

MARCADORES TUMORALES EN PATOLOGIA ANEXIAL

**Carmen Nieto Sánchez
Servicio de Análisis Clínicos**



**COMPLEJO HOSPITALARIO DE CARTAGENA:
Hospital Universitario Santa María del Rosell
Hospital General Universitario de Santa Lucía**



MARCADORES TUMORALES EN PATOLOGIA ANEXIAL

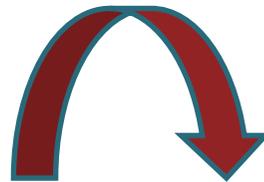
El hallazgo formaciones anexiales es frecuente en la práctica clínica.

Exploración pélvica rutinaria o utilización de u.s. transvaginal, (bajo Ri malignidad).

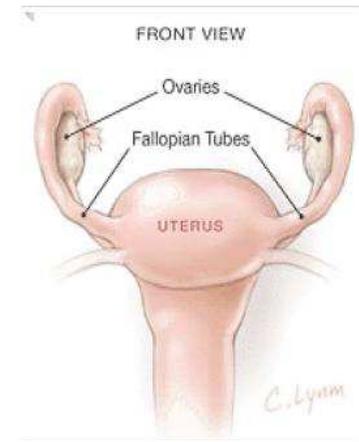
Sintomatología inespecífica.

El 13 al 21% ➡ cirugía ➡ c. de ovario

10% pre-menopáusicas y 20% postmenopáusicas



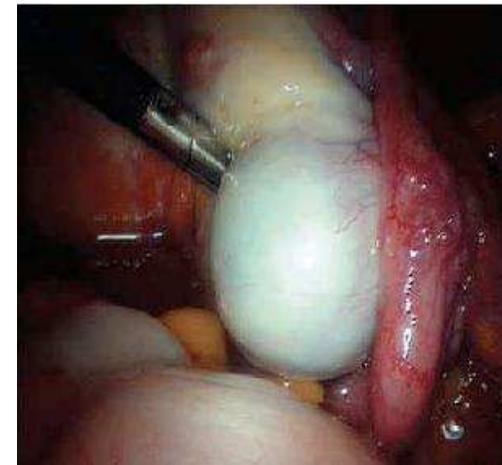
RET



NECESIDAD DE DISCRIMINACIÓN: dx correcto en estadio más precoz

- ❖ Supervivencia va unida al estadio en el Dx
- ❖ Evitar el retraso el pacientes (t. malignos)
- ❖ Evitar intervenciones innecesarias (bajo Ri)
- ❖ Planificación del procedimiento quirúrgico

Estadio tumoral	Supervivencia al año	Supervivencia a los 5 años
IA	98,9	94,0
IB	98,0	91,1
IC	92,4	79,8
IIA	96,4	76,4
IIB	88,3	66,9
IIC	80,4	57,0
IIIA	86,4	45,3
IIIB	81,5	38,6
IIIC	82,2	35,2
IV	61,7	17,9
No clasificado	61,8	29,5



¿Cómo distinguir el origen benigno de maligno en patología anexial?



Marcador tumoral: Ca125

RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE Ca 125 EN C. OVARIO



Screening

Detección precoz
(sd hereditarios) + ECO

Diagóstico diferencial
(Masa pélvica)

Detección de recidiva

Respuesta tratamiento

Pronóstico

X	X		X		X
X	✓		✓		✓
	✓		✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓		✓

EGTM, European Group on Tumor Markers; ESMO, European Society for Medical Oncology; NACB, National Academy for Clinical Biochemistry; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NIH, National Institutes of Health. Recommendation: Yes or No or Note published.

Ca 125 (antígeno carbohidratado 125)

- ❖ SENSIBILIDAD, no es capaz de detectar todas las n. de ovario
- ❖ ESPECIFICIDAD, elevada tasa de falsos positivos :
 - Otras patologías : T. endometrio ,T. trompas de Falopio.
 - En cánceres no ginecológicos: (páncreas, mama, colón o pulmón)
 - En patología benigna relacionada con la inflamación peritoneal (endometriosis, EIP, menstruación, o fibromas)
- ❖ Valor de referencia: <35 U/ml. En el c de ovario >1500
- ❖ Utilización:
 1. Dx. diferencial de masas pélvicas
 2. Control basal previo al tto. (la sensibilidad se relaciona con el estadio tumoral 50% en I y 80-90% en III y IV)
 3. Detección de progresión y recurrencias
 - 4. Marcador estándar en el seguimiento de terapia**

Valor del cambio Ca125

- SEGUIMIENTO Y DETECCIÓN DE RECIDIVA

Definición de progresión en relación al CA125



- CA125 $\geq 2 \times$ Límite superior de normalidad ⁽¹⁾
- CA 125 $\geq 2 \times$ Valor "nadir" (concentración más baja) ⁽²⁾

(Confirmado en 2 ocasiones en más de 1 semana)

(1) Sensibilidad 84% - Especificidad 98%

(2) Sensibilidad 94% - Especificidad 100%

- RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Definición del valor del cambio



- Respuesta del 50%

A partir de 2 determinaciones elevadas (CA125 > 40 U/L), reducción del 50%, confirmado con 4^{ta} determinación. (>28 días)

- Respuesta del 75%

Reducción de la concentración (CA125 > 40 U/L) en un 75% en tres muestras consecutivas. (>28 días)

- Respuesta en relación a CA125

Reducción de un 50% en la concentración de CA125 durante > 20d

OTROS MARCADORES

Cea (antígeno carcinoembrionario)

- Glicoproteína de elevado peso molecular (identificada en células de c. color rectal)
- Marcador estándar de neoplasias epiteliales (neoplasias colón, recto, pulmón) y en patología no tumoral (pacientes fumadores)
- Valor de referencia < 5 ng/ml.

Ca 19.9 (antígeno carbohidratado 19.9)

- **Adenocarcinomas mucinosos** y en 35% c. de endometrio
- Utilizado M.T. :en neoplasia de páncreas y G.I.
- Importantes falsos positivos
- Valor de referencia < 37 ng/ml.

Elevación de los marcadores tumorales

Marcador tumoral	Patologías benignas con elevación del marcador	Tumores con elevación del Marcador
CEA	Insuficiencia renal Lesiones inflamatorias Hepatopatía Enfermedad pulmonar obstructiva	Neoplasias epiteliales
Ca 125	Cirrosis con ascitis Cirrosis Pancreatitis Endometriosis Insuficiencia renal Hepatitis crónica Mioma uterino Tumores benignos de ovario Granulomatosis hepática Menstruación Embarazo Cirugía abdominal Inflamación del peritoneo Quistes ováricos serosos y mucinosos benignos Derrame pericárdico Derrame pleural	Carcinoma de ovario Carcinoma de endometrio Carcinoma de mama Carcinoma de cérvix Carcinoma de colon y recto Carcinoma de páncreas Carcinoma de pulmón Carcinoma de hígado Carcinoma de estómago Carcinoma de vías biliares Carcinoma de riñón Carcinoma de uretra Carcinoma de escroto Melanoma Linfoma

He4	Insuficiencia renal Hepatopatía Derrames	Carcinoma de ovario
Ca 19.9	Insuficiencia renal Hepatopatía	Carcinoma de ovario Carcinoma de colon y recto Carcinoma de páncreas Carcinoma de estómago
Ca 15.3	Insuficiencia renal Hepatopatía	Carcinoma de ovario Carcinoma de mama
Ca 72.4	Insuficiencia renal Hepatopatía Quistes ováricos serosos y mucinosos benignos Derrame pleural	Carcinoma de ovario Carcinoma de mama Carcinoma de colon y recto Carcinoma de páncreas Carcinoma de estómago

HE4 (proteína del epidídimo humana He4)

Identificada por Kirchoff en 1991. Inhibidor de las proteasas

INTERÉS → Se expresa en tejido del aparato reproductor

Ventajas:

- Sensibilidad similar a Ca125 para c. ovario, pero superior en el diagnóstico de m. anexiales (pre-menopáusicas)
- Mayor especificidad diagnóstica (menos falsos positivos)

Molina y col. (2011)

- Mayor eficacia en la detección de tumores (en estadio precoz)

Ambos se complementa en la discriminación de m. pélvicas

- Respuesta a tratamientos y detección de recurrencias

Inconvenientes:

- Insuficiencia renal
- Valores de referencia: pre menopáusicas He4 <150 pmol/l,
postmenopáusicas < 90 pmol/l

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS:

ROMA (RICK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM)

Es un índice predictivo. Aprobado FDA en 2011

Uso: Determinación del Ri de c. ovario en mujeres pre y postmenopáusicas con masa pélvica (puntuación numérica)

El algoritmo ROMA se calcula:

Premenopáusicas: Índice predictivo (PI) = -12.0 + [2.38 x LN(HE4)] + [0.0626 X LN(CA125)]

Posmenopáusicas: Índice predictivo (PI) = -8.09 + [1.04 x LN(HE4)] + [0.732 X LN(CA125)]

Predicción de probabilidad: (PP) = 100 x exp(PI)/[1 + exp(PI)]

- Molina y col. 2011: ROMA incrementa la S y E en dx masas anexiales, cuando He4 es normal y Ca125 alterada.
- Moore 2011 (S: 94%, hasta 100% en pre-menopáusicas E: 75%, VP-: 98%)

Algoritmo OVA1®

Aprobada por FDA en 2009

- Emplea 5 marcadores: Ca125, transtiretina, ApoA1, β 2-microglobulina y transferrina.
- Utiliza software: Ova Calc®  Ri (0-10)
- Punto de corte : 5 en pre-menopáusicas y < 4.4 en post.
- Mejora la sensibilidad del ca125, pero presenta baja E

No es diagnóstico, pero complementa la toma de decisiones.

RMI (*Rick of malignancy index*) Jacobs, cols 1990

$$\text{RMI} = \text{U} \times \text{M} \times \text{CA 125 s\u00e9rico}$$

Algoritmo muy utilizado en ev. preoperatoria masas p\u00e9lvicas
Valores de Sensibilidad: 71-88,5% y Especificidad: 74,3-97%.
(depende de estudios)

Otros estudios recientes

Mejorar herramientas diagnósticas:

- Otros modelos de regresión logística (X variables)
- Avances en tecnología proteómica
- Ingeniería biomédica
- Análisis computerizado
- Identificación del estado de metilación del ADN en células libres
- Diversos estudios prospectivos multicéntricos
 - Abundantes publicaciones
 - Heterogeneidad de resultados en estudios (poblaciones estudiadas, diferentes tipo de tumores, diseño empleado, puntos de corte, enzimoimmunoensayos..)



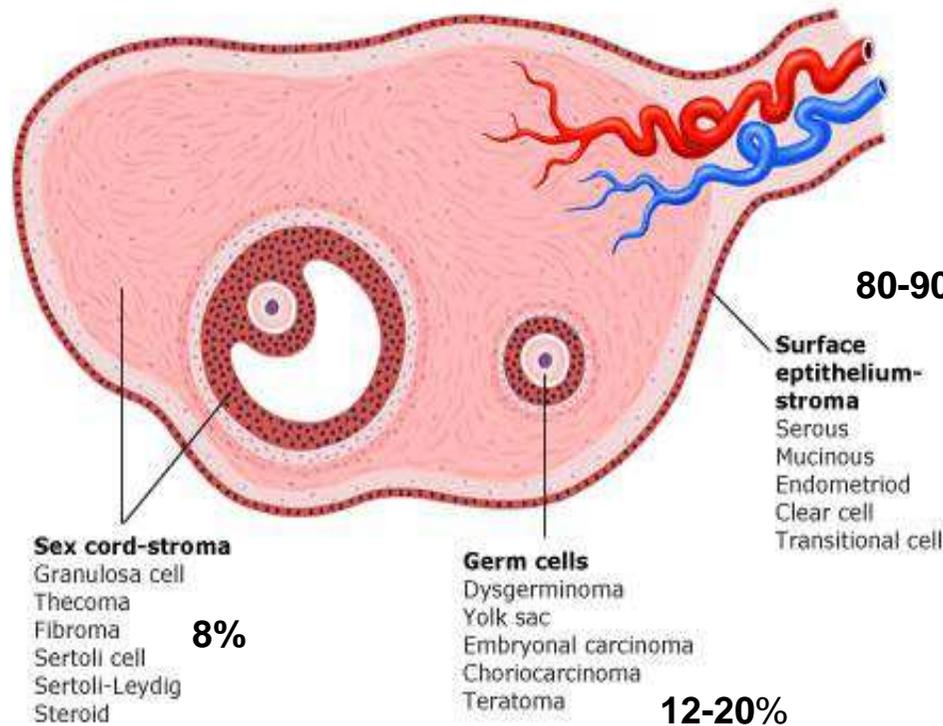
RESUMEN

- ROMA vs RMI: Roma presenta mayor sensibilidad (mas evidente en estadios I y II)
 - ROMA vs OVA1: no muy comparados. Igual S pero menos E
-

1. ROMA ayuda en el diagnóstico de COE de masas anexiales benignas
2. ROMA es menos específica, pero mas sensible que HE4
3. Ambas: Roma y He4 son mas específicas que Ca125 en la predicción de COE
4. **Roma parece ser un índice prometedor** que podría reemplazar a Ca125 , pero su utilización requiere mas estudios

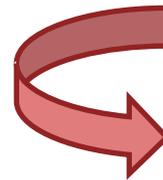
Meta-análisis (Li, et al.2012)

Tumores de células germinales



- Origen : células germinales primitivas de la gónada embrionaria
- Adolescentes o adultos jóvenes.
- En cirugía : conservar fertilidad
- Benignos (malignos: 2% C.O.)
- Sintomatología inespecífica.

Exploración mujer joven + masa pélvica



Tumor germinal.

Marcadores tumorales en tumores germinales

Dependen de la extirpe celular.

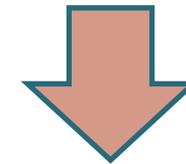
Frecuente T. mixtos

SEMINOMAS
"DISGERMINOMAS"



LDH (70%) β -HCG (10-20%)

NO SEMINOMAS



AFP (80%) β -HCG (80%)
LDH (50%)

T .seno endodérmico: AFP

Coriocarcinoma: β -HCG (C. sincitiotrofoblásticas)

C. embrionario: AFP, (β -HCG)

Teratoma: AFP (grado de malignidad)

UTILES: en valoración de masas residuales, seguimiento y detección de recurrencias

UTILIZACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES

- Refleja la actividad de las células neoplásicas
- Permiten conocer la presencia, evolución o repuesta terapéutica
- NO son específicos de cáncer → Valores de REFERENCIA
- Valoración: → PROBLEMA

Principales causas de falsos positivos en los resultados de marcadores tumorales en suero

Revisión (2013)

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Marcadores Biológicos del Cáncer

R. Molina, X. Filella, J. Trapé, J. M. Augé, A. Barco, F. Cañizares, A. Colomer, A. Fernández, M. J. Gaspar, A. Martínez-Peinado, L. Pérez Suárez, M. Sánchez, J. M. Escudero

Marcador tumoral	Características	Valores de referencia*	Falsos positivos			Indicaciones
			Leves	Moderados	Importantes	
CA 19.9 (6-9, 13, 15, 17, 18, 58-74)	Glicolípido que incluye el determinante del grupo sanguíneo Lewis a	<37 U/mL	Patología benigna pulmonar	Patología gastrointestinal, endometriosis, quistes ováricos, hepatopatías, insuficiencia renal (< 400 U/mL)	Pancreatitis, Colestasis, (<1.000 U/mL) quistes mucinosos o bronquiectasias (<500 U/mL)	Neoplasias digestivas, en especial páncreas, carcinomas mucinosos e indiferenciados de ovario
CA 125 (6-9, 15, 17, 18, 74-95)	Mucina identificada por anticuerpos monoclonales	<35 U/mL	Pico ovulatorio, menstruación, infecciones pulmonares, EPOC (< 100 U/mL). Síndrome nefrótico, patología ginecológica: quistes, miomas endometriosis (< 200 U/mL)	Hepatopatías, insuficiencia renal (< 300 U/mL). Gestación (líquido amniótico).	Retenciones líquidas: derrames serosos, en especial con infecciones o tumores (<1.000 U/mL)	Carcinomas ováricos, pulmonares y de endometrio
HE4 (157-161)	Proteasa epididimal	< 150 pmol/L	Hepatopatías (< 200 pmol/L)	Derrames (< 450 pmol/L)	Insuficiencia renal	Ovario, Adenocarcinomas de endometrio, pulmón
AFP (6, 9, 15-32)	Glicoproteína con gran homología a la albúmina	<10 ng/mL (adultos)	Enfermedades autoinmunes	Enfermedades hepatobiliares	Embarazo, neonatos. Hepatopatías de diversa índole (< 100 ng/mL), tirosinemia hereditaria Ataxia-telangiectasia	Carcinoma hepatocelular y tumores germinales de testículo (no seminomas) u ovario. Cancer gástrico
β HCG (15, 19, 22, 33-41)	Fracción β de la Hormona gonadotrofina coriónica humana	<2 U/mL	Enfermedades autoinmunes. Consumo de marihuana	Insuficiencia renal	Gestación	Tumores trofoblásticos y neoplasias germinales de testículo (no seminomas) y ovario

Criterios de Barcelona

Evitar: Síndrome del marcador

1. Niveles séricos

2. Descartar la patología benigna

3. Evolución del marcador (mínimo de 15 a 20 días)

4. Interferencias técnicas



COMUNICAR LABORATORIO





Muchas gracias