

Quest Diagnostics Informa

Marcadores Tumorales



Colo Vantage™ Septina 9 Metilada

CÓDIGO: 16983

REQUISITOS DE MUESTRA: 10 ml de plasma congelado en tubo con EDTA (tubo con tapón lila); mínimo 5 ml.

CÓDIGOS CPT*: 83891, 83896(X3), 83898(X3), 83912

BENEFICIOS DE LA PRUEBA

- Una cómoda prueba de DNA en sangre que ayuda a la detección del cáncer colorrectal (CCR) en pacientes que no se apegan a las modalidades de las pruebas actuales.
- No se requiere ninguna preparación del paciente antes de la prueba.

RESUMEN CLÍNICO

El CCR es el cuarto cáncer más común en Estados Unidos; sin embargo, es la segunda causa más importante de muertes por cáncer¹. El gran número de muertes probablemente se debe a los siguientes hechos:

- La tasa de supervivencia a 5 años cae espectacularmente de alrededor del 90% en los pacientes con diagnóstico de enfermedad incipiente al 70% y al 12% para aquellos con diagnóstico de enfermedad en etapa regional y en etapa distante, respectivamente².
- Sólo a alrededor del 40% de los pacientes se les diagnostica en las etapas incipientes¹.
- Sólo a alrededor de la mitad de los adultos de 50 años y más se les ha hecho un tamizaje³.

Los métodos actuales de tamizaje son moderadamente invasivos o requieren la toma de una muestra fecal. Muchas veces se requieren medidas especiales para la preparación del paciente. Estas, entre otras cosas, pueden ser obstáculos para el tamizaje.

Colo Vantage representa un importante avance médico porque es una prueba realizada en plasma que no requiere ninguna preparación del paciente. Detecta el DNA metilado circulante del gen SEPT9, el cual participa en el control de la citocinesis y del ciclo celular. Un estudio de casos y controles realizado en Quest Diagnostics mostró que la prueba Colo Vantage tiene una sensibilidad del 70% para la detección del CCR con una especificidad del 89% . Colo Vantage ha detectado exitosamente el cáncer en todas las etapas; sin embargo, el número de pacientes en cada una de las etapas del cáncer fue demasiado pequeño como para poder obtener datos de sensibilidad específicos para cada etapa. Una prueba similar demostró una sensibilidad del 67% y una especificidad del 88% en un estudio prospectivo de casi 8000 personas .

Los médicos pueden solicitar la prueba Colo Vantage para los ⁵ pacientes candidatos a tamizaje que previamente hayan evitado los

métodos establecidos para el tamizaje del cáncer colorrectal, como la colonoscopia, las pruebas de sangre oculta en heces, y las pruebas inmunoquímicas fecales (FITs, por sus siglas en inglés). Un paciente con un resultado positivo de la prueba Colo Vantage puede tener mayor riesgo de cáncer colorrectal y debe considerarse someterlo a una evaluación adicional. Colo Vantage no sustituye a la colonoscopia.

QUEST DIAGNOSTICS... LÍDER EN PRUEBAS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- Ofrecemos un completo menú de pruebas oncológicas para satisfacer sus necesidades y las de sus pacientes.
- Pruebas de anatomía patológica para diagnosticar cáncer.
- Pruebas de laboratorio clínico para tamizaje, valoración de riesgos, diagnóstico diferencial, pronóstico, selección de tratamiento, monitoreo terapéutico, detección de enfermedad residual mínima, y detección de recurrencias.
- Estamos dedicados a ofrecer productos innovadores de alta calidad para la detección del cáncer colorrectal.
- Colo Vantage: Una cómoda prueba de DNA en sangre que ayuda a la detección del cáncer colorrectal en pacientes que no se apegan a las modalidades de las pruebas actuales.
- Prueba Inmunoquímica Fecal InSure®: una prueba de tamizaje aprobada por la FDA que detecta el sangrado en el tubo digestivo bajo.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society for 2010. American Cancer Society web site. <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/index>. Accessed December 7, 2010.
2. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al (des). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute SEER website. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/sections.html. Updated June 30, 2010. Accessed January 3, 2011.
3. Shapiro JA, Seeff LC, Thompson TD, et al. Colorectal cancer test use from the 2005 national health interview survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:1623-1630.
4. Datos en archivo de Quest Diagnostics.
5. Rösch T, Church T, Osborn N, et al. Prospective clinical validation of an assay for methylated SEPTIN9 DNA for colorectal cancer screening in plasma of average risk men and women over the age of 50 (abstract). *Gut.* 2010; 59 (suppl III):A307.



Laboratorios de Análisis Clínicos

Se sabe que gran parte de las células tumorales reproducen sustancias que están ausentes en tejidos normales y que son susceptibles de identificarse en dichas células o en la sangre.

Para estas sustancias se ha acuñado el término de marcadores tumorales (MT), y debido a que la mayoría de ellos han sido identificados por procedimientos inmunológicos, reciben la denominación colectiva de: antígenos específicos tumorales; aunque su detección pueda estar basada en su actividad biológica, tratándose de sustancias con estructura enzimática y hormonal.

Los MT son sustancias que circulan libremente en la sangre y muestran una correlación entre sus concentraciones, el estado tumoral y su proliferación; pueden ser: enzimas, proteínas, hormonas y antígenos. Su determinación ha adquirido gran importancia en oncología clínica. (1)

Antígeno carcinoembrionario (ACE)

Inicialmente se encontró elevado en tumores del aparato digestivo (colón, recto y páncreas), posteriormente se encontró elevado en tumores de origen epitelial (testículo, ovario, pulmón). Valores superiores a 2.5mg/mL se consideran significativos, niveles superiores a 20 mg/mL se asocian con metástasis hepáticas u óseas. Tiene un valor significativo en el seguimiento de pacientes con cáncer; una elevación persistente indica enfermedad progresiva y repuesta pobre al tratamiento; las determinaciones seriadas permiten seguir la evaluación de la enfermedad. La declinación en sus valores indica pronóstico favorable y buena respuesta al tratamiento.

Alfa feto proteína (AFP)

Con el nombre de fetoproteínas se han agrupado moléculas de glicoproteínas que se encuentran en el suero sanguíneo fetal, y que desaparecen en el suero del adulto normal. La alfa I ha sido la más estudiada y se ha identificado como un marcador tumoral de gran utilidad en el diagnóstico oncológico. (2). Concentraciones menores a 20 mg/mL se han encontrado en el adulto normal. Durante el segundo tercer trimestre del embarazo los valores en el suero de la madre alcanzan niveles de 500 mg/mL; elevaciones superiores en el suero materno o en líquido amniótico están relacionadas con malformaciones del tubo neural; su



principal aplicación radica en su producción por el carcinoma hepatocelular primario (ECC) y el teratocarcinoma testicular, así como en tumores de células embrionarias. Ocurren pequeñas elevaciones transitorias en hepatitis viral, cirrosis y daño hepatocelular.

En 30% de casos de ECC se han encontrado niveles normales. La AFP L3 es una isoforma de la AFP muy específica para detectar ACC, usualmente se reporta como un porcentaje sobre el total de la AFP. Diversos estudios han identificado una cifra de corte de 10% para detectar HCC. La AFPL se ha encontrado en el suero de pacientes con tumores pequeños, en tumores de crecimiento rápido y de gran tamaño y con metástasis, en comparación con los pacientes AFPL3 negativos. (3)

Des-gama Carboxyprotrombina (DCP)

Es una proteína anormal que aumenta en el suero de pacientes con HCC. La generación de DCP es el resultado de un defecto adquirido en la carboxilación de un precursor de la protrombina, por los hepatocitos malignos, una combinación de AFPL3 y DCP ha demostrado mayor sensibilidad; y la utilización de los dos marcadores se ha encontrado más sensible que utilizando únicamente un marcador (4).

Carcinoma Antígeno 19.9 (Ca 19-9)

Es un antígeno oncofetal que se ha detectado en el suero de sujetos con varios tumores gastrointestinales: cáncer colorrectal 58%, gástrico 42%, hematomas 49%. En cáncer pancreático se ha encontrado elevaciones entre 70 y 100%, valores normales encontrados son de 2 de 37 U/mL. Una elevación persistente después de tratamiento es indicativa de metástasis oculta y enfermedad residual. Una elevación persistente indica aumento



Laboratorios de Análisis Clínicos

progresivo de la enfermedad y pobre respuesta al tratamiento. Una declinación de los valores es indicativa de un pronóstico favorable y buena respuesta al tratamiento.

Ca 15-3

Es una glicoproteína muy útil en el diagnóstico y monitoreo del carcinoma mamario. Tiene una alta especificidad y sensibilidad principalmente en la detección de metástasis. Sus valores séricos son: 22 a 30 U/mL. Valores superiores a 500 U/mL tienen 85% de riesgo de desarrollar metástasis. Se han reportado valores falsos positivos en la enfermedad quística benigna. Este marcador también se ha encontrado elevado en otros tumores (pulmón, ovario y cervix).

Ca 125

Este antígeno se encuentra en los tumores ováricos no mucinosos; se ha obtenido un anticuerpo monoclonal para su identificación el que ha permitido la discriminación entre tumoraciones pélvicas benignas y malignas. (5) Normalmente se encuentran valores en la sangre de 35 U/mL. En pacientes con cáncer ovárico epitelial se obtuvieron valores superiores a esta cifra. Es posible aumentar su sensibilidad si se emplea una cifra de corte de 65 U/mL. También se reportan elevaciones pequeñas en otros tumores (endometrio, endocervix, trompas, estómago, hígado, pulmón y colon).

El Ca 125 es el marcador sérico más comúnmente usado para monitorear la respuesta terapéutica y para detectar recurrencias en pacientes con cáncer ovárico epitelial. El Ca 125 no está elevado en todas las pacientes con cáncer ovárico epitelial, situación que ha propiciado la búsqueda de otros marcadores. El HE4 es un marcador relativamente nuevo, es el producto del gen WFDC' HE4 que está sobreexpresado en pacientes con cáncer ovárico, su sensibilidad ha sido comparada con el Ca 125. Se ha encontrado que el Ca 125 y el HE4 pueden ser complementarios; el uso de ambos marcadores aumenta la correlación clínica. El HE4 ha sido clarificado por la FDA con un rango de referencia de 150 pM. (6)

Gonadotropina Coriónica

La gonadotropina coriónica (GC) es una glicoproteína constituida por dos unidades alfa y beta. La primera es idéntica a la de las gonadotropinas hipofisarias (HL y HEF), mientras que la segunda le profiere propiedades biológicas e inmunológicas que le dan especificidad. En el individuo normal la hipófisis anterior es la única fuente de producción de gonadotropinas (HL y HEF). Una fuente adicional es la placenta que durante el embarazo produce

cantidades importantes de GC, la cual es sintetizada por las células normales de sinciotrofoblasto placentario y por varios tumores malignos con un componente trofoblástico (coriocarcinomas y tumores testiculares y seminomatosos). Los tumores embrionarios y teratomas representan 60% de los tumores testiculares y dos terceras partes de ellos producen beta coriónica y alfafetoproteína. GC circula en el suero de una mujer normal que tiene un embarazo no complicado. También se ha utilizado como marcador en el diagnóstico, manejo y seguimiento del embarazo molar. La persistencia de niveles elevados de beta coriónica en pacientes con mola hidatiforme recientemente evacuada, es indicativo de enfermedad trofoblástica persistente (coriocarcinomas). Pacientes con tumores trofoblásticos presentan niveles superiores a 40 mU/mL.

Calcitonina

Es un péptido producido por las células parafoliculares de la tiroides. Su liberación es regulada por el calcio extracelular y por el estímulo de varios agentes como la pentagastina, los agonistas beta-adrenérgicos y varios péptidos gastrointestinales. Ejerce una función inhibitoria sobre la reabsorción ósea, actuando sobre receptores específicos del osteoblasto. Los niveles basales en población abierta se han encontrado en < de 40 pg/mL, se elevan en forma importante en el carcinoma medular de la tiroides y representa un parámetro muy útil en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos. Otros tumores malignos también llegan a producirlo (pulmón, glándula mamaria, hígado y páncreas); y se han documentado elevaciones en la insuficiencia renal y el feocromocitoma.

Fosfatasa ácida prostática (FAP)



Es una enzima que se localiza en las células del epitelio prostático, también se le ha encontrado en eritrocitos, hígado, bazo y riñón. Normalmente se encuentra en la sangre en baja concentración; F. ácida total 2.2 a 10 U/L, fracción prostática 0 a 3.5 U/L pero en la transformación maligna de la próstata aumenta su producción. Desde que Sutman y Sutman encontraron niveles sanguíneos elevados en el carcinoma metastático de la próstata se le empezó a utilizar en clínica como un marcador tumoral, pero estudios subsecuentes demostraron que no es lo suficientemente sensible para operar en las etapas iniciales del cáncer prostático.

Deshidrogenasa láctica (DHL)

La DHL ha sido medida en pacientes con cáncer testicular y se ha encontrado elevada en 50 a 80% de pacientes, algunos sin presentar elevación en otros marcadores (AFP y GC). Aunque esta enzima no es específica del testículo, se le ha utilizado como marcador tumoral con gran éxito debido a su fácil medición y a su economía. Se ha encontrado útil en pacientes con seminoma, principalmente como una guía de la respuesta al tratamiento y como un dato pronóstico valioso.

Antígeno prostático específico (APE)

Es una glicoproteína producida en el citoplasma de las células prostáticas; se pensaba que sólo allí se producía; investigaciones recientes se han encontrado APE de origen no prostático, principalmente de origen mamario (hiperplasia y cáncer). Su utilización diagnóstica ha significado un avance importante en la detección precoz del carcinoma prostático. El 70% del APE se encuentra en la circulación unido a la Alfa I antichemotripsina y el restante (20 a 30%) está en forma libre. En el individuo normal se encuentran valores de APE total de < 4.0 ng/mL; niveles superiores y menores de 10 ng suelen encontrarse en hipertrofia prostática benigna, así como en el carcinoma en estadios A y B. Precisamente para hacer el diagnóstico diferencial entre dichas entidades cuando se obtiene un valor de APE total en zona gris (de 4 a 10 ng), es necesario medir la fracción libre, si ésta se encuentra en niveles > 20% respaldará la presencia de hiperplasia, en tanto que valores inferiores cercanos a 10% o menores se encuentran en el



carcinoma. Considerando una cifra de corte para el APE total de 10.0 ng, aumenta de manera importante la posibilidad de distinguir entre cáncer e hiperplasia benigna. Es conveniente correlacionar el valor de APE total con el examen rectal y la ultrasonografía. Después de una exploración digital rectal el valor de APE puede estar moderadamente elevado, después de tomar una biopsia o durante la fase aguda de una prostatitis también.

La mayor utilidad del APE radica en el seguimiento y monitoreo de la respuesta al tratamiento; después de una prostatectomía radical, los niveles caen a zonas indetectables (<0.2 ng).

La persistencia de niveles elevados indica la presencia de tejido canceroso residual. El APE es muy sensible para la detección de la enfermedad recurrente después de una terapia primaria, la magnitud de su elevación constituye un elemento pronóstico, niveles muy elevados pretratamiento indican una mala respuesta al tratamiento, no así, los niveles bajos.

Ferritina (Fe)

Es una proteína que se encuentra predominantemente en el citoplasma de las células retículoendoteliales del hígado involucrada en el almacenamiento de hierro. Esta proteína ha demostrado sensibilidad y especificidad como marcador tumoral en el carcinoma hepatocelular. En personas normales se encuentran valores séricos de 27 ng/mL en mujeres y 59 ng/mL en varones. Se han observado elevaciones importantes en cirrosis hepática y hepatitis, en estos casos se deberá hacer una correlación con las cifras de transaminasas y de hierro sérico para una correcta evaluación. En el hepatocarcinoma y en el carcinoma metastático



Laboratorios de Análisis Clínicos

se han comunicado cifras entre 298 a 589 ng/mL.

La Fe también ha sido utilizada como marcador tumoral en la leucemia mieloblástica aguda antes de tratamiento y en la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica. La medida de la ferritina en el suero refleja el total de las reservas de hierro del organismo; refleja también la deficiencia o sobreproducción de hierro. Se emplea también para monitorizar los niveles de hierro en pacientes en hemodiálisis.

El ácido 5 hidroxindoleacético (5-HIAA)

Es un metabolito del triptófano, y normalmente se elimina en la orina en concentraciones de 5 a 10 mg/24 h. En tumores carcinoides su excreción aumenta en forma importante a más de 40 ng/ 24 h. La ingestión de plátanos, tomates, aguacates y nueces determina un aumento en la excreción.



References:

- 1) Durazo F. "Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica", El manual moderno, 3er. Ed 2008, 901-922.
- 2) Sato Y., Nakata K, Kato Y., et al "Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of AFP". N. engl J Med 1993, 328; 1802-6.
- 3) Wang Y., Satomura S, Wise Metal "AFPL3 as biomarker for early recognition of rapidly growing hepatocellular carcinoma (abstract) Hepatology 2005; 42; 390 A.
- 4) Kasahara A, Hayashi N, Fusamoto H. et al "Clinical evaluation of plasma des-gamma carboxyprothrombin as marker protein of hepatocellular carcinoma in patients with tumors of various sizes". Dig Bis Sci 1993; 38; 2170-6.
- 5) Duffy MJ. Bonfrer, Kulpa J. Et al, Ca 125 in Ovarian Cancer European Group on Tumor markers guidelines for clinical use". Int. J. Gen CA, 2005; 15; 679-691.
- 6) Welsch JB, Zarrinkar LM et al "Analysis of gene expression profiles in normal and neoplastic ovarian tissue samples identifies candidate molecular markers in ovarian cancer". Proc National Acad. Sci USA 2001, 98; 1176-1181.

www.QuestDiagnostics.com

Para más información al respecto comunicarse con:

Dr. Francisco Durazo Quiróz
Director Académico
Tel. (01 55) 4160•1304

Dr. Francisco Capelíni Rodríguez
Director Médico
Tel. (01 55) 4160•1304
Email: Francisco.X.Capelini@QuestDiagnostics.com

Centro de Atención a Pacientes, Cd. de México
(55) 4160•7777
Centro de Atención a Pacientes, Cd. Juárez
(656) 688•0630
Interior de la República
01•800•527•7534

Por favor consulte a su médico. Permiso de Publicidad No.113300201B1209, I.P.N. Céd Prof. 1751097