

Batxillerat



Els marcadors tumorals

Específics de; càncer de mama, d'ovari i de pàncrees.



Índex

	Nº de pàgina
Pròleg	5
0. Introducció	6
○ Objectius	7
○ Hipòtesis	7-8
1.	Què
són els marcadors tumorals?	9-10
1.2. Antecedents	10-12
1.3. Marcadors de risc	12
2. Classificació	12-16
3. Usos principals	16-18
4. Com s'utilitzen	18
5. Factors que varien la concentració plasmàtica dels marcadors tumorals	18-19
6. Desavantatges dels marcadors tumorals	19-20
6.1. Falsos negatius	20
6.2. Falsos positius	20-22
7. Prospectiva	23
8. Marcadors tumorals específics	23-24
8.1. Marcadors tumorals específics del càncer de mama	
• Ca 15.3	25-28

• CEA – antigen carcinoma embrionari o carcinembriogènic	28-31
• MCA – antigen associat a les mucines	31-33
• Receptors d'estrògens i progesterona	33-34
8.2. Marcadors tumorals específics del càncer de pàncrees	
• CA 19.9	35-38
• CEA	38
• CA 72.4 o TAG 72	38-40
8.3. Marcadors tumorals específics del càncer d'ovari	
• AFP - alfa-fetoproteïna	40-42
• B-HCG – Subunitat beta de la hormona Gonadotrofina coriònica	42-45
• CA-125	45-47
• CA-19.9	47-49
• SCC- Antigen associat als carcinomes escamosos	49-50
○ Taula resum dels marcadors	51-52
9. L'electroforesi	
9.1. Què és?	53
9.2. Història	53-54
9.3. L'electroforesi relacionada amb les immunoglobulines	54-55
10. Part pràctica	

○ Què és el CanGir?	56
○ La incidència del càncer a les comarques de Girona	56-58
○ La incidència del càncer en el Pla de l'Estany	58-60
○ Càncer de mama	60-64
○ CAS 1	67-70
○ CAS 2	70-73
○ CAS 3	73-76
○ CAS 4	77-79
○ CAS 5	79-81
○ CAS 6	81-83
○ Taula resum dels casos	84-85
○ Estudi dels marcadors CA 15.3 i CEA	86-89
○ Entrevista al Doctor Izquierdo	90-93
11. Conclusió	94-96
12. Agraïments	97
13. Bibliografia	98-99
14. Annexos	100
○ CAS 1	
○ CAS 2	
○ CAS 3	
○ CAS 4	
○ CAS 5	
○ CAS 6	

Pròleg

Quan es van interessar per estudiar els marcadors tumorals vaig pensar que no hi hauria prou contingut com per realitzar el treball de recerca. Al final he vist que estava ben equivocada.

Actualment el càncer és un dels principals problemes de salut i una de les principals causes de mort dels països desenvolupats. En els últims anys s'estan fent cada vegada més estudis i investigacions pel control i prevenció d'aquesta malaltia.

Inicialment es van centrar en buscar informació per Internet i en llibres, encara que no els hi va resultar gens fàcil ja que la majoria dels llibres eren d'autoajuda o parlaven sobre el càncer en general. Elles necessitaven llibres de caire mèdic tot i la dificultat que els hi suposava entendre aquest tipus de llibres tan tècnics.

Penso que el fet de poder contactar amb persones afectades per la malaltia va ser una experiència molt enriquidora. Les seves vivències van fer que s'adonessin del que significa patir un càncer i tot el seu tractament posterior. Van poder veure les analítiques dels marcadors tumorals de diferents tipus de càncers i la seva evolució amb els tractaments rebuts. Val a dir, que no tots els malalts tenien les analítiques, que era el que elles necessitaven per fer l'estudi, ja que moltes vegades els metges no els hi faciliten la informació perquè el pacient no s'obsessiona. I és per aquest motiu que van quedar intrigades i van aconseguir parlar amb un oncòleg sobre l'eficàcia dels tractaments, com interpretar els marcadors, el seguiment, etc...

Ara que el treball ja està acabat, me n'he adonat que el tema dels marcadors tumorals és molt ampli i que amb les seves ganes, esforç i dedicació penso que han realitzat un molt bon treball de recerca, que els hi ha permès introduir-se en temes totalment desconeguts per elles.

(mare)

2 d'octubre del 2011

0. Introducció

El desembre de l'any passat, al donar-nos els temes del treball de recerca ja teníem pensat que n'escolliríem un relacionat amb la biologia. La sorpresa per nosaltres va ser veure el dels marcadors tumorals a la llista, el qual vam trobar interessant després d'una recerca informativa per Internet. Llavors va ser quan ens vam adonar que les dues volíem escollir-lo i vam decidir dur-lo a terme juntes. El professorat ho va trobar una bona idea, ja que creien que era un tema molt ampli que es podia aprofundir millor en parella i per altra banda que ens seria de gran utilitat per conscienciar-nos pel que fa als treballs amb grup de la universitat.

A l'inici ens va sorprendre la dificultat de la matèria escollida al ser un tema mèdic del qual no en teníem moltes referències ni coneixements. A més a més es tracta d'un tema molt recent i es troba en continua investigació. Per aquest motiu ens hem vist obligades a fer recerques molt profundes per Internet o, fins i tot, a consultar diverses pàgines i llibres en anglès.

Pel que fa a la part pràctica hem contactat amb pacients afectats pel càncer encara que és un tema molt delicat del qual a vegades a la gent no li agrada parlar. Tot i així, després de cercar, hem pogut entrevistar diverses dones i un home afectats per la malaltia, així com un oncòleg que ens ha resolt els nostres dubtes i ens ha ajudat a ampliar els nostres coneixements sobre aquest tema. A l'hora de realitzar els gràfics de l'evolució dels marcadors tumorals ens hem trobat que els afectats no disposaven de totes les anàlisis, ja que la clínica no els hi concedeix en la seva totalitat. Per altra banda degut a l'aplicació de la llei de protecció de dades, el registre d'anàlisis clíniques de Girona no ens va permetre consultar dades per tal de complementar els gràfics.

Finalment destacar la importància de la beca Botet i Sisó que se'ns va concedir per part de la Universitat de Girona, ja que ens ha estat un suport molt profitós tot i que se'ns va concedir molt tard. De tota manera volem agrair la gran predisposició del tutor de la UdG per facilitar-nos ajuda i contactes encara que

alguns no hagin arribat a temps abans de la finalització del treball. Tot i així ens fa molta il·lusió poder continuar investigant sobre els marcadors gràcies a la beca, per tal d'aconseguir tots els objectius que ens havíem proposat al principi.

OBJECTIUS

- Conèixer les utilitats i la principal classificació dels marcadors
- Treballar més a fons els marcadors específics de cada càncer, centrant-nos amb el càncer de mama, d'ovari i de pàncrees.
- Poder assistir a un laboratori i observar com es realitza un anàlisi dels marcadors tumorals.
- Contactar amb diverses persones que haguessin patit la malaltia del càncer, explicant-nos les seves vivències i posteriorment realitzar un seguiment del nivell dels marcadors al llarg de la malaltia.
- Realitzar un estudi a nivell del Pla de l'Estany per conèixer la classe predominant de càncer i el nombre d'afectats.
- Poder consultar l'historial clínic d'un pacient de cada classe de càncer treballat en el projecte: càncer de mama, pàncrees i ovari.

HIPÒTESIS

1. Els marcadors tumorals són una prova de gran valor per la detecció del càncer.
2. Quan es sobrepassen els valors de referència dels marcadors és un fet alertant i cal intervenir ràpidament, ja que el tumor es troba en creixement
3. No tots els marcadors són propis per un sol tipus de càncer.

4. La mitjana d'edat en el moment del diagnòstic del càncer de mama és d'aproximadament 40 anys.
5. El càncer predominant a la població del Pla de l'Estany és el carcinoma mamari.
6. Es realitzen controls periòdics dels marcadors tumorals a les persones afectades per la malaltia.

1. Què són els marcadors tumorals?

Els marcadors tumorals, també coneguts com biomarcadors, són un grup de proteïnes, hormones, enzims produïts pel propi tumor o desencadenants d'aquest que es poden detectar en la sang, l'orina o en d'altres teixits de l'organisme. La seva presència a la sang arriba a uns valors modificats, ja siguin elevats o baixos, com a conseqüència de la presència d'un tumor maligne. Encara que malauradament no sempre que la concentració d'un marcador



Investigació al laboratori. Font: Internet

sigui elevada serà degut a un càncer ja que hi poden haver diverses causes.

El que fa el metge per saber la concentració de certs marcadors és enviar una mostra de sang o d'orina del pacient a un laboratori. El marcador s'identifica al combinar la mostra amb anticossos sintètics que reaccionen amb la proteïna d'aquest.

Encara que la concentració anormal d'un marcador tumoral pugui suggerir que la persona té càncer, no és una prova suficient per diagnosticar la malaltia i s'ha de complementar amb altres proves com podria ser la biòpsia o un TAC. Cal destacar que algunes malalties no canceroses poden provocar que els nivells d'alguns marcadors tumorals s'incrementin. També el la concentració d'alguns marcadors pot ésser normal en les seves etapes inicials i fins que la malaltia no estigui suficientment desenvolupada pot no presentar nivells anormals. És per aquest motiu que els marcadors tumorals principalment no són utilitzats de forma exclusiva com una prova de detecció del càncer sinó que la seva principal utilitat és valorar l'evolució d'un tumor detectat per altres procediments.

Per tant, consideren el marcador tumoral vàlid quan és demostrí que aporta informació verdadera i té una elevada probabilitat que sigui cert. Perquè un marcador sigui vàlid, s'ha de complir quatre criteris:

- Els malalts han d'acceptar la realització de la prova.
- Hi ha d'haver una factibilitat tècnica.
- Els resultats obtinguts en una mostra han de ser reproduïbles.
- Els valors han de ser comparats amb els resultats estàndard de la clínica on es realitzi la prova.

En els últims anys els metges han començat a crear nous tipus de marcadors tumorals. Amb avenços tecnològics els nivells de material genètic com ADN o ARN ja poden ser mesurat. Així dons, d'aquesta forma poden observar els patrons genètics i proteïcs en la sang.

Existeixen diferents tipus de marcadors tumorals: alguns són concrets per un sol tipus de càncer i d'altres s'utilitzen per diversos càncers.

1.2. Antecedents



Entre el 1846 i el 1850 s'identifiquen una sèrie d'articles en el llibre *Some aspects of the first recorded case of multiple myeloma*, publicat per John Darlymple, Henri Bence-Jones i William MacIntyre. Aquests descriuen les dades essencials del mieloma múltiple¹ entre les quals hi apareixia la proteïna que actualment coneixem com a proteïna de Bence-Jones². Al llarg del primer terç del

Henry Bence-Jones. Font: Internet

¹ El mieloma múltiple és un tipus de càncer de la medul·la òssia. En el qual hi ha un augment anormal de les cèl·lules plasmàtiques.

² La proteïna de Bence-Jones és una globulina monoclonal que es troba en la sang o orina. Quan es troba aquesta proteïna en una persona pot significar l'aparició de càncer de medul·la òssia entre d'altres.

segle XX es va estudiar la presència de coriogonadotropina³ en l'orina de malalts amb mola hidatiforme⁴. Uns anys després es va arribar a la conclusió que s'incrementava la concentració de fosfatasa àcida prostàtica en el plasma de malalts amb càncer de pròstata.

És en aquest moment quan podem dir que els marcadors tumorals van ser investigats a profunditat amb la finalitat de delimitar el seu ús en la pràctica clínica.

Cap el 1957 Bergstrand i Czar van descriure l'a-fetoproteïna⁵ en *Demonstration of a new protein fraction in serum from human fetus*, que posteriorment va ser associada a la presència d'un hepatocarcinoma⁶. Per altra banda, Gold i Freedman l'any 1965 van detectar l'antigen carcinomaembrionari⁷ en el càncer de còlon i posteriorment ho van publicar en el llibre *Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques*.



Benjamin H. Freedman

Benjamin Freedman.

Font: Internet

El descobriment de l'a-fetoproteïna i de l'antigen carcinomaembrionari van servir per iniciar l'era moderna dels marcadors. Més endavant, es van obtenir els actualment coneguts com els antigens CA-125, CA 15.3 i CA 19.9.

George el 1994 va dir que les possibles aplicacions d'un marcador tumoral eren les següents: diagnòstic precoç, ajuda en el diagnòstic del càncer, localització

³ La coriogonadotropina és una hormona que ajuda a augmentar la fertilitat.

⁴ La mola hidatiforme és un tumor poc comú que es forma a l'interior de l'úter al començament d'un embaràs.

⁵ L'a-fetoproteïna és una proteïna que normalment es produeix en el fetus durant el seu desenvolupament. Quan aquesta apareix en adults pot utilitzar-se com un marcador tumoral.

⁶ L'hepatocarcinoma és el tumor maligne més freqüent en el fetge.

⁷ L'antigen carcinomaembrionari és una proteïna que es troba normalment en els teixits de bebès en creixement dins l'úter. Quan s'observen nivells elevats en un adult pot significar l'aparició d'un càncer. És per això, que es sol utilitzar com a marcador tumoral.

del tumor, pronòstic i observació del curs evolutiu del tumor. Encara que, com veurem més endavant no existeix cap marcador que hagi demostrat tots aquests requisits. Actualment les aplicacions pràctiques d'aquests es restringeixen a les tres últimes aplicacions citades anteriorment. I s'està iniciant el seu ús en una altra nova aplicació: els marcadors de risc del càncer.

1.3. Marcadors de risc

Certes persones tenen més possibilitats de desenvolupar un tipus de càncer per haver patit una mutació en algun gen específic. Aquest canvi s'anomena marcador de risc. Es realitzen proves per detectar els marcadors de risc per tal de calcular la probabilitat que una persona pateixi càncer. En canvi, els marcadors tumorals indiquen la presència de càncer.

2. Classificació

Els marcadors tumorals comprenen un ampli grup de substàncies, aquestes poden ser classificades utilitzant diversos criteris. És per aquest motiu que no existeix una classificació única.

Inicialment es va proposar una classificació que es basava en el seu origen i es subdividia en dos grans grups; els que el seu origen era el propi tumor i els que eren produïts degut a la presència del tumor. Aquest últim incloïa marcadors específics com la β 2-microglobulina, les proteïnes de fase aguda i les citosines. Aproximadament aquesta classificació tindria un aspecte així:

Origen	Tipus	Marcador
Produït per les cèl·lules tumorals	Antígens oncofetsals	α -fetoproteïna, antigen carcinoembriogènic
	Antígens	Cadena β de la coriogonadotropina,

	oncoplacentalis	fosfata alcalina placentària, glicoproteïna específica de l'embaràs β -1
	Mucines	Antígens CA-15.3, CA-19.9, CA 72.4.
	Antígens tissulars	Antígens CA-125, SCC, tiroglobulina
	Hormones i substàncies relacionades	Tiroglobulina, calcitonina, corticotropina, vasopressina
	Enzims	g,g-Fosfopiruvat-hidratasa, fosfatasa àcida prostàtica, antigen específic de la pròstata, metaloproteinases de la matriu, lactat-deshidrogenasa, fosfohexosaisomerasa
	Oncoproteïnes	Her-2-neu
	Proteïnes específiques	Immunoglobulines
	Citoqueratines	CYFRA 21-1, antigen polipeptídic tissular, antigen polipeptídic tissular específic
Produït degut a la presència del tumor	Resposta de l'hoste	Ferritina, citosines, b2-microglobulina, proteïnes de fase aguda

Taula 1. Classificació dels marcadors tumorals. Font: pròpia

Aquesta taula té més interès acadèmic que no pas pràctic. A més, hi ha algunes insuficiències ja que algunes substàncies poden ser classificades en

més d'un grup. O els antígens oncofetals⁸ poden ser sintetitzats pels teixits sans de l'adult.

Des del punt de vista de la utilització clínica dels marcadors, aquests es classifiquen segons la seva especificitat diagnòstica⁹. Ja que, malauradament no existeix un marcador tumoral que només sigui produït per les cèl·lules canceroses. És per això que molt pocs marcadors poden ser considerats d'elevada especificitat diagnòstica.

Si els classifiquem segons la seva especificitat diagnòstica podem trobar quatre categories de marcadors tumorals:

- 1) Marcadors tumorals relacionats amb magnituds de molt elevada especificitat diagnòstica.

En aquest grup hi destaquen la cadena β de la coriogonadotropina i la calcitonina. La primera és una glicoproteïna que normalment es secreta en la placenta. Aquesta es troba en elevades concentracions durant l'embaràs.

La concentració d'aquesta cadena en homes i en dones no embarassades és molt baixa. I per tant, quan es presenta una quantitat superior a 5 o 10 U/mL ens permetrà detectar la presència d'un tumor amb una elevada fiabilitat. Per tant, mesurar aquesta concentració en el plasma ens serveix per detectar el càncer de placenta i detectar-ho en les seves fases inicials.

Pel que fa a la concentració de calcitonina, una hormona produïda per cèl·lules C de la tiroide, augmenta en malalts amb carcinoma medullar de la tiroide. Els valors de referència de la calcitonina en dones són entre

⁸ Els antígens oncofetals són aquelles proteïnes que apareixen durant el desenvolupament del fetus i després desapareixen. En adults s'utilitzen com a marcadors tumorals. Els dos antígens oncofetals més utilitzats com a marcador tumoral són l'alfafetorpteïna (AFP) i l'antigen carcinomaembrionari (ACE)

⁹ L'especificitat és la probabilitat que en individus no malalts, el resultat de la prova sigui negatiu. És a dir, com més alta sigui l'especificitat del marcador més certa hi haurà del resultat obtingut. Contràriament, si l'especificitat és baixa significarà que aquell marcador pot cometre més errors, no serà tan fiable.

0-5 U/mL mentre que en homes poden arribar a presentar concentracions de fins a 12 U/mL

2) Marcadors tumorals relacionats amb magnituds d'elevada especificitat diagnòstica

En aquest grup s'hi troben l'antigen prostàtic específic (PSA) i la tiroglobulina. La mesura de la concentració en el plasma d'aquests marcadors s'utilitza principalment en el càncer de pròstata i en el carcinoma diferenciat de la tiroide.

3) Marcadors tumorals relacionats amb magnituds d'especificitat diagnòstica intermèdia.

Aquest grup inclou la majoria dels marcadors tumorals utilitzats en la pràctica clínica. Hi podem trobar l' α -fetoproteïna, l'antigen carcinoembriogènic (CEA), els antigens CA 19.9, CA-125, CA 15.3 i CA 72.4 , MCA entre d'altres.

Podem observar elevades concentracions d'aquests marcadors en malalties no cancerígenes, és per aquest motiu que són considerats de intermèdia especificitat.

4) Marcadors tumorals relacionats amb magnituds de baixa especificitat diagnòstica.

En aquest grup hi trobem les citoqueratines (TPA, TPS i CYFRA 21-1), i les substàncies produïdes per l'hoste en resposta al tumor com la ferritina, citocines, β 2-microglobulina...

És usual que s'elevi la concentració en el plasma en diverses malalties



Científica. Font: Internet

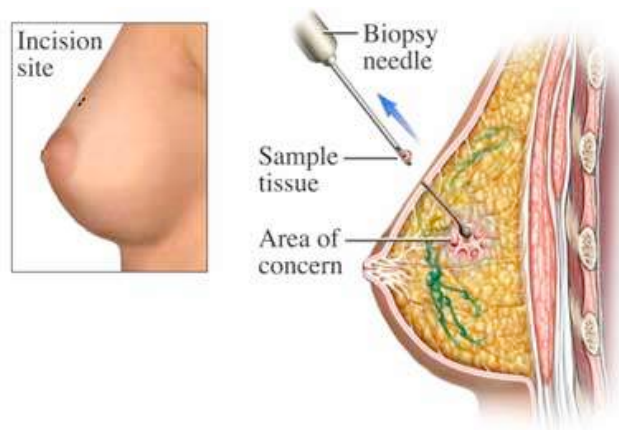
no canceroses. És per això que considerarem tots aquests marcadors com a baixa especificitat diagnòstica.

Des del punt de vista bioquímic els marcadors tumorals es poden classificar en:

- Antígens oncofetsals com el antigen carcinoembrionari (CEA) , alfa-fetoproteïna i la β -gonadotropina coriònica humana.
- Glicoproteïnes com l'antigen prostàtic específic (PSA), el CA 125, CA19-9, CA 15-3, i CA72.4
- Enzims com la lactat deshidrogenasa (LDH) i fosfatasa alcalina.
- Hormones com les catecolamines¹⁰.
- Proteïnes com la tiroglobulina.

3. Usos principals

Normalment els marcadors tumorals no es fan servir per diagnosticar el càncer, ja que aquest acostuma a diagnosticar-se mitjançant una biòpsia, és a dir, extraient cèl·lules del tumor que després seran analitzades al microscopi. Com



hem dit anteriorment, això és degut a que en les primeres fases de la malaltia, en la majoria de marcadors no s'observa cap concentració anormal. Aquest fet ocorre quan la malaltia està molt avançada.

Una de les moltes utilitats dels marcadors és determinar la

Biòpsia. Font: Internet

¹⁰ Les catecolamines són un grup de substàncies com l'adrenalina i la dopamina que son sintetitzades a partir d'un aminoàcid.

probabilitat o risc del càncer. En el cas de que aquest ja es trobés extès en el moment de la detecció, els marcadors tumorals ens poden determinar a on es va iniciar.

Encara que el principal ús i el més important és el seguiment de pacients que s'estan tractant contra el càncer en una etapa força avançada. El nivell dels marcadors varien en el continu de la malaltia. D'aquesta manera es pot observar si el tractament és eficaç o no evitant la realització d'altres proves com per exemple: radiografies, gammagrafies, tomografies... Ja que produeixen rajos que són radioactius, no gaire saludables si se'n realitzen amb freqüència. Preferiblement, l'anàlisi dels marcadors han de ser realitzats i comparats en el mateix laboratori sempre han d'utilitzar la mateixa unitat. Les més utilitzades són ng/ml (nanograms per mil·lilitre) o u/ml (unitats per mil·lilitre)

D'altra banda, alguns tipus de càncer es desenvolupen i es propaguen més ràpidament que d'altres. Fins i tot, aquest fet es pot produir dins d'un mateix tipus de càncer. Com per exemple el càncer de mama; alguns poden créixer més ràpid que d'altres o potser que no responguin a un cert tipus de tractament.

Per exemple, l'alfa-fetoproteïna (AFP) s'utilitza per diagnosticar càncer en el fetge. El nivell de AFP pot augmentar en algunes malalties del fetge. Tot i que, quan arriba a un nivell elevat, l'oncòleg te la certesa que es tracta de càncer, fins i tot sense haver realitzat una biòpsia. Per altre banda, si una dona té càncer a la regió de la pelvis i l'abdomen, la presència elevada del marcador tumoral CA 125 ens afirma que pateix càncer d'ovari. En aquest cas ni la cirurgia seria capaç d'identificar el càncer.

Una altre funció dels marcadors tumorals és poder observar si hi ha presència de metàstasi després del tractament ja que hi ha marcadors que són útils quan el tractament ja a finalitzat i no hi ha cap signe visible en el cos que ens pugui informar que encara hi ha substàncies cancerígenes.

Per exemple, en el cas de les dones que patit càncer de mama se'ls realitza una prova sanguínia cada any per determinar el nivell del marcador tumoral CA

15-3. Aquest és capaç de detectar si reapareix el càncer abans que la dona presenti símptomes o que es descobreixi mitjançant altres proves. Actualment, certs estudis han demostrat que realitzar un tractament abans de que es presentin símptomes no millora el temps ni la qualitat de vida dels malalts.

4. Com s'utilitzen

Els marcadors tumorals s'utilitzen per detectar, diagnosticar i tractar certs tipus de càncer.

El que fa el professional (mèdic o infermer) és extreure una mostra de sang o d'orina del pacient. Aquesta, després és enviada a un laboratori. Un cop allà, es combina la mostra amb anticossos sintètics que aquests reaccionaran amb la proteïna del



Realització d'un anàlisi de sang. Font: Internet

marcador. Pel fet d'haver un gran nombre de marcadors diferents normalment en una sola prova es miren diferents marcadors.

5. Factors que varien la concentració plasmàtica dels marcadors tumorals

La concentració d'un marcador tumoral ve determinada per un seguit de variables pròpies del tumor. Com per exemple; la mida, l'estadi¹¹, el grau de vascularització¹² i la diferenciació cel·lular. Aquest últim és el més important pel que fa a la síntesi d'un marcador ja que determina la presència o l'absència de càncer. També els tumors en estadi avançat són aquells que presenten una concentració més elevada. Per altre banda un grau elevat de vascularització fa

¹¹ L'estadi és el nivell d'afectació de la malaltia

¹² El grau de vascularització és la capacitat dels vasos sanguinis per accedir a la circulació general.

que l'accés del les proteïnes que el marcador codifica a la circulació general sigui més fàcil, relacionant-se amb una concentració elevada d' aquest.

Dins d'un mateix tipus de càncer hi ha diferències en l'expressió dels marcadors en relació al subtipus histològic¹³. Principalment es poden observar en els càncers de pulmó, ovari i testicle.

En el càncer de pulmó per exemple s'utilitza l'antigen CA-125 o l'antigen carcinoembriogènic amb els adenocarcinomes¹⁴ i els carcinomes¹⁵ de cèl·lules grans.

Quant al càncer de testicle s'utilitza la α -fetoproteïna i la cadena β de la coriogonadotropina quan el tumor és seminomatós¹⁶.

6. Desavantatges dels marcadors tumorals

Al principi, s'esperava que els marcadors poguessin detectar tots els tumors cancerígens realitzant una sola anàlisi de sang. Aquest podria trobar cèl·lules cancerígenes en la seva etapa inicial evitant la mort de milions de persones. Encara que molt pocs marcadors són útils per poder detectar càncer en les seves etapes inicials. Per tant, podríem confirmar que els marcadors tumorals tenen varies desavantatges, o si més no certs inconvenients.

Alguns d'aquets són per exemple el fet que moltes persones tenen una petita concentració d'aquest marcador en la seva sang, aquest factor fa molt difícil la detecció d'un tumor cancerós en la seva etapa inicial utilitzant només aquestes proves.

També, els nivells dels marcadors superen el rang de normalitat quan l'extensió del càncer és molt elevada. Fent que quan aquests detectin el càncer quan ja

¹³ La histologia es defineix com l'estudi dels talls fins de teixit.

¹⁴ Els adenocarcinomes són un tipus de carcinomes. El seu origen es troba en cèl·lules de glàndules de secreció externa.

¹⁵ Els carcinomes són un tipus de càncer que el seu origen es troba en les cèl·lules epitelials (de la pell)

¹⁶ Els tumors seminomatosos són aquells que es produeixen als 50-60 anys i són sensibles al a quimioteràpia i a la radioteràpia.

es troba en una fase molt avançada. Per altra banda, també cal destacar que quan els nivells d'aquests marcadors són elevats no sempre significa la presència de càncer. Per exemple, el marcador CA 125 pot ser elevat en dones amb problemes ginecològics diferents als de càncer d'ovari.

Encara que els marcadors són eficaços també cal destacar que algunes persones mai presenten concentracions elevades d'aquests i per tant és impossible la seva detecció mitjançant aquest mètode.

6.1. Falsos negatius



Anomenem fals negatiu quan la concentració d'un determinat marcador tumoral és normal però hi ha presència de cèl·lules canceroses. No són tan freqüents com els falsos positius.

Font: Internet

6.2. Falsos positius



S'observa un fals positiu quan la concentració d'un marcador tumoral augmenta sense que hi hagin cèl·lules cancerígenes. Per tant, podem dir que augmenta sense motiu, d'aquí prové el nom "fals positiu", el resultat de la prova ens dona positiu però aquesta conclusió és errònia.

Font: Internet

Hi ha diferents tipus de falsos positius, aquests es poden classificar en tres subgrups: metodològics, fisiològics i patològics.

- Metodològics:

En aquest subgrup, apareix un fals positiu com a conseqüència del sistema de mesura. Ja sigui la manca d'especificitat de l'anticòs, reaccions creuades amb altres molècules etc.

- Fisiològic o patològic:

Aquest segon subtipus es caracteritza pel fet que hi ha alteracions que augmenten l'alliberament del marcador, ja sigui per necrosi¹⁷, per inflamació, o per alteracions que redueixen la seva eliminació, com per exemple; la insuficiència renal o la insuficiència hepàtica.

També cal destacar, que apart d'aquests dos subgrups poden aparèixer casos de falsos positius degut a altres factors. Com per exemple la composició de la dieta, ja que un consum excessiu de te, pel que fa l'antigen CA 19.9. O bé per contaminacions, com de la saliva en el cas de l'antigen del carcinoma escatós, o degut a maniobres que augmenten l'alliberament del marcador tumoral, com seria el cas de manipulacions prostàtiques en el cas de l'antigen específic de la pròstata.

Per a cada marcador tumoral hi ha diferents causes que poden conduir a resultats falsos positius. En la taula 1 que apareix a l'altre full es descriuen la majoria de condicions fisiològiques i patològiques que poden causar elevacions de la concentració dels marcadors tumorals en absència de càncer.

¹⁷ La necrosi és quan un conjunt de cèl·lules de qualsevol teixit es moren degut a un agent nociu que causa una lesió molt greu que no es pot reparar.

	AFP	β -hCG	β_2 M	CA 15-3	CA 19-9	CA 125	CA 72-4	CEA	CgA	CYFRA	HER-2	NSE	Pro-GRP	S-100	SCC	Ig
Malalties hepatobiliars	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	ND
Malalties nefrourològiques	ND	+++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+	++	++	++	ND
Pneumonitis Fibrosis pulmonar	ND	ND	ND	+++	++	++	+	++	+	++	ND	+	+	ND	ND	ND
Vessaments	ND	ND	ND	ND	ND	+++	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	++	ND
Pneumonia EPOC	+	ND	ND	ND	++	++	ND	+	+	+	ND	+	+	ND	+	ND
Tuberculosis																
Pancreatitis	ND	ND	ND	ND	+++	ND	+	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Malalties gastrointestinals	ND	ND	ND	+	+++	+	+	+	++	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND
Hipotiroidisme	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Hipertiroidisme	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Deficit de Vit B ₁₂	ND	+	ND	+++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Endometriosi	ND	ND	ND	+	+++	++	+	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND
Malalties ginecològiques	+++	+++	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	++
Embaràs	+	++	+	+	+	++	ND	+	+	ND	ND	+	ND	+	+	+++
Malalties autoimmunes	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+++	ND	ND	ND	ND
Hemòlisi																
Prostatitis																
Hiperplàsia benigna de pròstata	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Malalties infeccioses	ND	ND	++	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Mamalties cardiovasculars	ND	ND	ND	ND	ND	+++	ND	ND	+++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Malalties dermatològiques	ND	ND	+	+	ND	+	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	+	+++	ND
Lesions cerebrals	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	++	ND	ND

AFP = α -Fetoproteïna. β -hCG = coriogonadotropina(cadena β). β_2 M = β_2 -Microglobulina. CA 15-3 = Antigen CA 15-3. CA 19-9 = Antigen CA 19-9. CA 125 = Antigen CA 125. CA 72-4 = Antigen CA 72-4. CEA = Antigen carcinoembriogènic. CgA = Cromogranina A. CYFRA = Antigen CYFRA 21-1. HER-2 = Proteïna de l'oncogen HER-2/ neu. NSE = Enolasa específica neuronal. Pro-GRP = Peptid alliberador de progastina. S-100 = Proteïna S-100. SCC = Antigen del carcinoma de cel·lula escamosa. Ig = Tioglobulina. ND = No descrit. + = elevacions de la concentració del marcador tumoral fins a 3 vegades el límit superior de referència, ++ = elevacions de la concentració del marcador tumoral entre 4 i 10 vegades el límit superior de referència. +++ = elevacions de la concentració del marcador tumoral més de 10 vegades el límit superior de referència. * Descrit només per la fracció β -hCG lliure.

7. Prospectiva

Actualment l'NCI, Institut Nacional del Càncer, està realitzant un estudi anomenat PCCO on s'investiga si els marcadors tumorals serveixen en la detecció del càncer de pròstata, de pulmó, de colon, recte, i d'ovaris. Per altra banda, també estan estudiant la utilització del PSA pel càncer de pròstata i el CA 125 pel càncer d'ovaris.

També s'està utilitzant la tecnologia de la proteòmica¹⁸ amb l'esperança de trobar proteïnes que pugin servir de marcadors de la malaltia en la seva etapa inicial, per predir si un tractament és eficaç i la probabilitat que la malaltia reaparegui quan el tractament s'hagi acabat.

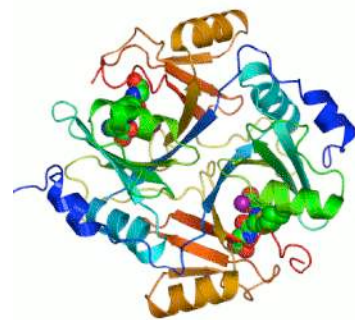
La investigació científica avalua també els patrons d'expressió dels gens, per tal de saber si és possible predir el pronòstic del pacient o la resposta a una teràpia determinada. La "Red de investigación para la Detección Temprana del Instituto Nacional del Cáncer" està estudiant amb biomarcadors basats en la proteòmica i la genòmica. Alguns d'aquests actualment ja es consideren eficaços i molt valuosos.

8. Marcadors tumorals específics

De marcadors tumorals específics n'hi ha de dues classes: els que només són propis d'un tumor i d'altres que s'utilitzen per varies classes de càncer.

Aquests es poden classificar en cinc tipus;

- **Enzims:** Quan el càncer afecta a certs teixits es poden trobar elevades quantitats d'enzims. És per això que aquests es poden utilitzar com a marcador tumoral. Els enzims més utilitzats com a marcadors tumorals



Dibuix de l'estructura d'un enzim. Font: Internet

¹⁸ L'estudi de la forma, la funció i el patró d'expressió de les proteïnes

són; la fosfata àcida, la fosfata alcalina, l'amilasa, la creatina cinasa, la gamma-glutamil transferasa, entre d'altres.

- **Receptors de teixit:** Són proteïnes que formen part de la membrana cel·lular. Els receptors s'uneixen amb les hormones i diferents factors de creixement, fent que el tumor pugui créixer més ràpidament. Alguns d'aquests receptors són mesurats mitjançant mostres de teixit, és a dir, realitzant una biòpsia. D'altra banda, n'hi ha d'altres que són secretats en el líquid extracel·lular, i per tant, mesurables en un anàlisi de sang. En aquest últim cas és quan s'utilitzen com a marcadors tumorals. Un exemple d'aquests són els receptors d'estrògens, els receptors de progesterona, el receptor del factor de creixement epidèrmic...
- **Antígens:** Corresponen a proteïnes produïdes per gens. Els antígens es troben en concentracions molt elevades durant el desenvolupament fetal, però després del naixement desapareixen. Aquests gens poden activar-se quan hi ha un tumor maligne, tornant a produir grans quantitats d'aquesta proteïna. Els antígens formen la classe més gran de marcadors tumorals. Alguns dels antígens més importants utilitzats com a marcador tumoral són; l'alfa-fetoproteïna (AFP), l'antigen carcinoembrionari (CEA), l'antigen prostàtic específic (PSA), CA-125, CA 19.9 etc.
- **Oncògens:** Els oncògens són gens que estan actius durant el desenvolupament del fetus i quan es troben en cèl·lules madures provoquen el creixement de tumors. Els oncògens més utilitzats són; BRAC-1, MYC, RB gen (retinoblastoma)...
- **Hormones:** Aquestes són secretades pel teixit on hi ha la malignitat. Algunes hormones utilitzades com a marcador tumoral són; la hormona suprarenal corticotropina, la calcitonina, la gonadotropin coriònica humana (B-hCG).

8.1. Marcadors tumorals específics del càncer de mama

- Ca 15.3

Concepte

L'antigen Ca 15-3 és una glicoproteïna molt heterogènia i d'alt pes molecular, superior a 35000 g/mol, que va ser identificada mitjançant dos anticossos (el 115D8 i DF3).

Origen

L'augment del nivell de CA 15-3 es degut al fet que les cèl·lules mortes canceroses alliberen el seu contingut a la sang. El seu origen es troba en les cèl·lules de les mucoses.

Classificació

Segons la classificació que es va realitzar inicialment, l'antigen CA-15.3 es troba dins el grup de les mucines¹⁹ i d'alt pes molecular.

Pel que fa a la seva especificitat diagnòstica aquest marcador està classificat dins del grup intermedi, ja que podem observar elevades concentracions de CA 15-3 en malalties no neoplàstiques.

Per altra banda des del punt de vista bioquímic el CA 15-3 està classificat com una glicoproteïna.

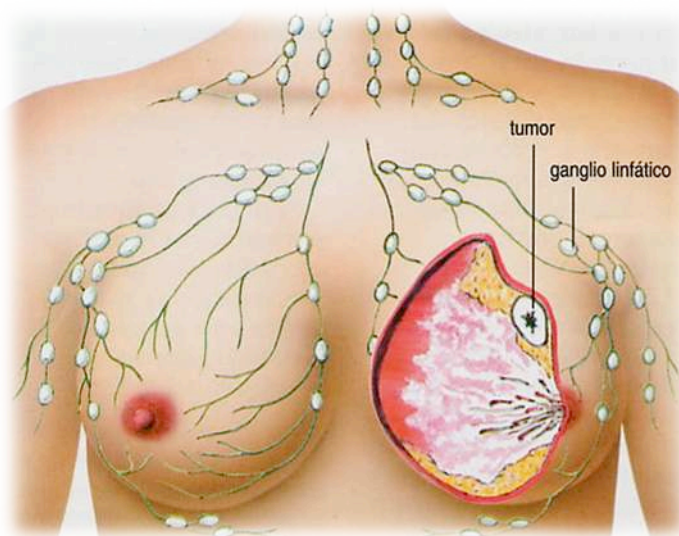
Especificitat del marcador

Aquest marcador s'utilitza principalment en pacients amb càncer de mama, ja que el 70% dels pacients presenten nivells sèrics elevats de CA 15.3. També es pot utilitzar en malalties hepatobiliars i infeccions benignes d'ovari, pulmó o pròstata.

¹⁹ Les mucines són proteïnes fortament glicosilades produïdes pels teixits epitelials en la majoria de metazous.

Valors de referència

Els anàlisis que es realitzen a les dones que han patit aquest tipus de càncer els valors de referència estan entre 1 i 25 unitats per mil·lilitre de sang, però les dones que no pateixen càncer poden presentar nivells alts com per exemples 100 u/ml. La concentració d'aquest marcador pot també elevar-se en altres càncers com el pulmonar, el càncer



Imatge d'un càncer de mama. Font: Internet

d'ovaris i en condicions no canceroses com tumors benignes de mama i hepatitis.

Evolució del marcador al llarg de la malaltia

El nivell elevat de CA 15-3 es detecta en menys del 10% dels pacients amb una etapa inicial de la malaltia, en canvi es detecta al voltant del 70% dels pacients que es troben en un estadi avançat de la malaltia. És a dir, aquest marcador no té la utilitat per poder detectar la presència de càncer ja que només funciona amb un 10% dels casos. Sinó que com a control d'aquesta malaltia quan hi hagi un nivell molt elevat d'aquestes substàncies en el cos. Els nivells d'aquest marcador disminueixen quan el tractament contra la malaltia està sent eficaç, encara que al cap d'unes setmanes d'iniciar el tractament poden tornar a elevar-se els nivells.

Els canvis de concentració d'aquest marcador és el que ens indica si el tractament està essent eficaç o no.

Els canvis que representen un 25% d'augment indiquen progressió del carcinoma en la majoria de pacients (al voltant d'un 95%). Mentre que una reducció del 25% indica una resposta adequada a la teràpia. Canvis menors al 25% ja siguin negatius o positius estan associats amb l'estabilitat de la malaltia.

Moltes vegades es presenta un "pic", és a dir, un augment en les primeres setmanes després d'haver iniciat la teràpia. Aquest pic no s'ha de confondre amb un fracàs del tractament. Un decreixement en un 50% indica resposta positiva al tractament i la regressió de la malaltia.

En alguns estudis que s'han realitzat en relació al càncer de mama es va detectar que el 100% de casos eren dones i amb una mitjana d'edat de 52 anys. El 80% d'aquestes presentava elevat el marcador tumoral CA 15-13 ja sigui abans, durant o després del tractament.

L'antigen CA 15-3 com a fals positiu

En els casos d'absència de neoplàsia²⁰, podem trobar concentracions de l'antigen CA 15-3 amb valors deu vegades superiors al límit de referència en aproximadament un 14% dels malalts amb dèficit de vitamina B-12 i macrocitosi²¹. D'altra banda en l'esclerosi sistèmica²² hi ha un percentatge elevat de pacients, el 28 % aproximadament, amb una concentració anormal de CA 15-3.

També observem augments de la concentració d'aquest marcador en malalties com els quists d'ovari i per altra banda trobem concentracions fins a 10 vegades superiors al límit de referència en malalties pulmonars intersticials²³ i altres pneumonitis associades a malalties del metabolisme del col·lagen²⁴ en les qual podem trobar valors que gairebé doblen el límit superior de referència.

²⁰ És la terminologia mèdica d'un tumor: és una massa anormal de teixit nou que té un creixement de forma autònoma i independent al teixit que l'envolta i que el sobrepassa.

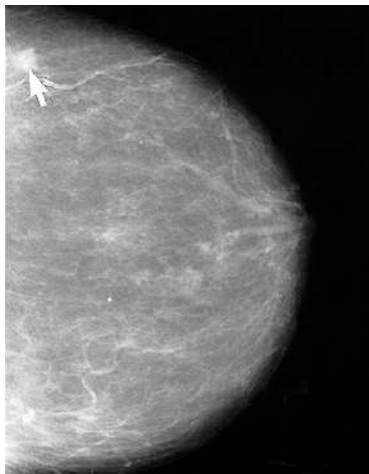
²¹ La macrocitosis és l'augment de la mida dels glòbuls vermells de la sang i es defineix com un augment del volum corpuscular mig d'aquestes cèl·lules. Les causes més freqüents de macrocitosis en la nostra societat són l'alcoholisme i els dèficits vitamínics.

²² És una malaltia crònica que afecta principalment a la pell. Aquesta es torna dura i rígida a causa de l'acumulació de fibres de col·lagen.

²³ Les malalties pulmonars intersticials són un grup variat de trastorns inflamatoris difusos de les vies respiratòries inferiors causats per la inflamació i de les parets dels alvèols.

²⁴ El col·lagen és una molècula proteica que forma fibres, les fibres col·làgenes. Aquestes es troben en tots els animals.. És el component més abundant de la pell i dels ossos, cobrint un 25% de la massa total de proteïnes en els mamífers.

Per altra banda un 22% dels pacients amb miopaties inflamatòries presenten valors elevats en la concentració de l'antigen CA 15-3. En un estudi s'ha observat que els pacients amb una concentració d'immunoglobulina A elevada presenten una concentració elevada de CA 15-3.



Mamografia amb una taca sospitosa. Font: Internet

Per finalitzar s'han trobat també casos d'increments d'aquest marcador durant el primer trimestre d'embaràs.

Informació addicional

El marcador CA 27.29 és molt similar al Ca 15.3, encara que presenta algunes diferències. El Ca 27.29 va ser identificat posteriorment al CA 15.3, encara que no és millor en la detecció del càncer en la seva etapa inicial ni l'avançada. Utilitzant el marcador Ca 27.29 és menys probable que existeixin casos de falsos positius. El nivell d'aquest marcador també pot trobar-se elevat en càncer de colon, estómac, ronyó, pulmons ovari...

- CEA – antigen carcinomaembrionari o carcinoembriogènic

Concepte

És una glicoproteïna de 20.000 unitats de pes. Aquesta és produïda per les cèl·lules del epitelí glandular del fetus, tot i que també és pot trobar en l'intestí d'aquest. També es pot trobar en les secrecions mucoses del estómac, en l'intestí prim i en el tacte biliar. Encara que, la funció del CEA en els teixits normals es desconeix. Es pensa que podria actuar com una molècula d'adhesió, unint les cèl·lules que expressin aquesta proteïna a altres.

Origen

El CEA va ser la primera de les anomenades proteïnes carcinoembriònica descoberta. Va ser identificada per primera vegada al 1965 per Phil Gold i Samuel. Fou trobada en la sang de pacients amb càncer de colon.



Phil Gold. Font: Internet

Classificació

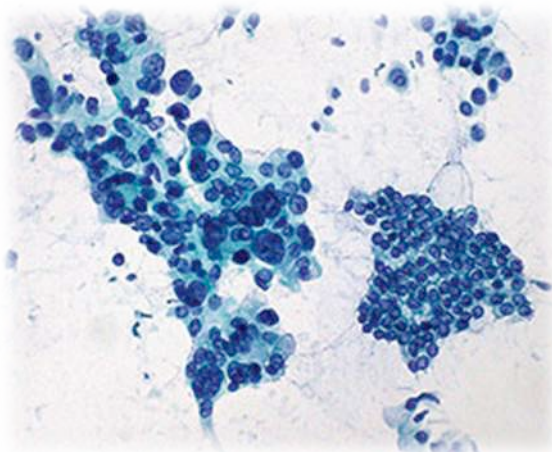
El CEA és produït per les cèl·lules tumorals i forma part dels antígens oncofetals juntament amb l' α -fetoproteïna.

Tanmateix forma part dels marcadors tumorals amb intermèdia especificitat diagnòstica.

Finalment, pel que fa a la classificació bioquímica està també dins dels antígens oncofetals.

Especificitat del marcador

El CEA no és únicament utilitzat pel càncer de mama sinó que també es pot



Biòpsia de càncer de pàncrees on es pot observar a l'esquerra teixit d'adenocarcinoma i a la dreta teixit normal. Font: Internet

utilitzar pel càncer de pàncrees, pulmons, gastrointestinal i d'ovari. Encara que s'utilitza principalment en els dos citats primers. Malauradament aquest marcador no es útil per detectar el càncer en les seves fases inicials. Presenta una sensibilitat del 36% i una especificitat

del 87%. Encara que si aquest s'utilitza després de l'operació la sensibilitat és del 80% i l'especificitat

del 70%. Principalment el seu ús és per realitzar un seguiment postoperatori i per determinar la presència d'una metàstasi.

Valors de referència

Els nivells normals d'aquest marcador són concentracions inferiors a 5ng/ml, però per altra banda el 7-8% del pacients fumadors poden presentar concentracions lleugerament superiors, d'entre 8-10 ng/ml. També podem trobar casos de nivells superiors a la normalitat (generalment inferiors a 15ng/ml) en pacients amb malalties pulmonars, hepàtiques, insuficiències renals i úlceres.

Evolució del marcador al llarg de la malaltia

Si el pacient té el nivell de CEA elevat en el moment de l'operació i transcorreguts uns 10-30 dies disminueix és senyal de bon pronòstic.

En el cas d'aquest marcador s'ha arribat a la conclusió que valors més grans o iguals de 25 u/mL augmenten el risc de metàstasi. Per exemple si un pacient presenta un nivell de CEA major o igual a 50 ug/L presentarà un risc de metàstasi del 81%. En canvi, un pacient amb la concentració de CEA menor a 5ug/L tindrà un 15% de risc que aparegui.

El CEA com a fals positiu

Podem trobar petits augments de la concentració de CEA, tot i que, inferiors a 15-20 ng/mL) en insuficiències renals, pancreatitis, malalties digestives, tuberculosi etc. Aquests nivells es solen mantenir estables, mentre que en presència de tumors no tractats la concentració d'aquest marcador augmenta de forma exponencial.

Informació addicional

Un increment lleu de la concentració, és a dir entre 2-4 ng/ml cada any indicaria una regressió, mentre que creixements més elevats ens indicarien una possible metàstasi.

El CEA també està relacionat amb el gens. Aquest constitueix la família del CEA que forma part de la immunoglobulina superfamília. En els éssers

humans, la família del antígen carcinoma embrionari, es compon de 29 gens, 18 dels quals s'expressen normalment. Hi ha una llista de gens humans que codifiquen l'antigen carcinoembrionari.

Aquests gens són els següents:

CEACAM1 , CEACAM3 , CEACAM4 , CEACAM5 , CEACAM6 , CEACAM7 , CEACAM8 , CEACAM16 , CEACAM18 , CEACAM19 , CEACAM20 , CEACAM21

Antigen associat a les mucines - MCA

Concepte

Aquest marcador és un antígen associat a les mucines unes proteïnes fortament glicosilades produïdes pels teixits epitelials dels metazous i d'alt pes molecular.

Classificació

Com ja hem citat anteriorment des del punt de vista bioquímic el MCA és un antígen relacionat amb les mucines.

Segons la seva especificitat diagnòstica aquest marcador està classificat dins del grup intermedi ja que podem observar elevades concentracions de CA 15-3 en malalties no neoplàstiques.

Especificitat del marcador

El marcador MCA es pot mesurar en els fluids biològics dels pacients per mitjà de l'enzimoinmunoassaig²⁵ en fase sòlida. En uns estudis realitzats es descriuen els resultats de la determinació d'aquest marcador en el sèrum de 230 pacients amb tumors benignes (99) i malignes (131). Els resultats obtinguts van ser que els nivells de MCA eren significativament majors en pacients amb

²⁵ Són tècniques que utilitzen anticossos marcats amb unes substàncies determinades per detectar antígens o anticossos. En concret en aquest assaig s'utilitzen enzims units als anticossos.

càncer de mama que en els pacients amb un altre tipus de càncer. És per aquest motiu que els antígens associats a les mucines s'utilitzen per aquesta classe de càncer.

Valors de referència

Els valors de referència de MCA a la sang es troben per sota de les 13 U/ml.

Evolució del marcador al llarg de la malaltia

Les concentracions de MCA a la sang tendeixen a augmentar a mesura que l'estadi de la malaltia avança. Els estudis realitzats sobre els nivells de MCA en



pacients de càncer de mama han resultat una sensibilitat diagnòstica del 16,3% en estadi I, el 26,2% en els estadis II-III i el 52% en l'estadi IV.

L'antigen associat a les mucines com a fals positiu

Casos de falsos positius; haptonàsties cròniques²⁶ i en casos d'insuficiència renal.²⁷

Biòpsia en càncer de mama. Font: Internet

Informació addicional

Es va realitzar un assaig en un grup de 118 persones que patien càncer de mama per investigar l'eficàcia dels marcadors MCA i CEA. La sensibilitat²⁸ i

²⁶ L'haptonàstia és la resposta dràstica de creixement davant els estímuls determinats pel contacte

²⁷ La insuficiència renal (també anomenada fallada renal) és la condició en la qual els ronyons deixen de funcionar correctament. Fisiològicament es descriu com una disminució en la filtració de la sang.

²⁸ La sensibilitat és el percentatge d'individus que tenen positiu el resultat del marcador tumoral en presència de càncer. Com més alta sigui la sensibilitat menys casos de falsos negatius hi hauran.

especificitat diagnòstica dels assaigs de MCA i el CEA va ser molt similar, però l'associació de les dues proves van mostrar;

- 11 casos amb alts nivells de MCA i baixos nivells de CEA
- 9 pacients amb alts nivells de CEA i baixos nivells de MCA.
- 74 pacients van tenir resultats negatius per a ambdós marcadors
- 22 pacients van tenir resultats positius als dos marcadors.

D'aquesta forma a ser quan es va correlacionar el marcador MCA amb el càncer de mama i donant informació complementària a la del CEA.

- **Receptors estrògens i progesterona**

Concepte

El receptor d'estrògens (ER) és una proteïna que es troba en el nucli de la mama i també dels teixits de l'úter. L'estudi de la concentració d'aquest receptor s'utilitza per determinar si una persona que pateix càncer de mama és possible que respongui a la teràpia d'estrògens amb el tamoxifè.²⁹

El receptor de progesterona (PR) està format per dos proteïnes, que al igual que el receptor d'estrògens, aquests es troben en el nucli de la mama i també de teixits de l'úter.

Origen

Els primers en establir la relació entre la presència de receptors d'estrogen en el citosol del teixit mamari neoplàstic i la resposta a la manipulació hormonal van ser Jensen l'any 1971 i McGuire l'any 1973.

Especificitat del marcador

L'ús dels receptors d'estrògens (ER) i progesterona (PR) s'utilitza principalment en el carcinoma mamari.

²⁹ El tamoxifè és un medicament que s'utilitza per tractar diferents tipus de càncer. Aquest bloqueja l'efecte dels estrògens produïts pel cos i disminueix el creixement dels tumors sensibles a aquestes hormones. Es tracta d'un comprimit que es pren per via oral.

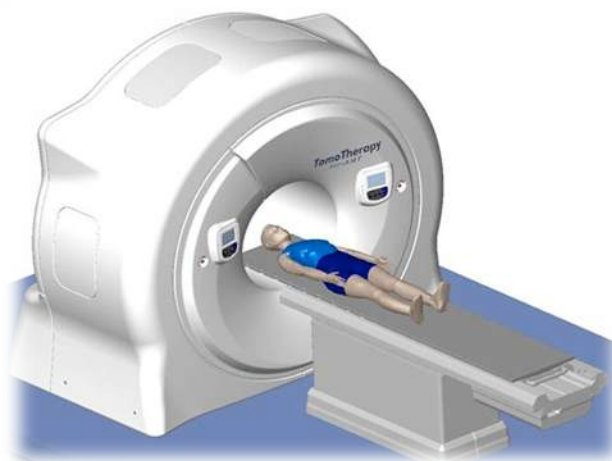
Els receptors d'estrògens i progesterona com a fals positiu

En aquest cas no són tant freqüents els falsos positius. Encara que últimament s'ha reportat una alta incidència de falsos negatius que comporten a tractaments inapropiats.

Informació addicional

Les dones que presenten la concentració dels receptors d'estrogen negativa tenen més risc de recaure que les dones que la presenten positiva.

Les pacients amb càncer de mama poden presentar o no aquests receptors a les cèl·lules tumorals. La seva determinació és de gran utilitat ja que permet escollir el tractament: amb teràpia endocrina³⁰ si estan presents o amb quimioteràpia si estan absents. Per aquest motiu es planteja investigar la presència dels receptors d'estrogen i progesterona i relacionar els seus valors amb les variables clínico-



Radioteràpia. Font: Internet

patològiques: edat, número de ganglis limfàtics, la mida del tumor, estadi clínic, temps lliure de la malaltia, etc.

³⁰ Tractament que afegeix, bloqueja o extreu hormones. Per a certs trastorns, s'administren hormones per ajustar les concentracions baixes d'aquestes. Per impedir el creixement de certs càncers (com el de pròstata i el de mama), es poden administrar hormones sintètiques o altres medicaments per bloquejar les hormones naturals del cos. També es diu teràpia hormonal.

8.2. Marcadors tumorals específics del càncer de pàncrees.

- Ca 19.9

Concepte

El CA 19.9 és una glicoproteïna definida per un anticòs monoclonal IgG. Té un pes molecular de més de 400 kD i està relacionada amb el grup sanguini de Lewis³¹. Aquesta glicoproteïna està present en els teixits fetals, incloent les glàndules llagrimals i salivals, les vies respiratòries i el tub gastrointestinal. En adults però, s'expressa en l'epiteli dels conductes pancreàtics i les glàndules salivals.

També cal destacar que hi ha un 6% de la població que no tenen l'antigen de Lewis i no presentaran concentracions elevades d'aquest marcador fins i tot patint un càncer d'estadi molt elevat. Això és degut a una deficiència de l'enzim fucosiltransferasa necessari per produir la glicoproteïna definida per l'antigen 19.9.

Origen

L'antigen CA 19.9 va ser descrit el 1979 per Koprowski H., Steplewski Z. i Mitchell K, després de desenvolupar una sèrie d'anticòs monoclonals.

El 1983 Del Villano BC., Brennan S. i Brock P. van desenvolupar uns assajos que van permetre dosificar els valors de CA 19.9. Gràcies a aquesta tècnica es pot detectar la presència d'aquest antigen no solament en la sang sinó també en la secreció làctica, en el semen, en el líquid amniòtic i en la saliva.



Koprowski. Font: Internet

³¹ El grup sanguini de Lewis és un grup sanguini amb els sistemes d'eritròcits immunològicament dèbil.

Inicialment la utilització d'aquest marcador va ser per detectar la presència del càncer de colon però actualment s'utilitza més per la detecció de càncer de pàncrees. És a dir, el seu major ús és en el diagnòstic i seguiment de processos malignes gastrointestinals.

Classificació

Aquest marcador es produït per les cèl·lules tumorals i es troba dins del grup de les mucines com l'antigen CA 15.3.

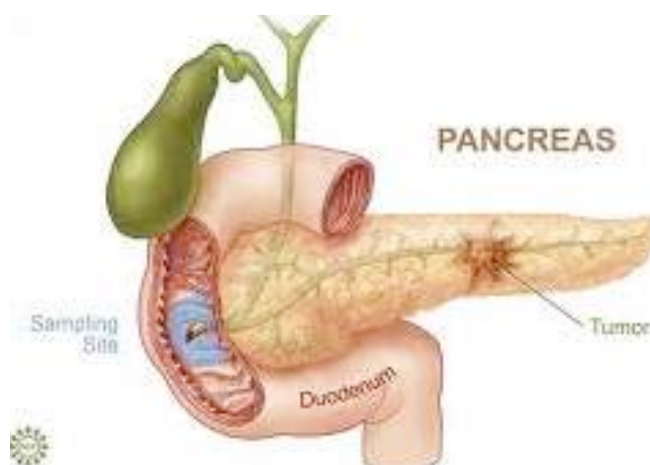
Tot i que, si el classifiquem segons la seva especificitat diagnòstica es troba en el grup intermedi, perquè podem trobar concentracions elevades d'aquest marcador en malalties no neoplàstiques.

Des del punt de vista bioquímic aquest marcador comprèn el grup de les glicoproteïnes.

Especificitat del marcador

Trobem un increment dels valors d'aquest marcador en un 80-90% dels pacients amb càncer de pàncrees avançat. Presentant una sensibilitat del 86% i una especificitat del 87%.

El CA 19-9 pot elevar-se en altres formes de càncers digestius, especialment el càncer d'estómac i dels conductes biliars. També en algunes afeccions no canceroses com a malaltia de la glàndula tiroïdes, malaltia inflamatòria intestinal i pancreatitis (inflamació del pàncrees)



Tumor en el pàncrees. Font: Internet

Concentracions majors de 37 UI / ml es poden trobar en carcinoma pancreàtic (72-100%), carcinoma hepatocel·lular (67%), carcinoma gàstric (62%) i en alguns pacients amb carcinoma colorectal (19%).

Valors de referència

Els nivells normals de CA 19-9 a la sang estan per sota de 37 u/mL. Un nivell elevat de CA 19-9 en un pacient amb un diagnòstic recent implica que la malaltia es troba en estadi avançat. Com major sigui la seva concentració menys la probabilitat tindrà el càncer de ser operat, en nivells superiors a 1000 U/mL només el 5% poden ser intervinguts.

Evolució del marcador al llarg de la malaltia

En les etapes més inicials de la malaltia, el nivell d'aquest marcador sovint és normal, per la qual cosa no pot ser considerat com una prova adequada per a la detecció. Tanmateix, aquest marcador presenta una sensibilitat molt baixa en el diagnòstic d'un 35%. Això fa que el CA 19.9 no sigui gaire útil ja que la informació que aquest ens dona, també ho fa el CEA i amb major sensibilitat i especificitat. La baixa sensibilitat es deu a que les cèl·lules tumorals arriben a ser tan anormals que perden la seva capacitat per sintetitzar o segregar la proteïna tumoral. La seva especificitat en sang també es baixa ja que, aquest marcador pot presentar concentracions elevades en altres tumors com per exemple de fetge, d'estómac o de mama.

L'antigen CA 19.9 com a fals positiu

Els casos benignes que poden estar acompanyats d'un increment del CA 19.9 són molt diversos. Alguns exemples són; pacients que pateixen una patologia digestiva com podrien ser; pancreatitis agudes, hepatitis, cirrosi. També es pot trobar en processos respiratoris com bronquiectasi, tuberculosi, asma bronquial, pneumònia... I finalment en malalties reumatològiques com per exemple la Síndrome de Sjögren, artritis reumàtica etc. Encara que sembla que en aquests casos les concentracions no són tant elevades com en els processos neoplàstics.

També cal destacar que hi ha algunes variables que poden fer augmentar el nivell d'aquest marcador. Com en el cas de les dones aquestes poden mostrar valors lleugerament superiors que en els homes. De la mateixa manera un 15% de les dones amb el període menstrual o embarassades poden arribar a presentar increments de fins a 70-120 U/ml.

Informació adicional

Valors superiors a 1000 U/ml indiquen la presència d'una metàstasi.

- CEA

Aquest marcador és un dels utilitzats en diferents classes de càncer. Concretament el CEA s'usa en el càncer de mama i de pàncrees. Consultar la informació a les pàgines 24, 25, 26 i 27.

- Ca 72.4 o TAG 72

Concepte

És un anticòs monoclonal, aquest reconeix a una molècula mucina-símil d'un pes elevat, concretament més de 10^6 D. El CA-72.4 es complementa amb el CEA i el CA 19.9. D'aquesta manera s'incrementa la sensibilitat del Ca-72.4 de un 42% a un 57%. És per aquest motiu, que normalment es solen combinar per un control evolutiu i terapèutic. També, cal destacar que el CA 72.4 presenta una especificitat de casi el 100%. Actualment és considerat el marcador més útil en el seguiment de pacients amb càncer gàstric malgrat la seva baixa sensibilitat

Classificació

Les cèl·lules que codifiquen aquest marcador són produïdes per les cèl·lules tumorals. Concretament el CA 72.4 forma part de les mucines.

Si el classifiquem segons la seva especificitat diagnòstica veurem que aquest es troba en el grup intermedi.

En canvi, des del punt de vista bioquímic es classifica dins del grup de les glicoproteïnes

Especificitat del marcador

S'utilitza principalment en carcinomes gàstrics. Podem trobar concentracions elevades d'aquest marcador en càncer d'ovaris i en un 55% dels casos de càncer de colon.

Valors de referència

El valors de referència són entre 2,5 i 4 ng/ml

Evolució del marcador al llarg de la malaltia

Els nivells del CA 72.4 es solen normalitzar després de 1-2 setmanes del postoperatori.

El CA 72.4 com a fals positiu

Encara que és molt poc freqüent, es poden trobar nivells elevats en casos d'insuficiència renal, hepatopaties cròniques i quists d'ovaris.

Informació addicional

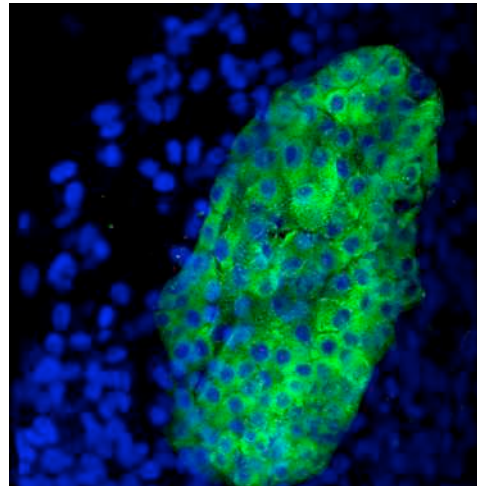
No hi ha evidència que sigui millor que els marcadors tumorals actualment usats, però pot ser que el CA 72-4 sigui valuós a l'utilitzar juntament amb altres proves és per això que encara es continuen fent estudis sobre aquest marcador.

8.3. Marcadors tumorals específics del càncer d'ovari.

- L'alfa-fetoproteïna (AFP)

Concepte

La AFP és una de les glicoproteïnes més grans que es poden trobar en el plasma fetal, concretament de 69.000 D de pes molecular. Aquesta està constituïda de 591 aminoàcids i un 4% de carbohidrats. La seva composició proteica és molt semblant a l'albumina. L'AFP es sintetitzada en el fetge, en el sac vitel·li i els seus nivells disminueixen ràpidament després del naixement. El gen de l'alfa-fetoproteïna es troba en el cromosoma 4.



Presència d'alfa-fetoproteïna en cèl·lules mare embrionàries humanes diferenciades espontàniament. Font: Internet

Origen

L'alfa-fetoproteïna va ser descoberta per Bestard i Czar el 1956. La síntesi de la AFT comença en el fetus. Primerament en el sac vitel·li i després a través del fetge del fetus. Després del naixement la concentració de AFP disminueix. La funció d'aquesta glicoproteïna és transportar diverses substàncies com àcids grassos, hormones esteroides, ions com el zinc o el coure.

Classificació

L'AFP és una glicoproteïna produïda per les cèl·lules tumorals, i la podem classificar dins del grup d'antígens oncofetsals.

Pel que fa a la seva especificitat diagnòstica constitueix el grup intermedi juntament amb altres antígens com el CA 19.9, CA-125.

Des del punt de vista bioquímic l'alfa-fetoproteïna la podem classificar dins del grup d'antígens oncofetsals.

Especificitat del marcador

Aquest marcador s'utilitza en pacients que han estat diagnosticats de tumors en les cèl·lules germinals, ja siguin d'ovari o de testicle.

Un 75% dels pacients amb càncer primari d'ovari tenen nivells sèrics d'AFP sobre 33 U/ml., també trobem concentracions elevades en la majoria de pacients amb càncer de testicle, concretament un 70%.

Tot i que també, els nivells de AFP són més alts del normal en 2 de cada 3 pacients amb càncer de fetge. Aquest nivell augmenta com més gran és la mida del tumor.

Valors de referència

Es poden considerar com a valors normals entre 0 i 5 U/mL.

Evolució del marcador al llarg de la malaltia

En adults podem trobar nivells elevats de AFP en pacients amb tumors a les cèl·lules germinals derivats del sac vitel·li. El nivell d'aquest marcador es troba elevat en un 70% dels casos. Aquests presenten un nivell de AFP per sobre de 33 ul/ml. Tot i que també concentracions elevades d'aquest marcador es poden trobar en el càncer de pàncrees (23%), en el càncer gàstric (18%) i de còlon (5%)

L'alfa-fetoproteïna com a fals positiu

Es poden detectar increments de AFP en malalties no canceroses com per exemple la cirrosi hepàtica, hepatitis aguda... Encara que aquestes concentracions no solen superar els 100ng/ml.

Informació addicional

La podem considerar com una de les principals proteïnes carcinoembrioniques juntament amb l'Antigen carcinomaembrionari.

Un altre ús clínic de l'AFP és la detecció prenatal de defectes del tub neural (espina bífida) i de la síndrome de Down, juntament amb els nivells de estriol i hCG.

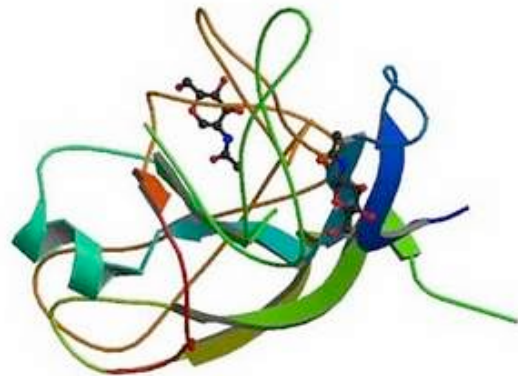
- Subunitat beta de la hormona Gonadotrofina coriònica (B-HCG)

Concepte

La β -HCG és una hormona sintetitzada per cèl·lules Sincitiotroblàstiques³² de la placenta. Està formada per dos subunitats, alfa i beta, amb un pes molecular de 15.000 i 22.000 d, respectivament. La subunitat alfa està constituïda per 92 aminoàcids i 14.500 daltons, i la cadena beta per 22.200 daltons i 145 aminoàcids.

Origen

La síntesi de HCG comença el 8è dia després de l'ovulació, doblant aquest nivell cada 2-4 dies. Presenta un pic màxim entre les 10-12 setmanes de gestació i posteriorment disminueix durant la resta de l'embaràs. Petites quantitats de HGC són sintetitzades en diversos teixits com per exemple; la mama, la pròstata, el testicle... Aquesta però és eliminada per l'orina.



Estructura de la hormona Gonadotrofina coriònica.
Font: Internet

Classificació

³² Les cèl·lules sincitiotroblàstiques tenen la funció de preservar la secció de progesterona i també, la funció de cos luti durant les fases inicials de l'embaràs.

La subunitat beta de la hormona gonadotrofina coriònica la podem classificar dins el grup d'antígens onoplacentaris que aquests són produïdes per les cèl·lules del propi tumor.

Pel que fa a la especificitat del marcador és un dels pocs que presenta una alta especificitat diagnòstica.

Especificitat del marcador

Es poden trobar nivells elevats de HCG en un 70% de les persones que presentin càncer de testicle o d'ovaris, és a dir, tumors de les cèl·lules germinals. Tot i que també, es pot observar en casos de càncer de mama, de pulmó i de bufeta.

Valors de referència

Valors de referència; inferiors a 2 U/mL.

Evolució del marcador al llarg de la malaltia

Entre un 20 i un 60% dels homes amb tumors a les cèl·lules germinals presenten un augment d'aquest marcador.

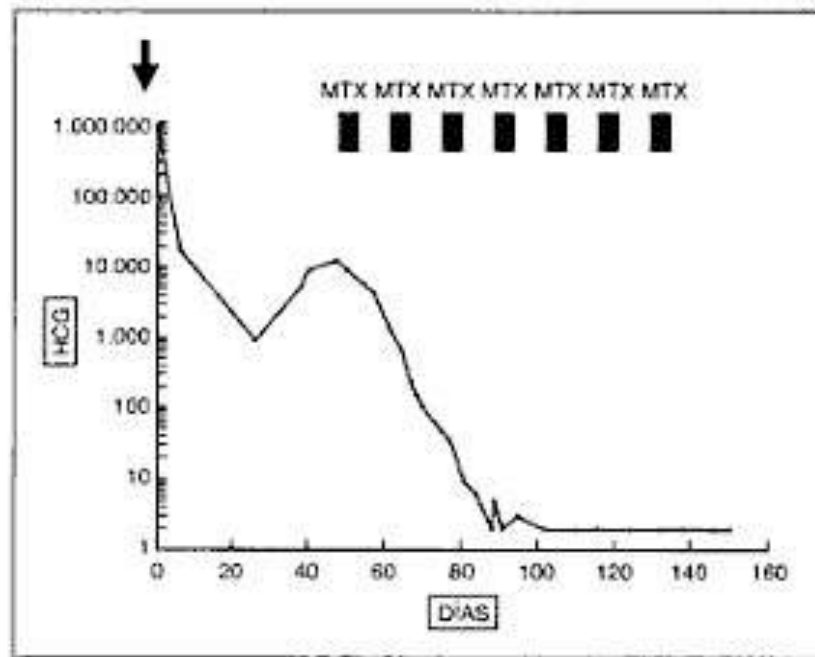
Les principals utilitats clíniques d'aquest marcador inclouen;

- Diagnòstic de la massa testicular. Encara que l'elevació de la concentració de la β -HCG és degut a la presència del tumor, no exclou una patologia no cancerosa.
- Estadiatge; nivells anormals del marcador després de la orquiectomia es pot associar a la presència de la malaltia retroperitoneu en el 100% dels casos.
- Monitorització de la resposta al tractament; si els nivells sèrics disminueixen significa que la massa tumoral també ho ha fet. I si pel contrari els nivells sèrics augmenten significarà la progressió de la malaltia

- Indicador de la naturalesa de la massa residual post-quimioteràpia; És habitual que després de la quimioteràpia hi hagin masses evidents en els llocs on existia la malaltia. La existència d'aquestes masses residuals juntament amb nivells sèrics del marcador, dins dels límits normals prediu amb un alt percentatge d'efectivitat la absència del tumor actiu.
- Pronòstic; xifres molt elevades dels marcadors al principi del tractament s'associa a un mal pronòstic
- Detecció de retorn de la malaltia; aproximadament entre un 20-25% dels pacients presenten un augment dels nivell sèrics dels marcadors abans de la evidència clinicoradiològica

Per tant, és el marcador que més s'aproxima al millor marcador tumoral. Ja que aquest és útil en totes les etapes de la malaltia; diagnòstic, avaluació de les resposta, i seguiment. En la imatge 1 es mostra la forma gràfica del comportament d'aquest marcador en una pacient afectada d'una malaltia trofoblàstica, que va respondre al tractament amb Melotrexate (MTX).

Podem observar com al inici els valors de HGC es presentaven molt elevats a causa de la malaltia. El tractament va tenir una durada de 160 dies. Als primers 20 dies, podem observar una forta disminució de la concentració de l'hormona, significant que la malaltia evolucionava correctament però tot seguit, els valors es tornar a incrementar fins a 10.000 U/mL. Al cap de 40 dies més el càncer respon correctament al Melotrexate disminuint la seva concentració fins a aconseguir el valor normal de la concentració del marcador, per sota de 2 U/mL.



Imatge 1. Evolució sèrica de b-HCG en un pacient afectat d'una malaltia trofoblàstica amb resposta al tractament amb metotrexat. Font: Llibre *Ginecologia oncològica*

- Ca - 125

Concepte

El marcador tumoral CA-125 és una proteïna d'elevat pes molecular (200.000). S'ha comprovat la seva presència en estructures derivades dels conductes de Mueller, com serien; la trompa de fal·lopi, l'endocèrvix i el fons vaginal. I també dels mesotelis, com serien; la pleura, el pericardi i el peritoneu. Presenta una sensibilitat de 44% i una especificitat del 96%

Origen

Es va descobrir l'any 1981 utilitzant anticossos monoclonals.

Classificació

El CA-125 el classifiquem dins del grup d'antígens tissulars juntament amb la tiroglobulina. Tots aquests són produïts per les cèl·lules tumorals.

Pel que fa a la seva especificitat diagnòstica aquest es troba en el grup intermedi.

En canvi, pel que fa al punt de vista bioquímic es classifica com una glicoproteïna.

Especificitat del marcador

El principal us del CA-125 és per càncer d'ovari. Nivells elevats d'aquest marcador es poden observar entre un 75 i un 90% dels pacients amb càncer d'ovari.

També es poden trobar nivells elevats d'aquest marcador en càncer de pulmó, de mama o de pàncrees.

Valors de referència

Els nivells normals són els inferiors a 35-40 U/ml.

Evolució del marcador al llarg de la malaltia

Quan aquest marcador s'utilitza després de la detecció del càncer això és degut a que només el 50% dels pacients amb càncer d'ovari d'estadi I presenta una concentració superior al normal. Encara que, pel que fa als estadis II, III i IV un 90% dels pacients presenten concentracions superiors a 30U/mL.

La principal utilitat d'aquest marcador és com a prova de control. Un augment de més de 60U/ML després del primer cicle de quimioteràpia pot ser un senyal d'una possible recaiguda. En canvi, un descens del 50% és considerat com a senyal de bon pronòstic.

També es pot utilitzar com un marcador de pronòstic de supervivència del pacient. Persones amb concentracions superiors a 45 U/MI presenten una esperança de vida de menys de 7 mesos, mentre que la pacient amb concentracions inferiors a 55U/MI el pronòstic de supervivència és de fins a 23 mesos. Si després de l'operació el nivell de Ca-125 és inferior a 35 U/MI, un 87% dels pacients presenten una supervivència major de 2 anys. En canvi si la concentració arriba a 65 U/ML només el 30%.

S'ha demostrat que aquells pacients en que les seves concentracions de CA 125 disminuïen per sota de 35U/mL. abans del 3r cicle de quimioteràpia tenien un 50% de supervivència. Mentre que aquelles persones on aquesta situació no es donava la supervivència era tant sols del 23%.

El CA 125 com a fals positiu

La principal causa de falsos positius en aquest marcador s'associa a patologies que afecta als teixits rics d'aquest marcador. Les malalties més destacades són; peritonitis, endometriosis, vessaments pleurals, durant el primer terç de l'embaràs, hepatitis, tuberculosi, insuficiència renal..

Informació addicional

Estudis recents han confirmat que la realització d'un examen pèlvic i la concentració de CA-125 superior a 30u/ML té una elevada especificitat, concretament del 99.6%

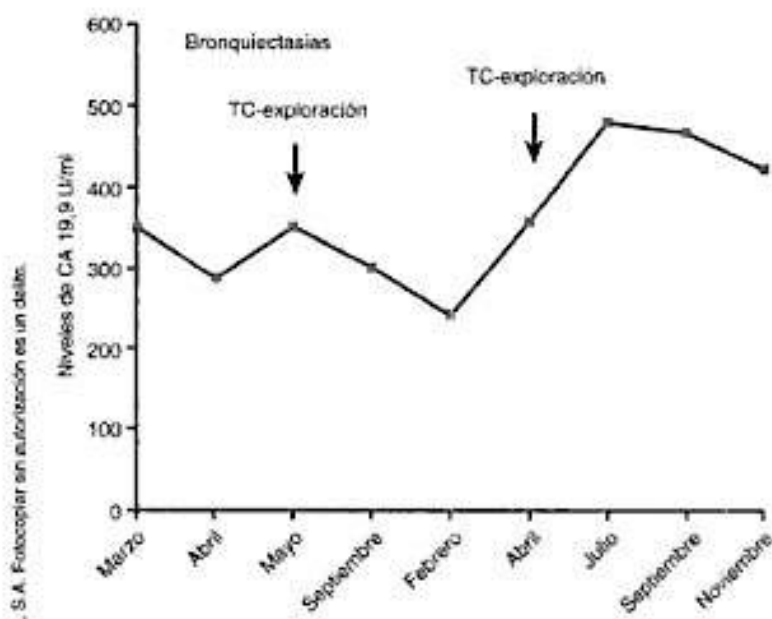
- Ca – 19.9

Aquest marcador és també és utilitzat en el càncer de pàncrees (veure explicació a les pàgines 31, 32, 33 i 34).

Respecte al càncer d'ovari podem observar dos gràfics relacionant aquest marcador amb la malaltia.

En la imatge 2 es mostren els nivells sèrics de CA 19.9 en una pacient amb adenocarcinoma³³ d'endometri d'estadi II. Sense evidència de la malaltia després del tractament quirúrgic i de radioteràpia. Si només valorem un únic resultat podem pensar en l'existència de la reproducció del tumor ja que els nivells d'aquest marcador són molt elevats. No obstant, el control dels valors sèrics³⁴ mostra l'estabilització del ca 19.9. Indicant-nos un origen no neoplàstic i que va ser causat per l'existència de bronquiectàsis.

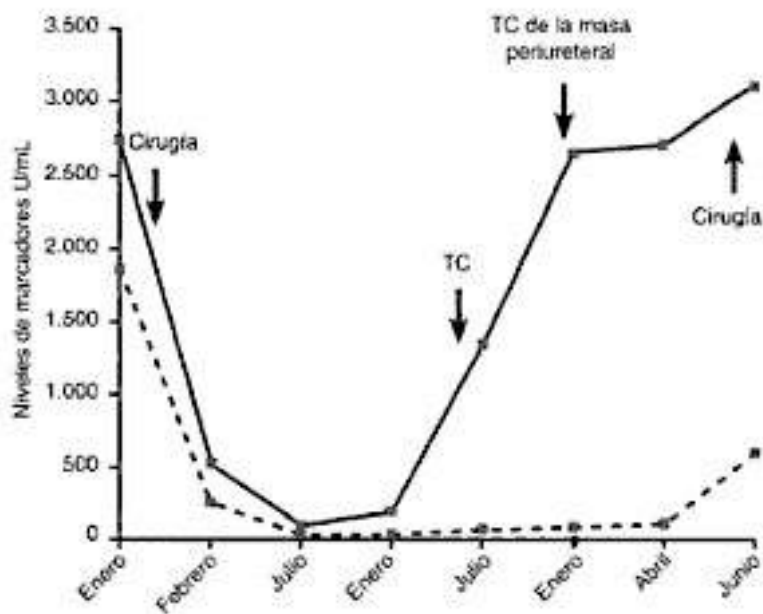
El comportament d'aquest marcador, com molts d'altres, és molt variat en els diferents pacients. Per exemple en la imatge 3 podem observar com presenta increments continus que ens duen a pensar amb una possible metàstasis ja que després de ser intervinguda quirúrgicament els valors es van estabilitzar, tot i que al cap d'un any aproximadament la concentració CA 125 s'incrementa notablement i en canvi el CA 19.9 es manté estable. És per aquest motiu que s'observa l'evolució de dos marcadors per augmentar la seva fiabilitat. Finalment, al cap d'un any i mig va tornar a ser operada.



Imatge 2. Nivells sèrics de CA-19.9 en una pacient amb adenocarcinoma d'endometri. Font: Llibre *Oncología Ginecológica*

³³ L'adenocarcinoma és un carcinoma que el seu origen es troba en les cèl·lules que constitueixen el revestiment intern de les glàndules de secreció externa

³⁴ Els valors sèrics són els valors en sang



Imatge 3. Evolució dels nivells sèrics de CA 19.9 i CA 125 en una pacient amb adenocarcinoma mucinos d'ovari. Font: Llibre *Oncologia Ginecológica*

- Antigen associat als carcinomes escamosos (SCC)

Concepte

Presenta una sensibilitat que varia segons l'estadi, varia entre un 2 i un 38% en l'estadi I, entre un 43-70% en el estadi II, un 83-91% en l'estadi III i superior al 90% en l'estadi IV. El SCC presenta una sensibilitat del 30% i una especificitat del 90%.

Origen

Kate y Torigone van fraccionar contínuament mostres de tumors de cèrvix uterí aïllant un antigen, anomenat TA-4.

Posteriorment mitjançant l'electroenfocament van subdividir aquest antigen en 14 fraccions amb un pm semblant. A la fracció més neutra la van anomenar SCC.

Especificitat del marcador

L'SCC és un marcador tumoral que s'utilitza principalment en les neoplàsies de l'epidèrmis principalment de cèrvix³⁵, pulmó i laringe.

En el nostre cas, la principal utilitat d'aquest marcador en el càncer d'ovari és per detectar el retorn de la malaltia.

Valors de referència

Es consideren normals les concentracions de SCC inferiors a 2,5 ng/ml.

L'SCC com a fals positiu

Els principals falsos positius es donen en malalties dermatològiques, i en patologies renals cròniques, aquestes poden arribar a concentracions de fins a 15-20 ng/ml.

³⁵ El cèrvix és una part del coll uterí.

A continuació es mostra una taula resum dels marcadors.

<i>Marcadors</i>	<i>Especificitat</i>	<i>Valors de referència</i>	<i>Classificació</i>	<i>Falsos positius</i>
CA 15.3	Càncer de mama	1-25 U/mL	Mucina (glicoproteïna)	Esclerosi, quists d'ovari, malalties pulmonars, miopaties inflamàtores, primer trimestre d'embaràs.
CEA	Càncer de mama, pàncrees, pulmó, gastrointestinal i ovari	Inferior a 5 U/mL	Antigen oncofetal (glicoproteïna)	Insuficiències renals, pancreatitis, malalties digestives, tuberculosi
MCA	Càncer de mama	Inferior a 13 U/mL	Mucina (glicoproteïna)	Haptonàsties cròniques i en casos d'insuficiència renal
Receptors d'estrògens i progesterona	Càncer de mama			
CA 19.9	Càncer de pàncrees, d'estómac.	Inferior a 37 U/mL	Mucina (glicoproteïna)	Pancreatitis agudes, hepatitis, bronquitis, asma...

CA 72.4	Càncer d'ovari, de còlon.	2,5 i 4 U/mL	Mucina-símil (glicoproteïna)	Insuficiència renal, hepatopaites cròniques i quists d'ovaris
AFP	Càncer d'ovari o testicle	0 i 5 U/mL	Antigen oncofetal (glicoproteïna)	Cirrosiis hepàtica, hepatitis aguda
B-HCG	Càncer de testicle o ovari, de mama, de pulmó i de bufeta.	35-40 U/mL	Antígens tissulars (glicoproteïna)	
CA 125	Càncer d'ovari	35-40 U/mL	Antígens tissulars (glicoproteïna)	Endometriosis, vessaments pleurals, durant el primer terç de l'embaràs, hepatitis, tuberculosiis, insuficiència renal
SCC	Càncer d'ovari i pàncrees	Inferiors a 2,5 U/mL	Antigen tissular	Malalties dermatològiques, i en patologies renals cròniques

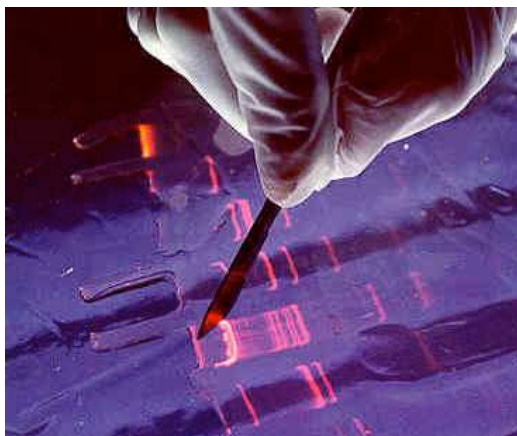
Taula 3: Resum dels marcadors tumorals. Font: pròpia

9. Electroforesi

9.1. Què és?

L'electroforesi és una tècnica de separació de molècules sota l'acció d'un camp elèctric. Aquesta separació pot realitzar-se sobre un suport sòlid, en una matriu porosa o en dissolució.

La variant més utilitzada per l'anàlisi de mescles de proteïnes o d'àcids nucleïcs utilitza com a suport un gel³⁶. Els àcids nucleïcs per la seva banda ja disposen d'una càrrega elèctrica negativa, mentre les proteïnes es carreguen a l'unir-se amb altres substàncies que incorporen càrregues negatives de manera dependent a la massa molecular de la



Procés d'electroforesi. Font: Internet

proteïna. Quan posem la mescla de molècules i tot seguit apliquem un cap elèctric aquestes es desplaçaran: les més petites es desplacen més ràpidament i, per tant, avançaran més que les grans, les quals es quedaran a prop del lloc de sortida.

9.2. Història

Aquest fenomen electrocinètic va ser observat per primera vegada l'any 1807 per Reuss, el qual es va adonar que l'aplicació d'un camp elèctric constant causava que partícules d'argila disperses en aigua es separessin.

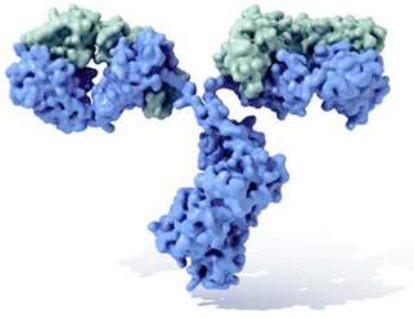
L'any 1937 Tiselius va desenvolupar una tècnica que aplicava aquest principi per la separació de proteïnes, amb la qual va guanyar el Premi Nobel de

³⁶ És un sistema on la fase contínua és sòlida i la dispersa és líquida. Els gels presenten una densitat similar als líquids però per altra banda una estructura que més semblant als sòlids ex: gelatina

Química. El descobriment d'aquesta tècnica ha esdevingut essencial per la bioquímica actual.

9.3. L'electroforesi relacionada amb les immunoglobulines

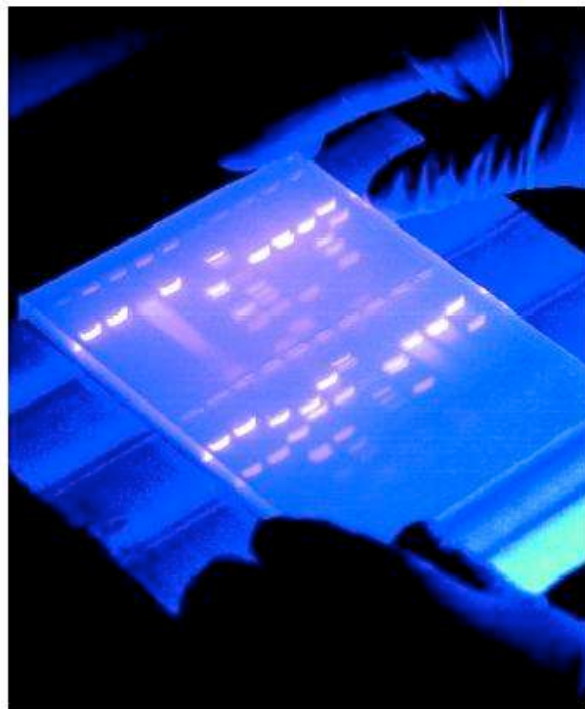
Les immunoglobulines no són marcadors tumorals clàssics, sinó que estan formades d'anticossos els quals són proteïnes sanguínies normalment



Immunoglobulines. Font: Internet

produïdes pel sistema immunitari per ajudar a combatre els bacteris i n'hi ha de diferents tipus. Els càncers de medul·la òssia sovint causen que una persona tingui massa immunoglobulina d'algun tipus a la sang. Aquests càncers també poden causar que hi hagi fragments de immunoglobulina a l'orina. Un alt nivell pot ser signe d'alguna d'aquestes malalties.

Generalment hi ha presència de moltes immunoglobulines diferents a la sang el nivell de les quals va variant lleument. Un signe típic apareix en pacients amb mieloma, un tipus de càncer de la medul·la òssia en el qual hi ha un creixement anormal de cèl·lules plasmàtiques. Aquestes cèl·lules produeixen uns anticossos (immunoglobulines) que ens defensen de les infeccions i altres substàncies estranyes (antígens). Aquest fet pot ser observat un una prova anomenada electroforesi de proteïna sèrica*. En aquesta prova les proteïnes de la sang són separades per un camp elèctric. Amb el mieloma la immunoglobulina provoca una pujada sobtada (anomenada "pic)



Electroforesi. Font: pròpia

a l'electroforesi de proteïna sèrica. El nivell d'aquest "pic" és important, ja que en persones d'avançada edat poden aparèixer nivells baixos sense tenir mieloma. Per aquest motiu aquesta malaltia ha de ser confirmada mitjançant una biòpsia de la medul·la òssia.

Els nivells de immunoglobulina també es poden observar al llarg del temps per ajudar a veure si funciona el tractament.

10. Part pràctica

Què és el CanGir?

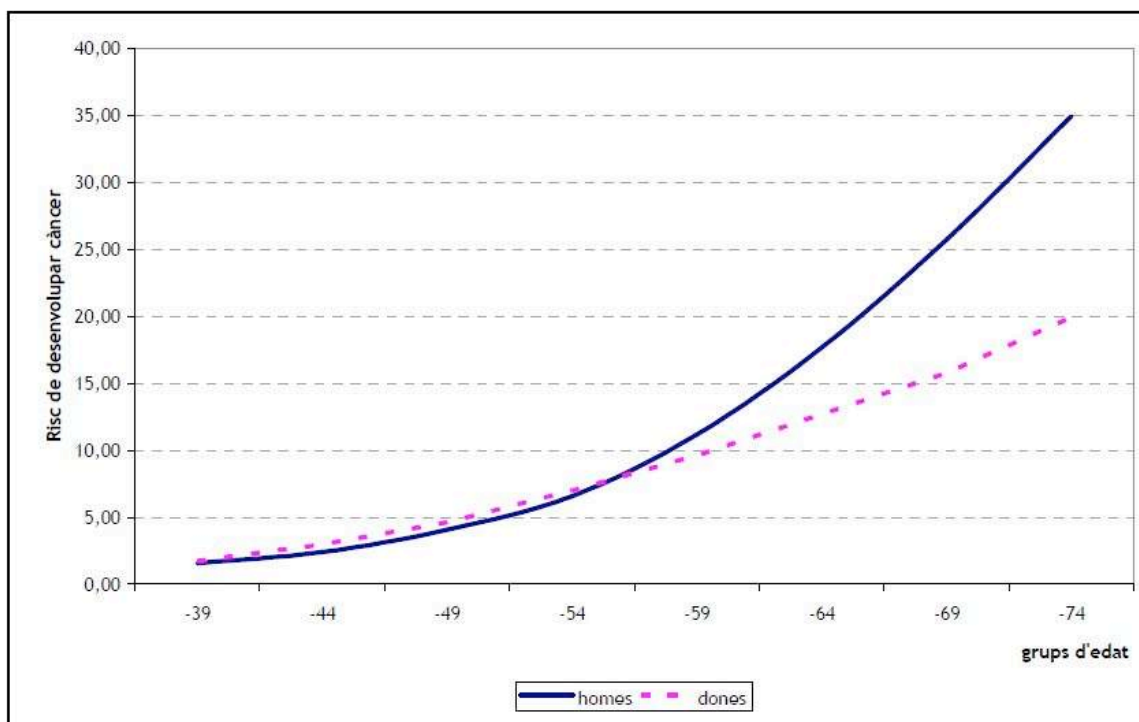
Anualment a la Regió Sanitària de Girona (RSGi) es diagnostiquen uns 3.000 casos nous de càncer. La Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona (UERCG) recull informació i analitza la distribució del càncer en les comarques de Girona amb l'objectiu de difondre les dades bàsiques de l'impacte del càncer s'elabora el CanGir. Aquest, és un resum de les dades més significatives. L'RSGi processa cada any unes 6.000 notificacions que es recullen en 21 centres hospitalaris i laboratoris d'anatomia patològica.

Nosaltres, a través del registre d'anàlisis clíniques, hem pogut consultar el CanGir dels anys 2003-04 amb actualització de la base de dades fins el juny del 2008. En aquest estudi hem pogut observar l'evolució anual de l'incidència del càncer entre el 1994-2004, la mortalitat entre el 1974-2004, així com la supervivència observada i relativa.

La incidència del càncer a les comarques de Girona

La incidència és el nombre de casos nous de càncer apareguts a la Regió Sanitària de Girona en un període de temps definit. Durant els anys 2003-2004 es van enregistrar 6.100 casos nous de càncer, concretament 3.770 en homes i 2.330 en dones.

En el gràfic 1 es pot observar el risc de desenvolupar càncer segons edat i sexe.



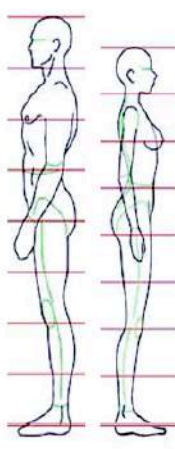
Gràfic 1. Risc de desenvolupar càncer segons l'edat. Font: CanGir 2003-2004

Podem detectar que el risc de desenvolupar càncer fins als 55 anys aproximadament és el mateix pels dos sexes. També cal destacar que a mesura que l'edat incrementa també ho fa el risc de desenvolupar càncer gairebé de forma exponencial en ambdós sexes. Fins als 50 anys el risc de fer-ho és inferior al 5%, dels 50 als 60 el risc augmenta arribant al 12% i passat aquesta franja d'edat les diferències entre els dos sexes ja són apreciables.

En canvi, a mesura que l'edat augmenta hi ha un 12% de probabilitat més de desenvolupar-lo en homes que en dones. Concretament, en dones als 70 anys hi ha un 20% de possibilitats i en l'altre sexe és del 30%.

Per altra banda, hem pogut observar com per a cada 162 casos de càncer en homes, se'n detecten 100 en dones.

En la imatge inferior hi apareixen les principals localitzacions neoplàstiques en els anys 2003-2004. En ambdós sexes, el càncer colorectal és la neoplàstia maligna més freqüent (453 casos anuals, que representa un 15% del total), seguit del càncer de pròstata, mama i pulmó. Aquests representen el 50% de tota la incidència de càncer a la RSGi.

Homes				Dones		
Localització	n	(%)		Localització	n	(%)
Pròstata	411	21,8		Mama	339	29,1
Colorrectal	279	14,8		Colorrectal	175	15,0
Tràquea, bronquis i pulmó	269	14,3		Cos d'úter	63	5,4
Bufeta urinària	206	10,9		Limfoma no Hodgkin	46	3,9
Estómac	75	4,0		Estómac	43	3,6
Limfoma no Hodgkin	61	3,2		Tràquea, bronquis i pulmó	42	3,6
Laringe	48	2,5		Leucèmies	38	3,2
Fetge	47	2,5		Pàncrees	35	3,0
Leucèmies	41	2,2		Ovari	34	2,9
Ronyó	40	2,1		Bufeta urinària	33	2,8

Imatge 4. Font: CanGir 2003-2004

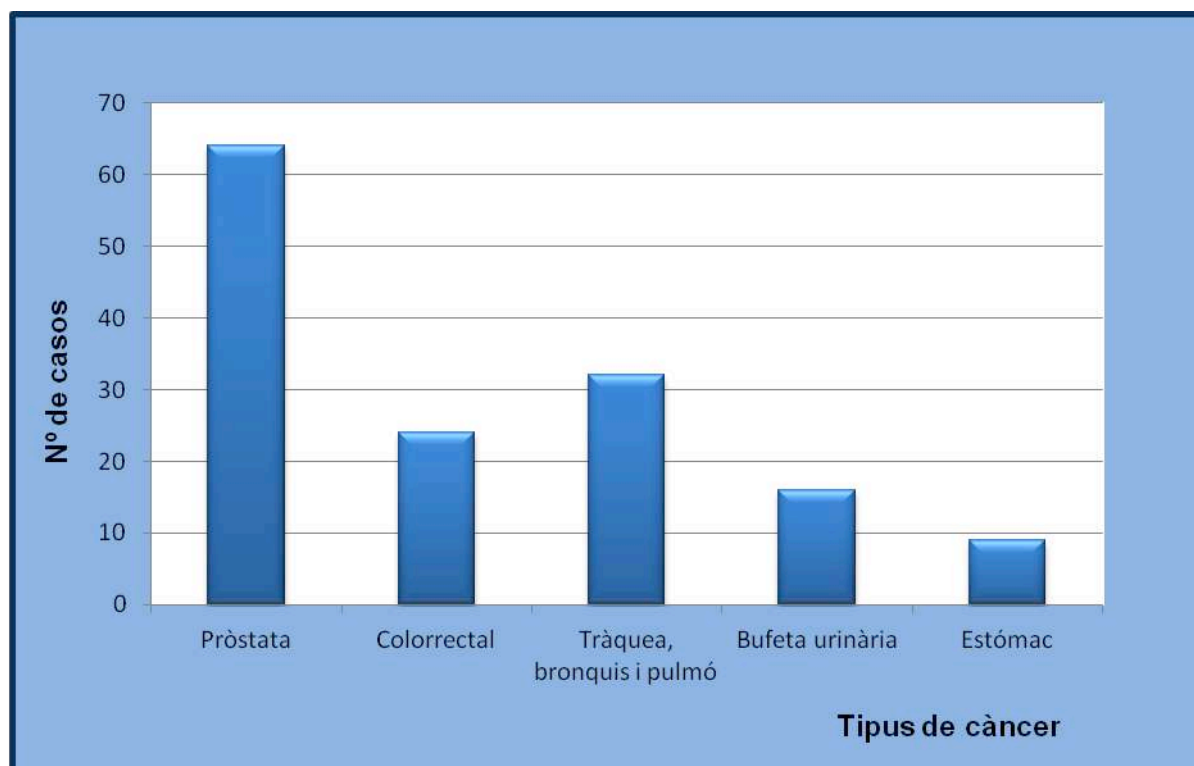
La incidència del càncer en el Pla de l'Estany

Pel que fa a la nostra comarca, el Pla de l'Estany, hem representat dues taules, una per homes i l'altra per dones, on podem veure els principals casos de càncer que hi van haver i el nombre d'aquests durant els anys 2003-2004

Homes;

Càncer	Nº de casos
Pròstata	64
Colorectal	24
Tràquea, bronquis i pulmó	32
Bufeta urinària	16
Estómac	9
Total:	145

Taula 4. Càncer en homes del Pla de l'Estany. Font: pròpia



Gràfic 2. Principals casos de càncer en homes del Pla de l'Estany durant el 2003-2004. Font: pròpia

Pel que fa a la comarca del Pla de l'Estany durant els anys 2003-2004 el càncer que predominava en homes, com a la resta de comarques de Girona, és

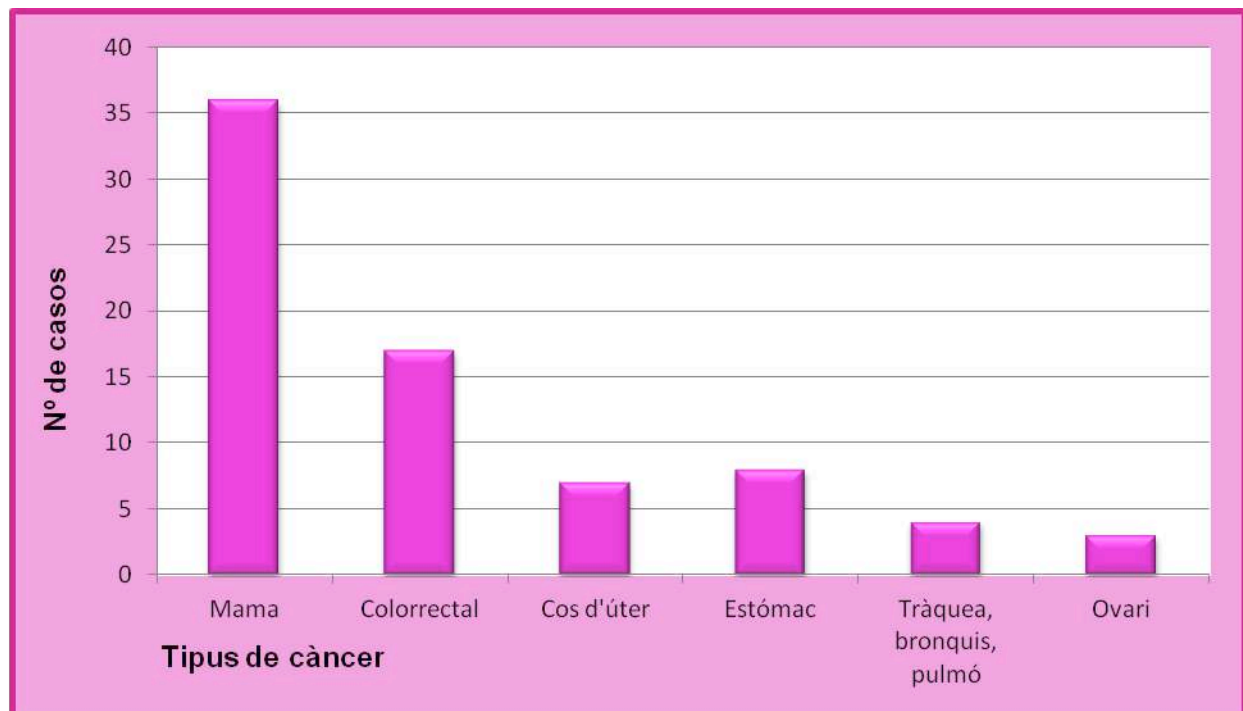
el de pròstata, seguit del de tràquea, bronquis i pulmó (aparell respiratori), el colorectal, el de bufeta urinària i finalment el d'estómac.

En total hi havia 145 casos diagnosticats de càncer; 64 d'aquets de pròstata, 24 de colorectal, 32 de tràquea, bronquis i pulmó, 16 de bufeta urinària i finalment, la resta, és a dir, 6 d'estómac.

Dones;

Càncer	Nº de casos
Mama	36
Colorectal	17
Cos d'úter	7
Estomac	8
Tràquea, bronquis, pulmó	4
Ovari	3
Total:	75

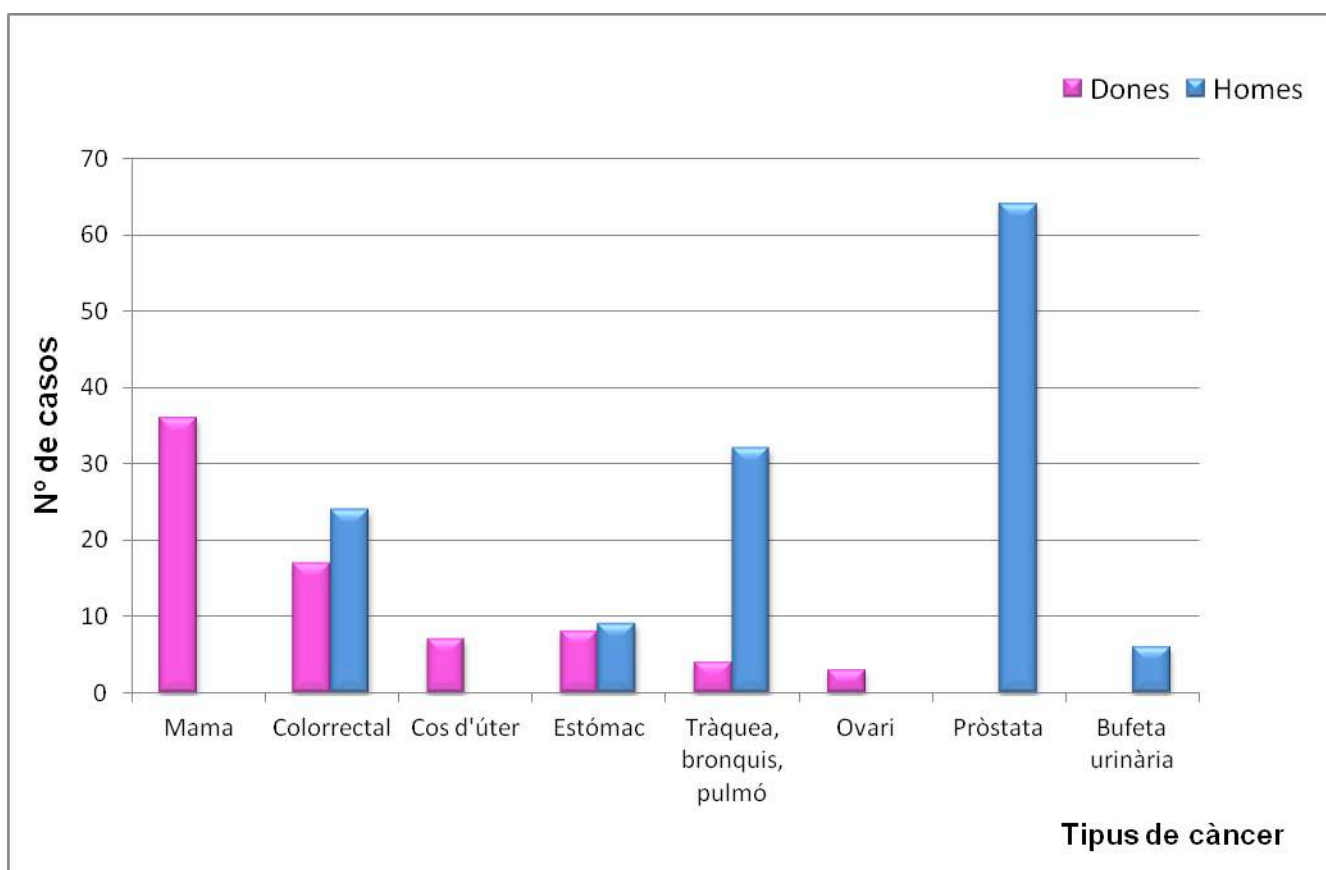
Taula 5. Càncer en dones del Pla de l'Estany. Font: pròpia



Gràfic 3. Principals casos de càncer en dones del Pla de l'Estany durant el 2003-2004. Font: pròpia

En canvi, quant a les dones del Pla de l'Estany, el càncer que més predominava era el de mama, amb 36 casos, seguit del colorectal amb 17 i del d'estómac amb 8 afectades. Finalment els altres tres; cos d'úter, aparell respiratori i ovari amb uns valors molt semblants, concretament de 7, 4 i 3 casos diagnosticats respectivament.

Personalment, ens ha sorprès que només hi haguessin 3 casos de càncer d'ovari, ja que és un dels que nosaltres crèiem que era més freqüent i per això l'hem tractat més a fons en el nostre treball.



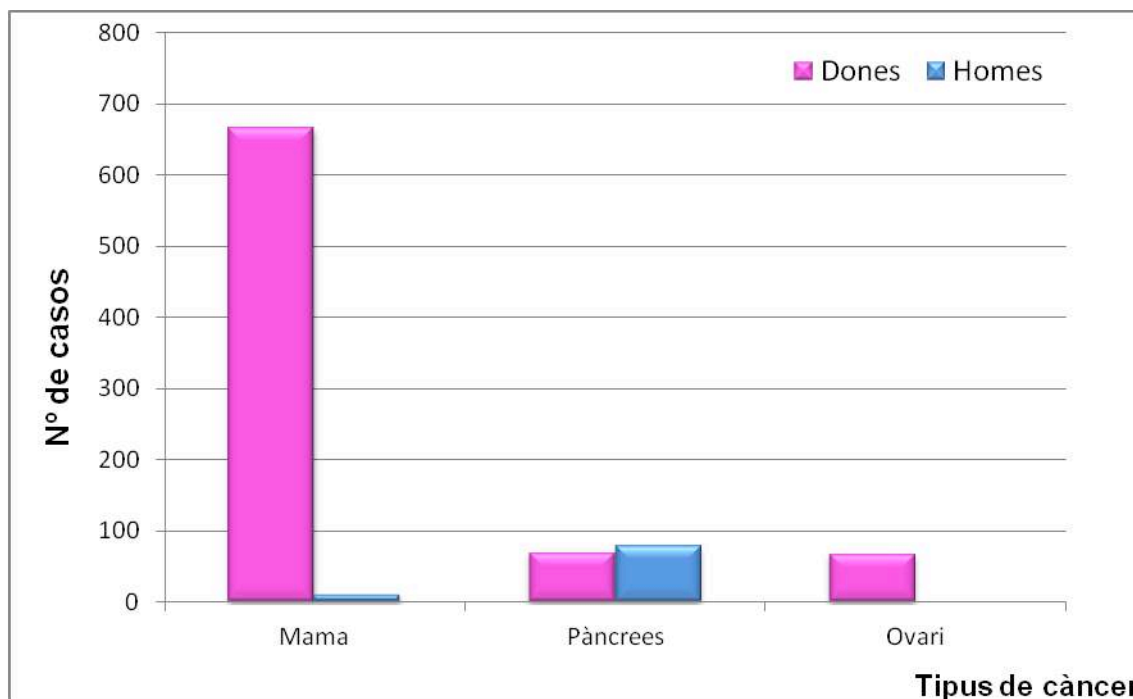
Gràfic 4. Comparativa dels principals casos en homes i dones del Pla de l'Estany durant el 2003-2004. Font: pròpia

Si la comparativa la realitzem entre els dos sexes, primer de tot ens adonarem d'un fet molt significant: hi ha 145 casos de càncer en homes i 75 en dones. Fet que corrobora la informació que hem anunciat anteriorment, i és que el càncer afecta més en homes que en dones.

Per altra banda, els càncers que més casos afecten són aquells diferents en cada sexe; pròstata i mama. El colorectal és el més freqüent en ambdós sexes junts.

També volem destacar que el càncer d'estómac afecta indiferentment als homes i a les dones. Pel que fa als altres tres càncers no presenten cap aspecte rellevant.

En la part teòrica del nostre treball ens centrem en els marcadors tumorals de tres tipus de càncer; el de mama, el d'ovari i el de pàncrees. És per això que hem fet un estudi més exhaustiu d'aquests tres a nivell de totes les comarques de Girona.



Gràfic 5. Casos de càncer de mama, ovari i pàncrees a les Comarques de Girona. Font: pròpia

En el gràfic número 5 observem, a simple vista, com hi ha majoria de casos de càncer de mama. Durant els anys 2003-2004 hi van haver uns 667 casos en dones, la mitjana d'edat de les quals es situa als 63 anys. En canvi, només es va donar en 10 homes. Des del nostre punt de vista, l'edat mitjana ens ha sorprès ja que creïem que era molt inferior dels 63 anys ja que la majoria de les dones amb les quals hem pogut contactar es troben entre els 40-50 anys.

Pel que fa al càncer de pàncrees els valors en ambdós sexes són pràcticament iguals, concretament 78 casos en homes i 70 en dones, amb una mitjana d'edat de 70 i 75 anys respectivament.

Finalment, en el càncer d'ovari es van diagnosticar 68 casos amb una mitjana d'edat de 63 anys.

Càncer de mama

Al 1999 es va posar en marxa a la RSGi el pla de detecció precoç del càncer de mama (PDPCM). Aquest consistia a realitzar mamografies amb un desplegament progressiu i una cobertura total de la població a l'any 2002. Les

dones convidades al cribratge inicialment tenien entre 50 i 64 anys i posteriorment se'n va realitzar un altre entre 50 i 69 anys.

Destacar que en 128 dels 325 casos de càncer de mama diagnosticats en dones de entre 50-69 anys durant l'any 2003-2004, hi ha constància del diagnòstic fet a través de la mamografia.

En la següent taula es pot observar l'estadiatge de les principals localitzacions tumorals en les pacients del càncer de mama durant el 2003-2004.

Estadi*	n	(%)
<i>in situ</i>	58	7,79
I	138	18,52
IIA	69	9,26
IIB	39	5,23
IIIA	17	2,28
IIIB	27	3,62
IIIC	10	1,34
IV	17	2,28
Desconegut	370	49,66
Total	745	100,00

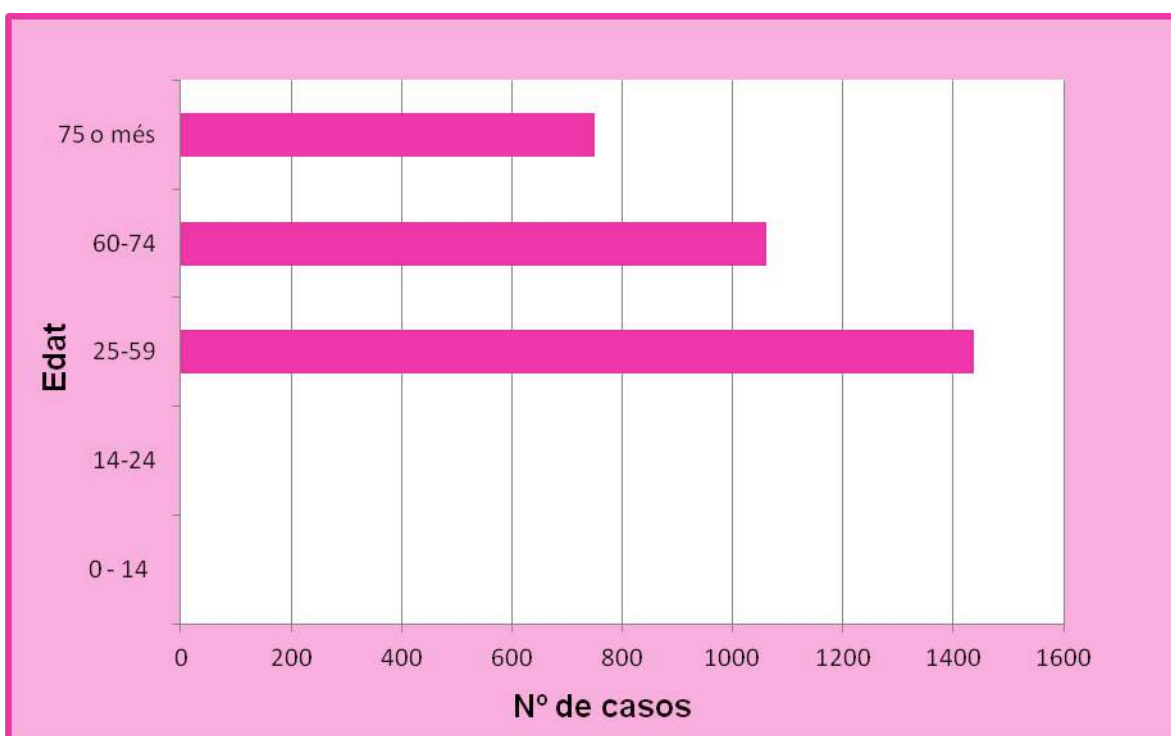
Taula 6. Estadiatge de les principals localitzacions tumorals en pacients del càncer de mama durant el 2003-2004. Font: CanGir 2003-2004

Observem que aproximadament el 19% dels casos es troben en estadi I. Aquest fet significa que en la primera detecció dels tumors que s'han realitzat es troben en les seves fases inicials gràcies a les proves mèdiques que existeixen actualment des de biòpsies, mamografies, TAC, anàlisis, radiografies... Així doncs, a mesura que augmenta l'estadi el percentatge de casos tendeix a disminuir. Per altre banda, també al remarcar que hi ha 370 casos que el CanGir no ha pogut verificar en quin estadi es trobaven i per això els ha posat en un grup apart. Suposem que malgrat això no faria variar, notablament, el percentatge de cada estadi.

En el gràfic que es mostra a continuació, podem observar el nombre de casos de càncer de mama en les comarques de Girona durant els anys 1994-2004.

Edat	Nº de casos de càncer de mama
0 - 14	0
14-24	0
25-59	1438
60-74	1061
75 o més	751

Taula 7: Casos de càncer de mama en les comarques de Girona. Font: pròpia

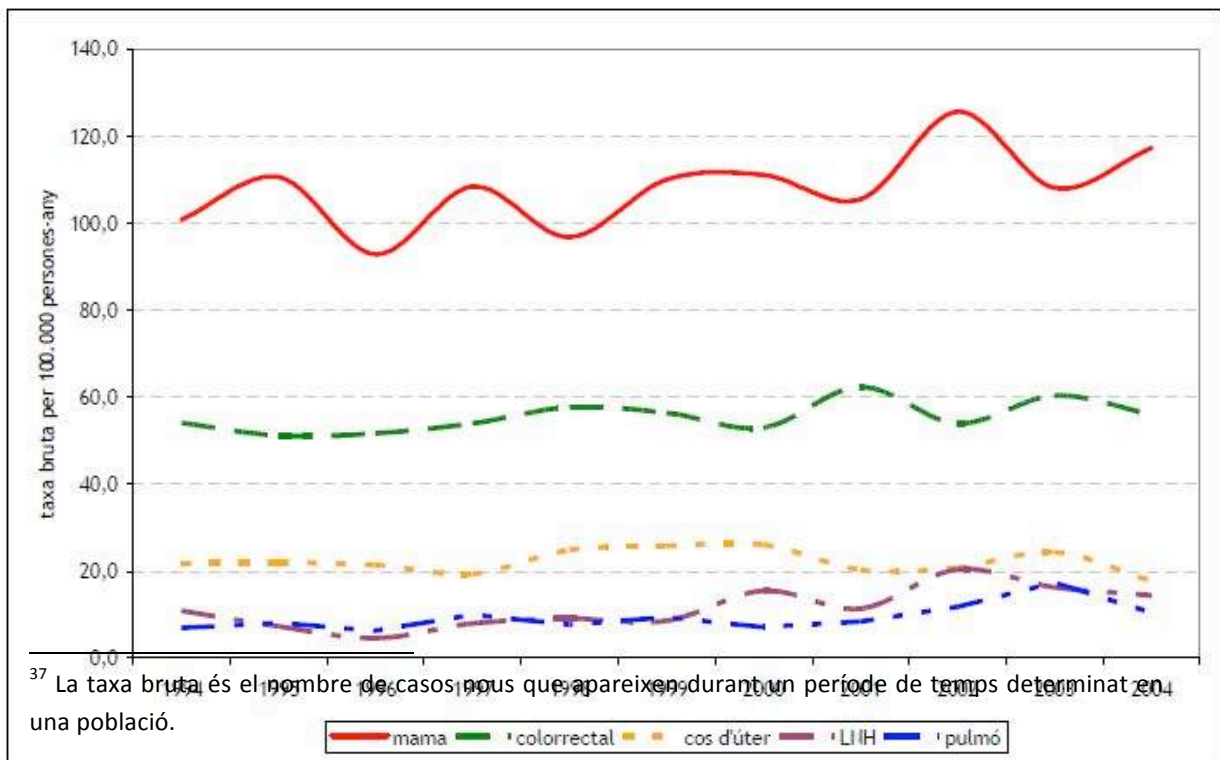


Gràfic 6: Casos de càncer de mama en les comarques de Girona durant el 1994-2004 . Font: pròpia

Podem observar com fins als 14 anys no hi ha cap cas de càncer de mama. Ja que entre aquest període d'edat els tumors més freqüents són les leucèmies. Entre els 14 i els 24 en els homes predomina el càncer de testicle i en les dones el de tiroïdes.

En canvi, dins el període d'edat entre 25 i 59 anys ja hi comencen a haver casos de càncer de mama arribant gairebé a 1500 dones afectades, com es pot apreciar en el gràfic superior. És per aquest motiu, que en la nostra part pràctica la majoria de casos són de dones d'aquesta franja d'edat que han patit aquest tipus de càncer. Pel que fa als homes en aquesta edat el càncer que més predomina és el de pulmó. Per sobre dels 60 anys en homes domina el càncer de pròstata i en dones segueix essent el càncer de mama seguit del col·rectal, encara que, com es pot observar, amb menys casos.

A continuació apareix un gràfic on podem apreciar la taxa bruta³⁷ per 100.000 persones- any del càncer de mama, col·rectal, cos d'úter i LNH i pulmó en dones de les comarques de Girona durant el 1994-2004.



Gràfic 7: Taxa bruta per 100.000 persones/any en les comarques de Girona durant el 1994-2001. Font: CanGir

Podem observar de forma molt clara com el càncer que predomina és el de mama seguit del colorectal, el cos d'úter, i LNH i el de pulmó amb uns valors molt semblants.

Pel que fa al carcinoma mamari es situa en 110 casos per 100.000 persones-any. El colorectal en 60 aproximadament, posteriorment el cos d'úter al voltant de 20 i finalment el càncer de pulmó i el de LNH a uns 10 casos anuals. No podem dir, però que hi hagi un increment del nombre de casos al llarg dels anys. Ja que aquests segueixen més o menys una tendència força clara.

CAS 1

Història

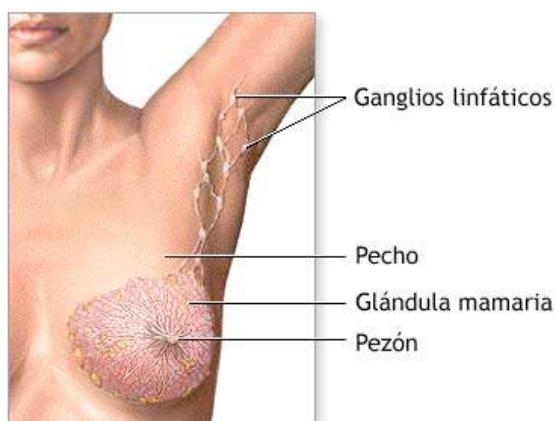
El primer cas és el d'una dona de 42 anys. La seva història va començar l'any 2000 és a dir, quan tenia 30 anys. Va anar al ginecòleg a fer-se una revisió rutinària en la qual no li van realitzar cap mamografia, ja que es realitza en dones de més avançada edat i per aquest motiu no li van trobar cap anomalia.

Al cap d'uns 6 mesos li va començar a sortir una mica de sang del mugró. Tot seguit, es va dirigir al CAP de Banyoles on li van dir que segurament era degut a alguna crosta o per algun granet i no li van donar més importància, però uns dies després aquest fet es va tornar a repetir. Va ser llavors quan va anar a l'ambulatori i la van enviar a la clínica Güell de Girona. Li van realitzar una ecografia, una mamografia i li van agafar una mostra de teixit per tal de fer-li una biòpsia. En aquest moment fou quan li van comunicar que tenia càncer. En l'ecografia els metges es van adonar que aquest ja es trobava molt expandit, fins i tot havia arribat fins a la zona dels ganglis, a sota l'axil·la i li van comunicar que el seu càncer era de 3r grau. Seguidament li van revistar el fetge i els pulmons, perquè són les zones on se li podia haver-li format una metàstasi. Afortunadament, tot estava correcte. Tot aquest procés va ser en el transcurs aproximadament de 3 setmanes durant el mes de febrer.

L'operació en principi estava concedia pel més d'abril. Encara que, al assabentar-se d'això, ella físicament podia esperar, ja que no es trobava malament, però psicològicament no, perquè era una cosa que li creava intranquil·litat, ja que es preguntava que passaria, si es curaria... Per tant, va anar al CAP i va demanar si us plau que li avancessin el dia de l'operació i li van concebre operar-la abans.

El mes següent, és a dir, el març li van realitzar la intervenció quirúrgica. L'operació va anar molt bé, encara que li van haver d'extirpar tot el pit i un tros d'axil·la. Degut a l'extracció dels ganglis li van treure els limfomes del braç i posteriorment li van haver de fer dos linfademes. Fet que li ha causat una inflamació al braç que s'aprecia a simple vista.

Després de 3 dies ingressada li van donar l'alta i posteriorment li van realitzar 6 sessions de quimioteràpia i 25 sessions de radioteràpia.



ADAM.

Parts que poden ser afectades en el càncer de mama. Font: Internet

Quan se li van acabar les sessions de quimioteràpia i de radioteràpia, l'oncòleg primerament li feia revisions cada 3 mesos, al cap d'un temps cada 6 i finalment cada any. En aquestes se li realitza un anàlisi de sang on se li controlen el nivell dels marcadors i també li revisen la

cicatriu, per tal de confirmar que tot segueixi correctament.

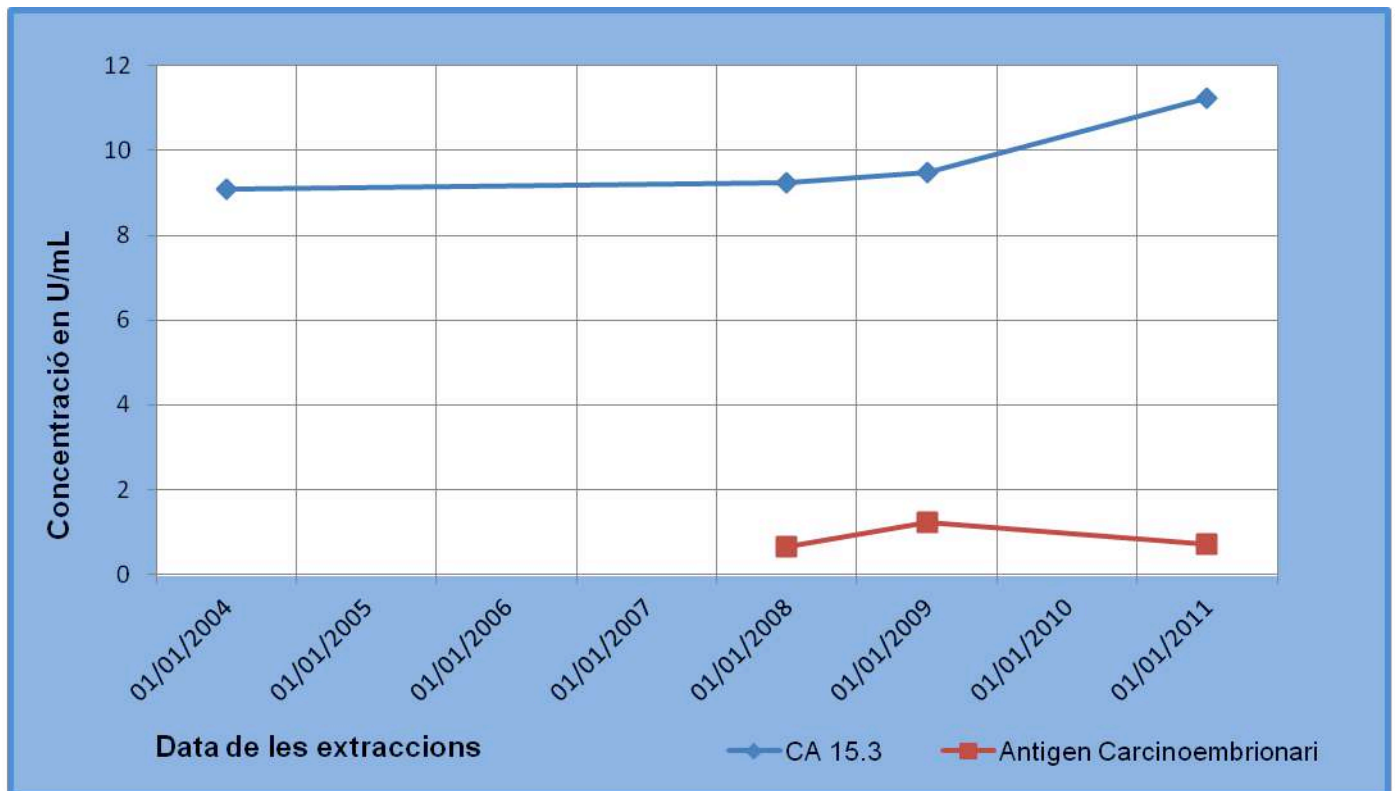
Taula

Data de les extraccions	CA 15.3	Antigen Carcinoembrionari
12/05/2004	9,1	
30/06/2008	9,24	0,66

06/07/2009	9,48	1,22
21/02/2011	11,23	0,697

Taula 8: CAS 1. Font: pròpia

Gràfic



Gràfic 8: CAS 1. Font: pròpia

Comentari:

En aquest gràfic el que podem observar a primera vista és que se li ha realitzat un control de dos marcadors tumorals diferents: el CA 15.3 i l'Antigen Carcinoembrionari, els dos propis del càncer de mama.

En primer lloc disposem d'una anàlisi del 2004, quatre anys després de la intervenció quirúrgica en el qual podem observar el nivell del marcador CA 15.3 no es presenta elevat (9,1 U/mL) sinó que es troba dins dels valors de referència que són 1-25 U/mL de sang.

Per altra banda observant les altres anàlisis corresponents als anys 2008, 2009, 2011 tampoc consta cap increment considerable d'aquest marcador tot i que l'any 2011 presenta un lleu increment arribant a les 11,23 U/mL. Fet que pot ser produït per altres factors externs al càncer, ja que aquests substàncies es troben presents a la sang.

Pel que fa a l'Antigen Carcinoembrionari disposem de tres anàlisis corresponents al 2008, 2009 i 2011 respectivament en els quals tampoc s'observa cap concentració anòmla, ja que els nivells d'aquest marcador es troben dins dels valors de referència: 0,2-4,3 U/mL.

CAS 2

Història

Aquest és el cas d'una dona de 39 anys que també va patir càncer de mama.

Començà l'any 2008, ella tenia 37 anys, quan es va fer un cop amb una caixa allà on treballava. Li va sortir un gran morat i li feia molt de mal encara que no hi va donar importància ja que ho relacionà amb el fort cop que havia patit. Un mes després li va començar a sortir un bony i és a conseqüència d'això que va decidir anar al CAP de Banyoles. Un cop allà li van dir que aquell bony tenia una forma una mica estranya, i que podria ser càncer. És per aquest motiu que la van enviar a la clínica Güell de Girona on li van realitzar una mamografia i una ecografia i també va haver de anar al Trueta on li van agafar una mica de

teixit per tal de realitzar-li una biòpsia. Tot aquest seguit de proves i de visites en els diferents hospitals i clíniques es van realitzar en el transcurs d'una setmana.

El dia 15 de febrer li van realitzar la primera operació, en la que li van extraure un bony que mesurava 4 cm i mig i 44 grams de ganglis. També li van haver de reduir la mida dels pits ja que els tenia molt grans, concretament li van reduir la meitat. Va ser una operació força complicada amb una durada de 5 hores i mitja que, afortunadament, es va realitzar amb èxit. Encara que quan van analitzar les cèl·lules extretes es van adonar que no hi havia la cèl·lula mare ja que aquesta es trobava en el mugró. És a dir, ella tenia càncer de pell però li va acabar provocant càncer de pit. Per altra banda el fet de que li haguessin extret els ganglis va provocar-li una inflamació al braç.

El 15 de març la van tornar a operar i li van treure el mugró i li van fer una pròtesi al pit treint-li pell de l'esquena en una intervenció que va durar tres hores i mitja. La intervenció va durar 3 hores i mitja. Encara que pocs dies després els metges van observar com el cos li va rebutjar la pròtesi. És per aquest motiu que el 30 de març també la van operar per treure-li la pròtesi i posar-li un expansor. Aquesta operació va ser també complicada ja que l'havien operat 3 vegades amb 1 mes i mig i li van haver de fer dos transfusions. Al cap de 2 dies li van donar l'alta, encara que cada 20 dies havia de anar a l'hospital, ja que li van haver de realitzar 7 sessions de quimioteràpia i 25 de radioteràpia. Ella ens explicava que després de cada sessió de quimioteràpia estava 3 dies sense menjar i vomitant contínuament. Per ella va ser el procés més difícil.

Alterant-se amb les sessions de quimioteràpia i radioteràpia el metge li anava inflant l'expansor per tal de que el pit anés creixent mica amb mica i quedés com l'altre.

El desembre del 2010 la tornen a operar, li treuen l'expansor i li col·loquen una pròtesi a cada pit que el cos no va rebutjar encara que la mida dels pits era molt més petita a la que ella tenia.

Finalment uns mesos després la tornen a intervenir, aquesta vegada però sense anestèsia i li extreuen teixit del genoll i li construeixen el mugró.

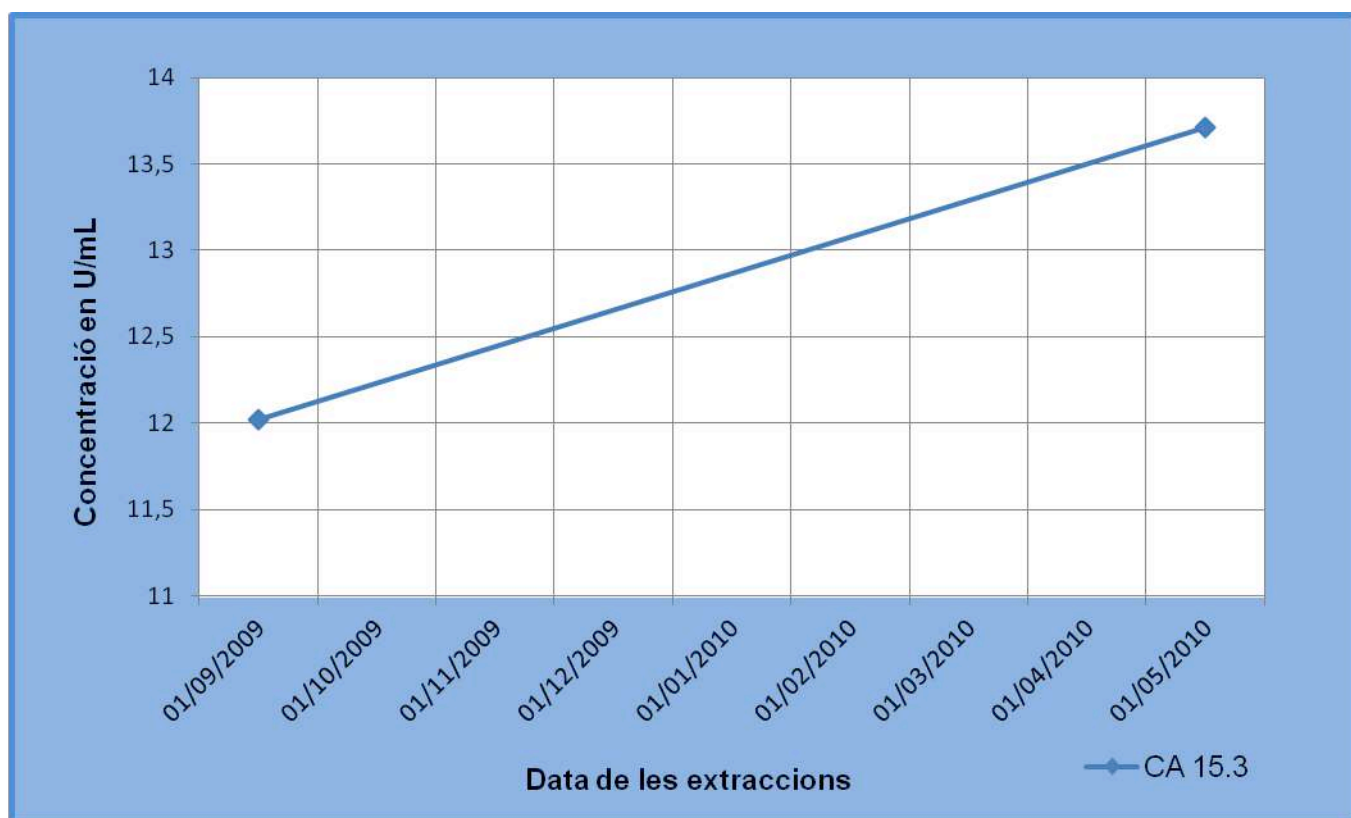
Com a control, cada 3 mesos es realitza anàlisis, mamografies i de tan en tan algun TAC.

Taula

Data de les extraccions	CA 15.3
23/09/2009	12,02
06/05/2010	13,71

Taula 9: CAS 2. Font: pròpia

Gràfic



Gràfic 9: CAS 2. Font: pròpia

Comentari

En aquest cas com podem observar només s'han comprovat els nivells del marcador CA 15.3, contràriament a l'anterior en el qual ho havien fet de dos marcadors diferents.

En el segon gràfic podem apreciar com hi ha un increment del nivell de la concentració del marcador CA 15.3, Un dels més utilitzats en el carcinoma de mama, concretament d'un 1.69 U/mL de sang en el període de 8 mesos. Encara que aquests valors es troben dins dels paràmetres de referència [1-25 U/mL].

Recentment, concretament el juliol del 2011, li han tornat a realitzar unes anàlisis de sang, en les quals ja no li han observat els marcadors però sí les hormones. També li han comunicat ha evolucionat correctament ja que mai ha presentat un nivell anormal i és per aquest motiu que els controls passaran a ser anuals.

CAS 3

Història

Un altre cas de càncer de mama és el d'aquesta dona de 45 anys. L'any 2006 quan tenia 40 anys, li van trobar un tumor a la mama esquerra d'estadi II. Se li va practicar una cirurgia conservadora i se li va extreure el gangli limfàtic. Posteriorment li van realitzar 6 sessions de quimioteràpia i també radioteràpia. El 03/07 comença a medicar-se amb tamoxifè³⁸

El dia 24 de juliol del 2010 ingressa a Urgències a la Clinica Bofill per un dolor abdominal, pèrdua de gana i augment del perímetre abdominal. Se li realitza un estudi amb paracentesis³⁹ i un TAC. En aquest ens mostra que hi ha líquid

³⁸ El tamoxifè és un medicament que s'utilitza com una teràpia complementària pel càncer de mama. Normalment s'utilitza durant 5 anys després de la quimioteràpia. Certs estudis han demostrat que disminueix considerablement la probabilitat que es produeixi un retorn del tumor.

³⁹ La paracentesis és un procediment mèdic en el qual es punxa una cavitat orgànica per tal d'evacuar la serositat acumulada per tal de poder analitzar-la.

lliure peritoneal i un engruiximent de la paret gàstrica. Se li realitzen 6 biòpsies i totes són negatives per malignitat. També li van realitzar una citologia del líquid peritoneal que va donar positiu per adenocarcinoma. Els controls realitzats fins al maig del 2010 van estar tots normals.

Posteriorment l'envien a urgències al Trueta on se li realitza una analítica general i ja es pot observar com el nivell d'alguns marcadors són molt elevats. Se li torna a realitzar un TAC toraco-abdominal on se li observa un lleu embassament pleural bilateral. Per altra banda, el fetge es troba homogeni de mida encara que hi ha presència de múltiples lesions quístiques i també se li realitza un TAC cranial on tot està normal.

És per aquest motiu que els oncòlegs arriben a la conclusió que la pacient té una carcinomatosi peritoneal, encara que no saben on pot haver començat. Pot ser gàstric però també podria ser un retorn de la neoplàsia de mama. És per això que es repeteix l'estudi amb paracentesis obtenint 6 litres d'ascítics clara i posteriorment es confirma que no és origen mamari sinó gàstric. Decideixen després d'una reunió amb els oncòlegs del Trueta realitzar-li quimioteràpia amb dosis ajustades degut a la ascitis⁴⁰ que pateix. Encara que aquest tractament es va haver degut a l'empitjorament i malauradament dies després la pacient morí.

Taula

Data de les extraccions	CA-125	CA 15.3	CEA	CA 19.9
31/08/2007		21,1		
08/09/2009		21	52,4	
21/09/2009	4,5	24,9	67,6	21,3
19/04/2010		22,7	68,1	-
28/07/2010	213	12,7	36,1	392
24/08/2010	430,6	14,43		456,5

Taula 10: CAS 3. Font: pròpia

⁴⁰ L'ascitis és l'acumulació de líquid en la cavitat peritoneal.

Gràfics



Gràfic 10: CAS 3. Font: pròpia



Gràfic 11: CAS 3. Font: pròpia

Comentari

En el cas 3 hem realitzat dos gràfics diferents per tal d'observar millor l'evolució d'aquests. En el primer gràfic observem com tant el 2007 com el 2009 la concentració del marcador CA 15.3 és troba al voltant de 22 U/mL, encara que aquests valors són considerats normals. Pel que fa al CEA sí que presenta valors elevats, ja que els valors de referència d'aquest es troben per sota de 5U/mL i ella presenta concentracions de fins a 68 U/mL. Aquest fet va ser el que va portar als metges a pensar en una possible metàstasi i així va ser.

A finals del 2010 quan va ingressar al Trueta la concentració de CA 15.3 era normal degut a que no es tractava d'una metàstasi en el pit. En canvi, el valor del CEA havia disminuït encara que continuava per sobre dels valors normals.

Si observem l'altre gràfic observarem com tant el CA 125 com el CA 19.9 augmenten casi de forma exponencial. Pel que fa al CA 125 a l'ingressar a

l'hospital presentava un valor de 213 U/mL, al cap d'un mes havia augmentat fins a arribar a 430 U/mL molt per sobre de 35U/mL del valor de referència que presenta aquest marcador. Quant al CA 19.9 la seva concentració era de 392 U/mL, un mes després aquest havia incrementat casi en 200U/mL més, sobrepasant els límits normals que es trobaven a 27U/mL.

Aquest és l'únic cas on observem valors tan alts dels marcadors degut a varies metàstasis en la zona del peritoneu i en el fetge. Encara que els metges no sabien exactament on podia trobar-se la metàstasi primària. Malauradament, no disposem de més anàlisis d'aquesta pacient ja que no va poder resistir el tractament de quimioteràpia que se li va realitzar per tal de tractar amb les metàstasis.

CAS 4

Història

EL cas número 4, com els anteriors, tracta d'una pacient amb carcinoma mamari de 42 anys.

El procés va començar quan el gener del 2009, quan tenia 40 anys, la pacient va anar a fer la revisió anual a la Clínica Dexeus de Barcelona on la Dra. Maria González li va realitzar una mamografia a partir de la qual se li va detectar càncer de mama. Al principi van decidir intentar combatre el carcinoma amb quimioteràpia ja que va donar el cas que el tumor ja s'havia extès i era molt gran. Llavors el mes de maig d'aquell any la van operar exitosament i li van extirpar el carcinoma. Tot seguit va començar a fer 25 sessions de radioteràpia al Trueta i va haver de prendre tamoxifè per superar la malaltia totalment i a l'agost del 2009 va deixar definitivament el tractament. Per altra banda va

continuar anant a les revisions corresponents en les quals li feien anàlisis per observar els marcadors CA 15-3 i CAE (carcinoembrionari) però aquests sortien sempre dins dels valors establerts.

El problema va sorgir quan el gener del 2011, en una de les revisions rutinàries, els marcadors de les anàlisis van sortir elevats i la pacient es va al·larmar i va demanar segones opinions. En primer terme la Dra. Dorca (la qual s'encarregava de la revisió) no li va donar cap importància, però gràcies a un TAC abdominal que li van realitzar van poder observar com el càncer havia ressorgit i que tenia metàstasi al fetge i als ossos. Per superar aquesta metàstasi la pacient va fer quimioteràpia del març a l'agost del 2011. Finalment l'agost del 2011 acaba la quimioteràpia i es comença a tractar amb tamoxifè i d'aquí tres mesos durà a terme un tractament amb teràpia hormonal més potent.

Taula

Data de les extraccions	CA 15.3	Antigen Carcinoembrionari
30/03/2010	12	0,8
20/07/2010	13	4,3
07/01/2011	25	24,7

Taula 11: CAS 4. Font: pròpia

Gràfic



Gràfic 10: CAS 4. Font: pròpia

Comentari

En el gràfic del cas número quatre podem detectar com s'ha realitzat un seguiment dels dos marcadors més comuns en el carcinoma mamari: el CA 15.3 i l'Antigen Carcinoembrionari (CAE). Observem que les anàlisis de les quals disposem d'aquesta pacient han estat realitzades el març del 2010, el juliol del 2010 (quan ja havia superat el càncer) i el gener del 2011 respectivament (quan li van detectar metàstasi al fetge i als ossos)

Pel que fa a la primera anàlisi podem observar com tant el marcador CA 15.3 com l'antigen CEA es troben dins dels seus valors establerts, que són de 1 a 25 U/mL i 0,2 a 4,3 U/mL respectivament.

En la segona anàlisi el CA 15.3 continua establert dins dels valors normals tot i que s'incrementa en certa mesura però per altra banda podem observar com

l'antigen carcinoembrionari ja es troba al límit dels seus valors màxims (4,3 U/mL).

Finalment el gener del 2011, coincidint amb la resurrecció del càncer, detectem en primer lloc que el CA 15.3 ja es troba al límit del seu valor màxim (25 U/mL) i l'antigen carcinoembrionari es troba en una concentració molt superior als seus valors de referència, concretament 24,7 U/mL.

CAS 5

Història

Dona de 88 anys que l'estiu del 2009 es trobava molt cansada i va ser per aquest motiu que va anar al metge. Al realitzar-li una analítica van adonar-se que es tractava d'una anèmia.

Tot seguit, li van fer una anàlisi de la femta on van veure que perdia sang. Va ser per aquest motiu que li van realitzar una colonoscòpia on van observar que es tractava d'un tumor. Si aquest hagués estat petit com un pòlip li haguessin tret amb la mateixa colonoscòpia però al no tractar-se d'aquest cas van decidir operar-la. Abans però se li va practicar un TAC i la biòpsia corresponent.

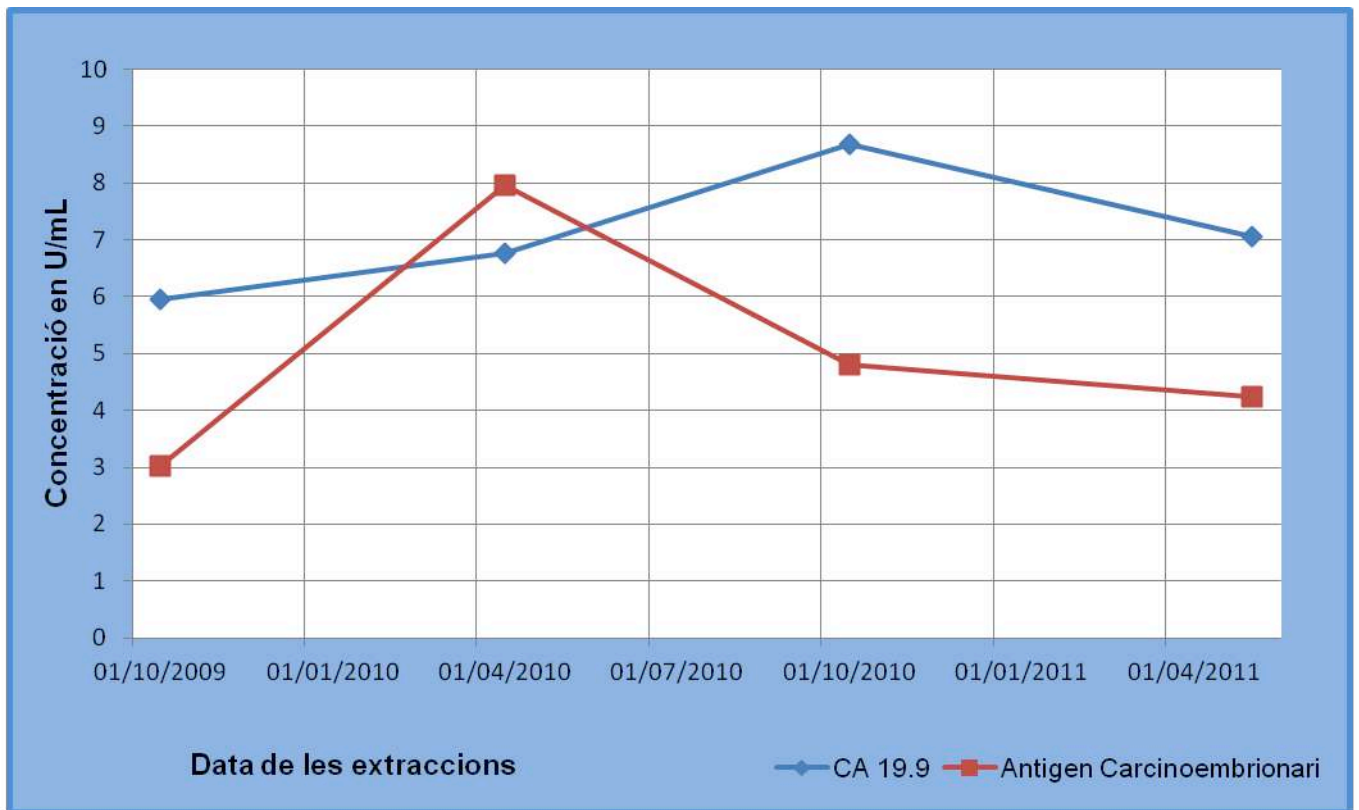
Al novembre del 2009 la van operar i tot seguit va començar un tractament de quimioteràpia amb pastilles anomenat "Xeloda", ja que es tractava d'una dona gran. En acabat el tractament li realitzaven controls cada 3 mesos. Aquests van sortir tots normals i ara li realitzen un TAC i/o anàlisis cada sis mesos aproximadament.

Taula

Data de les extraccions	CA 19.9	Antigen Carcinoembrionari
09/10/2009	5,95	3,03
19/04/2010	6,76	7,97
15/10/2010	8,68	4,81
25/05/2011	7,06	4,23

Taula 12: CAS 5. Font: pròpia

Gràfic



Gràfic 13: CAS 5. Font: pròpia

Comentari

La primera anàlisi que disposen d'aquesta dona és abans de realitzar-li la intervenció quirúrgica on podem observar com el nivell dels dos marcadors està dins del valor de referència. A primera vista pensàriem que aquesta persona no té càncer, ja que el marcador Ca 19.9 està a 5,95 U/mL i els valors de referència són entre 0.1 i 27 U/mL i també l'antigen CEA presentant una concentració de 3,03 U/mL els valors de referència del qual són entre 0.2 i 4.3 U/mL. Encara que anteriorment en la realització de la colonoscòpia, del TAC i de la biòpsia van demostrar que sí que hi havia cèl·lules cancerígenes.

En les següents dues anàlisis van ser realitzades quan aquesta dona estava amb el tractament de quimioteràpia amb pastilles. És per aquest motiu que hi ha un valor, concretament del CEA el dia 15/10/2010, que està una mica per

sobre del valor de referència concretament de 0.5 U/mL més elevat del normal. Encara que el doctor no va donar-hi gens d'importància ja que podia ser causat pel tractament o per altres factors externs a una possible metàstasi.

En l'últim control que disposem d'aquesta dona podem observar com el valor disminueix en relació a l'última anàlisi i no presenta, al llarg d'aquests 2 anys després de l'operació, cap valor elevat que indiqui una possible metàstasi. És per aquest motiu que el metge li va comentar que les visites es realitzarien cada mig any en comptes de cada 3 mesos.

CAS 6

Història

Home de 42 anys que el juliol del 2010 va anar al CAP de Banyoles ja que feia dies que tenir un dolor molt fort als ossos. El metge li va demanar una analítica completa i en aquesta sortia que tenia el ferro molt baix, cosa estranya amb el cas dels homes. A més a més s'havia aprimat uns 20 quilos i no tenia gaire gana. Després li van realitzar diversos TACs fins que van observar que es tractava de càncer de còlon. Durant l'agost i el setembre va estar fent sessions de quimioteràpia i radioteràpia ja que el tumor era molt gran i els metges van aconsellar intentar reduir-lo mitjançant aquest tractament. El gener del 2011 el van operar i li van extreure un tros de còlon i una part força gran de la bufeta. A causa d'això els seus intestins van ser reemplaçats per unes bosses a l'exterior del cos. Encara que si tot anava bé podrien ser tretes i tornar a fer que els intestins tinguessin la seva funció normal. En els TACs que li havien fet anteriorment els metges també s'havien adonat que hi havia una mica de metàstasi al fetge, però hi van treure importància i és per això que després de l'operació també va fer sessions de quimioteràpia i radioteràpia.

Cap el març del 2011 al deixar de fer quimioteràpia van veure com la metàstasi del fetge es feia més gran és per això que el juliol del 2011 torna a ser intervingut i li extreuen diverses parts del fetge que tenia afectades.

Actualment està esperant al novembre per tal de que, si les coses segueixen bé, li treguin les bosses que porta als intestins per tal de que els seus funcionin.

Taula

Data de les extraccions	CA 19.9	Antigen Carcinoembrionari
06/07/2010	60,02	84,83
10/05/2011	15,05	8,58

Taula 13: CAS 6. Font: pròpia

Gràfic



Gràfic 11: CAS 6. Font: pròpia

Comentari

Disposem de dos anàlisis de sang en les quals es miren els marcadors tumorals CA 19.9 i el CEA, els valors de referència dels quals són, 0.1-27 i 0.2-4,3 respectivament.

Podem observar com la primera anàlisi, realitzada en el moment que li van detectar el càncer, hi apareixen valors molt més elevats del normal.

Pel que fa a l'última anàlisi els valors disminueixen considerablement encara que el CEA es troba una mica elevat, concretament 4,28 U/ml més del normal. És en aquest moment quan li van detectar que la petita metàstasi que havien apreciat al fetge s'havia fet més gran.

A continuació es mostren dues taules resum dels casos anteriors.

	CAS 1	CAS 2	CAS 3
Edat actual	42	39	45
Edat de la detecció del càncer	30	37	40
Professió	Professora de	Funcionaria	Dependentia

	primària		
Nº de fills	1 fill i 1 filla	2 fills	3 fills
Alletament	Sí	Sí	Sí
Hospital / clínica	Josep Trueta (Girona)	Josep Trueta (Girona)	Clínica Bofill i Josep Trueta
Diagnòstic	Ecografia, mamografia i biòpsia	Ecografia, mamografia i biòpsia	Mamografia, biòpsia, TAC.
Tipus de càncer	Càncer de mama	Càncer de mama	Càncer de mama
Estadi del càncer	3	2	3
Tipus de tractament	Cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia	Cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia	Cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia
Marcadors tumorals	CA 15-3 i CEA	CA 15-3	CA 15-3, CEA, CA-125 i CA 19.9
Metàstasi	No	No	sí
Estat actual	Controls periòdics	Controls periòdics	Difunta
	CAS 4	CAS 5	CAS 6
Edat actual	42	88	43
Edat de la detecció del càncer	40	86	42
Professió	Professora	Jubilada	Mecànic

	d'universitat		
Nº de fills	2 fills	1 filla	1 fill i 1 filla
Alletament	Sí	Sí	-
Hospital / clínica	Clínica Dexeus (Barcelona)	Josep Trueta (Girona)	Josep Trueta (Girona)
Diagnòstic	Mamografia i TAC	Biòpsia, TAC i colonoscòpia	Biòpsia, TAC, colonoscòpia
Tipus de càncer	Càncer de mama	Càncer de còlon	Càncer de còlon i bufeta
Estadi del càncer	2	2	5
Tipus de tractament	Cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia	Cirurgia i quimioteràpia amb pastilles	Cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia
Marcadors tumorals	CA 15-3, CEA	CA 19.9, CEA	CA 19.9, CEA
Metàstasi	Sí, al fetge i als ossos	No	Sí, al fetge
Estat actual	Tractament amb pastilles	Controls periòdics	Amb tractament

Taula 14: Resum casos afectats per la malaltia. Font: pròpia

Estudi dels marcadors CA 15.3 i CEA

Per altra banda hem fet un estudi analitzant dos marcadors, concretament el CA 15.3 i el CEA, comparant la concentració d'aquests amb els diferents casos de les persones amb les que hem contactat. Per fer-ho hem hagut d'establir diversos criteris, un dels quals és pel que fa a la data d'extracció. Aquesta apareixerà per anys ja que no disposàvem de anàlisis realitzats més

freqüentment. En el cas que en un any es realitzessin 2 controls dels marcadors, hem obtingut la mitjana dels dos valors i és la que apareix en els gràfics i en la taula. Quant a l'aspecte dels gràfics apareixen punts units i d'altres sense unir, aquests últims són degut a la falta dels anàlisis en els anys corresponents.

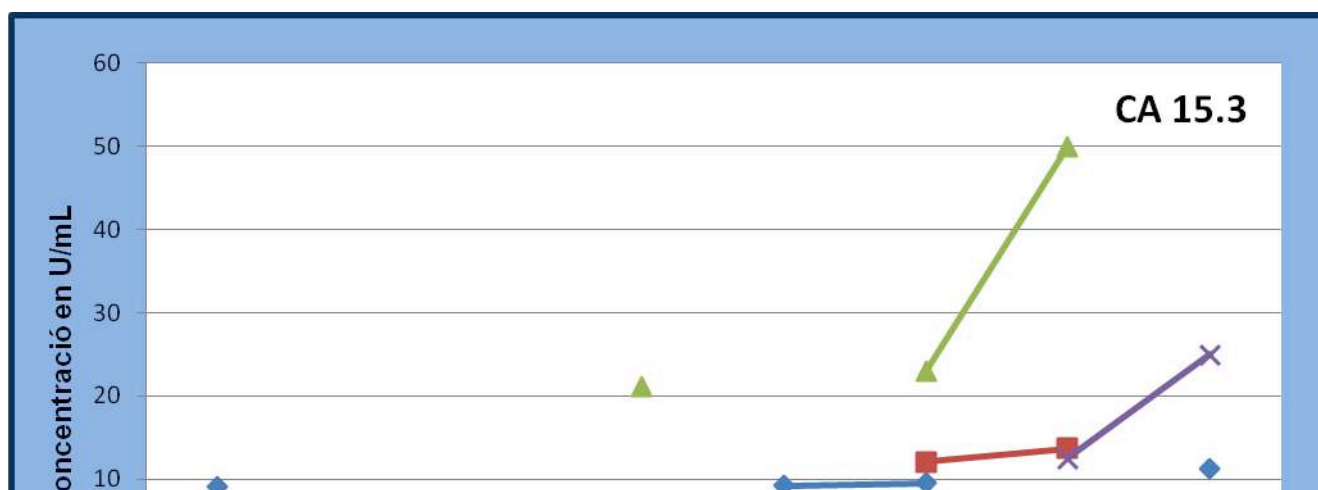
En el gràfic que es mostra a continuació apareix el CA 15.3 utilitzat en el càncer de mama.

Taula:

Any de l'extracció	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
2004	9,1			
2005				
2006				
2007			21,1	
2008	9,24			
2009	9,48	12,02	22,95	
2010		13,71	50	12,5
2011	11,23			25

Taula 15: Comparació de la concentració del CA 14.3 en diferents casos. Font: pròpia

Gràfic:



El primer que observem en el gràfic és que les concentracions varien en cada cas. Pel que fa al cas 1 observem com el nivell del CA 15.3 no presenta cap valor anormal i gairebé representa una línia continua. En quan al cas 2 només disposem de dues anàlisis encara que els valors són correctes. En canvi en el cas 3 observem un augment de la concentració d'aquest marcador causat per una metàstasi. Finalment en el quart cas també hi ha un increment però no és tan elevat com en el cas anterior, ara bé aquesta dona també va desenvolupar una metàstasi.

Tot seguit apareix el gràfic del l'antigen carcinoembrionari en el qual disposem de més casos perquè aquest marcador s'utilitza tant en el càncer de mama com en el de còlon.

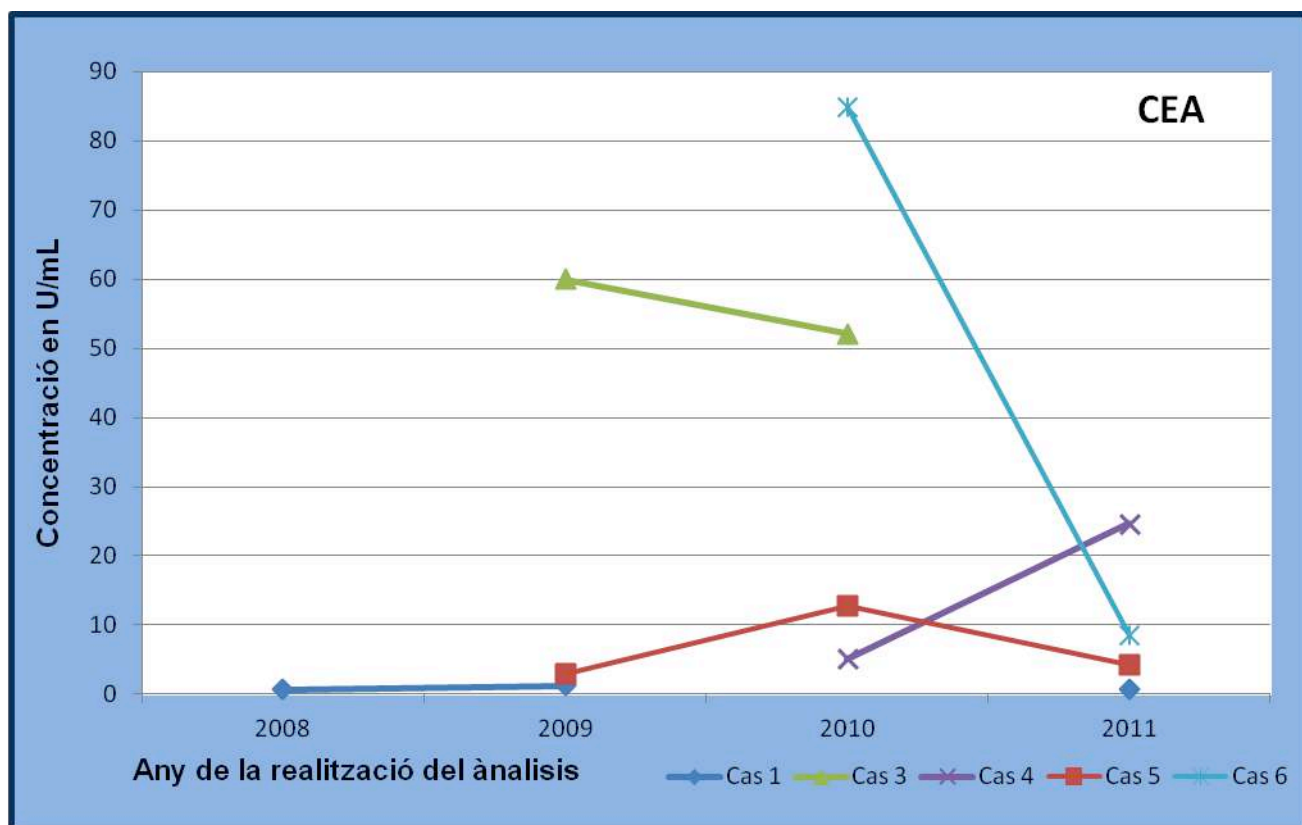
Taula:

Any de l'extracció	Cas 1	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
2008	0,66				

2009	1,22	60		3,03	
2010		52,1	5,1	12,78	84,83
2011	0,697		24,7	4,23	8,53

Taula 17: Comparació de la concentració de CEA en diferents casos. Font: Pròpia

Gràfic:



Gràfic 16: Comparació de les concentracions de CEA en diferents casos. Font: pròpia

En aquest altre gràfic podem observar també com hi ha un gran nombre de concentracions diferents respecte a aquest marcador.

En el cas 1 el nivell del CEA és igual al llarg dels anys, en canvi, en el cas 3 observem una disminució d'aquest encara que els valors estan per sobre dels de referència que són 5 U/mL. concretament és degut a una metàstasi. Pel que fa al cas 4 observem un augment en l'any 2011 respecte l'anterior, en aquest cas també és a conseqüència d'una metàstasi encara que la concentració és

molt inferior a la del cas 3. Finalment, l'últim cas presenta una disminució del valor del CEA considerable a simple vista. L'elevada concentració que presentava l'any 2010 era causada per un càncer de bufeta i de còlon d'estadi V.

La conclusió final a la qual arribem a partir d'aquests dos gràfics és que la concentració de cada marcador varia segons el cas. És per aquest motiu que a l'hora de determinar si el nivell del marcador és normal o no cal conèixer el nivell que aquest presentava anteriorment, per tal de determinar si es tracta d'una estabilitat dels marcadors però amb elevada concentració o si realment és tracta d'un anàlisi que ha sortit anormal i ens pugui donar peu a una possible metastasi o retorn del càncer.

Entrevista al Doctor Izquierdo oncòleg especialista en càncer de pulmó

Benvolgut Dr. Izquierdo,



Primer de tot volem agrair-li que ens hagi pogut concedir aquesta petita entrevista ja que ens serà de gran utilitat per la nostra recerca sobre els marcadors tumorals

Realitzant el treball ens hem adonat com els marcadors tumorals tenen diverses utilitzats. Des de la detecció del càncer fins al control de la seva evolució un cop finalitzat el tractament. Però realment s'utilitzen com a prova de detecció? O s'utilitzen més com a control?

La indicació actual de la majoria de marcadors tumorals que es determinen a la sang és el control de l'evolució del càncer. Amb ells podem conèixer si el tumor respon a un tractament o si el tumor maligne es torna a reproduir. En aquest sentit tenen molta utilitat el CEA en tumors de còlon, el CA125 en tumors d'ovari el PSA en tumors de pròstata i el CA15.3 en tumors de mama. Hi ha molts més però en la practica diària som els que utilitzem.

Quant al diagnòstic, malgrat s'utilitzen molt, no està clar el seu paper ja que la majoria de marcadors són força inespecífics, i no ens diuen la localització exacte del càncer (hi ha més de 100 tipus de càncer); a més a més no tots els tumors produeixen marcadors. En general el que avui en dia està en debat i s'usa força, és la determinació sèrica del PSA en els homes a partir de certa edat pel diagnòstic precoç del càncer de pròstata. Diagnòstic precoç vol dir diagnosticar abans de que el tumor doni símptomes i que el tractament que apliquen en aquesta fase tingui un impacte clar en la curació del tumor.

Sabem que els primers marcadors es van descobrir el 1960 però no va ser fins el 1995 que es van fer servir des del punt de vista clínic. Vostè des de quan fa aproximadament que realitza anàlisis per controlar el nivell dels marcadors tumorals?

Tant a l'hospital de Sant Pau quan hi era metge resident com al Hospital Memorial de Nova York de visitant, en els anys 1980 ja utilitzàvem marcadors tumorals concretament el CEA, l'Alfa feto proteïna (AFP), la cadena beta de la hormona coriònica (bHCG) i la Fosfatasa Àcida Prostàtica (FAP).

Creu que el descobriment dels marcadors tumorals ha suposat un avanç pel que fa a la detecció del càncer? O realment no aporten tanta informació com la gent es pensa?

Són molt útils en el maneig clínic del pacient amb malaltia activa i no tant en el diagnòstic inicial del procés.

En el seguiment del pacient tractat amb intenció curativa i que té risc de reproducció de la malaltia també son útils.

No són tan útils en la detecció precoç, tenint en compte que hi ha casos on el marcador ha estat molt útil i d'altres on el no tenir el marcador alterat ha estat una pèrdua de temps en el diagnòstic al no fer cas als símptomes inicials del procés (fals negatiu). Ara per ara la detecció precoç del càncer es centra en proves de radiologia (mamografia pel càncer de mama) o d'endoscòpies (recto colonoscòpia pel càncer de colon-recte). El tema a debat és el paper del PSA en la detecció del càncer de pròstata (encara no està resolt i hi ha opinions de metges a favor i d'altres en contra)

Existeix algun càncer en concret en el qual els marcadors siguin més eficaços o no existeixin tants casos de falsos positius?

Sí, són fonamentals en un tumor poc freqüent com el càncer de testicle i els tumors germinals. Són l'Alfa-fetoproteïna i la BHCG. Serveixen com a diagnòstic de sospita en una massa testicular u ovàrica i una vegada diagnosticat el tumor germinal i si és un tumor que produeix aquests marcadors, la evolució dels d'aquest són un fidel reflex de la resposta al tractament i de la recaiguda del tumor.

En el càncer de colon, ovari, mama i pròstata també són molt útils per a controlar la resposta al tractament i l'evolució de la malaltia.

Hem pogut contactar amb 3 dones que han tingut càncer de mama. Una d'aquestes ens ha pogut deixar unes anàlisis en les quals presentava els nivells dels marcadors elevats. Una cosa que ens ha sorprès a nosaltres és que hem trobat resultats per sobre dels valors de referència

(concretament del CEA que presentava una concentració de 26,95 ng/mL) i es consideraven com a valors normals encara que els valors de referència d'aquest són de 0.2-4.3. En la pràctica només es consideren com a resultats anormals aquells que sobrepassen molt els valors de referència?

Malgrat el CEA es pot utilitzar en càncer de mama, no és el més adequat. L'indicat es el CA15.3. El CEA s'utilitza perquè hi ha un percentatge significatiu de tumors de mama que produeixen aquest marcador, però el valor del CEA s'altera pel tabaquisme, per la funció renal, per la funció hepàtica, per les inflamacions intestinals...etc.

El valor normal habitual del CEA està per sota de 5 ngr/mL (10 en fumadors). A nivell clínic **el que importa és la CORBA del marcador**, és a dir com el valor del CEA canvia en les determinacions periòdiques fetes en uns intervals de temps (setmanes, mesos). Si la corba és ascendent pot indicar que la malaltia es reproduïx, augmenta o bé que no respon al tractament. El valor del marcador a vegades indica el volum de malaltia i a vegades no, per tant, tenir 30 o 500 pot ser important o no. Dependrà de les proves d'imatge i clíniques que ens diran realment la quantitat de malaltia que hi ha.

És això degut al gran nombre de falsos positius? Vostè personalment s'ha trobat amb molts casos que el resultat de l'anàlisi fos positiu i en canvi no existís cap tumor?

Per desgràcia és freqüent i això comporta que el pacient estigui molt angoixat i que li fem un munt de proves buscant on està el tumor. De vegades un marcador alterat ens avisa de la reproducció del tumor amb 6-12 mesos d'anticipació.

També a través d'aquestes dones ens hem adonat que no disposen de tots els anàlisis que se'ls hi han realitzat. Si la pacient no demana els resultats d'aquests no se li donen? Hi ha algun motiu per aquest fet?

L'evolució del marcador pot obsessionar al pacient. El marcador és una variable més que s'ha d'integrar amb les altres variables com són la fase del

procés, si aquest tumor es pot curar o només millorar, dels tractaments encara disponibles. A nivell mèdic els marcadors ens ajuden a tractar millor als pacients i no es poden, en general, interpretar fora del context de la malaltia que estem tractant i del pacient que estem visitant.

L'ús de marcadors en una població sana per buscar si tens o no tens un tumor avui en dia no s'aconsella (amb dubtes en el càncer de pròstata). La utilització dels marcadors en pacients que tenen símptomes inespecífics com pèrdua de gana, pèrdua de pes, febre, tos, depressió, ..etc, no s'hauria de fer ja que poden estar alterats però no ens diran on està el tumor o fins i tot pot ser un fals positiu. Això si tenen un gran valor una vegada diagnosticat el tumor, especialment en càncer de testicle, càncer de colon, ovari, mama i pròstata.

Aquí donem per finalitzades les nostres preguntes, li estem molt agraïdes que les hagi pogut contestar. Estem segures que ens seran de gran ajut pel nostre treball.

Atentament,

11. Conclusió

Durant els mesos que hem estat realitzant aquest treball hem aprofundit molt més en el tema dels marcadors tumorals, el qual ens era força desconegut a l'inici.

Pel que fa als objectius inicials d'aquest projecte hem arribat a les següents conclusions:

- Pel que fa a la classificació dels marcadors no n'hi ha cap de concreta sinó que es classifiquen mitjançant diversos criteris. Com per exemple: des del punt de vista bioquímic, segons el seu origen o segons la seva especificitat.
- Al estudiar més a fons els marcadors de mama, d'ovari i de pàncrees hem observat el gran nombre que n'hi ha per cada tipus. Encara que, no es s'analitzen la concentració de tots sinó només alguns d'ells. Hem arribat a la conclusió que els més utilitzats en el càncer de mama són; el CA 15.3 i el CEA. Pel que fa al càncer de pàncrees; el CA 19.9 i el CEA. I en el càncer d'ovari els més freqüents són; l'alfa-fetoproteïna i el CA 125.
- Contactar amb diverses persones afectades ens ha aportat coneixements sobre les proves que es realitzaven en el moment de la detecció i sobre l'evolució dels marcadors. Tot i que, alhora de realitzar gràfics on s'observés el seguiment de la concentració dels marcadors, no hem pogut obtenir tots els anàlisis desitjats a conseqüència de que no tots els anàlisis eren entregats als pacients, per tal de que aquests no s'obsessionessin.
- A través de la Dra. Vilardell de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi) vam poder consultar el CanGir. Observant que el càncer afecta majoritàriament en el sexe masculí, concretament per a cada 162 casos de càncer en homes se'n detecten 100 casos en dones. Aquest estudi aplicat al Pla de l'Estany correspon a 145 de càncer en homes per 75 casos en dones.

- També, inicialment teníem l'objectiu de poder consultar historials clínics, encara que ens ha estat impossible accedir-hi a causa de l'alta protecció de dades i als tràmits que s'han de realitzar per aconseguir-los.

Pel que fa a les hipòtesis inicials:

1. A través del Dr. Izquierdo hem pogut refutar la hipòtesi inicial ja en el moment de la detecció del càncer el que determina la seva presència és la biòpsia i el TAC.
2. Hem pogut comprovar a través de l'estudi d'anàlisis i els oncòlegs amb els quals ens hem posat en contacte que els valors de referència dels marcadors no tenen gaire valor significatiu sinó que l'important és la seva evolució al llarg de la malaltia. També és important si s'està realitzant algun tractament com la quimioteràpia ja que la concentració dels marcadors es pot veure alterada.
3. Pel que fa a la tercera hipòtesis hem pogut verificar-la ja que existeixen uns tipus de marcadors específics de cada càncer però d'altres que són propis per més d'una classe de càncer.
4. A partir del CanGir l'edat mitjana de la detecció del càncer de mama es troba als 63 anys.
5. Amb l'estudi que es va realitzar els anys 2003/2004 sobre la població del Pla de l'Estany hem falsejat la hipòtesi arribant a la conclusió que el càncer predominant és el de pròstata tot seguit del de mama.

6. Quan a l'última hipòtesis l'hem reafirmat, concretament es realitzen controls de la concentració dels marcadors tumorals cada tres mesos, posteriorment sis i finalment anuals.

12. Agraïments

En primer lloc, volem començar agraint de forma molt especial a totes aquelles persones afectades per la malaltia que ens obert les portes de casa seva, ens han explicat la seva història i han deixat que consultéssim els seus anàlisis.

Sense elles doncs, no hagués estat possible realitzar aquest treball. De tot cor, moltes gràcies.

Gràcies a la beca Botet i Sisó hem estat en contacte amb el Dr. Serdà, al qual volem agrair l'atenció que ens ha dedicat durant aquest temps. També al Dr. Izquierdo al haver-nos concedit una entrevista per resoldre'ns alguns dubtes.

Per altra banda, donar les gràcies al suport dels pares i familiars que s'han interessat per l'evolució del treball i ens han posat en contacte amb diverses persones que havien patit càncer.

Finalment agrair en particular a la tutora del treball. Gràcies per haver-nos insistit, motivat i per la paciència que has tingut amb nosaltres per tal d'ajudar-nos. Al llarg de tots aquests mesos has estat pendent i no t'has desentès en cap moment del treball, comentant-nos sempre aspectes per millorar-lo. Moltíssimes gràcies!

13. Bibliografia

LLibres:

Díaz-Rubio E., Garcia-Conde J, *Oncología Clínica Bàsica*. Madrid. Arán 2000

González-Merlo J., González Bosquet J. *Ginecología oncológica*. Barcelona. Masson 2000

Pous Maria Teresa., *Càncer de mama; testimonis i metges parlen de la malaltia*. Barcelona. Ed. Mina 2005.

Dr. Hans Petter Selling, Marion Meiners. *Análisis clínicos; Como entenderlos e interpretarlos*. Barcelona. Ed. Hispano Europea. 2004

Pàgines web:

Fillella Pla Xavier. Els marcadors tumorals: que són i per a què serveixen. En línea. Internet. <http://www.acclc.cat/continguts/ivv100.pdf>

Trapé Jaume, Filella Xavier, Alsina Montse, Juan Lluïsa, Bosch Àngels, Rigo Raül. Augments de la concentració de marcadors tumorals en plasma en absència de neoplasia. En línea. Internet. http://www.acclc.cat/continguts/IVV_Article_117.pdf

American Academy of Family Physicians, Strong Medicine for America. En línea. Internet. <http://www.aafp.org>

American Cancer Society. En línea. Internet. <http://www.cancer.org/>

Dra Ana Leal Robles, Dr Pablo Moreno de Acevedo. Marcadores tumorales. En línea. Internet. <http://www.dscadizlajanda.com/images/archivos/marctumoral.pdf>

Enciclopèdia lliure. En línea. Internet. <http://es.wikipedia.org>

M. Alsina Donadeu, A. Bedós Balsach, X. Filella Pla, L. Juan Pereira, J. Trapé Pujol. *Consideracions sobre al utilitat diagnòstica dels marcadors tumorals*. En línea. Internet. <http://www.acclc.cat/continguts/ivv066.pdf>

Filella Pla, Xavier. *PSA and more*. En línea. Internet. <http://psaandmore.blogspot.com/2011/01/marcadors-tumorals-en-neoplasies.html>

American Family Physician Family Practice Management (AAFP). En línea. Internet. <http://www.aafp.org/afp/2003/0915/p1075.html>

Garcia Barcina, M., Martín Bueno, Ana E., Suárez Torre, Maria José, entre d'altres. *Utilitzación de marcadores tumorales séricos en càncer colo-rectal, carcinonoma hepatocelular, càncer de mama y càncer de pulmón*. En línea. Internet. http://www9.euskadi.net/sanidad/osteoba/datos/d_02-03_marcadores_tumorales.pdf

14. Annexos