decir, su confirmación, se realiza con preferencia al patrón oro: histología. Pero la histología no es un patrón infalible ni con una validez del 100%. Su fundamental aplicación es su uso en el diagnóstico diferencial y con esa finalidad se ha utilizado como complemento de la mamografía, la cual tiene un valor predictivo positivo del 25% desde la presencia de p53 mutada o una amplificación/hiperexpresión del HER-2/c-neu, ya que estas alteraciones no se habían descrito en tejidos normales.<sup>15</sup> La GCDP (*gross cystic disease pro-*

*tein*), que parece específica del cáncer de mama (sólo aparece en 40% de los casos), aunque también se encuentra en los tumores de las glándulas salivares.<sup>16</sup>

Se pensó que anticuerpos monoclonales contra epítomos específicos sobre moléculas de CEA o EMA podían conferir especificidad tisular relativa, la cual no ha sido demostrada.<sup>17</sup> Ninguno de los marcadores séricos en uso es específico de una localización tumoral y ninguno se puede utilizar para el diagnóstico diferencial de un tumor maligno de origen no determinado.<sup>18</sup> Así se han descrito elevaciones del Ca 15.3 y otros antígenos relacionados en tumores malignos de colon, pulmón y ovario y, marcadores propios del cáncer de ovario tal como el Ca 125 también se elevan en el cáncer de mama.<sup>19</sup>

Nosotros hemos investigado el test de Makari para el diagnóstico diferencial de nódulos axilares de dudosa naturaleza y resultaba muy útil en los casos con la PPD positiva, pero con dos limitaciones: su elevado coste y el ser un test *in vivo*.<sup>20</sup>

Ciertos marcadores que gozan de mucho menor prestigio pueden aportar ayuda en el diagnóstico diferencial entre malignidad y no malignidad tal como alfa-1-AT, que tiene una sensibilidad y especificidad del 67,7% y una curva ROC que lo clasifica entre adecuado y bueno;<sup>21</sup> la ceruloplasmina, con una sensibilidad y especificidad del 63,2% y una curva ROC que la caracteriza como buen marcador,<sup>22</sup> y la ECA, con una sensibilidad del 63,1% y una especificidad del 89,8%, con una curva ROC que lo caracteriza como buen marcador.<sup>23</sup> La ECA es el único marcador que se modifica en las situaciones de remisión clínica consolidada, elevándose y descendiendo en las fases activas de la enfermedad.<sup>23</sup>

Es necesario recalcar que la medicina es la ciencia probabilística en la cual hay que tomar decisiones y que la medicina es científica en cuanto se pueden formular predicciones probabilísticas basadas en las probabilidades condicionadas del teorema de Bayes y nunca en el álgebra de Bool. El diagnóstico positivo con marcadores tumorales se ha intentado resolver por el procedimiento cualitativo del marcador positivo vs negativo (álgebra de Bool) y realmente sólo es factible la predicción científica en medicina con las probabilidades condicionadas de Bayes.

### Diagnóstico evolutivo

Se pueden dar dos situaciones clínicas diferentes:

- Predicción de recaídas en una enferma que ha recibido un tratamiento primario.
- Evolución de enfermas con metástasis.
- Evolución de carcinomas avanzados.

### Predicción de recaídas

En el cáncer de mama existe riesgo de recidiva incluso 30 años después de un tratamiento primario,<sup>24</sup> pero la mayoría de las enfermas que recaen lo hacen dentro de los 2 ó 3 primeros años después de un tratamiento primario,<sup>25</sup> por cuya razón en estos primeros 2 años es necesario realizar un seguimiento cada 4 meses; el resto de las recidivas ocurren antes de los 5 años, con una revisión periódica cada 6 meses o en cualquier momento a lo largo de la vida con revisiones periódicas anuales. Esta periodicidad es avallada por varios organismos médicos americanos.<sup>26, 27</sup>

Los marcadores tumorales ideales para cumplir esta función son los marcadores séricos, cuya variabilidad es permanente, frente a los marcadores tisulares que son estáticos.<sup>18</sup> Los marcadores tumorales asociados con cáncer de mama más estudiados son CEA, TPA y una familia de glucoproteínas de alto peso molecular mucinosas: el Ca 15.3, Ca 549, mucina del cáncer de mama y antígeno sérico mamario.<sup>18</sup> Varios estudios han demostrado que los valores séricos de CEA y el Ca 15.3 se elevan antes de que aparezcan síntomas o signos clínicos, o las imágenes de la presencia de recidivas del cáncer. En general aproximadamente del 40 al 50% de las enfermas que van a desarrollar metástasis tendrán una elevación previa de CEA o Ca 15.3 con una anticipación de 3 a 18 meses. El Ca 15.3 tiene una sensibilidad del 45 al 77% y una especificidad del 94 al 98%.<sup>18</sup>

Algunos grupos europeos y americanos han empleado el criterio de administrar terapéuticas incluso agresivas con la finalidad de obtener mejores resultados ante la sola positividad de los marcadores Ca 15.3 y CEA sin otros signos radiológicos o ecográficos, basándose en la posibilidad de actuar en una fase precoz de micrometástasis; sin embargo, los resultados niegan todo beneficio a este tipo de actuación sobre recidivas sólo diagnosticadas por marcadores séricos.<sup>28</sup>

Por tanto, el uso de los MT en el seguimiento de las enfermas debe ser una señal de alerta («algo no va bien») para extremar la vigilancia sobre esa enferma, pero nunca una razón suficiente para tomar una

decisión terapéutica. Tiene escaso valor una elevación ocasional, no repetida de un marcador tumoral; sin embargo, sí es de la máxima importancia la tendencia evolutiva, como tampoco sería una razón suficiente para administrar quimioterapia la aparición de una imagen nodular en un pulmón. Las decisiones clínicas deben tomarse de un modo lógico sobre varios síntomas o signos objetivos de peso que sean coherentes con el aspecto clínico de la enferma.

Están en fase experimental los marcadores Ca 459 y Ca 27-29 para esta finalidad; este último ha sido aceptado por la FDA, pero no tiene el nivel de experimentación alcanzado por los dos predecesores CEA y Ca 15.3.<sup>18, 29</sup>

Como señales de alarma se pueden utilizar igualmente los reactantes de fase aguda tales como la alfa-1-AT y la proteína C reactiva, y el antioxidante orgánico ceruloplasmina.<sup>21, 22</sup>

Mención particular merece la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), que es un excelente marcador tumoral con la especial circunstancia de ser un marcador con doble modificación. Desciende muy por debajo de los valores normales en la enfermedad activa y se eleva significativamente por encima de los valores normales en la remisión completa. Es un auténtico marcador de remisión completa, característica no observada en ningún otro marcador tumoral.<sup>23</sup>

#### Monitorización de enfermas con metástasis

Las distintas modalidades de terapéuticas disponibles que pueden ser utilizadas de un modo alternativo en cada enferma nos impone la necesidad de tener técnicas refinadas de diagnóstico precoz de las recidivas y recaídas de la enfermedad para decidir nuevas formas de terapia o continuidad de un determinado tratamiento. Tanto el CEA como el Ca 15.3 son buenos indicadores del curso evolutivo del cáncer de mama. Los valores séricos de Ca 15.3 están elevados en el 75 al 80% de las enfermas con cáncer de mama metastásico y tienen sensibilidad para detectar los cambios evolutivos, y es excelente para suplementar otros parámetros clínicos durante el seguimiento de un caso confirmado de enfermedad metastásica. El marcador Ca 15.3 tiene una sensibilidad y especificidad superiores al CEA y por esa razón se le prefiere para monitorizar el curso clínico de la enfermedad.<sup>18</sup>

El grave problema de los marcadores tumorales está ligado a la existencia de falsos positivos en enfermedades no tumorales. En general todas aquellas situaciones que impliquen una disminución del aclaramiento sérico del antígeno tumoral dan lugar a su elevación, simulando un proceso tumoral activo: insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática grave. También se han observado en enfermedades benignas de la mama y en algunas enfermedades ginecológicas.<sup>18</sup> Personalmente he visto una enferma de 64 años de edad con cáncer de mama en remisión clínica, operada 7 años antes y cuyos marcadores tumorales se elevaron (Ca 15.3 = 738 U/ml) coincidiendo con el desarrollo de una hepatitis crónica agresiva. Fue necesario suprimir incluso la hormonoterapia y con el control de la hepatopatía los marcadores tumorales se han normalizado y la enferma vive sin signos de enfermedad tumoral 2 años después. Nosotros siempre realizamos varios marcadores tumorales a cada enferma y una elevación simultánea de más de uno es una razón para sospechar que se trata de un falso positivo.

Se ha observado que los marcadores CEA y Ca 15.3 seriados se pueden elevar precozmente como consecuencia de un tratamiento quimioterápico u hormonal a pesar de ser eficaz el tratamiento. En el 15 a 25% de las enfermas esta elevación precoz es seguida de un descenso a valores normales, creando un efecto espiga (*spike*).<sup>18</sup> Este fenómeno, posiblemente relacionado con la liberación masiva de antígeno como consecuencia de la destrucción tumoral por efecto del tratamiento es de un buen pronóstico y puede ser interpretado erróneamente como un fracaso terapéutico lo que realmente es un gran éxito. Este fenómeno espiga los autores franceses lo atribuyen a la lisis tumoral que la encuadran dentro del síndrome del mismo nombre.<sup>30</sup> Un ejemplo de lo dicho ocurre con el tratamiento con Arimidex, que casi siempre se acompaña de aumento de los marcadores tumorales en su fase inicial, que pudiera hacer pensar en una progresión de la enfermedad cuando realmente se está consiguiendo una respuesta terapéutica sorprendente.

#### Diagnóstico de extensión

El diagnóstico de extensión real de la enfermedad cancerosa es una vieja aspiración de los cancerólogos, pero no hay ningún marcador tumoral que sea

realmente eficaz en esta función. No existe un patrón oro que nos pueda servir de referencia y únicamente en tumores experimentales es posible hacer una medida aproximada de la masa tumoral. Es más factible realizar estimaciones indirectas por determinaciones de los marcadores séricos CEA y Ca 15.3<sup>18</sup> o de antioxidantes como la ceruloplasmina, que es el más importante antioxidante orgánico, y el selenio, que es el más importante de los antioxidantes inorgánicos.<sup>31</sup>

Los marcadores séricos CEA y Ca 15.3 sólo se elevan por encima de 22 U/ml en el 9,4% de los controles normales, en el 14 y 36%, respectivamente, de los casos en estadio II y lo hacen en un 79-83 y 59-88% de los enfermos con metástasis, es decir, hay una cierta relación entre el grado de elevación de los valores séricos de CEA y Ca 15.3 y el estadio de la enfermedad, y consecuentemente de la extensión tumoral. En el trabajo referido anteriormente se usa un valor crítico de normalidad (*cutoff value*) de 22 U/ml que es arbitrario y no se corresponde con la realidad.<sup>18</sup> Se ha calculado para establecer una diferencia entre enfermas y sanas, pero realmente debe calcularse para establecer un valor crítico de normalidad para separar a mujeres enfermas en remisión clínica completa de las mujeres con enfermedad clínicamente activa, y en ese caso el valor crítico de la normalidad supera las 30 U/ml (observación personal).

Los antioxidantes suelen alterarse en función de la masa tumoral. Las células tumorales generan radicales libres y pueden sobrevivir gracias a la intervención de los antioxidantes ceruloplasmina y selenio. La ceruloplasmina aumenta en proporción al estadio evolutivo del tumor y el selenio desciende proporcionalmente a la masa tumoral, ya que se acumula en el tejido tumoral.<sup>22, 31</sup>

### **Pronóstico**

Los marcadores pronósticos tienen como objetivo determinar el comportamiento futuro de la enfermedad cancerosa. Tiene mucha importancia en el postoperatorio inmediato para decidir qué casos han de recibir tratamiento adyuvante, local o general, y especialmente en los carcinomas *in situ* puede ser de utilidad identificar los casos que tienen el riesgo de convertirse en invasivos.

El tratamiento adyuvante tipo quimioterapia u hormonoterapia reduce la tasa de recurrencia en un 25%

y su aplicación en los casos de ganglios axilares positivos en casi rutinaria; sin embargo, en los casos sin ganglios axilares aproximadamente el 30% también recaerán y esa tasa de recaídas puede ser reducida con un tratamiento adyuvante general.<sup>32</sup>

Factores pronósticos clásicos son: factores del huésped: edad, estado menopáusico, respuesta inflamatoria y enfermedad *in situ* adyacente, y factores del tumor: tamaño, grado histológico y grado nuclear, invasión vascular, afectación ganglionar, estado de los receptores hormonales y contenido de ADN-ploidía y fase S.<sup>33</sup>

Los receptores hormonales de estrógenos (RE) y progesterona (RPg) son factores pronósticos importantes indicativos de larga supervivencia y su presencia implica un cierto grado de diferenciación celular y, por tanto, de benignidad de la enfermedad.<sup>18</sup> Para Andry et al (1989) la presencia de RE+ puede ser un indicador de tasa de crecimiento y no de potencial metastásico, y con un seguimiento prolongado desaparece la diferencia en supervivencia entre los casos ER+ y los casos ER-.<sup>34</sup> Pero la mayor aplicación y más significativa de los RE y RPg es que las enfermas con ambos receptores positivos tienen la más alta tasa de respuesta terapéutica a la hormonoterapia.<sup>18</sup>

### **Marcadores de proliferación**

A mayor proliferación mayor crecimiento tumoral y peor pronóstico. Los marcadores de proliferación son los marcadores pronósticos más importantes: a) el factor de proliferación Ki 67 cuando es positivo en más del 15% de las células implica un mal pronóstico. La proteína Ki 67 es una proteína nuclear no histona que se encuentra en todas las fases celulares excepto en la fase G<sub>0</sub>, por lo que es una proteína ligada a las mitosis. El desarrollo de anticuerpos que reconocen la proteína en tejidos congelados permite identificar el Ki67 en cortes por congelación. Su valor pronóstico es independiente de la edad, estado ganglionar y estado hormonal; puede ser una alternativa de la citometría de flujo;<sup>33</sup> b) también son marcadores de proliferación celular el PCNA/ciclín (*proliferating cell nuclear antigen*), que es una proteína de 36 k-D nuclear, no histona y que actúa como una proteína accesoria de la ADN polimerasa, reflejando la proliferación nuclear y específicamente la síntesis de ADN,<sup>32</sup> y c) las ciclinas pueden incluirse también en este grupo y se están investigando ampliamente.

### **Factores de crecimiento y receptores**

#### *El c-erbB-2 (sinónimo HER-2 y otro sinónimo es NEU)*

Es un gene que codifica para una glicoproteína de transmembrana, de 185-kD, con actividad citoplásmica de tipo tirosinquinasa. Es un receptor de un factor de crecimiento de la familia del EGF-r.<sup>35</sup> En 1987, Slamon et al demostraron que la amplificación del gene c-erbB-2, localizado en el cromosoma 17q, se asocia con acortamiento de la supervivencia y recurrencia tumoral más rápida.<sup>36</sup> El International Breast Cancer Study Group evaluó este oncogene en 1.506 enfermas de cáncer de mama (760 casos con ganglios axilares negativos y 746 con ganglios positivos). Los casos con ganglios positivos tienen un 19% de hiperexpresión del c-erbB-2 y en los casos con ganglios axilares negativos mostraban el 16% de hiperexpresión, y en ambos casos la hiperexpresión del c-erbB-2 predice el mal pronóstico de supervivencia para los casos con G+ y G- y una recurrencia precoz en los casos con ganglios positivos. Lo más intrigante es que los casos con hiperexpresión del c-erbB-2 no responden a la quimioterapia adyuvante con CMF.<sup>33</sup> En la última reunión de la ASCO (1998) se ha demostrado que es un predictor de respuesta a la hormonoterapia.<sup>37</sup> Tal es la importancia de este marcador que se está ensayando un anticuerpo contra esta proteína para mejorar el pronóstico de las enfermas con hiperexpresión de este gene.<sup>33</sup>

#### *Receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGF-r), también conocido como erbB-1*

Es un mediador de la respuesta celular a la estimulación por el EGF por la vía de una actividad tirosinquinasa intrínseca. La estimulación o la hiperexpresión del EGF-r ha sido implicada en varios cánceres: estómago, colon, mama, cérvix, ovario, próstata y tumores cerebrales.<sup>38</sup> En un estudio de 221 casos de cáncer de mama se encontró un intervalo libre de enfermedad acortado y disminución de la supervivencia global en los casos con EGFR positivo.<sup>39</sup>

#### *Receptores de insulina, IGF-I e IGF-II*

La insulina, el IGF-I y el IGF-II son potentes estímulos para la proliferación celular en numerosos tejidos, incluyendo el cáncer de mama.<sup>33</sup> El tamoxifeno

reduce el nivel plasmático de IGF-I en un 28,5%, sugiriendo que el tamoxifeno puede tener un efecto significativo de disminuir la secreción endocrina y posiblemente paracrina de IGF-I a las células cancerosas.<sup>40</sup>

#### *Factores de interacción del tumor con el microambiente*

Hay tres grupos de marcadores: las proteasas, los factores de adherencia celular y la angiogénesis.

- *Proteasas.* La más investigada es la cathepsina D, descrita inicialmente como una proenzima con un peso de 52 kD. La cathepsina D es una glicoproteína inducida por los estrógenos y tiene la actividad proteolítica y promotora del crecimiento. En los casos de cáncer de mama sin ganglios axilares y con valores altos de cathepsina D en el tumor se asocia con un intervalo libre de enfermedad corto. Sin embargo, este marcador cada vez es más cuestionado y puesta en duda su utilidad. No añade nueva información a los RE.<sup>29, 33</sup> Otras proteasas que están siendo investigadas son los diversos activadores del plasminógeno: activador del plasminógeno de la uroquinasa y su inhibidor, el PAI-1; la colagenasa tipo IV o metaloproteasa tipo matricial (MMP-2), que se correlacionan con la invasión tumoral y con el desarrollo de metástasis, y su inhibidor, el TIMP-2.
- *Factor de adherencia celular,* que son múltiples y están en fase experimental.<sup>33</sup>
- *Angiogénesis.* Es un factor crítico en el crecimiento y desarrollo de metástasis y se ha encontrado una correlación entre el número de metástasis y la neovascularización.<sup>41</sup> El factor VIII de la coagulación y los antígenos relacionados, así como el CD31 y el CD34, que son marcadores endoteliales usados para la detección de vasos por inmunohistoquímica, pero no es de gran aplicación práctica por cuanto las técnicas de medida no se han desarrollado adecuadamente.<sup>29</sup>

#### **Oncógenes supresores**

Los oncógenes supresores o antioncógenes son elementos clave en la protección contra el cáncer en su forma natural o también conocida como forma sal-



vaje, pero su mutación les impide desarrollar esta función natural y facilitan el desarrollo del cáncer.

#### *La proteína p53*

Es un elemento clave en la selección de las células que pueden entrar en la fase S normal y las células que tienen algún tipo de mutación son obligadas a entrar en apoptosis o muerte programada, pero si la p53 está mutada no puede cumplir su función. Las células que tienen una p53 mutada no puede cumplir su función y ello facilita el crecimiento de las células tumorales. La p53 tiene una vida media de unas 24 horas y actualmente ya se puede determinar en sangre periférica. La presencia de p53 mutada puede implicar una pobre respuesta a la quimioterapia, pero es una cuestión a investigar en el futuro.<sup>33, 42</sup>

#### *La p21 (WAV-1/CIP-1)*

Es una proteína que se liga e interacciona con la p53 y se encuentra en grandes cantidades en los tejidos mamarios normales, mientras en los tejidos de los cánceres de mama con p53 mutada los valores de este marcador son bajos.<sup>29</sup>

#### *El gene del retinoblastoma (Rb)*

Es un gene localizado en el cromosoma 13q14 y que se encuentra mutado en el retinoblastoma asociado con el osteosarcoma y también se ha visto mutado en el carcinoma microcítico del pulmón, cáncer de mama y cáncer de vejiga.<sup>33</sup>

#### **Otros oncogenes útiles como marcadores**

Se incluyen en este grupo una serie de oncogenes que están ampliamente investigados, pero cuya utilidad no ha sido demostrado de un modo satisfactorio: mm23, ras, c-myc, proteínas el shock térmico, bcl-2, etc.

#### *El NM23*

Es un mRNA descubierto en un melanoma murino; se le llama el gene supresor de metástasis. Se han descrito dos tipos: H1 y H2, y el H2 sería un gene supresor de metástasis. Es un marcador insuficiente-

mente investigado y no se ha comparado con otros factores pronósticos.<sup>29, 33</sup>

#### *El bcl-2*

Es un gene que codifica para una proteína presente en la mayor parte de los cánceres de mama y actualmente se sabe que está implicada en la regulación de la apoptosis: valores altos de bcl-2 inhiben la apoptosis y valores bajos conducen a la apoptosis. Los casos con valores altos indican una propensión a dar metástasis y en todos los casos de cáncer de mama con metástasis son todos positivos para bcl-2, por lo que el interés por este marcador es creciente.<sup>29</sup>

#### *El c-myc y el ras*

El c-myc es un protooncogene que está amplificado en algunos carcinomas ductales invasivos y se relaciona con la carcinogénesis mamaria, siendo un marcador que recibe creciente atención, y el gen de la familia ras se le considera relacionado con la progresión del cáncer de mama.<sup>29</sup>

#### *Proteínas del shock térmico*

Las proteínas del shock térmico no son oncógenes, son de tres tamaños (27, 70 y 90 kD) y se han observado aumentadas en células tumorales en cultivo y en casos clínicos. En 200 casos de cáncer de mama con ganglios negativos, cuando están elevadas estas proteínas muestran un intervalo libre de enfermedad significativamente más corto.<sup>33</sup>

#### **Marcadores de riesgo de cáncer de mama**

Hay dos grupos:

- Oncógenes y antioncogenes.
- Oncógenes hereditarios.

Entre los oncógenes investigados tenemos el c-myc y el ras, relacionados con la invasión tumoral y con la progresión, pero aún no han prestado ningún servicio relevante a la clínica. El NM23, que es un mRNA, ya ha sido mencionado anteriormente en el grupo de marcadores pronósticos. Otro oncogene es el Rb, gene del retinoblastoma, que es el antioncogene más conocido después de la p53. La p53 presen-

ta hasta un 60% de mutaciones en el cáncer de mama y nuevos estudios pueden abrir vías insospechadas en este antioncogene que vamos a poder estudiar en la sangre periférica de un modo satisfactorio.<sup>33</sup>

Los oncogenes hereditarios más frecuentes y estudiados son la ausencia del gene que codifica la p53 y que constituye el síndrome de Li-Fraumeni o predisposición a padecer tumores varios: cáncer de mama de comienzo precoz y sarcomas de partes blandas y óseos; son mucho más raros la leucemia, gliomas, cánceres de pulmón y tumores suprarrenales.<sup>42</sup>

Se han descrito dos genes hereditarios: el BCRA1, localizado en el cromosoma 17q21, y el BCRA2, localizado en el cromosoma 13q12-q13. Se estima que las mujeres portadoras del BCRA1 a la edad de 70 años habrán desarrollado cáncer de mama en el 90% de los casos.<sup>43</sup> Es necesario recalcar que la frecuencia de este gene en la población de enfermas con cáncer de mama probablemente no alcanza ni al 1% de los casos, si bien la frecuencia real no se conoce, y por tanto su impacto en la prevención basada en el diagnóstico precoz, incluso antes de la aparición de la enfermedad, es desdeñable y no justifica su inclusión en un programa de prevención del cáncer de mama.

## RECOMENDACIONES DE LA ASCO SOBRE MARCADORES TUMORALES

La ASCO en 1996 organizó un panel con los máximo responsables de los laboratorios más importantes de Estados Unidos que se dedican a la investigación de marcadores tumorales y han estudiado dos tipos de tumores, precisamente los que más usan y abusan de los marcadores tumorales como único instrumento diagnóstico: los tumores del aparato digestivo y el cáncer de mama.

Los marcadores incluidos en este estudio son: Ca 15.3 y CEA séricos. Receptores de estrógenos y progesterona, citometría de flujo: ploidía y fase S, antioncogén p53, c-erbB-2 (HER-2) y la catepsina D.

Las conclusiones o recomendaciones de la ASCO de un modo resumido fueron: 1) hay datos insuficientes para recomendar Ca 15.3 y CEA en: *screening*, diagnóstico previo positivo, diagnóstico de extensión o seguimiento de enfermas tumorales; 2) ambos pueden ser útiles para vigilar la progresión de la enfermedad, durante un tratamiento (fallo terapéutico); 3) los RE y RPg se recomienda medirlos en to-

dos los tumores primarios: gran valor terapéutico y escaso valor pronóstico, y 4) los datos actuales son insuficientes para recomendar: citometría de flujo, c-erbB-2 (HER-2/neu), la p53 y la catepsina D como medios diagnósticos o pronósticos.<sup>44</sup>

## CONCLUSIONES

- Los marcadores tumorales son las técnicas clínicas más evaluadas, y de ahí surge el sano criticismo existente actualmente frente a los mismos.
- Es necesario continuar la investigación sobre los MT para definir de un modo eficiente su marco de aplicación.
- Suministran información diagnóstica muy valiosa, pero no se deben de tomar decisiones clínicas o terapéuticas basándose sólo en el resultado de un MT. Precisamente ésta es la razón principal por la cual la ASCO muestra tantas cautelas sobre las aplicaciones de los marcadores tumorales.
- Deben valorarse en el marco global de un caso clínico teniendo en cuenta otras informaciones clínicas.
- En todo caso no se pueden tomar decisiones terapéuticas basándose en el resultado de un marcador tumoral ni en una sola prueba clínica, sea ésta la que sea.
- Todo valor normal de un marcador tumoral implica necesariamente repetir la prueba de un modo inmediato y un valor aislado tiene escasa significación diagnóstica, pero una tendencia evolutiva de los valores hallados es de un gran valor diagnóstico.

## RESUMEN

Es un trabajo de revisión crítica de los marcadores séricos tumorales incluyendo concepto, aplicaciones y características matemáticas de los marcadores.

Tipos de marcadores séricos tumorales por aplicaciones: a) diagnóstico precoz, con resultados muy pobres; b) diagnóstico positivo, con peso creciente de los marcadores diagnósticos; c) diagnóstico evolutivo, que es su más dura aplicación en la doble vertiente: predicción de recaídas y monitorización de enfermas con metástasis; d) diagnóstico de extensión, campo incipiente; e) pronóstico, que está en fase ex-

perimental tanto los factores de proliferación, factores de crecimiento y receptores y factores de interacción con el microambiente, oncógenes y antioncógenes, y f) marcadores de riesgo de cáncer de mama, que son menos importantes. Se analizan las recomendaciones de la ASCO sobre marcadores tumorales y hay unas conclusiones finales: un dato clínico único nunca es un diagnóstico, incluso un marcador tumoral positivo.

## REFERENCIAS

- Weinstein MC, Fineberg HV. Clinical decision analysis. Filadelfia: WB Saunders; 1980.
- Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Quat* 1966;44:166-203.
- Sackett DL. Methodologic criteria for the proper clinical evaluation of a new diagnostic test. En: Grage TB, Higgins GA, Lagakos SW, et al, eds. Evaluation of methods of treatment and diagnostic procedures in cancer. Ginebra: UICC; 1982. p. 77-98.
- Herberman RB. Immunodiagnosis and its applicability for cancer screening. *Antibiotics Chemother* 1978; 22: 59-66.
- George SL. Statistical considerations and modeling of clinical utility of tumor markers. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994;8:457-70.
- Kraemer HCh. Evaluating medical tests: objective and quantitative guidelines. Newbury Park (California): Sage Publications; 1992.
- Roulston JE, Leonard RCF. Serological tumor markers. An introduction. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1993.
- Strike PW. Statistical methods in laboratory medicine. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd.; 1991. p. 331-82.
- Rembold CHM, Watson D. Post-test probability calculation by weights. A simple form of Baye's theorem. *Ann Int Med* 1988;108:115-20.
- Eddy DM. Screening for breast cancer. *Ann Intern Med* 1989;111:389-99.
- Tondini C, Hayes DF, Kufe D. Circulating tumor markers in breast cancer. En: Henderson IC, ed. Diagnosis and therapy of breast cancer. Filadelfia: WB Saunders; 1989. p. 653-74.
- Sacks NP, Stacker SA, Thompson CH, et al. Comparison of mammary serum antigen (MSA) and Ca 15.3 levels in the serum of patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1987;56:830-4.
- Hanausek M, Walaszek Z. Tumor markers protocols. New Jersey: Humana Press; 1988. p. 103-14.
- Senra Varela A, Martínez Rubio JA, López Sáez JJB. Diagnostic profiling of breast carcinoma by metabolic risk factors. Proceedings of the XVI International Cancer Congress. New Delhi; 1994. p. 1279-83.
- Hayes DF. Tumor markers for breast cancer. Current utilities and future prospects. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994;8:485-506.
- Mazoujian G, Pinkus GS, Davis S, Haagensen DE Jr. Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast: a marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. *Am J Pathol* 1983;110:105-12.
- Hayes DF, Zurawski VR Jr, Kujfe DW. Comparison of circulating CA 15.3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1542-50.
- Hayes DF, Tondini C, Kufe DW. Clinical applications of Ca 15.3. En: Sell S, ed. Serological cancer markers. Totowa: NJ Humana Press; 1992. p. 281-307.
- Perey L, Hayes D, Tondini C, et al. Elevated Ca 125 levels in patients with metastatic breast carcinoma. *Br J Cancer* 1990;62:668-70.
- Senra A, Palmeiro R, García-Blanco P, Millán J. El test de Makari modificado en el diagnóstico de los tumores de origen mamario. *Rev Clín Esp* 1981;161:223-5.
- Senra Varela A, López Sáez JJB. Utility of plasmatic levels of alpha-1-antitrypsin (A1AP) as a cancer marker. *Cancer Letters* 1995;89:15-21.
- Senra Varela A, López Sáez JJB, Quintela Senra D. Serum ceruloplasmin as a diagnostic marker of cancer. *Cancer Letters* 1997;121:139-45.
- Senra Varela A, López Sáez JJB. Utility of serum activity of angiotensin-converting enzyme as a tumor marker. *Oncology* 1993;50:430-5.
- Rosen P, Groshen W, Saigo P, et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7: 355-66.
- Crow MK, Soo E, Holmes FA. Metastatic breast cancer. En: Pazdur R, ed. Medical oncology. A comprehensive review. Nueva York: Huntington; 1995. p. 311-27.
- ASCO. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997;15:2149-56.
- Fischer DS. Follow-up of cancer. A handbook for physicians. Filadelfia: Lippincot-Raven Pub; 1996.
- Stierer M, Rosen HR. Influence of early diagnosis on prognosis of recurrent breast cancer. *Cancer* 1989; 64:1128-31.
- Schwartz GF, Schwartin R. Clinical application of tissue and serum markers in breast cancer. En: Hanausek M, Walaszek Z, eds. Methods in molecular medicine, vol. 14. Tumor marker protocols. Totowa: Humana Press Inc.; 1998.
- Livarstowski A, Magdalenat H, Beuzebec P, Sastre X, Pouillart P. En: Bolla M, Martín P, eds. Les marqueurs tumoraux plasmatique, tissulaires, génomiques. Paris: Masson; 1989. p. 60-70.
- Pousa Estévez L. Estudio desde diversas perspectivas del selenio en el cáncer de mama. Tesis doctoral. Cádiz: Facultad de Medicina; 1998.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group T. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrence and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15,71-85.
- Porter-Jordan K, Lippman ME. Overview of the biologic markers of breast cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994;8:73-100.
- Andry G, Suci S, Pratola D, et al. Relation between estrogen receptor concentration and clinical and histological factors: their relative prognostic importance after radical mastectomy for primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1989;25:319-29.
- Gullick WJ. The role of the epidermoidal growth factor receptor and the c-erbB2 protein in breast cancer. *Int J Cancer* 1990;5:55-61.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer. Correlation or relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-82.

