

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA**  
**UNIDAD DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS**



**MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE CÉRVIX**

**Ponente:** Dr. C. Danay Heredia Ruíz

**Coautor (Colaborador):** Dr. C. Douglas Fernández Caraballo

**LABORATORIO DE QUÍMICA SANGUÍNEA**

# MARCADOR TUMORAL

## Definición

- Molécula, sustancia o proceso que se altera cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer.
- Es detectado en sangre, líquidos orgánicos o en tejidos, mediante métodos bioquímicos, inmunohistoquímicos o moleculares (genéticos).
- La naturaleza del marcador tumoral puede ser muy variable, va desde un ácido nucleico (ADN o ARN), una proteína o un péptido, hasta procesos como la apoptosis, la angiogénesis y la proliferación.

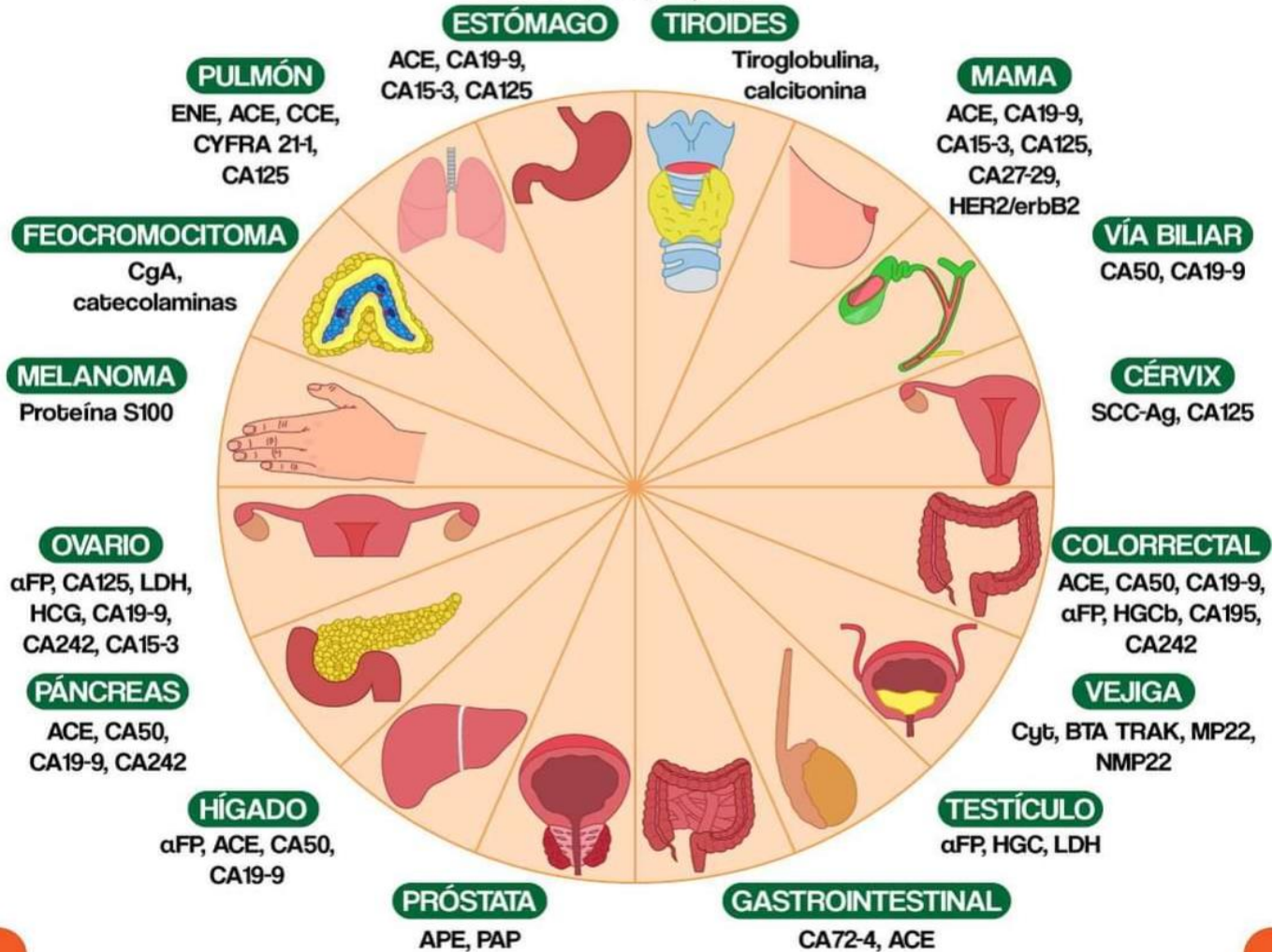


# Marcadores Tumorales

EL DOCTOR EME



@ELDOCTOREME



## ORIGEN DE LOS MARCADORES TUMORALES

- Se producen por el propio tumor o por reacción del huésped ante el tumor.
- El incremento en su concentración es indicador o señal a distancia de una neoplasia.
- Existen varias condiciones fisiológicas o patologías benignas que pueden alterar su concentración, por lo que la inexistencia de un marcador de uso rutinario para cualquier tipo de cáncer, constituye la principal desventaja.

## TIPOS DE MARCADOR TUMORAL

1) Marcadores tumorales circulantes: se encuentran en sangre, orina, materia fecal u otros líquidos del cuerpo de pacientes con cáncer y puede medirse su concentración para determinar su pronóstico, estadio y respuesta al tratamiento.

Ejemplos: calcitonina (en sangre) evalúa respuesta al tratamiento y recidiva del cáncer de tiroides; CA-125 (en sangre) evalúa efectividad del tratamiento o recidiva del cáncer de ovario; microglobulina beta-2 (en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo) permite calcular el pronóstico y respuesta al tratamiento en mieloma, leucemia y linfomas.



2) Marcadores tumorales de tejidos: derivan del propio tumor y se analizan a partir de biopsias. Permiten diagnosticar, estadificar o clasificar el cáncer, calcular el pronóstico y elegir el tratamiento adecuado.

Ejemplos: receptor de estrógeno y receptor de progesterona permite decidir terapia hormonal en mujeres con cáncer de mama; mutación del gen *FGFR3* se usa para decidir tratamiento en pacientes con cáncer de vejiga; PD-L1 para determinar si personas con diferentes tipos de cáncer son aptas para tratamiento con un inhibidor inmunitario.

Algunos tumores liberan células y material genético en la sangre, lo que posibilita el estudio de biomarcadores mediante biopsias líquidas. No es de uso frecuente, pero tiene ventajas en individuos que no es posible hacer una biopsia por cirugía o por el difícil acceso al tumor.

## UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES

- Diagnóstico: confirma o descarta presencia de células cancerígenas y en algunos casos su propagación
- Pronóstico: brinda información sobre la agresividad de células cancerígenas y curso de la enfermedad
- Seguimiento del tratamiento: permite evaluar mediante su concentración la respuesta del paciente y su efectividad
- Detección temprana: al incluirse en programas de cribado permite identificar cánceres en personas de riesgo, en estadios más tratables
- Identificación de recurrencias: permite el monitoreo después del tratamiento para detectar nuevos signos de neoplasia.

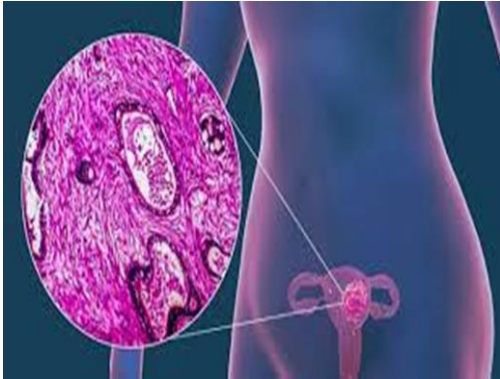
## DESVENTAJAS DE LOS MARCADORES TUMORALES

- Especificidad limitada: la alteración en su concentración no precisa si está ocurriendo debido a un proceso benigno o tumoral.
- Sensibilidad variable: no define con precisión el órgano afectado, ni estadios tempranos de malignidad.
- Mediciones repetidas: se necesita medir sus niveles al menos en tres ocasiones con un lapso de tiempo de dos a tres semanas.
- Diferencias individuales: se necesita un incremento marcado y sostenido de sus concentraciones para definir la mayor probabilidad de ocurrencia de un proceso tumoral, lo que varía entre personas.
- Alteraciones órgano específicas: órganos como hígado o riñón, donde se produce el catabolismo de estas sustancias, afectan su concentración.



## CÁNCER DE CUELLO UTERINO

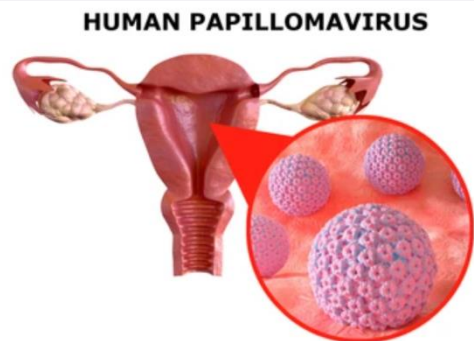
- El cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto tipo de neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial. La incidencia en 2022 fue de 660 000 casos y fallecieron 350 000 mujeres.
- La tasa de supervivencia en estadios iniciales es aproximadamente de un 93 %. Sin embargo, en etapas avanzadas la tasa desciende drásticamente hasta un 15 %.
- La incidencia y mortalidad disminuyen en países con mayores ingresos, debido a la existencia de programas robustos de detección y tratamiento.



## AGENTE ETIOLÓGICO DE LESIONES EN CÉRVIX

### Virus de Papiloma Humano (VPH)

- El VPH se considera el agente causal de la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel global, presente en el 99 % del CCU.
- Se han identificado más de 150 subtipos virales y se han clasificado según su oncogenicidad en grupos de bajo riesgo (VPH-BR) o alto riesgo (VPH-AR).
- Según el genotipo viral, se producirán lesiones en piel, mucosas, área ano-genital o cérvix uterino.



## DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES EN CÉRVIX

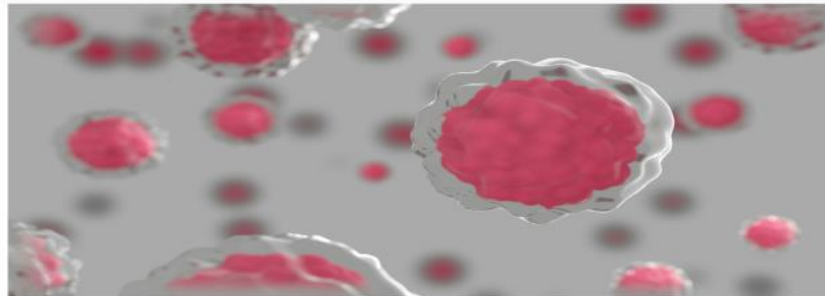
- Exámenes citohistológicos: citología exfoliativa o test de Papanicolaou y biopsias de tejidos del cérvix.
- Genotipificación del VPH: test rápido (Ag –Ac) o estudio molecular por PCR.

En las primeras etapas del CCU existe una cantidad reducida de células malignas y síntomas clínicos poco evidentes, por lo que la detección del VPH y los cambios citológicos son insuficientes para indicar una transformación celular en etapas tempranas de malignidad. De ahí la necesidad de exámenes complementarios.

- Pruebas complementarias: tinción con ácido acético, colposcopias, ecografías, resonancia magnética, tomografía computarizada, así como marcadores tumorales y moleculares.

## MARCADORES TUMORALES EN CANCER DE CÉRVIX

- Aunque existen avances en la ginecología oncológica, no se cuenta con marcadores que puedan detectarse solo en pacientes con este tipo de cáncer, ni que brinden información certera en estadios precoces de la enfermedad.
- El CCU, según su tipo histológico, se divide en carcinomas epidermoides o escamosos, que corresponden al 90 % de las neoplasias cervicales y en adenocarcinomas o carcinomas adenoescamosos, que constituye el 10 % restante. De ahí que los marcadores tumorales se utilicen de forma diferente.



## **Marcadores tumorales en el carcinoma epidermoide de cérvix**

- CYFRA 21-1, TPA, TPS y CEA: aunque se han asociados, ninguno de ellos supera los resultados que proporciona el antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC).
  - CYFRA 21-1: fragmento de la citoqueratina 19 que se relaciona bien con la carga tumoral y la extensión de la enfermedad. En casos de recurrencias este marcador se eleva con más frecuencia que el SCC, proponiéndose como marcador idóneo para la monitorización del CCU.
  - SCC: sensibilidad variable en el CCU, oscila entre 30 % en estadios I hasta un 90 % en estadios IV. La mayor contribución es en el pronóstico y monitorización pretratamiento. Su desventaja es que se eleva en otros tipos de cánceres escamosos (pulmón, vejiga, cabeza y cuello, piel, etc.).

## **Marcadores tumorales en el adenocarcinoma de cérvix**

- SCC: el resultado de este marcador es inferior al obtenido en el carcinoma escamoso.
- CA125, CEA, y CA19.9: se recomienda el uso combinado de estos marcadores ya que a diferencia de lo que ocurre en otros tumores, ninguno de ellos presenta una elevada sensibilidad de forma independiente.
- CA125: es el marcador de mayor utilidad como indicador pronóstico en los tumores adenoescamosos, independientemente del estadio tumoral. Aunque, se recomienda el uso adicional del antígeno SCC.

## Últimos hallazgos de marcadores tumorales en cérvix

- Proteínas: E6 y E7; CDKN3 y NUSAP1; Ki67 y p16.

Hasta ahora Ki67 y p16 han presentado la mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de lesiones NIC 2+, una lesión de moderada a severa en las células del cuello uterino, conocida como displasia.

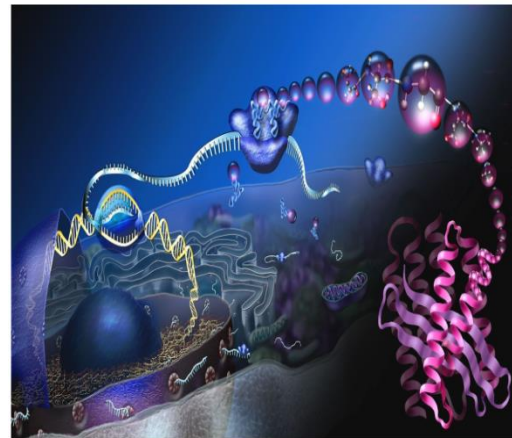
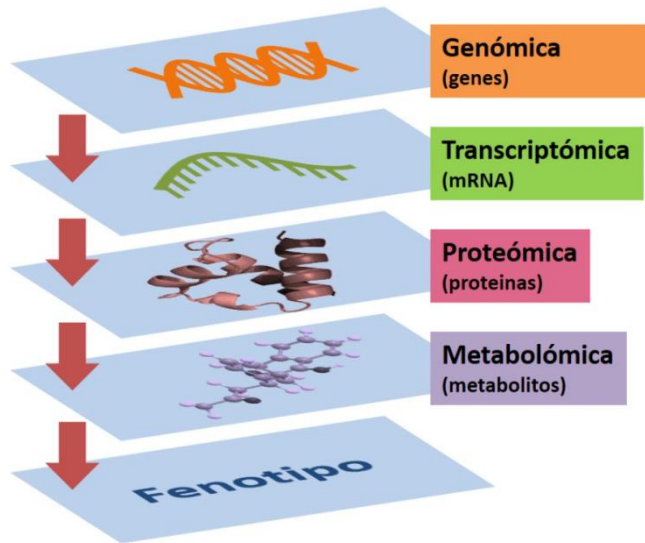
- Fracción de un antígeno tumoral (TA-4): purificado de carcinomas escamosos de cérvix, es un marcador ampliamente utilizado. Se han detectado títulos séricos elevados en el 53 % de los tumores primarios y en el 81 % de las recurrencias.

## CONSIDERACIONES FINALES

- El estudio de marcadores tumorales en el cáncer pueden ser la clave para reducir la mortalidad a nivel mundial. Su empleo resulta útil en el diagnóstico, pronóstico y monitorización de las neoplasias.
- Las principales desventajas consisten en la baja especificidad y sensibilidad, lo que incentiva nuevos estudios que permitan encontrar marcadores precisos.
- Investigaciones en oncología ginecológica han evidenciado que en el cáncer de cérvix no existen marcadores tumorales específicos, la mayor información se ha obtenido por la presencia de: SCC, CYFRA 21, CEA, CA125, CA 19.9, Ki67 y p16.



- Los avances de la medicina genómica y proteómica son alentadores. El hallazgo de marcadores tumorales y moleculares que predigan la susceptibilidad a determinados tipos de cáncer, permitirá el manejo y control de malignidades en estadios precoces. A futuro, se reducirán tasas de incidencia, morbi-mortalidad y se abaratarán costes en servicios de salud.



## BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Instituto Nacional del Cáncer. Marcadores tumorales. NCI 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>
2. María Olivares A, Carolina Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. Cysa [Internet]. 2020 [citado 4 de marzo de 2024];4(1):27-. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1669>
3. OMS. Cáncer de cuello uterino.2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20cuello%uterino,de%20ingreso%20bajoy%20mediano>
4. Lavín de Juan, L. Marcadores Tumorales: presente y futuro (tesis de grado). Universidad Complutense, Madrid, España. 2015: 1-22. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20LAVIN%20DE%20JUAN.pdf>
5. Ocaña Pérez E, Aceituno Azaustre, I. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Revista médica de Jaén; 2015;4: 4-15. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/chjaen/files/pdf/1414585159.pdf>