

Alfredo Toledo Leyva, Dulce Rosario Alberto Aguilar y Nayely Paulina Alvear Hernández

# Biomarcadores en cáncer de ovario

Los biomarcadores son moléculas que indican la presencia de una enfermedad, sustentan un pronóstico o dan seguimiento a la misma por cambios en su concentración o funcionamiento. Aún se carece de un biomarcador idóneo para el diagnóstico temprano de cáncer de ovario; sin embargo, la evaluación de genes como *BRCA1* y *BRCA2*, o de proteínas como CA-125 y HE-4, ha generado resultados clínicos favorables.

## Importancia y función de los biomarcadores

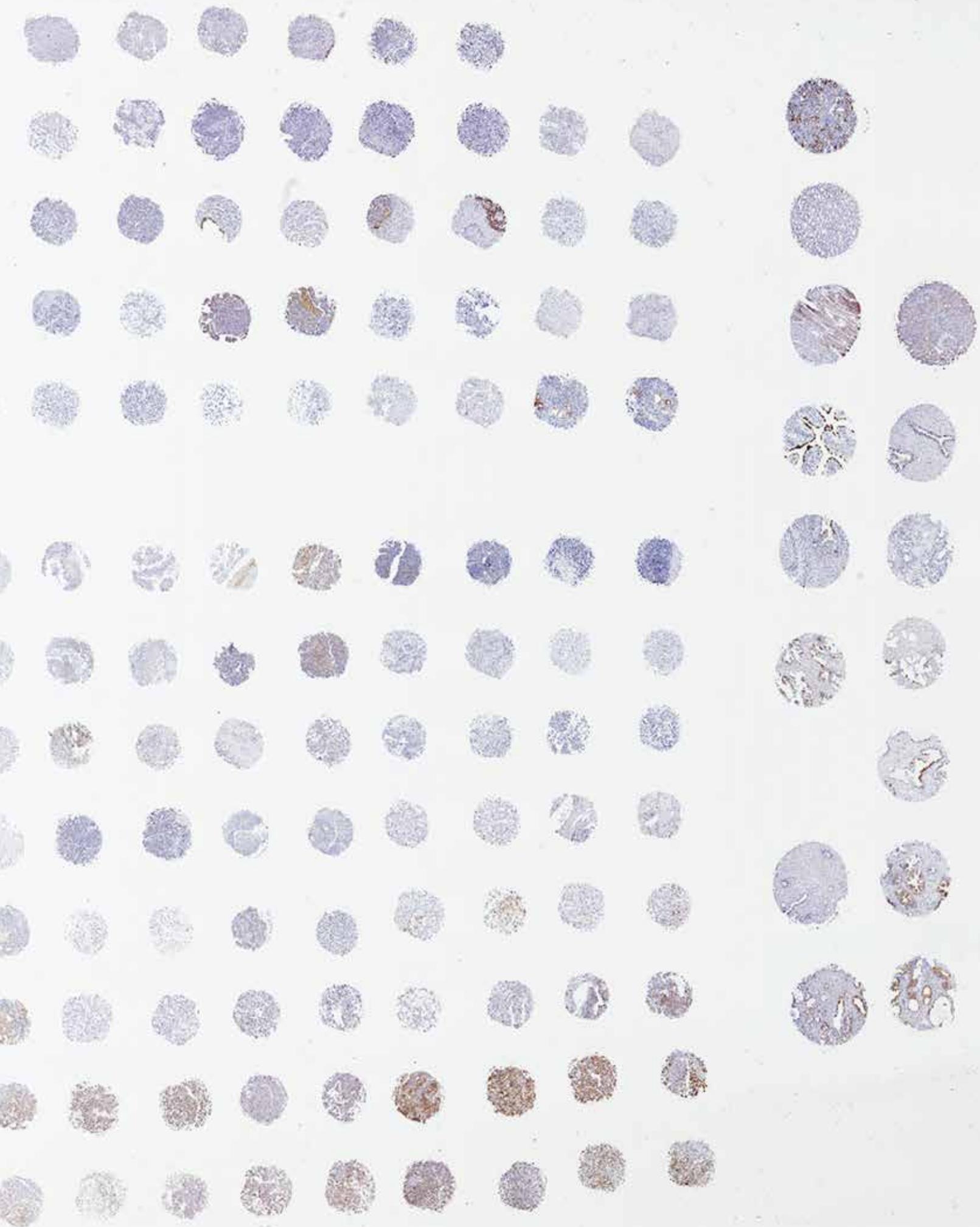
El término *biomarcador* lo estableció formalmente en 1987 el Consejo Nacional de Investigación de Estados Unidos (National Research Council, NRC). El uso de biomarcadores en diferentes padecimientos ha aumentado en la última década y el especial interés en ellos se debe a que resultan útiles para evaluar enfermedades progresivas, ya que son moléculas que sufren cambios en su concentración y que indican un determinado momento en el proceso de dichas enfermedades.

Durante el desarrollo del cáncer, las células cancerosas, así como las células circundantes o aquéllas con transformación de tipo benigna (no cancerosa), pueden producir biomarcadores. Por lo general, un biomarcador debe reunir al menos dos características muy importantes: 1) que sea identificado en pruebas rutinarias en muestras de tejidos o líquidos del cuerpo, como la sangre y la orina; y 2) que sea específico para el problema de salud en cuestión. En el caso del cáncer, los biomarcadores son en su mayoría sustancias de tipo proteico, por lo que la mayor parte de las investigaciones se lleva a cabo sobre las proteínas producidas por los tumores. No obstante, los ácidos nucleicos, como el ADN y el ARN en sus diferentes presentaciones, comienzan a utilizarse también como biomarcadores genéticos.

Al paso de los años, las evidencias clínicas han demostrado que entre más pronto se diagnostique y se trate un tumor, mayores serán las posibilidades de erradicarlo. Una de las mejores opciones para reducir la mortalidad por cáncer es identificar y tratar a los tumores cuando están localizados y presentan menos diversidad genética, y por lo tanto son más “curables”. Dos ejemplos de lo anterior lo constituyen el **tamizaje**

### Tamizaje

Conjunto de pruebas de laboratorio cuyo objetivo es detectar una patología crónica en un individuo o una población.





que se hace del virus del papiloma humano para detectar el cáncer cervicouterino y las pruebas rutinarias por imagenología (mastografía y ultrasonido) para detectar el cáncer de mama; en ambos casos se ha logrado reducir en forma significativa la mortalidad. Sin embargo, en estos ámbitos estaríamos hablando de marcadores de riesgo, mas no para seguir el progreso de una enfermedad.

En la reunión anual de la Asociación Americana para la Investigación en Cáncer (AACR, por sus siglas en inglés), acaecida en Washington, D. C., en abril de 2017, el tema central fue la necesidad de detectar y tratar los tumores en etapas tempranas. De acuerdo con esta organización, para lograr alcanzar tal objetivo es necesario contar con biomarcadores más confiables que puedan indicar, en forma precisa, si hay una **neoplasia maligna**; así, a partir de esto se podrán construir herramientas de seguimiento eficaces. Asimismo, los programas de estudio basados en estos biomarcadores deberán ser accesibles a los grupos de población más afectados; también deberá evaluarse en forma muy rigurosa el impacto de tales programas a largo plazo sobre la tasa de mortalidad y, en su caso, éstos tendrán que ser optimizados. Contar con dichas herramientas evitaría que los pacientes se sometan a rondas innecesarias de tratamientos, que son en ocasiones muy tóxicos; además, ayudaría a reducir sustancialmente el costo del tratamiento para cáncer muy avanzado, el cual por lo general es muy elevado.

#### *Empleo de biomarcadores tumorales*

En los casos de cáncer, los biomarcadores se usan para su detección, diagnóstico y control. Los marcadores tumorales, en concentración elevada, podrían sugerir la presencia de cáncer; no obstante, este hecho por sí mismo es insuficiente para diagnosticar una transformación maligna. Por ello, las mediciones de los biomarcadores se utilizan como complemento de otras pruebas; por ejemplo, **histologías, ultrasonidos especializados** y **sintomatología**. Combinados, pueden mejorar el diagnóstico, pronóstico o tratamiento de la enfermedad.

La cuantificación de las concentraciones de los biomarcadores permite a los médicos planificar el

tratamiento adecuado; incluso el seguimiento del biomarcador permite predecir el curso de la enfermedad y generar un pronóstico para el paciente. Una baja en los niveles de cierto biomarcador o el regreso a la concentración normal del mismo puede indicar que el cáncer está reaccionando al tratamiento; mientras que si no hay cambio o hay un aumento, puede significar que el cáncer no está reaccionando. Asimismo, los biomarcadores tumorales también pueden medirse después de finalizar el tratamiento, para revisar la recurrencia (el regreso del cáncer).

Cuando un biomarcador de tumores se usa para determinar si el tratamiento está funcionando o si hay recurrencia, se obtendrán varias muestras a lo largo de varias semanas, meses o años, dependiendo de la condición de que se trate. En general, estas mediciones “en serie” –que indican que la concentración de un marcador va en aumento, sigue igual o está disminuyendo– son más importantes que tener una sola medición.

Sin embargo, el empleo de biomarcadores tumorales presenta ciertas limitaciones. Por ejemplo, algunos biomarcadores pueden aumentar su concentración cuando hay tumores benignos; asimismo, se debe considerar que no siempre existe una asociación entre un tipo particular de cáncer y una concentración elevada de cierto biomarcador, y tampoco existe un marcador de tumores “universal” que pueda detectar cualquier tipo de cáncer.

A pesar de estas circunstancias, actualmente diversos biomarcadores tumorales se caracterizan y aplican en la clínica médica. Algunos están asociados con un solo tipo de cáncer, mientras que otros se asocian con más de dos tipos. En términos generales, la concentración de un biomarcador indicará la progresión de la enfermedad, con lo cual se podrá realizar el monitoreo de la efectividad del tratamiento.

En el caso del cáncer de ovario epitelial, el reto para los investigadores es identificar nuevos biomarcadores que sirvan para hacer un diagnóstico oportuno, así como para lograr el mejor tratamiento posible en el menor tiempo posible. Esto tendría un impacto favorable en aspectos de salud y socioeconómicos de la población afectada.

#### **Neoplasia maligna**

Enfermedad en la que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos.

#### **Histología**

Estudio de los tejidos y las células bajo un microscopio.

#### **Ultrasonido especializado**

Técnica empleada para producir imágenes de un área específica del cuerpo.

#### **Sintomatología**

Conjunto de síntomas que presenta una persona en un momento dado y asociados a alguna patología o un trastorno específico.

## Tipos de biomarcadores

Los biomarcadores tienen diferentes clasificaciones. Una es según su naturaleza (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos); otra, por el tipo de tejido a partir del cual se miden (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, tumor); no obstante la clasificación más importante es por su función (diagnóstico, progresión, pronóstico, recurrencia).

Los marcadores de diagnóstico se utilizan para la **estratificación del riesgo** y la detección temprana; esto se debe a que la molécula utilizada se expresa en forma alterada o aberrante, como consecuencia del cáncer. Los marcadores de pronóstico indican cómo es la progresión de la enfermedad; en algunas ocasiones la misma molécula que se utilizó para el diagnóstico puede emplearse para monitorear la progresión. Por su parte, los marcadores predictivos pronostican la respuesta al tratamiento. Finalmente, los marcadores de recurrencia se utilizan para vigilar si la enfermedad regresa.

Como se mencionó antes, la mayor parte de los biomarcadores tumorales que se utilizan actualmente son proteínas o ácidos nucleicos; sin embargo, para cáncer de ovario también se ha considerado utilizar glicoproteínas, es decir, proteínas unidas a carbohidratos. Asimismo, en estudios recientes se han identificado ciertos genes candidatos que presentan mutaciones o alteraciones, las cuales podrían tener efecto en la expresión de dichos genes en el inicio y durante el desarrollo de varios cánceres humanos. La mayoría de las alteraciones genéticas ocurre con una frecuencia relativamente baja, mientras que otras pocas están presentes en una alta porción de tumores. Estas alteraciones genéticas podrían ser utilizadas también como marcadores tumorales.

## Adquisición de la muestra y documentación

¿Cómo se realiza la identificación de los biomarcadores en el cuerpo humano? Para el manejo de enfermedades tan complejas como el cáncer, resulta necesario obtener información importante para guiar las decisiones clínicas, a partir de una muestra de sangre. Para lograr esto, el procedimiento de adquisición debe estar perfectamente estandarizado, ya



### Estratificación del riesgo

Se refiere a evaluar la probabilidad de desarrollar una determinada enfermedad.

que resulta muy fácil introducir factores de confusión al momento de coleccionar las muestras. Desafortunadamente, éste no ha sido el caso en muchos estudios clínicos, en los cuales o no existían procedimientos estandarizados, o bien los procedimientos aplicados fueron muy variados entre sí. Lo anterior trae como consecuencia alteraciones en la integridad de las muestras, y esto a su vez puede afectar la estabilidad de las proteínas, así como su concentración.

Asimismo, las características demográficas y de salud del paciente (género, edad, estadio tumoral, esquema de tratamiento, estilo de vida, hábitos de consumo de alcohol o tabaco, etcétera) resultan indispensables cuando se quiere diseñar un estudio con varios casos y controles; sin embargo, esta información no siempre se encuentra disponible. Por lo tanto, la adquisición de las muestras, así como la información o documentación clínica disponible, tienen una función fundamental en la **proteómica clínica**.

Después de identificar el biomarcador y el tejido a partir del cual será probado, la siguiente consideración más importante es cómo se coleccionará y preservará la muestra en el entorno clínico. Existen cuatro principios clave a manera de guía:

### Proteómica clínica

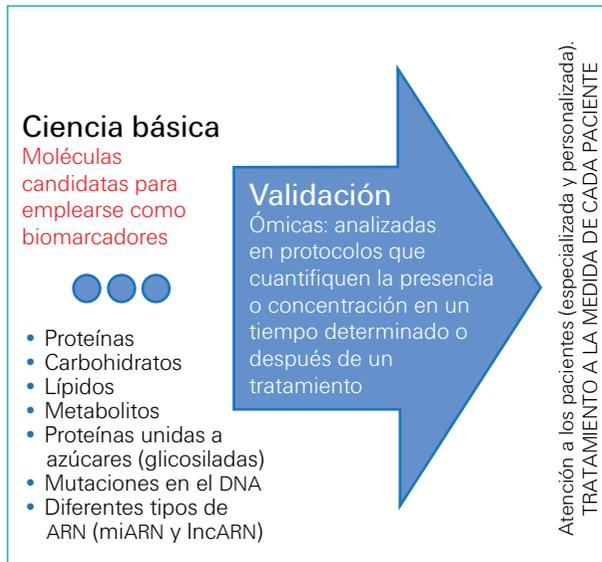
El estudio masivo de proteínas presentes en una muestra biológica, con fines de aplicación médica.



- De ser posible, la recolección de la muestra será por procedimientos no invasivos o mínimamente invasivos (por ejemplo, sangre, plasma o folículos capilares), en lugar de técnicas más invasivas (como biopsias de tejido).
- La cantidad del tejido o líquido requerido será mínima; sólo lo suficiente para el análisis y la posible repetición de la prueba.
- El método de colección y preservación de la muestra deberá ser técnica y logísticamente factible en un entorno clínico.
- El método de colección deberá preservar la calidad de la muestra.

Existen algunas limitaciones para el uso de los biomarcadores. Algunas veces, situaciones benignas en el cuerpo pueden provocar un aumento en las concentraciones de algunos biomarcadores. Además, no todas las personas que tienen un tipo particular de cáncer tendrán una concentración elevada de un marcador de tumores asociado con ese cáncer. Y, aún más, no se han identificado biomarcadores específicos para cada tipo de cáncer.

**Cuadro 1.** Las ómicas como alternativas metodológicas para la identificación de nuevas moléculas con alto potencial para ser utilizadas en la atención de pacientes con necesidades de vigilancia o tratamiento individualizado (figura original elaborada por el grupo de trabajo del laboratorio de la doctora Patricia Talamás Rohana).



*¿Cuáles son los procedimientos y las metodologías de identificación de los biomarcadores?*

Resulta por demás interesante que el campo de estudio de los biomarcadores ha sido más el resultado del avance tecnológico en sí, que la búsqueda específica de una solución a algún problema clínico en particular. Las metodologías que recientemente han desarrollado un avance significativo en este ámbito se relacionan con las denominadas ómicas, sufijo que se refiere al análisis de un gran número de datos valiéndose de la bioinformática y de técnicas automatizadas de alto rendimiento. Entre las ómicas podemos mencionar a la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica (véase el Cuadro 1). Asimismo, están la glicómica (azúcares), interactómica (interacciones moleculares), ionómica (iones), lipidómica (lípidos), metalómica (metales y metaloides) y peptidómica (péptidos).

■ **El poder de una firma de biomarcadores**

■ En la actualidad existe amplia evidencia que estima la necesidad de contar con más de un biomarcador; es decir, se requieren varios biomarcadores –lo que se conoce como una “firma de biomarcadores”– para obtener información valiosa contenida en muestras de sangre o plasma. Esto se debe a que la combinación de varios biomarcadores proporciona mucha más información que un biomarcador único, ya que éste último no poseerá un poder discriminatorio suficiente para afectar las decisiones clínicas.

En este sentido, los biomarcadores genéticos o el perfil transcripcional (qué genes se están transcribiendo para dar lugar a la síntesis de nuevas proteínas) han resultado muy útiles por la facilidad técnica para analizarlos. Estos perfiles genéticos permitirían detectar los cánceres en etapas muy tempranas, lo que a su vez conduciría a estrategias de tratamiento y manejo de los pacientes con mayores tasas de éxito.

Asimismo, la combinación de marcadores genómicos y proteómicos también ha llamado mucho la atención, ya que su utilidad clínica radica en la posibilidad de distinguir algunos tipos de cáncer, como el de próstata, y diferenciarlo de condiciones benignas de la próstata. Esto, en la práctica, significaría evi-

tar tratamientos innecesarios a individuos que tienen elevado el antígeno prostático pero cuyo aumento no se debe a cáncer, sino a alguna condición benigna.

En el caso de los biomarcadores proteicos, la creación de una firma de biomarcadores ha resultado mucho más complicada, en gran parte por la complejidad técnica para descifrar los proteomas de células y tejidos, así como por la falta de criterios rigurosos de validación. Sin embargo, para el cáncer de ovario existen dos pruebas (con firmas de biomarcadores) que logran una mayor especificidad y una detección más temprana, así como el direccionamiento inmediato de la paciente a un cirujano oncólogo, lo que en general da un mejor resultado.

### Biomarcadores en cáncer de ovario

En particular, los biomarcadores que actualmente se usan para el cáncer de ovario son los siguientes (véase la Figura 1):

#### CA-125 en sangre

Ayuda en el diagnóstico, en la evaluación de la reacción al tratamiento y en la revisión de la reaparición

o recurrencia de la enfermedad. Esta glicoproteína actualmente se utiliza como un marcador diagnóstico junto con estudios de imagenología, debido a que por sí sola carece de especificidad, pues su elevación se puede deber a una condición benigna; además, presenta una sensibilidad baja debido a que es difícil detectarla en etapas tempranas, por lo que su uso más eficaz es como un marcador de progresión de la enfermedad.

El biomarcador CA-125 es una glicoproteína tipo mucina que de manera fisiológica puede encontrarse en estructuras derivadas del epitelio celómico, como el peritoneo o la pleura, y en el epitelio de las trompas de Falopio; sin embargo, esta molécula no se encuentra en la superficie del ovario. Los niveles de CA-125 por arriba de 35 U/ml (unidades por mililitro) se consideran anormales y se asocian con 90% de los carcinomas ováricos. Sin embargo, es necesario analizar la causa, ya que dicha elevación se presenta también en otros tipos de cáncer, como el de trompas de Falopio, páncreas, colon, pulmón, hígado y algunas enfermedades no relacionadas con cáncer.

Debido a que la elevación en las concentraciones de esta molécula no es exclusiva del cáncer de

**Mucina**  
Molécula compuesta por una proteína altamente glicosilada, producida por las células de los tejidos epiteliales.

**Epitelio celómico**  
Epitelio embrionario del humano.

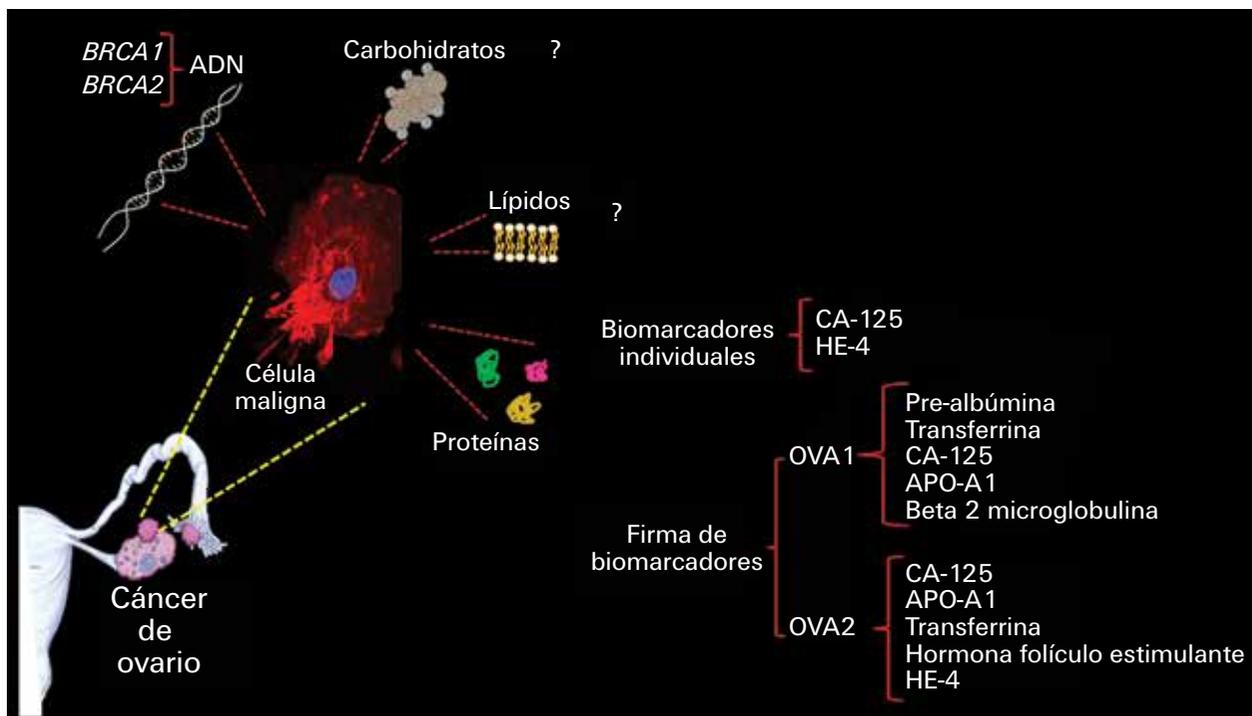


Figura 1. Biomarcadores empleados en la detección del cáncer de ovario (figura elaborada por el grupo de trabajo del laboratorio de la doctora Patricia Talamás Rohana).



**Mutación germinal**

Cambio genético en las células reproductivas (óvulo o espermatozoide) que se incorpora en el ADN de cada célula del cuerpo de los descendientes.

ovario, su análisis constituye un complemento para el diagnóstico de la enfermedad. El marcador CA-125 está ampliamente difundido como un método de monitoreo de la respuesta a los tratamientos; aproximadamente en 95% de las pacientes que responden positivamente hay una disminución en los niveles de CA-125. En cambio, un aumento en los niveles puede deberse a la resistencia al tratamiento o a una recurrencia de la enfermedad.

**HE-4 en sangre**

Se usa para planificar el tratamiento, evaluar el avance de la enfermedad y vigilar la recurrencia. En junio de 2008, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de la proteína 4 humana del **epidídimo**, denominada HE-4, para realizar el monitoreo de la recurrencia o progresión del cáncer de ovario.

El marcador HE-4 tiene una baja expresión en el tejido respiratorio y en los ovarios; no se encuentra en casos de endometriosis ni de quistes benignos; sin embargo, esta proteína se eleva en pacientes con cáncer de ovario epitelial, y muestra variaciones entre sus subtipos histológicos. Un estudio ha demostrado que esta proteína está elevada en 100% de los casos de cáncer de ovario epitelial del subtipo endometrioide, en 93% de los casos de subtipo seroso y sólo en 50% del subtipo de células claras; mientras que en el subtipo mucinoso no se detecta. Por ello, se ha sugerido el uso de HE-4 como biomarcador en suero, para medir la progresión de la enfermedad y la recurrencia del cáncer de ovario.

El marcador HE-4 muestra una sensibilidad entre 62.4 y 82.7% para diagnosticar el estadio inicial de la enfermedad, y entre 74.6 y 92.5% en el caso del estadio tardío. Además, el uso de HE-4 en combinación con CA-125, sobre todo cuando los niveles de este último son bajos, ha demostrado ser eficiente para mejorar la sensibilidad de detección de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

**Mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 en sangre**

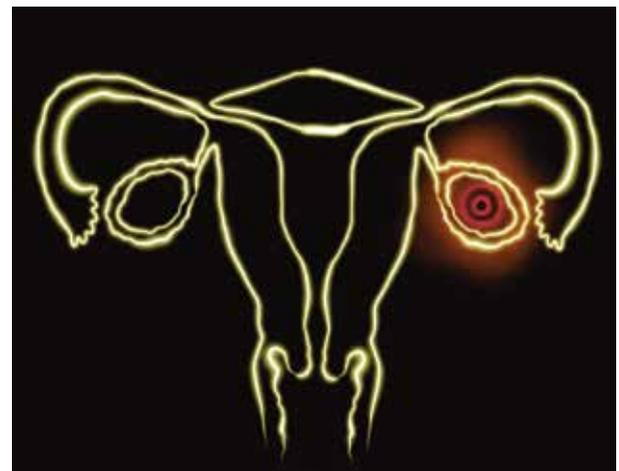
El síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario es una condición que aumenta la probabilidad de

desarrollar dichas enfermedades, debido a la presencia de **mutaciones germinales** en los genes BRCA1 o BRCA2. Las mujeres portadoras de mutaciones en estos genes tienen un aumento significativo del riesgo para presentar cáncer de mama y de ovario, en comparación con la población en general. Las portadoras de una mutación en BRCA1 tienen entre 50 y 85% de riesgo de desarrollar cáncer de mama en el transcurso de su vida, y de 20 a 40% para cáncer de ovario; mientras que las mujeres con mutación en BRCA2 parecen tener un riesgo similar para cáncer de mama y sólo de 10 a 20% de riesgo para el cáncer de ovario. Para el caso de los portadores con mutación en el gen BRCA1 el riesgo acumulado promedio a los 70 años de edad para desarrollar cáncer de mama es de 57%, mientras que para cáncer de ovario hay 40% de riesgo.

El análisis de estos genes y mutaciones como biomarcadores es útil para determinar si el tratamiento dirigido contra el cáncer de ovario es apropiado. Asimismo, la paciente y un equipo médico multidisciplinario pueden discutir y decidir sobre la realización de salpingooforectomía profiláctica (extirpación de los ovarios y las trompas de Falopio como medida de prevención), la cual ha demostrado reducir hasta en 90% el riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario.

**Ova 1® y Ova2 (en fase experimental) en sangre**

Estas pruebas sirven para determinar si una **masa pélvica** es o no maligna, antes de llevar a cabo una cirugía. En 2009 la FDA aprobó la OVA1, una prueba



**Epidídimo**

Órgano situado en el borde superior del testículo.

**Masa pélvica**

Masa de tejidos que se encuentra en el espacio que contiene al útero y a los ovarios.

**Tabla 1.** Comparación de sensibilidad por etapa clínica (tomada de: <www.vermillion.com>).

Prueba	Etapa 1	Etapa 2	Etapa tardía	Etapas tardías premenopáusicas	Etapas tardías posmenopáusicas
CA-125	64%	71%	66%	46%	75%
OVA1	89%	100%	91%	91%	92%

sanguínea cualitativa que se desarrolló para ofrecer mejores resultados que la determinación de CA-125 por sí sola, ya que combina los resultados de cinco marcadores (se evalúan los niveles de expresión de la prealbúmina, transferrina, CA-125, APO-A1 y Beta 2 microglobulina) mediante un **algoritmo** único patentado, el cual genera un puntaje numérico que indica la probabilidad de que una masa pélvica anexa al ovario sea benigna o maligna.

Esta prueba presenta mejor sensibilidad en las mujeres posmenopáusicas. El estudio está indicado en pacientes que reúnen los siguientes criterios: son mayores de 18 años, presentan una masa pélvica para la cual se planea una cirugía y no han sido referidas a un oncólogo. La evaluación clínica e imagenológica, paralelamente con OVA1, permite lograr un diagnóstico más certero y, de esta forma, ofrecer la mejor opción terapéutica en cada caso y disminuir el subtratamiento en el cáncer de ovario epitelial.

La prueba OVA1 es altamente sensible (véase la Tabla 1); aún así, la compañía farmacéutica que la patentó ha estado trabajando en una segunda ver-

sión (prueba de segunda generación), denominada OVA2. En unos estudios se ha demostrado que esta nueva prueba diagnóstica presenta mayor especificidad que su predecesora. En OVA2 se sustituyeron dos de los cinco marcadores utilizados previamente; en esta prueba se mide la CA-125, APO-A1, transferrina, hormona folículo estimulante y HE-4.

#### Alfredo Toledo Leyva

OMA Centro de Investigación de Cáncer en Sonora (CICS).  
toledo\_leyva@hotmail.com

#### Dulce Rosario Alberto Aguilar

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular,  
Cinvestav IPN Zacatenco.  
dulce.alberto@gmail.com

#### Nayely Paulina Alvear Hernández

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular,  
Cinvestav IPN Zacatenco.  
pao-lina54@hotmail.com

#### Algoritmo

Conjunto ordenado de operaciones sistemáticas que permite hacer un cálculo y hallar la solución de un tipo de problema.

#### Lecturas recomendadas

Gómez de Rueda, F., M. Gordon y G. Tena (2017), "Comparación del comportamiento sérico de HE-4 y CA-125 como marcadores tumorales de cáncer epitelial ovárico. Análisis de doce casos clínicos", *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos*, 27:23-29.

González, L., F. Vargas, J. Muñoz, J. Ramírez y W. Saldaña (2016), "Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica", *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 67(1):36.

González, V., D. Larraín de la C. y M. Figueroa (2004), "¿Se justifica la ooforectomía, como medida profiláctica en la disminución del riesgo de cáncer de ovario

y de mama, en las pacientes portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*?", *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 69(2):100-106.

Lázaro, M., M. de las Casas, M. Casla y M. Arroyo (2004), "Marcadores tumorales y cáncer de ovario", *Revisión en Cáncer*, 18(1):23-29.

Ruiz, J. (2014), "Utilización de HE-4 en la programación quirúrgica de pacientes con masa anexial: estudio de minimización de costes", *Red Española de Costes Hospitalarios*, 15(4):587-604.

Teresa, G. de, V. Casado y A. Jimeno (2002), "Utilización de marcadores tumorales en atención primaria", *Medifan*, 12(1).