

Recomanacions de la Societat Americana d'Oncologia Clínica sobre l'ús de diversos marcadors tumorals en el càncer colorectal i de mama

María José Castro Castro
Servei de Bioquímica Clínica
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

1 Introducció

Establir la utilitat de la mesura de marcadors tumorals en la teràpia contra el càncer, és avui dia, un objectiu important del laboratori clínic, així com determinar les bases del seu valor pronòstic. El metge clínic necessita que el laboratori desenvolupi eines útils per al seguiment del tractament del càncer, ja que està en dubte el benefici que pugui obtenir-se de la determinació de l'augment d'un marcador tumoral després de la teràpia primària i la prescripció d'una teràpia secundària. Fins ara els marcadors tumorals s'han utilitzat sense estar consensuat el seu ús, i sense tenir bases clares sobre la disponibilitat dels marcadors tumorals respecte la seva utilitat clínica. En cap dels casos es recomana la determinació dels marcadors tumorals en sèrum, plasma o altres líquids biològics com a única eina pel diagnòstic de neoplàsies, però la història d'una neoplàsia no finalitza amb el diagnòstic d'aquesta, sinó tot el contrari, s'inicia una etapa en la que és necessària la màxima informació possible sobre el pronòstic, tipus de teràpia, control evolutiu, control de l'eficiència del tractament, etc., on els marcadors tumorals poden tenir un paper important.

Degut a la falta de consens sobre l'ús dels marcadors tumorals, la Societat Americana d'Oncologia Clínica va crear una comissió per establir una guia aplicable als càncers de mama i de còlon. En aquesta revisió, es pretén posar a l'abast dels laboratoris clínics les recomanacions fetes per la dita societat sobre la utilització dels marcadors tumorals en els càncers colorectal i de mama.

Srm—Àcid siàlic; c.subst.

L'àcid siàlic és un derivat N-acetilat de l'àcid neuramínic unit a glicoproteïnes, glicolípid i proteoglicans. La presència d'àcid siàlic en la superfície de les cèl·lules tumorals s'ha associat amb una major capacitat invasora i metastatitzant del tumor. La seva concentració en el sèrum pot estar augmentada en diverses neoplàsies, però les dades recollides són insuficients per fer recomanacions sobre el cribratge, diagnòstic, estadiatge i seguiment de pacients amb càncer colorectal. Pel que fa a l'ús de la concentració d'àcid siàlic en el sèrum en el seguiment de d'altres tipus de càncer (leucèmia, limfoma, melanoma, etc.), la Societat Americana d'Oncologia Clínica no fa cap declaració en l'esmentat document.

Srm—Antigen carcinoembriogènic; c.massa

L'antigen carcinoembriogènic és una glicoproteïna d'elevada massa molar. La seva funció fisiològica és desconeguda, però es pensa que està relacionada amb mecanismes de reconeixement i d'adhesió cel·lular. S'ha demostrat l'existència d'altres molècules amb una gran similitud amb l'antigen carcinoembriogènic, i es considera que no hi ha només una molècula, sinó una família d'antígens carcinoembriogènics, constituïda per una sèrie de glicoproteïnes codificades per diferents gens. La concentració d'antigen carcinoembriogènic en el sèrum és el marcador tumoral més àmpliament utilitzat i es pot trobar augmentada en diferents tipus de tumors.

Valor semiològic en el càncer colorectal.— La mesura de la concentració de l'antigen carcinoembriogènic en el sèrum s'utilitza principalment pel seguiment del càncer colorectal.

No es recomana la seva mesura per al cribratge de la malaltia.

La mesura de la concentració de l'antigen carcinoembriogènic en el sèrum abans d'iniciar el tractament pot ajudar a establir l'estadi de la malaltia. No obstant, tot i que una concentració d'antigen carcinoembriogènic elevada (>5 µg/L) abans d'una intervenció quirúrgica pot correlacionar-se amb un pitjor pronòstic, les dades són insuficients per recomanar l'ús de la mesura de la concentració d'antigen carcinoembriogènic per decidir si cal una teràpia coadjuvant.

S'utilitza després del tractament per detectar recidives de la malaltia. En pacients en estadis II o III de la malaltia, on estaria indicada una resecció de metàstasis al fetge si calgués, es recomana mesurar la concentració de l'antigen carcinoembriogènic després de la intervenció i cada 2 o 3 mesos durant 2 anys o més després del seu diagnòstic. Un augment de la concentració en sèrum de l'antigen carcinoembriogènic, confirmada amb una nova determinació, justifica una avaluació més àmplia de possibles metàstasis però no la instauració d'una teràpia adjuvant o principal per una suposada metàstasi.

Les dades són insuficients per recomanar l'ús de la mesura de la concentració de l'antigen carcinoembriogènic en el sèrum com a única eina per al monitoratge de la resposta al tractament de la malaltia metastàsica. Si no hi ha cap altra possibilitat, la mesura de la concentració de l'antigen carcinoembriogènic en el sèrum podria utilitzar-se al començament del tractament i cada 2 o 3 mesos durant el tractament. Dos valors de la concentració d'antigen carcinoembriogènic per sobre del valor d'abans del tractament, són adequats per confirmar una progressió de la malaltia.

Valor semiològic en el càncer de mama.— En alguns casos l'augment de la concentració de l'antigen carcinoembriogènic en el sèrum reflecteix la resposta a quimioteràpia i pot ser útil en el seu monitoratge, però es recomana que no

s'utilitzi per monitoritzar la resposta al tractament de les metàstasis.

Es recomana que la concentració d'antigen carcinoembriogènic no s'utilitzi per al cribratge, diagnòstic, estadiatge o seguiment del càncer de mama després de la primera teràpia. Tot i això, en cas de d'absència d'altres proves diagnòstiques per determinar les metàstasis, o un augment del marcador MUC-1 (CA 15.3 i CA 27.29), l'augment de la concentració d'antigen carcinoembriogènic en el plasma pot suggerir un tractament ineficaç.

Srm—Antigen CA-15.3; c.subst.arb.

L'antigen CA 15.3 és una glicoproteïna associada a tumors de mama que pertany al grup d'antígens mucínics mamaris (proteïnes localitzades en les cèl·lules neoplàstiques mamàries). La mesura de la seva concentració en el sèrum s'utilitza per al seguiment del càncer de mama. Aquesta concentració està relacionada amb la massa del tumor; valors per sobre de cinc vegades el seu valor discriminant poden indicar l'existència de metàstasis. Segons la Societat Americana d'Oncologia Clínica les dades disponibles són insuficients per recomanar que la seva mesura s'utilitzi per al cribratge, diagnòstic, estadiatge o seguiment després d'una primera teràpia en pacients amb càncer de mama. Amb independència d'això, la concentració d'antigen CA 15.3 en el sèrum s'usa com a marcador del càncer de mama i encara que un augment d'aquesta concentració pugui detectar recidives després d'un tractament primari, el benefici clínic no està establert.

Srm—Antigen CA-19.9; c.subst.arb.

L'antigen CA 19.9 és una glicoproteïna formada majoritàriament per glúcids. La seva concentració es troba augmentada en estadis avançats de càncer colorectal. Actualment les dades disponibles són insuficients per recomanar la seva mesura pel cribratge, diagnòstic, estadiatge, seguiment o monitoratge de pacients amb càncer colorectal. També s'han observat concentracions augmentades de l'antigen CA 19.9 en el càncer biliar, de pulmó, d'ovari i de fetge, però la Societat Americana d'Oncologia Clínica no fa cap declaració sobre el seu ús.

Srm—Antigen CA-27.29; c.subst.arb.

L'antigen CA 27.29 és una glicoproteïna la concentració de la qual en el sèrum es mesura per detectar recidives de càncer de mama en l'estadi II-III Però, encara que un augment de la seva concentració pot detectar recidives després d'un tractament primari, el benefici clínic no està establert. Fins ara les dades disponibles són insuficients per recomanar la seva mesura per al cribratge, diagnòstic, estadiatge o seguiment després d'una primera teràpia en pacients amb càncer de mama. Tot i això, sembla ser que la concentració d'antigen CA 27.29 en el sèrum té una capacitat discriminant més gran que altres marcadors mucínics.

Prt(mama)—Receptor d'estradiol-17 β ; cont.subst. i Prt(mama)—Receptor de progesterona; cont.subst.

Els receptors d'estradiol-17 β i progesterona són membres d'una família de receptors nuclears que s'uneixen al DNA i a lligands hidrofòbics com són les hormones esteroidals. Aquestes hormones indueixen un canvi en la conformació estructural del receptor que interactua amb el DNA induint la síntesi de RNA missatger i la síntesi de proteïnes. L'activació dels receptors d'estradiol-17 β indueix la producció de receptors de progesterona: la unió del receptor d'estradiol-17 β al seu lligand indueix la producció de RNA missatger que es traduirà en la formació de receptors de progesterona i altres proteïnes.

Els estrògens actuen com promotors tumorals augmentant la proliferació de les cèl·lules tumorals, actuen reduint la secreció de factors inhibidors del creixement per l'epiteli mamari, i incrementen la producció de factors de creixement per les cèl·lules que envolten el tumor. Segons això, la inhibició de l'acció dels estrògens podria constituir una teràpia útil contra el càncer de mama que expressi el receptor d'estrògens.

La mesura dels receptors d'estradiol-17 β i de progesterona està recomanada en el càncer primari de mama i poden ser mesurats en lesions metastàsiques si el seu resultat influís en el tractament.

Tècniques de biologia molecular

Les tècniques de biologia molecular aplicades a l'estudi del càncer colorectal i de mama habitualment s'apliquen a teixits, per la qual cosa s'utilitzen més freqüentment als laboratoris d'anatomia patològica que als laboratoris clínics. No obstant això, per la importància d'aquests estudis, a continuació es descriuen les principals recomanacions que la Societat Americana d'Oncologia Clínica ha fet sobre aquest tema.

Gen *c-erbB-2* (HER-2/neu)

És un oncogen que codifica una proteïna membre de la família de receptors epidèrmics; aquesta proteïna es troba en la superfície de la membrana plasmàtica. Les cèl·lules normals tenen una baixa expressió del *c-erbB-2*. Existeixen alguns factors (encara no ben coneguts) que determinarien l'activació d'aquest oncogen per amplificació, la qual cosa es traduiria en una sobreexpressió de la proteïna, produint major divisió i creixement cel·lular i en alguns casos determinaria una transformació fenotípica cancerosa.

L'amplificació del gen *c-erbB-2* o la sobreexpressió de la proteïna podrien ser avaluades en el diagnòstic o recurrència de càncer de mama, però tot i que es correlacionen amb factors pronòstics negatius el seu paper com a factor pronòstic independent no està totalment establert. Les dades obtingudes fins

ara no fan possible la recomanació de la mesura sistemàtica del gen *c-erbB-2* en pacients amb càncer de mama per identificar aquells que tenen major risc de sofrir recidives. Tampoc està recomanada la mesura del domini extracel·lular circulant de la proteïna que expressa el gen *c-erbB-2* per cap propòsit clínic.

Diferents mètodes s'utilitzen per mesurar el gen *c-erbB-2* i el producte d'aquest gen (amplificació del gen, concentració del mRNA i l'expressió de la proteïna). Les autoritats sanitàries dels Estats Units han aprovat la tècnica de tinció immunohistoquímica per detectar la sobreexpressió de la proteïna i la tècnica d'hibridació amb fluorescència *in situ* per quantificar l'amplificació del gen. Aquestes dues tècniques han estat validades per tenir una utilitat en diferents objectius clínics, però no s'ha demostrat que siguin intercanviables. Hi ha altres tècniques no aprovades pel govern dels Estats Units però la seva utilitat clínica no està establerta.

S'ha estudiat l'expressió i amplificació del gen *c-erbB-2* per identificar els pacients que es podrien beneficiar de l'administració de diferents fàrmacs i poder així dirigir una teràpia més adequada.

Sensibilitat al trastuzumab.— L'expressió i amplificació del gen *c-erbB-2* augmentada s'utilitza per identificar els pacients pels quals el trastuzumab (anticòs dirigit contra el domini extracel·lular de la proteïna) estaria indicat pel tractament de les metàstasis, recidives o tractaments refractaris en càncer de mama avançat.

Resposta a ciclofosfamida/metotrexat/fluorouracil o quimioteràpia adjuvant basada en fàrmacs diferents a les antraciclinaes.— S'han publicat diferents estudis que suggereixen que pacients amb tumors *c-erbB-2* negatius es beneficien més del tractament amb aquests fàrmacs que no els pacients amb tumors *c-erbB-2* positius. En canvi, altres estudis no confirmen aquesta menor resposta dels pacients amb tumors *c-erbB-2* positius. Segons això no es poden fer recomanacions pràctiques que permetin dir com afecta el benefici de la teràpia adjuvant (ciclofosfamida/metotrexat/fluorouracil o quimioteràpia adjuvant basada en fàrmacs diferents a les antraciclinaes) amb l'expressió del gen *c-erbB-2*.

Resposta a quimioteràpia adjuvant basada en antraciclinaes.— Diferents estudis suggereixen que els pacients amb tumors *c-erbB-2* positius poden ser més sensibles al tractament amb doxorubicina, però no es pot concloure que el tractament amb antraciclinaes sigui inefectiu en pacients amb tumors *c-erbB-2* negatius. Així, la sobreexpressió de la proteïna del gen *c-erbB-2* (determinada per immunohistoquímica) pot utilitzar-se per identificar pacients que poden beneficiar-se del tractament amb antraciclinaes com a teràpia adjuvant, encara que pacients amb tumors sense sobreexpressió de *c-erbB-2* no s'exclourien del tractament amb antraciclinaes.

Sensibilitat a teràpia endocrina.— S'ha demostrat que la sobreexpressió de la proteïna del gen *c-erbB-2* està associada amb un increment de resistència a la teràpia endocrina (tamoxifè) o a un increment de l'expressió de proteïnes

associades a aquesta resistència. Altres estudis conclouen que no hi ha cap associació entre sobreexpressió de *c-erbB-2* i disminució de resposta al tamoxifè. Així, no es recomana l'ús de detecció de sobreexpressió de *c-erbB-2* per decidir la prescripció de teràpia endocrina.

Sensibilitat o resistència a la teràpia amb taxans.— Estudis preliminars suggereixen que la sobreexpressió de la proteïna del gen *c-erbB-2* pot estar associada amb resistència a taxans. Alguns estudis suggereixen un increment en la resposta a taxans per pacients amb tumors *c-erbB-2* positius en l'estadi de metàstasi, altres estudis suggereixen el contrari. Es recomana que no s'utilitzi la detecció de la sobreexpressió de *c-erbB-2* per decidir la prescripció de quimioteràpia basada en taxans.

Gen *p53*

El gen *p53* és un gen supressor tumoral que té un paper molt important en la vida i mort de les cèl·lules. Davant una lesió de l'DNA, el *p53* pot prevenir el creixement i la multiplicació descontrolada de les cèl·lules lesionades i a més pot actuar programant l'apoptosi. La presència de mutacions en el gen supressor *p53* o la sobreexpressió de la proteïna s'ha associat a tumors més agressius i a un pitjor pronòstic en alguns tipus de tumors.

Valor semiològic en el càncer colorectal.— Les dades obtingudes fins ara són insuficients per recomanar l'ús de l'expressió o mutació del gen *p53* pel cribratge, diagnòstic, estadiatge, seguiment o monitoratge de pacients amb càncer colorectal.

Valor semiològic en el càncer de mama.— La sobreexpressió de *p53* és un bon indicador del pronòstic de pacients amb càncer de mama però fins ara les dades són insuficients per fer recomanacions sobre l'ús de l'expressió o mutació del gen *p53*.

Gen *ras*

La proteïna que expressa el gen *ras* és una proteïna G que intervé en la transducció de senyals que arriben de l'exterior cap a l'interior de la cèl·lula. Aquest gen té un paper clau en el control del creixement cel·lular i en l'aparició de diversos tipus de càncer. A més està implicat en la inhibició de l'apoptosi induïda per agents quimioterapèutics i en l'estimulació de l'angiogènesi tumoral. Segons la Societat Americana d'Oncologia Clínica les dades disponibles són insuficients per fer recomanacions sobre cribratge, diagnòstic, estadiatge, seguiment i monitoratge del tractament de pacients amb càncer colorectal, encara que s'ha demostrat que les mutacions de l'oncogen *ras* estan relacionades amb un increment del risc de la progressió de la malaltia en diferents tipus de tumors i pot servir com un important indicador del seu pronòstic.

Índex de DNA

Es defineix com el quocient entre el contingut de DNA de cèl·lules tumorals i de cèl·lules diploides normals. El contingut de DNA es determina per citometria de flux o per anàlisi d'imatge. Aquesta prova bàsicament ens informa sobre la propagació del càncer. L'índex de DNA ens indica la ploidia d'un teixit, i és un important indicador en el pronòstic en càncer de mama, així com en altres tipus de càncer. Un elevat grau de proliferació i un contingut anormal de DNA (aploidia) en el càncer de mama pot ser un fort determinant del resultat en el grau histològic i mida del tumor.

Valor semiològic en el càncer colorectal.— S'ha demostrat que els tumors de còlon amb cèl·lules aneuploides tenen un pitjor pronòstic que els tumors amb cèl·lules diploides, però les dades recollides fins ara són insuficients per recomanar l'anàlisi del DNA per citometria de flux (índex de DNA) pel control de pacients amb càncer colorectal.

Valor semiològic en el càncer de mama.— Fins ara les dades recollides no permeten recomanar l'obtenció de DNA per citometria de flux per estimar el contingut de DNA o la fase S en teixit de mama. No hi ha suficients evidències per recomanar la determinació de ploidia mitjançant citometria de flux per assignar als pacients a grups de pronòstic.

4 Bibliografia

Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates B, Fritsche H, Jessup JM, *et al.* 2000 update of recommendation for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the american society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.

Pannall P, Kotasek S. *Cancer and clinical biochemistry*. London: ACB Venture Publications; 1997.

Vogl M, Müller MM. *Tumor markers: review and clinical applications*. Milan: International Federation of Clinical Chemistry; 2002.

Citació recomanada per a aquest document:

Castro Castro MJ. Recomanacions de la Societat Americana d'Oncologia Clínica sobre l'ús de diversos marcadors tumorals en el càncer colorectal i de mama. *In vitro veritas* 2002;3, art. 37: <<http://www.acclc.cat>>