



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

MARCADORES TUMORALES EN GINECOLOGÍA.

Carmen Rodríguez-Rubio Corona

29/04/2019

INTRODUCCIÓN

Los marcadores tumorales son sustancias (proteínas, antígenos, etc) producidas por células tumorales malignas o por tejidos del huésped como respuesta a las neoplasias y pueden ser detectadas en tejidos, sangre, orina u otros fluidos corporales^{1,2}.

No tienen por qué encontrarse elevadas en todos los tipos de cánceres ni en todos sus estadios, por lo que muchas veces son indetectables en fases tempranas de la enfermedad³. También pueden encontrarse elevados en situaciones fisiológicas o patologías benignas (*Tabla 1*). Desde el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, se han descubierto muchos marcadores tumorales y muchos otros se encuentran en vías de investigación.

Las principales utilidades que presentan en la actualidad son las de evaluación de respuesta al tratamiento, detección de recurrencias y pronóstico en determinados tipos de cáncer. No obstante, también se emplean en ciertos tumores para su diagnóstico y cribado, normalmente en combinación con otras pruebas diagnósticas¹.

No existe ningún “marcador ideal”, entendiéndose como tal, el que demuestra una alta sensibilidad y especificidad, una fuerte relación entre sus valores y la cantidad de tumor presente y cuya determinación resulta fácil y económica. Aunque los marcadores tumorales pueden sugerir y apoyar la existencia de un cáncer, ninguno de ellos puede utilizarse como diagnóstico definitivo en ausencia de una prueba histológica^{2,3}.

TIPOS⁴

- **Antígenos oncofetales:** Son los que aparecen durante la vida fetal, y se expresan en niveles bajos en edades adultas, los principales son: antígeno carcinoembrionario (ACE), alfa fetoproteína (AFP) y subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β - HCG).
- **Glucoproteínas:** Las más importantes son el antígeno de células escamosas (SCC), los antígenos carbohidratados (CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 27-29), la hormona antimülleriana (AMH) y la glicoproteína 4 del epidídimo humano (HE4).
- **Proteínas séricas:** inhibina.

Aspectos a tener en cuenta para evaluar correctamente un marcador:

- **Descartar patología benigna:** existen múltiples situaciones y patologías benignas en las cuales los marcadores tumorales pueden encontrarse elevados, como pueden ser las hepatopatías y la insuficiencia renal por alteración de su catabolismo y/o excreción, entre otros.
- **Niveles séricos del marcador:** en ausencia de neoplasia los niveles séricos de marcadores que suelen observarse son bajos o moderados, siendo estos altos ante la presencia de neoplasia y aún mayores en casos de enfermedad metastásica.
- **Determinación seriada del marcador:** si existen dudas sobre el resultado de un marcador se recomienda realizar dos o tres determinaciones con un intervalo de tiempo superior al de la vida media plasmática del mismo. Cuando las cifras sufren un incremento a lo largo del tiempo, sugieren un origen maligno. Si éstas no se modifican o por el contrario tienen tendencia a descender, podría tratarse de una etiología no neoplásica. Algunas veces, el valor del marcador podría aumentar tras tratamiento efectivo debido a la lisis celular sin que por ello signifique fracaso del tratamiento. Por otro lado, un incremento importante del valor del marcador tumoral combinado con un empeoramiento clínico podría indicar fracaso del tratamiento. La

elevación residual tras tratamiento definitivo indica usualmente enfermedad persistente.

Los cánceres ginecológicos en los que los marcadores tumorales han demostrado una utilidad clínica clara son los de: **ovario, cérvix, mama y los del tejido trofoblástico.**

1. CÁNCER DE OVARIO

El cáncer epitelial de ovario es el tipo histológico más común (95 % de los casos) de cáncer de ovario y generalmente se presenta en una etapa avanzada, lo que contribuye a su mal pronóstico. La dificultad para diferenciar entre las masas anexiales benignas y malignas da lugar a muchos procedimientos quirúrgicos por masas que en última instancia se determinan como benignas.

Actualmente, el diagnóstico de certeza del cáncer de ovario antes de una intervención quirúrgica es dificultoso. Es, por tanto, que los marcadores tumorales son utilizados en conjunto con otras pruebas de imagen para el estudio del tumor.

1.1. CA 125

El antígeno carbohidratado 12E5 (CA 125) es el marcador tumoral más utilizado en Ginecología oncológica y es actualmente un importante foco de investigación. Es una mucina de alto peso molecular, aislada en adenocarcinomas de ovario y producida en condiciones normales por los mesotelios (pericardio, pleura y peritoneo) y estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompas de Falopio, endocérvix y endometrio). Por tanto, este marcador puede estar presente en muchos **carcinomas ováricos como los de tipo seroso, endometriode y de células claras** (los tumores mucinosos de ovario lo expresan menos frecuentemente), y también en otras situaciones de benignidad o neoplasias de otros órganos ^{5,6}.

Situaciones que pueden elevar el CA 125 (falsos positivos para neoplasia ovárica):

- Inflamación peritoneal de origen ginecológico: menstruación, endometriosis, quistes ováricos benignos, adenomiosis, enfermedad

inflamatoria pélvica, miomas uterinos, hiperestimulación ovárica, embarazo.

- Inflamación mesotelial de causa no ginecológica: hepatitis, cirrosis, ascitis, pancreatitis aguda, derrames pleurales, pericarditis, IAM, miocardiopatía, diverticulitis, absceso apendicular, cirugía reciente, ITU, LES, sarcoidosis, etc.
- Otros cánceres ginecológicos: endometrio, trompas de Falopio, carcinoma peritoneal primario, etc.
- Cánceres no ginecológicos: páncreas, colon, mama, pulmón, hígado, etc.
- Insuficiencia renal

El CA 125 se encuentra elevado en el 50% de las pacientes con cáncer de ovario en estadio I y en el 80-90% con estadio III-IV⁷. En estadios iniciales, tanto la sensibilidad como la especificidad son bajas.

Los valores séricos normales de CA 125 son inferiores a 35-40 U/ml, pudiendo variar con la raza y el tabaquismo (más altos en raza negra y más bajos en fumadoras); y aumentan con la edad. Los niveles superiores a 1500 U/mL están asociados por lo general a cáncer de ovario.

Las guías de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) y la Sociedad de Oncología Ginecológica (SGO) recomiendan derivar al especialista en Oncología ginecológica a las pacientes postmenopáusicas con masa pélvica y niveles séricos de CA 125 mayores a 35 U/mL y mayores a 65 U/mL en caso de premenopáusicas^{7, 8}.

Utilidades del CA 125

El principal uso del CA125 en la actualidad es la monitorización del paciente con cáncer de ovario conocido. No obstante, existen otras utilidades menos cotejadas como el diagnóstico y cribado de masas pélvicas.

A. Valor en el cáncer de ovario ya conocido:

- Monitorización en tratamiento quimioterápico.

Junto con la historia clínica y el examen físico deben realizarse mediciones de CA 125 u otros marcadores tumorales (por ejemplo, HE4) en cada visita de revisión, cada 2-4 meses durante 2 años, cada 6 meses los siguientes 3 años y con carácter anual a partir de los 5 años, si estos marcadores se elevaron en la presentación inicial⁷. No está claro en qué momento interrumpir la vigilancia en CA 125.

Los falsos positivos son inferiores al 2% en el seguimiento de este tipo de pacientes por lo que, utilizando el CA125, no es necesario otro método de seguimiento en la paciente tratada por carcinoma de ovario⁹. El diagnóstico por la imagen (TAC) será sólo necesario en el 10% de las pacientes cuyos tumores no producen CA125.

Una rápida disminución de los valores del CA 125 durante el tratamiento inicial y valores de CA 125 inferiores a 15 U/mL tras 6 ciclos de tratamiento se correlacionan con largos intervalos libres de progresión, aunque esto no predice si la enfermedad microscópica está presente o no⁶.

El aumento del valor de CA 125 durante y después del tratamiento quimioterápico es un fuerte predictor de progresión futura de la enfermedad. Un valor de CA 125 mayor a 35 U/mL tras 6 ciclos de tratamiento con quimioterapia señala presencia de enfermedad y una elevación mantenida en determinaciones seriadas de >25% indica progresión. Así mismo, Si CA125 es mayor a 100 U/ml y desciende menos del 50% o se mantienen en un periodo de al menos 56 días, debe considerarse como progresión⁶.

- Monitorización tras cirugía.

Un alto nivel de CA 125 prequirúrgico se ha asociado con una menor probabilidad de citorreducción óptima¹⁰, y valores bajos después de la cirugía primaria se relacionan con una respuesta favorable del tumor al tratamiento y una mayor supervivencia.

Algunos grupos de ginecología oncológica utilizan la definición de Rustin en cuanto a la elevación del CA 125: "Si el valor sérico tras una normalización

luego de la cirugía se eleva dos veces o más del valor normal, es consistente con progresión. Si el valor de CA 125 no se ha normalizado tras la cirugía y subsecuentemente el nivel sérico aumenta en dos veces el valor nadir, será indicador de enfermedad progresiva¹¹.

- **Predicción de recurrencias**

El aumento del CA 125 podría anticiparse hasta en tres meses a la detección clínica de recurrencia de enfermedad y ese aumento está asociado a enfermedad progresiva en cerca del 90% de los casos¹². Sin embargo, se puede encontrar enfermedad residual durante la laparoscopia o laparotomía con valores de CA 125 en límites de normalidad.

Seguir a las pacientes longitudinalmente con CA 125 puede ayudar a identificar a aquellas mujeres que precisan tratamiento quirúrgico recurrente y, por lo tanto, aumentar la probabilidad de una citorreducción óptima. A pesar de esto, debido a la modesta eficacia de la quimioterapia de rescate, la información que aportan las mediciones de CA 125 no han demostrado un impacto claro en la supervivencia general¹¹.

- **Pronosticar la enfermedad.**

La efectividad del CA125, como factor pronóstico antes del tratamiento, es sujeto de discusión. Se ha sugerido que valores por encima de 65 U/ml en el estadio I, son indicativos de un peor pronóstico.

B. Valor en cáncer de ovario NO conocido.

- **Cribado.**

Los marcadores tumorales han recibido considerable interés como posibles pruebas de detección, ya que son no invasivos, fácilmente medibles en el tiempo, y relativamente baratos en comparación con los estudios de imagen.

La evidencia acumulada sugiere que las mediciones anuales de CA 125 por sí solas carecen de suficiente especificidad para su uso en una población de riesgo promedio de mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, la evolución en los niveles de CA 125 a lo largo del tiempo o la combinación de este con otros marcadores o factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares), son métodos de detección más prometedores.

En la población general ninguna guía ni grupo de expertos recomienda el cribado con CA125 en mujeres asintomáticas sin factores de riesgo para un síndrome de cáncer hereditario de alto riesgo¹³.

Las pacientes con riesgo incrementado (mujeres con antecedentes familiares pero sin evidencia de mutación genética) deben ser asesoradas sobre su riesgo individual (considerando edad, paridad e historial de uso de píldoras anticonceptivas). Sin embargo, la evidencia limitada en la efectividad de la prueba de detección y los posibles efectos adversos iatrogénicos del cribado mediante la determinación del CA 125 no recomiendan la medición en este grupo.

En las pacientes con riesgo muy elevado (RR => 6), aquellas con síndromes hereditarios (BRCA1, BRCA2 y mutaciones de Lynch (MLH1, MLH2 y MSH6)), la salpingooforectomía bilateral profiláctica es el único tratamiento que ha demostrado la disminución clara en el riesgo de cáncer de ovario. Sin embargo, se recomienda el cribado combinado con ecografía transvaginal y medición del CA125 mientras no se decidan por cirugía profiláctica, por ejemplo en mujeres con deseo gestacional que deseen posponer la cirugía^{14,15}. En pacientes con mutación del BCRA 1 o de los genes de reparación MLH1, MLH2 Y MSH6, se recomienda realizar el cribado cada 6 meses a partir de los 30-35 años. Para pacientes con mutación en el BCRA 2, el cribado de cáncer de ovario debe ser iniciado alrededor de los 35- 40 años^{10,16}.

Una vez realizada la cirugía profiláctica no se recomienda continuar el seguimiento con marcadores tumorales en pacientes portadoras de mutaciones BRCA.

También se debe considerar la posibilidad de seguimiento en mujeres judías Ashkenazi, especialmente en aquellas con un familiar con cáncer de mama antes de los 50 años o con cáncer de ovario¹⁶.

1.2. HE4

El HE4 o glicoproteína 4 del epidídimo humano es un marcador tumoral que está en el punto de mira de las investigaciones actuales por el posible beneficio que ha suscitado en el uso en el cáncer de ovario con respecto al CA

125. El HE4 no se expresa en el epitelio normal del ovario y su elevación sugiere posible malignidad.

En 2003, Hellstrom et al. encontraron que HE4 se encuentra elevada en pacientes con **carcinoma ovárico seroso**, principalmente, y **endometrioides**¹⁸.

Los valores de HE4 considerados normales son <150 pmol/L en premenopáusicas y <90 pmol/L en postmenopáusicas.

HE4 ha demostrado una sensibilidad similar al CA125 en detectar enfermedad avanzada y mejor especificidad que el CA125 en detectar cáncer de ovario en estadio temprano y en el diagnóstico diferencial con los tumores ováricos benignos, aunque puede encontrarse elevado en el cáncer de endometrio y en el fallo renal^{7,19}.

Parece ser que HE4 constituye un mejor predictor de recurrencias con respecto al CA 125 y se encuentra elevado en algunas pacientes con tumores que no expresan CA 125^{20,10}.

HE4 y CA125 se utilizan de forma combinada en algoritmos de estratificación de riesgo de malignidad para masas anexiales (algoritmos ROMA y Overa), así como para detectar recurrencias más precozmente que utilizándolos por separado.

La FDA ha aprobado recientemente el uso de HE4 en el seguimiento del cáncer de ovario junto con CA 125, incluso habiendo pocos estudios disponibles hasta la fecha sobre su uso en este contexto²¹.

1.3. Inhibina

La inhibina es el marcador sérico más útil para los **tumores de las células de la granulosa**. Esta sustancia es un péptido hormonal producido por las células de la granulosa ovárica en respuesta a la FSH y la LH. La inhibina alcanza su pico en la fase folicular del ciclo menstrual y generalmente se vuelve indetectable después de la menopausia.

La inhibina existe en dos isoformas diferentes, la inhibina A y la inhibina B. En general, ambas deben solicitarse, si es posible, al seguir a pacientes con tumores de las células de la granulosa, para la vigilancia tras el tratamiento y la evaluación de enfermedad residual o recurrente. Aunque muchos laboratorios

comerciales ofrecen solo ensayos de la inhibina A, los niveles de la inhibina B parecen estar elevados más frecuentemente en casos patológicos^{23,24}.

El rendimiento diagnóstico de los niveles de inhibina es pobre. Un elevado nivel de inhibina en postmenopáusicas o en premenopáusicas con amenorrea e infertilidad es sugestivo pero no específico de presencia de un tumor de células de la granulosa.

No hay consenso sobre la frecuencia de la vigilancia postoperatoria de los tumores de la granulosa. En general, se debe seguir a las pacientes con exploración y niveles de inhibina sérica cada tres meses durante los primeros dos años, cada cuatro a seis meses durante los años tres a cinco, y cada año después, ya que las recurrencias pueden ocurrir muchos años después del diagnóstico inicial^{23,24}.

1.4. Alfa fetoproteína (AFP)

La AFP es una sustancia sintetizada normalmente por la vesícula vitelina, el hígado y el tracto gastrointestinal del feto. Tras el parto, la AFP disminuye rápidamente de la circulación debido a que tiene un tiempo de vida media de 3,5 días (*Tabla 1*). La concentración de AFP en adultas sanas es menor de 20 ng/mL.

En relación al cáncer de ovario, es característica su elevación en **tumores germinales** (*Tabla 2*) como pueden ser tumores del seno endodermal (o del saco vitelino), carcinoma embrionario, teratomas inmaduros y poliembrionomas. Es por esto, que en mujeres menores de 30 años, se recomienda solicitar además de CA 125, el análisis combinado de AFP y BHCG, dado que en esta franja de edad la mayoría de los tumores ováricos son benignos y en caso de malignidad, predominan los tumores de estirpe germinal⁷. La AFP o la b-HCG están elevados en el 85% de pacientes con este tipo de tumor pero solo en el 20% de pacientes en estadio I^{6,25}. Debido a esto, este tipo de marcadores no tiene un papel importante en el cribado de esta patología. En pacientes con enfermedad extragonadal o metástasis al momento del diagnóstico, niveles muy elevados del AFP o la b-HCG pueden ser usados en lugar de la biopsia para establecer el diagnóstico de tumor de células germinales no seminomatoso. Valores de AFP por encima de 10,000 ng/mL o de b-HCG

mayores a 50,000 mUI/mL en el diagnóstico inicial indican un pobre pronóstico con una tasa de supervivencia a 5 años del 50%²⁵. Pacientes en estadio similar y con niveles inferiores a estos valores tiene una tasa de cura de más del 90%. Aquellas pacientes cuyos valores no disminuyen como se espera o bien aumentan, tiene un significativo peor pronóstico y se debe considerar un cambio en el tratamiento. Debido al potencial curativo de la terapia de rescate, los niveles de estos marcadores deben ser medidos cada 1 a 2 meses durante un año después del tratamiento, luego cada 4 meses durante el siguiente año y menos frecuentemente después²².

1.5. Estradiol

Éste fue uno de los primeros marcadores identificados en el suero de los pacientes con **tumores de las células de la granulosa**. No es, en general, un marcador sensible. Cerca del 30 % de estos tumores no producen este marcador debido a la pérdida de las células de la teca quienes producen androstenediona, un necesario precursor para la síntesis de estradiol. Sin embargo se puede monitorizar los niveles de estradiol en el postoperatorio para detectar recurrencia de tumores secretantes de estradiol²².

1.6. Hormona antimulleriana (HAM)

Es producida por células de la granulosa de folículos en desarrollo. Ha surgido como potencial marcador de tumores de las células de la granulosa. Como con la inhibina, la HAM es típicamente indetectable en la postmenopausia. Un elevado nivel de HAM es altamente específico para **tumores ováricos de células de la granulosa** aunque de momento no está comercialmente disponible para su uso clínico.

1.7. Antígeno carcinoembrionario (ACE)

Es una glicoproteína que se produce durante el desarrollo fetal y en situaciones normales no es detectable en la sangre de personas adultas. Se eleva en diferentes proporciones en neoplasias sólidas (mama, colon, estómago, tiroides, etc.), su sensibilidad y especificidad varía dependiendo del sitio y tamaño del tumor primario.

Muchas neoplasias epiteliales del ovario también expresan el ACE. Entre éstas están en orden de intensidad y frecuencia el **Brenner, endometriode, de**

células claras y tumores serosos. Este marcador está presente con frecuencia en pacientes con cáncer de ovario metastásico con origen en la mama o en el tracto gastrointestinal (Tumor de Krukenberg). También es conocido su uso en el manejo del hepatocarcinoma y el cáncer testicular, y puede verse elevado en otras situaciones de benignidad tales como la hepatitis activa, la cirrosis hepática o el uso de drogas²⁶.

1.8. CA 19.9

La CA 19.9 es una glicoproteína que se utiliza principalmente en el manejo del cáncer de páncreas, de colon y del árbol biliar. En lo que al cáncer de ovario respecta, este marcador se encuentra elevado de forma característica en los **tipos mucinosos.**

La elevación del ACE y/o del CA 19.9, por tanto, puede orientar hacia un tumor epitelial de estirpe mucinosa, y con ello implica que debe hacerse diagnóstico diferencial entre tumor ovárico primario y metástasis de adenocarcinomas gastrointestinales⁷.

1.9. Otros marcadores

- Transcriptasa reversa de la telomerasa humana (hTERT): su incremento tiene correlación significativa con el CA 125.
- Topisomerasa II.
- Ácido lisofosfatídico.
- Fracción de crecimiento tumoral determinado-MIB1
- L1 (CAM)
- Mesotelina.
- Osteopontina
- VEGF
- LI-8
- M-CSF

Paneles de marcadores para evaluación de masas anexiales.

Para la detección temprana del cáncer de ovario, se están empezando a utilizar algoritmos que combinan la medición sérica de CA 125 junto con otros marcadores y/o ecografía transvaginal, permitiendo la selección efectiva de

pacientes para cirugía primaria basándose en un cálculo de riesgo de malignidad.

- OVA 1

OVA1 (también conocido como el ensayo de índice multivariado) es una prueba que incluye cinco marcadores: CA 125, b2-microglobulina, transferrina, transtiretina y apolipoproteína A1. Fue aprobado por la FDA en 2009 para evaluar la probabilidad de malignidad en mujeres que planean someterse a una cirugía para una masa anexial, al generar una puntuación de índice de riesgo de malignidad ovárica. El resultado numérico varía de 0.0 a 10.0, y se interpreta de la siguiente manera:

Mujeres premenopáusicas	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo de malignidad: OVA1 <5.0. - Alto riesgo de malignidad: OVA1 ≥5.0.
Mujeres posmenopáusicas	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo de malignidad: OVA1 <4.4. - Alto riesgo de malignidad: OVA1 ≥4.4.

- Overa

Overa combina CA 125, HE4, apolipoproteína A1, FSH y transferrina. Las indicaciones de uso son las mismas que para OVA1. Debido a que la hormona estimulante del folículo es parte del panel, no es necesario determinar el estado menopáusico. El puntaje de Overa varía de 0.0 a 10.0 y tiene la siguiente interpretación clínica:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo de malignidad <5.0 - Alto riesgo de malignidad ≥5.0 |
|---|

- Algoritmo de riesgo de malignidad (ROMA)

El algoritmo ROMA incluye el CA 125 y el HE4, la edad de la paciente y el estado menstrual (pre o posmenopáusico). Fue aprobado por la FDA en 2011. Interpretación:

Mujeres premenopáusicas	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo de malignidad si <13.1% - Alto riesgo de malignidad si ≥13.1%
--------------------------------	---

Mujeres posmenopáusicas	<ul style="list-style-type: none">- Bajo riesgo de malignidad si $<27,7\%$- Alto riesgo de malignidad si $\geq 27,7\%$
--------------------------------	--

En el grupo post-menopáusico, ROMA tiene una sensibilidad de 92,3%, una especificidad de 76,0%, y un valor predictivo negativo de 97,4%. En cuanto al grupo premenopáusico, ROMA tiene una sensibilidad de 100%, una especificidad de 74,2%, y un NPV de 100%.

- **ADNEX y RMI (Índice de Riesgo de Malignidad)**

Son otros algoritmos que combinan el marcador CA 125 con parámetros ultrasonográficos y la edad de la paciente. RMI está validado únicamente en Reino Unido y ADNEX se emplea, por el momento, sólo en investigación.

2. CÁNCER DE MAMA

Los marcadores utilizados para el cáncer de mama son el CA 15-3, el CA 27-29 (ambos productos del gen MUC1), y el antígeno carcinoembrionario (ACE). Los niveles séricos de estos marcadores en pacientes sanas y en aquellas con enfermedad temprana no muestran diferencias, por tanto no estaría justificado su uso en estadios iniciales. Sin embargo, se utiliza en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico para valorar la respuesta a la quimioterapia o la progresión de la enfermedad, pero siempre deben hacerlo junto con pruebas de imagen y el examen clínico.

El marcador tumoral CA 27-29 no ofrece más ventajas en comparación con el CA 15-3 debido a su equivalencia. Por esta razón, no se justificaría la cuantificación simultánea de ambos para la evaluación de pacientes con carcinoma mamario (en nuestro medio, el que se solicita es el CA 15-3, por lo que solo comentaremos este). Por otro lado, si CA 15-3 o CA 27-29 están elevados al diagnóstico del carcinoma de mama metastásico, no hay indicación para monitorizar también ACE^{27,28}.

Pueden estar elevados en otros cánceres de origen epitelial (tumores de colon, pulmón, ovario, y otros), e incluso en el 20% de pacientes con procesos benignos de mama²⁹.

2.1. CA 15.3

La CA 15-3 es una proteína de alto peso molecular que es sintetizada de forma natural por las células mamarias. Además del carcinoma mamario, existen enfermedades benignas como la hepatitis crónica activa, la cirrosis hepática, el hipotiroidismo, la talasemia, la sarcoidosis y la anemia megaloblástica que pueden aumentar los niveles de la misma^{27,30}.

Por lo general, los niveles normales se encuentran por debajo de 30 U/mL. Se ha demostrado que es un predictor pronóstico independiente de la primera recurrencia, así como un poderoso indicador de pronóstico en pacientes con cáncer avanzado. Su uso clínico podría considerarse como predicción de la evolución de la paciente y para determinar el tratamiento adyuvante con miras a un mejor resultado.

Cuando se utiliza el punto de cohorte de 30 U/mL y existe elevación de 100% con respecto a la basal, se ha documentado una sensibilidad de hasta 60.4% y especificidad del 91.4% para enfermedad metastásica o recurrente. Las mujeres con cáncer de mama metastásico presentan valores de CA 15.3 y de CA 27.29 elevados hasta en el 80% de los casos (frente al 10% en la enfermedad precoz).

Según las directrices del EGTM (European Group on Tumor Markers), el CA 15-3 debe utilizarse para el seguimiento de la terapia en pacientes con cáncer de mama avanzado. De acuerdo con este grupo «los niveles de marcadores deben medirse antes de cada ciclo de quimioterapia y en intervalos de tres meses en el caso de las pacientes que recibieron terapia hormonal». CA 15-3 define un aumento clínicamente significativo en el nivel de marcador de al menos 25% con respecto al valor anterior. Este aumento de la concentración debe confirmarse con una segunda muestra tomada al mes; «una disminución de la concentración del marcador en más de 50% es consistente con la respuesta del tumor»²⁹.

Las directrices de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) son más conservadoras, indican que en el seguimiento de la terapia en el cáncer de mama metastásico, el CA 15-3 no debe utilizarse solo, pero puede usarse junto con el diagnóstico por imagen, la historia clínica y el examen físico²⁸.

2.2. ACE

En el cáncer de mama se utiliza en el seguimiento y valoración del tratamiento quimioterápico en la enfermedad metastásica. Para las personas sin enfermedad el punto de cohorte es $< 2,5 \text{ ng/mL}^{29}$ (en fumadoras $< 5 \text{ ng/mL}$). Sus valores pueden verse aumentados en: tabaquismo, pncreatitis, hepatitis, cirrosis, EII, úlcera de estómago, hipotiroidismo, EPOC, obstrucciones biliares...

En las pacientes con cáncer de mama, las determinaciones elevadas se consideran como un factor pronóstico y predictivo de la enfermedad que va en relación con el volumen tumoral.

El mejor valor de la determinación de ACE se ha encontrado cuando se determina posterior al tratamiento sistémico inicial (neoadyuvancia) y en las pacientes que no recibieron terapia sistémica inicial y que se sometieron a resección del tumor (R0); el valor más representativo se define como la determinación sérica más baja dentro los seis meses posteriores a la resección quirúrgica o a un estado libre de tumor.

El valor medio aceptado después del tratamiento es 6 ng/mL , por debajo del cual se consideraría dentro de la normalidad.

3. CÁNCER DE CÉRVIX

- 3.1. **Antígeno asociado a los carcinomas escamosos (SCC):** este marcador puede estar incrementado en el carcinoma epidermoide del cérvix uterino, en tumores benignos de origen epitelial y en desórdenes benignos de la piel. Es el marcador más utilizado durante el manejo clínico del cáncer avanzado de cérvix²⁶.
- 3.2. **Transcriptasa reversa de la telomerasa humana (hTERT):** podría ser usado como un biomarcador diagnóstico temprano para cáncer cervical en el futuro⁶.
- 3.3. **Otros marcadores del cancer de cérvix:** la distinción del porocarcinoma del carcinoma de células escamosas se puede hacer a través del uso de la citokeratina 19⁶.

4. CÁNCER DE ENDOMETRIO

No existe ningún marcador tumoral con alta sensibilidad y especificidad para cáncer endometrial, aunque a menudo se utiliza el CA 125 por ser el único aprobado para su uso clínico. Este marcador está elevado en el 20% de pacientes con estadios tempranos y solo el 25% con recurrencias sintomáticas. Sin embargo niveles por encima de 35 U/mL se correlaciona con enfermedad avanzada y compromiso extrauterino. Adicionalmente los niveles de CA 125 en el preoperatorio se correlaciona con el estadio, grado histológico, compromiso cervical, citología peritoneal, estado ganglionar y resultados clínicos. Mediciones seriadas pueden ser útiles en la valoración de enfermedad activa y en el seguimiento tras tratamiento primario³³. Otros marcadores como el CA 72-4, CA 19-9, CA 15-3, OVXI también han sido evaluados pero hasta el momento, sin aún utilidad clínica mejor que el CA 125^{6,22}.

5. ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA (ETG)

Subunidad beta de la coriogonadotropina coriónica (b-HCG)

La subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana es una glucoproteína producida normalmente por la placenta, por lo que sus niveles elevados se deben generalmente a estados de gestación. Los falsos positivos ocurren en casos de estados hipogonadales y con el uso del cannabis. La b-HCG sirve como marcador tumoral ideal en el diagnóstico, manejo y monitorización de la respuesta al tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional y se ha establecido como el estándar con el que otros ensayos deben compararse³⁴. Cerca del 20% de aquellas sometidas a evacuación por gestación molar, desarrolla enfermedad trofoblástica gestacional postmolar.

El uso de la b-HCG no está limitado a la enfermedad trofoblástica, dado que se ha encontrado en una amplia variedad de tumores ginecológicos: cáncer endometrial, coriocarcinoma uterino, carcinoma embrionario, poliembrioma, tumor de células mixtas y menos comunmente en disgerminomas.

Las determinaciones seriadas en suero de la b-HCG deben llevarse a cabo utilizando métodos comerciales que detecten b-HCG con valores basales < 5 mUI/ml. Aquellas pacientes que han sufrido evacuación deben ser monitorizadas a las 48 horas postevacuación y semanalmente hasta su

normalización, posteriormente de forma mensual durante 6 a 12 meses hasta que sus valores se mantengan normalizados³⁵.

La SEGO, basándose en las recomendaciones de la FIGO, indica los siguientes criterios para el diagnóstico de ETG postmolar³⁵:

- Un nivel de b-HCG en meseta con cuatro valores +/- 10% durante tres semanas (Días 1, 7, 14 y 21).
- Un nivel de b-HCG que se incrementa más del 10% en tres valores durante dos semanas (Días 1, 7 y 14).
- Persistencia detectable de b-HCG durante más de seis meses después de la evacuación de la mola.

Ocasionalmente, la evolución en forma de meseta o incluso con incrementos de los valores de la b-HCG puede ser el resultado de un falso-positivo del laboratorio, causado por la presencia de anticuerpos heterófilos que dan una reacción cruzada con el test de la b-HCG. Cuando estamos frente a un posible falso positivo de la b-HCG se recomienda la titulación urinaria de la b-HCG, dado que los anticuerpos son demasiado grandes para ser filtrados a través del riñón, y entonces el b-HCG urinario sería negativo³⁵.

En caso de enfermedad trofoblástica maligna metastásica, la monitorización con b-HCG es recomendado cada 6 meses por tiempo indefinido debido a que la recurrencia tardía es posible³⁶.

6. CÁNCER DE VULVA

Muchos tumores vulvares de origen en las glándulas sudoríparas incluyendo tumores malignos, tienen tinción positiva para el antígeno carcinoembrionario (ACE). El ACE puede utilizarse en la monitorización del cáncer de vulva junto con el SCC⁶.

OTROS USOS EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LOS MARCADORES TUMORALES

La inhibina A se produce en la placenta en desarrollo y los niveles séricos se elevan en la gestación temprana. Esto limita el valor de la inhibina A como marcador tumoral durante el embarazo. Al igual que la alfa feto proteína (AFP), los niveles de inhibina A pueden medirse como un componente de la detección

del síndrome de Down. Las concentraciones de inhibina A son, en promedio, dos veces más altas en los embarazos complicados por el síndrome de Down que en los embarazos no afectados.

La hormona **antimülleriana** (AMH) se utiliza en medicina reproductiva como marcador de la reserva ovárica.

CONCLUSIONES

- No existe ningún marcador tumoral único para un tipo específico de cáncer y, por lo general, no son sensibles en estadios tempranos del tumor.
- Los marcadores tumorales pueden estar elevados en situaciones fisiológicas, patologías benignas o en otros tipos de cáncer no ginecológicos.
- Por sí solos, los marcadores tumorales no son aptos para el diagnóstico precoz del cáncer. No obstante, en conjunción con otros marcadores o pruebas diagnósticas, como la ecografía transvaginal, pueden ser útiles para establecer un riesgo de malignidad en el estudio de masas anexiales.
- No se recomienda su utilización en cribado poblacional del cáncer de ovario. Sí está demostrada su utilidad en el seguimiento de pacientes de alto riesgo de cáncer ovárico (con mutaciones BRCA1, BRCA o Sd. de Lynch) a la espera de realización de salpingooforectomía bilateral profiláctica.
- Su mayor utilidad es la de ayudar en el seguimiento, valoración de respuesta al tratamiento, estimar un pronóstico y detectar recidivas en cánceres ya conocidos.
- Existen nuevos algoritmos que combinan la medición sérica de marcadores tumorales del cáncer de ovario con otros marcadores y/o ecografía transvaginal, permitiendo la selección efectiva de pacientes para cirugía primaria basándose en un cálculo de riesgo de malignidad.
- En el cáncer de mama, los marcadores tumorales sólo han demostrado su utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento quimioterápico

en la enfermedad avanzada, pero siempre en combinación con pruebas de imagen y el examen clínico.

- La b-HCG sirve como marcador tumoral ideal en el diagnóstico, manejo y monitorización de la respuesta al tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional y se ha establecido como el estándar con el que otros ensayos deben compararse.

Tabla 1

Marcador	Patología no tumoral asociada	Valor normal	Vida media
CA 125	Menstruación, embarazo, endometriosis, quistes ováricos benignos, adenomiosis, EPI, miomas uterinos, SHO, hepatopatías, pancreatitis aguda, derrames pleurales, pericarditis, IAM, miocardiopatía, diverticulitis, absceso apendicular, cirugía reciente, ITU, LES, sarcoidosis.	0-35 U/mL	4-5 días
ACE	Tabaquismo, pancreatitis, hepatitis, EII, úlcera de estómago, hipotiroidismo, cirrosis, EPOC, obstrucciones biliares.	<2,5 ng/mL en no fumadoras <5ng/mL en fumadoras	Semanas
AFP	Embarazo, hepatopatías, EII.	0-15 IU/mL	3-6 días
CA 19.9	Patología no tumoral de la vía biliar intra y extrahepática o pancreática, fibrosis quística.	<37 U/mL	Desconocida
CA 15-3	Hepatitis crónica activa, la cirrosis hepática, la sarcoidosis, el hipotiroidismo, la talasemia y la anemia megaloblástica.	<35 U/mL	< 2 semanas
HE 4	Insuficiencia renal, hepatopatías, derrames.	<150 pmol/L en premenopáusicas <90 pmol/L en postmenopáusicas	-
BHCG	Embarazo	<5 U/mL	

Tabla 2

	AFP	BHCG	LDH	E2	Inhibina	HAM
Tumores germinales						
Disgerminoma	-	±	+	±	-	-
Embrionario	±	+	±	±	-	-
Teratoma inmaduro	±	-	±	±	-	-
Coriocarcinoma	-	+	±	-	-	-
Tumor del seno endodermal	+	-	+	-	-	-
Gonadoblastoma	-	-	-	±	±	-
Poliembrioma	±	+	-	-	-	-
Sex cord-stromal tumors						
Fibrotecoma	-	-	-	-	-	-
Tumor de la granulosa	-	-	-	±	+	+
Sertoli-Leydig	±	-	-	±	±	-

BIBLIOGRAFÍA

1. Tchagang AB, Tewfik AH, DeRycke MS, Skubitz KM, Skubitz AP. Early detection of ovarian cancer using group biomarkers. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:27-37.
2. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature.* 2008;452:548-52.
3. Foundation for de National Institutes of Health. Biomarkers Consortium [Internet]. Rockville Pike. 2019 [consultado 12 abr 2019]. Disponible en: http://www.biomarkersconsortium.org/index.php?option=com_content&task=view&id=132&Itemid=184.
4. Cruz PA, Villegas VE, Ramírez SR. Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos. *Rev. Cienc. Salud.* 2008;6: 85-98.
5. McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, Scholler N, Urban N, Hellstrom KE, et al. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004;95:9-15.
6. Fazal Hussain. Gynecologic Tumor Markers Tumor Marker Overview [Internet]. 2019. [consultado 14 abr 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/269839-overview>.
7. Oncoguía SEGO: Cancer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
8. US Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: Recommendation statement. *JAMA.* 2018;319:588-594.
9. Rustin GJS, Nelstrop AE, Tuxen MK et al. Defining progression of ovarian carcinoma during follow up according CA125. *Annals of Oncology.* 1996;7:361-364.
10. Gilani MM, Karimi Zarchi M, Ghaemmaghami F, Behtash N, Mousavi AS, Ansari-poor S. A study to evaluate the utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Jun;105:780-3.

11. Rustin GJ, van der Burg ME et al. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol*. 2009; 27:18s.
12. Daly MB, Pilarski R, Berry M et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:9-20.
13. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 5;387:945-956.
14. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol*. 2013;31:49-57.
15. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:1411-1420.
16. Memorial Sloan-Kettering's. Screening Guidelines: Ovarian Cancer [Internet]. 2019 [consultado 15 abr 2019]. Disponible en: <http://www.mskcc.org/cancer-care/screening-guidelines/screening-guidelines-ovarian>.
17. Chen Y, Bancroft E, Ashley S, Arden-Jones A, Thomas S, Shanley S, et al. Baseline and post prophylactic tubal-ovarian surgery CA125 levels in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Fam Cancer*. 2014;13:197-203.
18. Huang J, Chen J, Huang Q. Diagnostic value of HE4 in ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:35-42.

19. Huhtinen K, Suviö P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumors from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009;100:1315-9.
20. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, Capriglione S, Montera R, Miranda A, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:827-839.
21. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, Terranova C, Montera R, Scaletta G, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Med Oncol*. 2017;34:164.
22. Tanyi JL, Scholler. Oncology biomarkers for gynecologic malignancies. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:1097-110.
23. Uma Devi K, Purushotham N, Jayashree N. Management of Ovarian Cancer In Younger Women. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10:263-9.
24. Mom CH1, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EG et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol*. 2007;105:365-72.
25. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ et al. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:2534-41.
26. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M and Kimura T. Serum Biomarkers for Early Detection of Gynecologic Cancers. *Cancers*. 2010;2:1312-27.
27. Canché-Chan J, Simón-Domínguez J. Utilidad de los marcadores tumorales Ca 15.3 y Ca 27.29 en pacientes con carcinoma mamario. *Rev Mex Patol Clin*. 2005;52:139-44.
28. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations

- for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5287-312.
29. Reyes N, Miranda G. Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. *Rev Mex Mastol* 2016;6:9-13.
 30. Marcadores tumorales. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. SEGO. 2001.
 31. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol*. 2008;19:675-81.
 32. Grupo de Trabajo de la GPC para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Guía 2015 para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. 2015.
 33. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother*. 2004;58:24- 38.
 34. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376:717-29.
 35. Enfermedad trofoblástica gestacional. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 2005.
 36. Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*, 2009;112: 663-72.