

LOS MARCADORES TUMORALES Y SU IMPLICACIÓN PRÁCTICA EN EL LABORATORIO II

PRINCIPALES MARCADORES
TUMORALES, SÍNTOMAS DE LOS
CÁNCERES MÁS COMUNES Y APOYO
PSICOLÓGICO A LOS PACIENTES
ONCOLÓGICOS.

*M^a REMEDIOS CASTAÑO CASTAÑO
JUAN DE DIOS REBOLLO PALOS
ANDRÉS JESÚS GÓMEZ TORREBLANCA*

© M^a Remedios Castaño Castaño, 2012

© Juan de Dios Rebollo Palos, 2012

© Andrés Jesús Gómez Torreblanca, 2012

Primera edición: octubre de 2012

Nº de registro: 201289190

ISBN: 978-84-695-6037-2

AUTORES

M^a Remedios Castaño Castaño

Técnico Superior de Laboratorio en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga
Licenciada en Psicología con ejercicio en Clínica privada

Juan de Dios Rebollo Palos

Técnico Superior de Laboratorio en el Centro Regional de Transfusión Sanguínea y Banco Sectorial de Cordón Umbilical y otros Tejidos de Málaga (CRTS)
Diplomado en Magisterio

Andrés Jesús Gómez Torreblanca

Técnico Superior de Laboratorio en el Hospital Regional Carlos Haya de Málaga
Auxiliar de enfermería

Prólogo de **Alfredo Enguix Armada**

Jefe de Servicio Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga
Doctor en Medicina

*A mis hijos Helena y Ángel,
a los que he robado parte de su tiempo
por hacer realidad este sueño.*

INDICE

PRÓLOGO	7
AGRADECIMIENTOS	8
CAPITULO I:	9
¿QUÉ SON LOS MARCADORES TUMORALES?	11
INTRODUCCIÓN	11
DEFINICIÓN, CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES.	12
CAPÍTULO II:	35
SÍNTOMAS DE LOS CÁNCERES MÁS COMUNES Y MARCADORES TUMORALES ASOCIADOS A ELLOS	37
CÁNCER COLORRECTAL	38
CÁNCER DE ESTÓMAGO	39
CÁNCER DE HÍGADO	41
CÁNCER DE MAMA	42
CÁNCER OVÁRICO	43
CÁNCER DE PÁNCREAS	44
CÁNCER DE PULMÓN	47
CÁNCER DE PRÓSTATA	49
CÁNCER TESTICULAR	51
CÁNCER DE VEJIGA	53
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	54
MELANOMA	55
MIELOMA MÚLTIPLE	56
CAPITULO III:	59
IMPORTANCIA DEL APOYO PSICOLÓGICO A LOS PACIENTES CON CÁNCER ..	61
¿POR QUÉ ES IMPORTANTE RECIBIR APOYO PSICOLÓGICO?	61
PRINCIPALES SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS ASOCIADOS AL CÁNCER	64
BIBLIOGRAFÍA	69

PRÓLOGO

El presente manual trata esencialmente de los conceptos básicos: biológicos, diagnósticos, de tratamiento y seguimiento generales y específicos de los diferentes procesos neoplásicos que un Técnico de Laboratorio debería conocer a la hora de trabajar en una sección especializada en marcadores tumorales Bioquímicos. Dichos marcadores son una herramienta fundamental en el manejo del paciente oncológico, pero no podemos perder la perspectiva de que su valor debe integrarse en el conjunto de otras pruebas diagnósticas.

Los autores sintetizan de forma didáctica y coherente una bibliografía relevante para cada capítulo. Dicha bibliografía, es de fácil acceso para quien quiera profundizar en algún aspecto aquí tratado.

Además de ser un manual ameno, la división acertada de los capítulos, hace que de forma rápida el lector pueda acceder a la información deseada, Destaca el hecho de que el último capítulo trate de “la importancia del apoyo psicológico a los pacientes con cáncer” dando así un conocimiento completo y, a veces olvidado, de un tratamiento integral del paciente oncológico.

Dr. Alfredo Enguix
Jefe de Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer la inestimable ayuda que no ha prestado Alfredo Enguix Armada, Jefe de Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, por leer, sugerir y mejorar el texto.

También queremos hacer un agradecimiento muy especial a David Orozco, quién, además de leer los textos y hacernos sugerencias, nos ha ayudado pacientemente en los trabajos de ordenador y maquetación, acompañándonos con cariño y animándonos siempre con ese buen humor que lo caracteriza.

CAPITULO I:

¿QUÉ SON LOS MARCADORES TUMORALES?

- INTRODUCCIÓN
- DEFINICIÓN, CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES.
- VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MARCADORES TUMORALES.
- MARCADORES TUMORALES ESPECÍFICOS.

¿QUÉ SON LOS MARCADORES TUMORALES?

INTRODUCCIÓN

La American Cancer Society define los marcadores tumorales como *“aquellas sustancias que se encuentran en el cuerpo que pueden detectarse en una persona con cáncer”*.

Estos marcadores se pueden encontrar en diversos sitios de nuestro organismo. Algunos se encuentran en la orina u otros fluidos corporales. Otros en los tumores y otros tejidos. A veces son productos de las mismas células cancerosas, o son producidos por el cuerpo en respuesta al cáncer.

Un marcador tumoral clásico, se conforma de una proteína que puede estar presente en niveles más o menos elevados en la sangre ante la existencia de ciertos tipos de cáncer, pero como se comenta en el párrafo anterior no todos los marcadores tumorales se manifiestan así. Algunos incluso consisten en genes u otras sustancias.

En el laboratorio se suele combinar muestras de sangre u orina con los anticuerpos sintéticos que reaccionan con la proteína del marcador tumoral. Aunque hay que tener en cuenta que los marcadores tumorales por sí solos no muestran suficiente evidencia de que hay cáncer. Por lo que es necesario siempre confirmar el diagnóstico con una biopsia.

La mayoría de los marcadores tumorales son producidos por células normales, no cancerosas. En ocasiones, las enfermedades no cancerosas también pueden ser la causa de que los niveles de ciertos marcadores tumorales se incrementen más de lo normal. Y también se puede dar el caso contrario que no todas las personas con cáncer presenten niveles elevados de algún marcador tumoral en particular.

Es por todo esto que muchos facultativos solicitan una serie de marcadores que junto con la historia clínica del paciente, una exploración física general, otros análisis de laboratorio y los estudios de imagen, permiten el diagnóstico del paciente. Aún así, el diagnóstico definitivo no estará concluido hasta que no se haya realizado una biopsia.

DEFINICIÓN, CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES.

DEFINICIÓN

Un marcador tumoral es aquella sustancia que se encuentra en los tejidos, la sangre u otros fluidos biológicos; puede ser un signo de cáncer o de ciertos trastornos benignos (no cancerosos). Las células normales y las células cancerosas elaboran la mayoría de los marcadores tumorales pero las células cancerosas los elaboran en cantidades más abundantes. Un marcador tumoral puede ayudar a diagnosticar el cáncer, planificar el tratamiento o determinar si el tratamiento es eficaz o si se ha producido una recaída o recidiva.

Ningún marcador tumoral puede decirse que sea un “marcador ideal”, entendiéndose como tal, aquél marcador que demuestra una alta sensibilidad (probabilidad de encontrar un valor positivo en una población de enfermos) y una alta especificidad (probabilidad de hallar un valor negativo en una población de sanos), una fuerte relación entre sus valores y la cantidad de tumor presente y cuya determinación resulte fácil y económica.

La labor que han desarrollado los marcadores tumorales fundamentalmente, ha sido su empleo como monitorización del curso de la enfermedad neoplásica. Generalmente existe una relación entre los valores del marcador y la extensión de la enfermedad, lo que les confiere cierta utilidad no solo en el estadiaje, sino en la validez pronóstica. La importancia de los marcadores tumorales puede llegar a ser tan determinante como para que unos

valores elevados dirijan la actuación terapéutica aún en ausencia de otros indicadores clínicos o radiológicos.

Aunque los marcadores tumorales pueden sugerir y apoyar la existencia de un cáncer, ninguno de ellos puede por sí mismo y en ausencia de una prueba histológica utilizarse como diagnóstico definitivo, sin embargo estas sustancias han demostrado su utilidad como métodos de screening.

CARACTERÍSTICAS

Para que un marcador tumoral sea considerado como tal, y dado que se han caracterizado y que en la clínica médica se utilizan más de 20 marcadores de tumores diferentes, algunos asociados con un solo tipo de cáncer, mientras que otros están asociados con dos o más tipos de cáncer, se puede decir que no existe un marcador tumoral “universal” posible de detectar cualquier tipo de cáncer. Sin embargo, un marcador tumoral ideal debe reunir una serie de requisitos que se detallan a continuación:

1. Que se presenten solo en tejido tumoral y sean liberados solo a partir de él, no en tejidos normales o a causa de otras enfermedades.
2. Deben ser específicos para un órgano determinado.
3. Deben poder detectarse y cuantificarse, aún cuando la carga celular tumoral sea baja.
4. Su concentración en sangre u otros fluidos corporales de fácil acceso deben tener una relación directa con la carga celular tumoral.
5. Los niveles en individuos sanos deben ser muy inferiores a los que se encuentran en individuos enfermos.
6. Que sean practicables (automatizados) en un laboratorio clínico hospitalario.
7. Que tengan una buena relación coste – eficacia, desde el punto de vista del laboratorio clínico.

La gran mayoría de los marcadores tumorales utilizados actualmente en el laboratorio no cumplen los requisitos de un marcador tumoral ideal, incluso

muchos de ellos se ven alterados en procesos benignos, pudiendo dar falsos positivos.

CLASIFICACION DE LOS MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales atendiendo a su especificidad y sensibilidad se pueden clasificar en: marcadores tumorales con alta sensibilidad y especificidad, marcadores tumorales de especificidad y sensibilidad variables y marcadores tumorales con sensibilidad variable y baja especificidad.

- **MARCADORES TUMORALES CON ALTA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD:** Son aquellos marcadores que pueden detectarse en varias situaciones fisiológicas pero en ausencia de ellas o en incrementos importantes, son indicativas de que existe un tumor maligno (Ej.: fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica (b-HCG), calcitonina).
- **MARCADORES TUMORALES DE ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD VARIABLES:** Son aquellos cuyos niveles varían sustancialmente en función del estadio del tumor (Ej.: CEA)
- **MARCADORES TUMORALES CON SENSIBILIDAD VARIABLE Y BAJA ESPECIFICIDAD:** Son aquellos cuya sensibilidad varia, pero su especificidad apenas cambia ni en los estadios finales de la enfermedad. La principal aplicación de este tipo de marcadores es el pronóstico de la enfermedad y su evolución terapéutica.

Como vemos el uso e interpretación de los marcadores tumorales no es tarea fácil para los médicos, con el simple valor que se obtiene del laboratorio, es mucho más complejo, pues deben tener en cuenta múltiples variables como por ejemplo la vida media plasmática del marcador, su variabilidad biológica, analítica, ..., para realizar una correcta valoración del mismo.

Es complicada hasta su clasificación, la anterior hacía referencia como hemos dicho a la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral.

¿Qué son los marcadores tumorales?

La clasificación tradicional los divide en antígenos oncofetales, oncoplacentarios, tisulares, mucínicos, enzimas, oncogenes, citoqueratinas y marcadores inducidos por el huésped y son los que se reseñan en la siguiente tabla:

ANTIGENOS ONCOFETALES	ALFAFETOPROTEINA (AFP) ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)
ANTIGENOS ONCOPLACENTARIOS	GONADOTROPINA CORIÓICA HUMANA (β - HCG)
ANTIGENOS TISULARES	ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) ANTÍGENO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOS. (SCC)
ANTÍGENOS MUCÍNICOS	ANTIGENO CARBOHIDRATADO 19.9 (CA 19.9) CA 125 CA 15.3 CA 72 ANTÍGENO SÉRICO ASOCIADO AL CÁNCER (CASA)
ENZIMAS	ENOLASA NEUROESPECÍFICA (NSE)
ONCOGENES	
CITOQUERATINAS	ANTÍGENO POLIPEPTÍDICO TISULAR (TPA) ANTÍGENO POLIPEPTÍDICO TISULAR ESPECÍFICO (TPS) CYFRA 21.1
INDUCIDAS HUÉSPED	TIROGLOBULINAS CALCITONINA B2-MICROGLOBULINAS CITOQUINAS

Si tenemos en cuenta el origen de los marcadores tumorales, otros autores los clasifican en:

- **ANTÍGENOS ONCOFETALES:** Son los que aparecen durante la vida fetal, y se expresan en niveles bajos en edades adultas, los principales son: CEA, AFP, TPA y β -HCG.
- **HORMONAS:** Son aquellos que tienen actividad fisiológica y aumentan en determinados tumores. Las más importantes son: catecolaminas, ACTH (hormona adecorticotropa) y ADH (hormona antidiurética), calcitonina, tiroglobulina y 5-HIAA (ácido 5 hidroxindolacético).
- **GLUCOPROTEÍNAS:** Las más importantes son el antígeno de células escamosas (SCC), antígenos carbohidratados (CA 15.3, CA 19.9, CA 125, CA 72.4, CYFRA 21.1) y antígeno prostático específico (PSA).
- **ENZIMAS:** Como la NSE (enolasa neuronal específica) y LDH (láctico deshidrogenasa).
- **OTROS MARCADORES:** Anticuerpos frente a oncoproteínas (p53), proteínas séricas (β -2 microglobulina), iones cobre y zinc.

Otra clasificación, que quizás es una de las más aceptadas por la mayoría de los autores, es la que los engloba según su origen y su estructura química de los marcadores tumorales. Hablando en este caso de dos tipos, los producidos por la célula tumoral y los inducidos por el huésped, y que a continuación se detallan:

- PRODUCIDOS POR LA CÉLULA TUMORAL:
 - ANTÍGENOS ONCOFETALES: Los podemos encontrar en los tejidos o líquidos biológicos durante el periodo embrionario. Cuando nacemos se inhibe su expresión, que se ve alterada ante la presencia de un tumor. Los dos principales son CEA y AFP.
 - ANTÍGENO ONCOPLACENTARIO: Es producido por la placenta, el marcador tumoral principal es la β - HCG.
 - ANTÍGENOS TISULARES: Los antígenos tisulares están presentes en los tejidos y pasan al torrente sanguíneo, de manera tal que aumentan su producción ante la presencia de un tumor. Los más importantes son PAP (fosfatasa ácida prostática), PSA, TPA, SCC.
 - ANTÍGENOS MUCÍNICOS: Son complejos macromoleculares formados por mucoproteínas, glicopéptidos, etc. Muchos de ellos predominan en varios tejidos a la vez (mama, tracto gastrointestinal, etc.), por lo que no son demasiado específicos. Ejemplos de antígenos mucínicos son: CA 15.3, CA 125, CA 19.9, CA 50, TAG 72, MCA (antígeno mucínico asociado al cáncer de mama).
 - HORMONAS ECTÓPICAS: Son hormonas producidas por algunos tumores. Las más importantes dentro de este grupo son: ACTH, PTH (hormona paratifoidea o paratirina), ADH, CT (hormona calcitonina).
 - ENZIMAS: Generalmente se encuentran presentes en suero y otros fluidos corporales. Los más conocidos son: NSE, LDH, PAP, PSA.
 - ONCOPROTEINAS: Los oncogenes y las oncoproteínas son formas mutadas de genes normales, es lo que se conoce como proto-oncogenes. Son componentes del genoma celular normal, cuya expresión puede acelerarse o inhibirse por mutaciones. El oncogén, que es un proto-oncogén activado, codifica una proteína anómala, que es capaz de hacer que la célula transformada no siga los mecanismos fisiológicos de control y regulación de la proliferación celular. Estas proteínas codificadas por los

oncogenes pueden considerarse y de hecho así es, como marcadores tumorales. Ejemplos de oncoproteínas son las proteínas RAS (presente en cáncer de vejiga), genes Myc (presentes en cáncer de pulmón, mama, estómago, ...), ErbB2/neu (es un oncogén localizado en el cromosoma 17, que se expresa en aproximadamente 25-30% de las pacientes con cáncer de mama), mutaciones del gen p53 (generalmente asociadas a un mal pronóstico de la enfermedad), BRCA-1 y BRCA-2 (oncogenes asociados a tumores agresivos, en este caso a cáncer de mama con predisposición familiar).

- CITOQUERATINAS: La función principal de las citoqueratinas es la organización de la estructura tridimensional interna de la célula, formando una barrera rígida que evita la entrada de microorganismos. Esta barrera además cumple la función vital de retener agua dentro de las células, además de participar en algunas uniones intercelulares. Ante un tumor las células mantienen a veces esta estructura intacta, pero otras veces se producen irregularidades en la expresión de las proteínas de citoqueratina formando condiciones atípicas, como lo son ciertos cánceres metastáticos. Los más conocidos dentro de este grupo son: TPS, TPA, CYFRA 21.1.
- INDUCIDOS POR EL HUÉSPED: Los marcadores tumorales inducidos por el huésped, son sustancias producidas parcial o totalmente por el huésped como respuesta ante el tumor. Son elementos que generalmente se encuentran de manera normal en la circulación y cuya concentración sérica se ve incrementada ante la presencia de ciertas enfermedades crónicas y ante el cáncer. Dentro de este grupo encontramos la ferritina, la β 2-macroglobulina, TNF, interleuquinas, inmunocomplejos, proteínas de fase aguda.
- OTROS MARCADORES TUMORALES:
 - TELOMERASA: La telomerasa es una transcriptasa inversa que sintetiza ADN a partir de un molde de ARN, otros la definen con una enzima formada por un complejo proteína-

ácido ribonucleico con actividad polimerasa, presente en células de la línea germinal, en tejidos fetales y en algunas células madre poco diferenciadas, que permite el alargamiento de los telómeros, que son los extremos de los cromosomas. Esta telomerasa es reprimida en las células somáticas maduras después del nacimiento, produciéndose un acortamiento del telómero, es decir, del final de los cromosomas, después de cada división celular. Muchas células cancerígenas derivan de células somáticas y la telomerasa está presente en el 75-80% de las líneas tumorales, aunque esto no quiere decir que la telomerasa induzca al cáncer, sino que altos niveles de esta enzima son indicativos de malignidad de un tumor.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MARCADORES TUMORALES

Después de lo explicado en los puntos anteriores parece difícil poder hablar de alguna ventaja en el uso de los marcadores tumorales. Teniendo en cuenta que ninguno de los marcadores específicos cumple los requisitos de marcador ideal, resulta aún más difícil si cabe. Quizás su principal ventaja estriba en un diagnóstico precoz de recidiva y en la evolución de la enfermedad. En el primero de los casos, en el diagnóstico precoz de recidiva, se hace necesario estudiar, como evolucionan los niveles séricos de los marcadores implicados a lo largo del tiempo en el cáncer que nos ocupe, pues una elevación podría ser considerada como una recaída o recidiva en la enfermedad. En cuanto al segundo caso, evolución de la enfermedad, los niveles de los marcadores van paralelamente a la evolución de la enfermedad.

Otra de las ventajas que presentan los marcadores tumorales es que sirven para detectar la enfermedad residual, porque si tras un tratamiento radical existen niveles altos de un marcador tumoral se debe sospechar la persistencia de algún resto de tumor. Es más, si tras 15 ó 20 días de la intervención quirúrgica para extirpar el tumor los niveles de marcadores tumorales siguen

elevados, esto quiere decir que la intervención no ha sido todo lo efectiva que se esperaba.

En cuanto a las desventajas de los marcadores tumorales, y a pesar de las expectativas que en un principio surgieron en torno a las investigaciones sobre ellos, son casi más numerosas que las ventajas, y se pueden resumir en las siguientes:

- No existe ningún marcador tumoral único que sea de utilidad para cualquier tipo de cáncer, o para todos los pacientes con un tipo determinado de cáncer.
- Los marcadores tumorales no son demasiado útiles como elementos de diagnóstico ni como screening precoz de cáncer en la población en general, aunque hay que tener en cuenta que si están elevados dos o más marcadores tumorales en una persona sugiere la presencia de una neoplasia. Dónde sí son más útiles es en las poblaciones de riesgo.
- Suelen estar elevados en estadios avanzados de cáncer, por lo que serían más útiles en estadios precoces de la enfermedad para empezar el tratamiento cuanto antes.
- Casi todas las personas tenemos una pequeña cantidad de estos marcadores en sangre, por ello resulta difícil detectar tumores cancerosos en etapas iniciales mediante la determinación de los marcadores tumorales.
- Algunas personas con cáncer nunca presentan niveles elevados de marcadores tumorales.
- Incluso cuando los niveles de los marcadores tumorales son elevados, no implica que haya cáncer. Por ejemplo, el nivel de CA 125 puede estar elevado en mujeres con cáncer ovárico y con otras afecciones ginecológicas distintas a este.

Por todas las razones explicadas a lo largo de este capítulo, los marcadores tumorales siguen siendo una línea activa de investigación en el cáncer y actualmente se utilizan principalmente en pacientes que ya han sido

diagnosticados de cáncer, como seguimiento de su respuesta al tratamiento y para detectar las posibles recaídas.

Esperemos que en un futuro no muy lejano, las investigaciones en este ámbito arrojen luz, para que se puedan usar en el diagnóstico precoz de esta enfermedad tan devastadora que afecta no solo a los pacientes que la padecen, sino al entorno familiar del propio afectado.

MARCADORES TUMORALES ESPECÍFICOS

En este apartado, y para no repetir de nuevo la clasificación de los marcadores tumorales, se van a incluir aquellos marcadores tumorales que a lo largo de los años han demostrado una utilidad pronóstica del cáncer y son los que se usan habitualmente en la mayoría de laboratorios de los hospitales en la actualidad.

ALFAFETOPROTEINA (AFP)

La AFP es una proteína que se sintetiza en el hígado, en el saco vitelino y en el tracto gastrointestinal del feto, siendo la proteína sérica dominante en la fase embrionaria y que tras el nacimiento es reemplazada por la albúmina, que es la que tiene mayor parecido en cuanto a propiedades físico-química y fisiológicas se refiere.

Sus niveles de normalidad son inferiores a 10 ng/ml, de manera que si están elevados puede indicar que un paciente tiene cáncer de hígado, hepatitis aguda y crónica. En el caso de que solo tenga un tumor en el hígado, pero el órgano no tenga ningún otro problema los valores que se suelen dar como significativos son de 400 ng/ml. Sin embargo, si además del tumor ya hay una hepatitis crónica, los valores pueden ser superiores a 4000 ng/ml.

La AFP es útil por tanto para diagnosticar y guiar el tratamiento contra el cáncer de hígado, pues esta se eleva en un 70-80% de los casos. También es ya demostrada su utilidad en pacientes diagnosticados de tumores de células germinales de origen testicular (aquellos que contienen células embrionarias y de seno endodérmico), extragonadal y ciertos tipos de cáncer ovárico (tumor

de saco vitelino o cáncer mixto de células germinales), tumores de células germinales que se originan en el pecho (tumores de las células germinales mediastinales).

El principal valor de la AFP es el seguimiento de respuesta al tratamiento y sus implicaciones pronósticas, pues los niveles de AFP elevados antes del tratamiento, deberán disminuir y normalizarse si el tratamiento ha sido exitoso. De manera que cualquier aumento de nivel posterior al tratamiento puede ser una señal inequívoca de que el cáncer ha regresado.

La AFP puede sufrir elevaciones no específicas en enfermedades hepáticas (intoxicación por tetracloruro de carbono, hepatitis virales y cirrosis hepática), enfermedades del colon (poliposis intestinales y enfermedad de Crohn) y en el embarazo (como marcador de sufrimiento fetal, como indicador de malformaciones del tubo neural, para calcular en índice de riesgo de síndrome de Down y otras cromosomopatías).

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)

El antígeno carcinoembrionario (CEA), es una glucoproteína oncofetal, que fue descubierta en 1965 por Gold y Freedman, en pacientes con cáncer de colon. Se encuentra presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares y más concretamente en la mucosa del colon, en el hígado y en el páncreas.

Se consideran normales las concentraciones inferiores a 5 ng/ml, aunque las personas fumadores pueden presentar concentraciones ligeramente superiores a 8-10 ng/ml. Cuando se dan valores superiores a la normalidad, aunque en general inferiores a 15 ng/ml, podemos estar ante pacientes con enfermedades pulmonares o hepáticas crónicas, insuficiencia renal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. De manera tal que cuanto mayor es el nivel de CEA en el momento en que el cáncer ha sido detectado, más probabilidad hay de que la enfermedad esté en un estado avanzado.

Algunos autores lo describen como heterogéneo y poco específico, otros hablan de él como un marcador de amplio espectro que puede emplearse en la mayoría de neoplasias epiteliales: neoplasias digestivas (colon, recto,

estómago, páncreas), neoplasias mamarias, pulmonares, tumores de cabeza y cuello, neoplasias ginecológicas (endometrio, cervix), etc.

La aplicación clínica principal del CEA es para el control del tratamiento y la identificación de recidivas (sensibilidad del 80%) y metástasis, en este último caso es necesario que los valores sufran un incremento del 35% con respecto al valor anterior. Sin embargo, si se asocia el CEA con otros marcadores tumorales, su eficacia diagnóstica aumenta notablemente. Algunas de estas asociaciones son las siguientes:

- CEA + AFP → Cáncer de hígado.
- CEA + CA 19.9 → Cáncer de páncreas.
- CEA + CA 15.3 → Cáncer de mama

El CEA, al igual que otros marcadores tumorales puede sufrir elevaciones no específicas. Puede encontrarse elevado en patologías no tumorales como enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), hepatopatías crónicas, pancreatitis alcohólicas (inflamación del páncreas provocada por el consumo de alcohol), afecciones vesiculares, diverticulitis y procesos bronquiales crónicos. También se ve aumentado en alcohólicos y personas adictas al tabaco.

ANTÍGENO CARBOHIDRATADO 19.9 (CA 19.9)

El CA 19.9 es una glicoproteína mucinosa que originalmente se usó para detectar el cáncer colorrectal, aunque en la actualidad su incremento está asociado a cáncer de páncreas e insuficiencia renal.

Se encuentra en tejidos sanos de adultos, concretamente en las glándulas bronquiales, glándulas salivales y en la próstata, aunque también puede encontrarse en el meconio, por lo que es clasificado como antígeno oncofetal.

Las concentraciones de CA 19.9 consideradas normales, son inferiores a 37 u/ml. Por lo que un paciente con un nivel elevado de CA 19.9 en un diagnóstico reciente, implica que se encuentra en un estado avanzado de la enfermedad.

Sus valores pueden estar elevados en otras formas del cáncer del tracto digestivo, especialmente en el cáncer de estómago (muestra una sensibilidad

del 27% en enfermedad local y del 70% en neoplasias avanzadas) y de los conductos biliares.

Tampoco es un marcador que se pueda utilizar como screening, porque no es capaz de detectar los estadios precoces del cáncer de páncreas, sin embargo al igual que los anteriores si es de gran utilidad como marcador pronóstico del cáncer de páncreas y para establecer el diagnóstico diferencial entre la pancreatitis crónica y el carcinoma de páncreas.

Los valores de CA 19.9 pueden verse alterados en algunas afecciones no cancerosas como enfermedad de la glándula tiroides, enfermedad inflamatoria intestinal y pancreatitis (inflamación del páncreas).

ANTÍGENO CARBOHIDRATADO 125 (CA 125)

El antígeno carbohidratado 125 (CA 125), que se descubrió en 1981 usando anticuerpos monoclonales murinos, desarrollados como respuesta inmunológica a una línea celular de carcinoma de ovario, es una mucina de alto peso molecular, aislada en adenocarcinomas de ovario y producida en condiciones normales por los mesotelios y estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérnix y fondo vaginal).

El mesotelio es una membrana que forma el recubrimiento de varias cavidades corporales entre ellas la pleura, el pericardio y el peritoneo. Además hay tejido mesotelial que recubre los órganos reproductivos masculinos y femeninos internos, como la túnica de los testículos y la túnica serosa del útero. El mesotelio está compuesto por una extensa monocapa de células especializadas que recubren las cavidades serosas y los órganos internos y cuya principal función es la de producir un fluido lubricante que se libera entre capas, produciendo una superficie deslizante y no adherente que facilita el movimiento intracelómico. También está implicado en el transporte y movimiento de fluidos y materia particulada entre las cavidades serosas, migración de leucocitos en respuesta a procesos inflamatorios. Esas células especializadas de las que se ha hablado en el párrafo anterior, son células presentadoras de antígenos, que protegen al organismo contra las infecciones y la diseminación de los tumores.

Es el marcador tumoral estándar que se utiliza para observar a las mujeres durante o después del tratamiento para el cáncer epitelial de los ovarios, que es el tipo de cáncer más común, teniendo una sensibilidad que oscila entre el 50 y el 95% en función del estadio. Pueden detectarse incrementos séricos de CA 125, aunque cuantitativamente menores a los del cáncer de ovario en otras neoplasias ginecológicas, sobre todo en el cáncer endometrial y en las neoplasias de pulmón. Cuando una paciente tiene niveles superiores a estas cifras

La determinación de este marcador tumoral es de gran ayuda en el diagnóstico, el pronóstico, la detección precoz de recidiva y la monitorización terapéutica del cáncer de ovario, puesto que se encuentra elevado en el 50% de las pacientes con cáncer de ovario en estadio I y en el 90% con estadio II, siendo de gran interés para la detección precoz del carcinoma de ovario.

Los valores normales de CA 125 son inferiores a 35-40 U/ml. En ocasiones niveles superiores a estos también pueden detectarse por otras causas diferentes a las neoplasias, dando lugar a falsos positivos en el laboratorio, como patologías ginecológicas benignas (endometriosis, quistes, tumores benignos), insuficiencia renal, tuberculosis, abdomen agudo, ascitis (hepatitis, cirrosis, pancreatitis aguda), derrames pleurales y pericarditis benignas.

ANTÍGENO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (SCC)

El antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC), es una de las 14 subfracciones de TA-4. Es una glucoproteína con un peso molecular de 40.000 Dalton que Kato y Torigoe describieron por primera vez en 1977.

Es un antígeno asociado a los carcinomas escamosos (carcinoma de cuello uterino, carcinoma epidermoide de pulmón, carcinoma de células escamosas del aparato otorrinolaringológico (ORL). En el cáncer del cuello uterino, el número de pacientes con valores elevados de SCC en el suero se

incrementa desde el 29% en el estadio I al 89% en el estadio IV, teniendo una especificidad del 95%.

Sus valores de normalidad llegan hasta 2.75 ng/ml. De manera que valores superiores pueden ser indicativos no solo de neoplasia, sino de enfermedades benignas (7%). También puede estar elevado en insuficiencia renal, psoriasis, eccemas, neuropatías y las enfermedades benignas del aparato genital femenino (miomas, endometriosis y enfermedad inflamatoria pélvica).

ANTÍGENO CARBOHIDRATADO 15.3 (CA 15.3)

El antígeno carbohidratado 15.3 es una glucoproteína mucínica de alto peso molecular, que se encuentra en las gotas de lípidos de la leche humana, por lo que es un antígeno asociado principalmente al cáncer de mama.

Su sensibilidad diagnóstica es muy baja (25-30% en tumores locorregionales), por lo que no se suele usar como test de screening en el cáncer de mama, sino como marcador de formas metastásicas de este tipo de cáncer (sensibilidad del 75-85% de los tumores metastáticos). Por lo que su aplicación principal se ha reducido a la monitorización de la evolución de enfermas con carcinoma de mama metastático y para la detección precoz de la recaída, encontrándose una buena correlación entre los niveles séricos de CA 15.3 y el tamaño de la masa tumoral.

Los valores normales del CA 15.3 se consideran inferiores a 30 U/ml, dependiendo del laboratorio. Estos valores pueden verse elevados también en otros cánceres como el pulmonar y el ovárico, así como en situaciones no cancerosas como en patologías benignas de mama, patologías hepatobiliares (hepatitis, cirrosis hepática y abscesos), infecciones del tracto urinario (ITU), pancreatitis aguda y enfermedades autoinmunes.

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

El antígeno prostático específico, conocido como PSA por sus siglas en inglés, es un marcador tumoral para el cáncer de próstata.

Es una proteasa sérica de la familia de las kalicreínas tisulares humanas, cuya función fisiológica parece estar relacionada con la fertilidad, lisando el coágulo de semen y licuándolo. Inicialmente se pensó que esta glicoproteína con actividad proteolítica se secretaba únicamente por la glándula prostática, sin embargo se ha demostrado recientemente que también se puede producir en las glándulas mamarias o salivares aunque en cantidades muy pequeñas, en el líquido amniótico, en los lavados broncoalveolares, en los quistes y tumores mamarios.

En el 90-95% de los casos circula unido a proteínas. Y se consideran valores normales niveles inferiores a 4 ng/ml. No es un marcador perfecto puesto que dos de cada tres pacientes con un nivel de PSA superior a 4 ng/ml tendrá una biopsia negativa para cáncer de próstata. Sin embargo asociado al tacto rectal, constituye un elemento diagnóstico de primera línea aceptado para efectuar el screening y detección precoz del cáncer de próstata. Por esto son cada vez más los médicos que no se quedan solo con este valor y prefieren el cociente PSA-libre/PSA-total, cuando el valor de PSA está en un rango incierto, entre 4 y 10 ng/ml, pues ha resultado útil en pacientes con concentraciones séricas de PSA total comprendidas entre 2 y 20 ng/ml. El PSA se encuentra en la sangre de dos formas, una parte se encuentra en conjunto con una proteína, mientras que otra parte se encuentra libre. La prueba de porcentaje de PSA libre es la proporción de la cantidad de PSA que circula libre, en comparación con el total del nivel de PSA. De manera que cuando aumenta el nivel de PSA libre, habrá menos probabilidades de que exista cáncer de próstata y viceversa.

Este cociente sirve por tanto para identificar el estadio del tumor (cuánto mayores son los niveles de PSA el estadio de la enfermedad es más avanzado), para la monitorización de la respuesta al tratamiento (es fundamental para controlar la evolución y respuesta al tratamiento de la tumoración prostática), y por último para establecer predicciones y detección de metástasis óseas (valores de PSA superiores a 20 ng/ml permiten identificar casi el 99% de las metástasis óseas).

Un aumento de sus niveles también se puede producir en situaciones benignas como en la hiperplasia prostática benigna, cuando hay un crecimiento

no canceroso de la próstata, en hombres con edad avanzada con prostatitis o infección, incluso puede permanecer elevado uno o dos días después de la eyaculación.

GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA (HCG)

La gonadotropina coriónica humana (HCG), también conocida como β -HCG, es una glicoproteína compuesta por dos subunidades α y β . Al contrario que la subunidad α , la β es inmunológicamente diferente a otras hormonas como LH, FSH o TSH, otorgándole esta especificidad, su utilidad como marcador tumoral. La subunidad β de la HCG tiene un 82% de similitud con dichas hormonas hipofisarias, y es la responsable de sus propiedades biológicas.

Sus niveles suelen estar elevados en pacientes con tumores de células germinales de origen gonadal y extragonadal y en enfermedad trofoblástica gestacional, aunque también en neoplasias epiteliales malignas como el carcinoma de mama, pulmón, vejiga y tumores gastrointestinales. Son elevados también en algunas personas con tumores de las células germinales mediastinales (cáncer en el mediastino, en la parte media del pecho), que tienen su origen a partir de las mismas células que los tumores de las células germinales en testículos y ovarios. Los niveles de HCG son útiles para diagnosticar estas afecciones y pueden ser observadas durante el tratamiento para comprobar su efectividad. También es útil en detectar la recurrencia de cáncer una vez que ha terminado el tratamiento.

El 20-60% de los varones con tumores de células germinales, presenten un aumento de HCG en suero, esto ocurre sobre todo en el coriocarcinoma y en menor proporción en el carcinoma embrionario y en tumores mixtos con sincitiotrofoblasto. En un 10-15% de los pacientes diagnosticados de seminoma, también se eleva la HCG en el momento del diagnóstico, sin que ello implique un peor pronóstico con respecto a los que padecen un seminoma no secretor de HCG cuando se compara estadio a estadio.

LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)

La lactato deshidrogenasa (LDH), es una enzima que se encuentra presente en casi prácticamente todos los tejidos del cuerpo, por lo que puede

verse elevada en cualquier tumor y en una gran diversidad de patologías benignas (hepatitis, infarto agudo de miocardio, etc.). Se usa como un marcador tumoral para el cáncer testicular y otros tumores de células germinales.

Por sí mismo, al igual que ocurre con otros marcadores tumorales HCG y AFP, no es suficiente para iniciar un tratamiento, aunque sí para poner en marcha el estudio en busca de una probable recidiva. En el cáncer de ovario, se eleva particularmente en los carcinomas indiferenciados y sus niveles se relacionan con el estadio tumoral. En el cáncer de pulmón de célula puede ser útil para seguir la respuesta al tratamiento.

ENOLASA NEUROESPECÍFICA (NSE)

La enolasa específica de las neuronas o neuroespecífica (NSE) es un marcador para los tumores neuroendocrinos como el cáncer microcítico de pulmón, el neuroblastoma y los tumores carcinoides.

Es una isoenzima de la enolasa que se encuentra en el cerebro y los tejidos neuronales.

Los niveles elevados de NSE pueden ser también encontrados en algunos cánceres no neuroendocrinos. Los niveles anormales por lo general están por encima de los 9 µg/ml.

En el neuroblastoma los valores de NSE se asocian con el estadio y tienen un valor pronóstico de la enfermedad.

En general es un marcador tumoral muy útil en el carcinoma microcítico de pulmón con una sensibilidad de 65-85% y especificidad del 75-89%, siendo inferior en el carcinoma no microcítico de pulmón (11-38%).

También se ve alterado o elevado en traumatismos craneales y septicemias, hay que tener en cuenta que los hematíes contienen NSE por lo que las muestras bemozadas no deben analizarse, pues sus valores no serán del todo fiables.

CATECOLAMINAS

Las catecolaminas son sustancias que pueden estar aumentadas en enfermos con feocromocitomas, neuroblastomas y tumores carcinoides. Están relacionados con la extensión de la enfermedad y son útiles para determinar el pronóstico y el seguimiento de estos pacientes.

SEROTONINA

La serotonina se produce de manera ectópica por los tumores carcinoides y su degradación al ácido 5-hidroxiindolacético, y permite su medición en orina. Sus niveles se elevan y esto es indicativo de metástasis hepáticas y si aumentan por encima de 50 mg en 24 horas, implican un mal pronóstico.

CYFRA 21.1

Es un antígeno tumoral identificado como un componente de la citoqueratina 19. Se consideran normales valores inferiores a 3.3 ng/ml. Sus valores pueden verse elevados también en enfermedades hepáticas, insuficiencia renal y en procesos pulmonares, sobre todo infecciosos.

Se considera un marcador tumoral de amplio espectro con niveles elevados en la mayoría de los carcinomas epiteliales, y cuya principal aplicación es en el cáncer de pulmón, en el que es el marcador tumoral más sensible, predominando en los carcinomas de células no pequeñas, sin ninguna relación con los distintos subtipos histológicos.

Al igual que la mayoría de los marcadores tumorales su utilidad clínica estriba en su valor pronóstico, para valorar la eficacia terapéutica y para establecer el diagnóstico precoz de recidivas.

TIROGLOBULINAS

La tiroglobulina (TG) es una glicoproteína sintetizada por el retículo endoplasmático rugoso de las células foliculares del tiroides. Es un precursor y depósito de hormonas tiroideas. En este caso y como solo es sintetizada por el tejido tiroideo, puede utilizarse como un marcador específico de dicho tejido.

Se consideran valores normales los inferiores a 27 ng/ml.

GLUCOPROTEÍNA ASOCIADA A TUMORES 72 (CA 74.2 O TAG 72)

La glucoproteína asociada a tumores 72 (TAG 72), es una glicoproteína mucínica de elevado peso molecular. Los valores se consideran normales cuando son inferiores a 6 U/ml.

La principal aplicación de este marcador tumoral, es el carcinoma gástrico, donde su sensibilidad oscila entre el 10 y el 60% según el estadio del tumor. También se puede incrementar en el carcinoma colorrectal, pulmonar y ovárico.

Puede producirse un incremento en sus niveles en enfermedades no neoplásicas, dando lugar a falsos positivos, como es el caso de afecciones hepáticas y renales crónicas, enfermedades ginecológicas (quistes ováricos) y enfermedades pulmonares.

TABLA RESUMEN DE MARCADORES TUMORALES

MARCADOR	INTERÉS CLÍNICO	OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS	TIPO DE MUESTRA ANALIZADA
AFP	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatocarcinoma - Tumores de células germinales no seminomatosas 	<ul style="list-style-type: none"> - Puede elevarse en hepatitis virales, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, poliposis. - Se eleva de forma fisiológica en el embarazo. Es un marcador de defecto de tubo neural, sufrimiento y muerte fetal cuando se eleva por encima del valor correspondiente a la edad gestacional. 	Sangre
CEA	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer colorrectal, de estómago, pulmón, mama y ovario. - Tumor pancreático, hepatocarcinoma, vejiga, cerviz y endometrio 	<ul style="list-style-type: none"> - Es poco específico, por eso debe emplearse asociado a otros marcadores. - Se encuentra elevada en patologías benignas como: enfermedades hepatobiliares y afecciones pulmonares, colitis ulcerosa. - Se dan valores más altos en fumadores. 	Sangre
CA 19.9	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de páncreas. - Tumores epiteliales mucinosos de ovario 	<ul style="list-style-type: none"> - Es menos sensible que el CEA, pero más específico, por lo que deben determinarse juntos. - Asociado a cáncer de colon, hígado y esófago. - Se eleva en pancreatitis aguda, enfermedades del árbol biliar y en la fibrosis quística. 	Sangre
CA 125	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores epiteliales de ovario. 	<ul style="list-style-type: none"> - Elevado en cáncer de endometrio, mama, trompas de Falopio, pulmón, esófago, gástrico, páncreas e hígado. - También se eleva en condiciones benignas de gestación, menstruación, quistes de ovario, cirrosis, ascitis, efusión pleural, endometriosis, mastopatía fibroquística y pancreatitis aguda 	Sangre

¿Qué son los marcadores tumorales?

MARCADOR	INTERÉS CLÍNICO	OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS	TIPO DE MUESTRA ANALIZADA
SCC	- Carcinomas epidermoides (pulmón, cerviz, cáncer de cabeza y cuello, piel, urogenital)	- Se eleva en enfermedades benignas de la piel y en insuficiencia renal.	Sangre
CA 15.3	- Carcinoma de mama	- Se eleva en cáncer de colon, gástrico, hepático, pulmón, ovárico, páncreas y próstata. - También en quistes de ovario, mama, hígado y trastornos renales.	Sangre
PSA	- Cáncer de próstata	- Se eleva también en prostatitis, trauma prostático, HPB y tras la eyaculación.	Sangre
B-HCG	- Tumores de células germinales no seminomatosas.	- Se eleva en cánceres gastrointestinales. - También con el uso de marihuana y en estados de hipogonadismo.	Orina Sangre
LDH	- Cáncer testicular. - Tumores de células germinales	- Se eleva en hepatitis, infarto agudo de miocardio. - También se eleva en cáncer de ovario y de pulmón.	Sangre

Los marcadores tumorales y su implicación práctica en el laboratorio II

MARCADOR	INTERÉS CLÍNICO	OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS	TIPO DE MUESTRA ANALIZADA
NSE	- Tumores neuroendocrinos (cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma, tumores carcinoides)	- Traumatismos craneales y septicemias.	Sangre
CATECOLAMINAS	- Tumores carcinoides, feocromocitomas y neuroblastomas		Sangre
SEROTONINA	- Tumores carcinoides	- Se ve elevado en metástasis hepáticas	Sangre
CYFRA 21.1	- Cáncer de pulmón	- Se eleva en enfermedades hepáticas, insuficiencia renal y procesos infecciosos pulmonares	Sangre
TIROGLOBULINA	- Tumor tiroideo		Sangre
CA 72	- Cáncer gástrico	- Se eleva en cáncer colorrectal, pulmonar y ovárico. - también se eleva en afecciones hepáticas, renales crónicas, enfermedades ginecológicas o pulmonares	Sangre

CAPÍTULO II:

SÍNTOMAS DE LOS CÁNCERES MÁS COMUNES Y MARCADORES TUMORALES ASOCIADOS A ELLOS

- CÁNCER COLORRECTAL, DE ESTÓMAGO, DE HÍGADO, DE MAMA, OVÁRICO, DE PÁNCREAS, DE PULMÓN, DE PRÓSTATA, TESTICULAR, DE VEJIGA, LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, MELANOMA, MIELOMA MÚLTIPLE.

SÍNTOMAS DE LOS CÁNCERES MÁS COMUNES Y MARCADORES TUMORALES ASOCIADOS A ELLOS

Como hemos visto en el capítulo anterior, los marcadores tumorales, no tienen toda la sensibilidad ni especificidad que sería necesaria para, por sí solos permitir el diagnóstico casi inmediato e inequívoco del cáncer que padezca el paciente, por lo que es necesario analizar en el laboratorio varios de ellos, para hacer un diagnóstico diferencial. También es necesario como se apuntaba en el capítulo IV “Estadificación del cáncer”, realizar una completa historia clínica del paciente que nos ayudará a identificar algunos de los síntomas que aparecen asociados a algunos tipos de cáncer. Además de otras pruebas que ayuden al médico en el diagnóstico y futuro tratamiento del paciente.

Para que el lector pueda tener una breve guía de cuáles son los síntomas principales de los cánceres más comunes y cuáles son los marcadores tumorales que frecuentemente se solicitan en el laboratorio (aunque esto puede variar de un laboratorio a otro, debido a que son técnicas muy costosas que no todos los laboratorios se pueden permitir), en este capítulo se abordan brevemente esos síntomas.

Evidentemente no es una lista completa, ni así debe verse, pues son muchos los tipos de cáncer que hay. Los que se detallan a continuación tratan de cubrir los tipos más comunes de cáncer y los marcadores tumorales que se suelen asociar a ellos, pero en ningún caso sustituyen la labor de diagnóstico del médico y si el lector presenta alguno de los síntomas que se describen en cualquiera de los tipos de cáncer deberá acudir a su médico para que le realice las pruebas oportunas, pues la mayoría de las veces los síntomas suelen ser generalizados y se den en numerosas patologías que no tienen por que ser cáncer.

CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal, es una enfermedad en la que las células cancerígenas se localizan en el intestino grueso o colon o en el recto (parte final del colon). Aunque no hay una causa única para el cáncer de colon, casi la gran mayoría comienzan como pólipos benignos que lentamente van cambiando hasta convertirse en cáncer.

La mayoría de autores enumeran como causas del cáncer colorrectal factores como la edad (superior a 50-60 años), la dieta (suele estar asociado a dietas ricas en grasas y pobres en fibra), la herencia (existe la posibilidad de transmisión hereditaria), mayor predisposición de personas que han padecido otros tipos de cáncer, pólipos, colitis ulcerosa, ..., un estilo de vida sedentario, la obesidad y el tabaquismo.

En cuanto a los síntomas y teniendo en cuenta que el cáncer colorrectal tiene una larga evolución, generalmente comienza con la formación de un pólipo, que es un bulto que se forma junto a alguna membrana corporal y que inicialmente presenta un carácter benigno. Por otra parte hay que decir que muchos casos de cáncer colorrectal no presentan síntomas. Sin embargo, los síntomas siguientes pueden ser indicativos de padecer este tipo de cáncer:

- Sensibilidad y dolor o molestia abdominal.
- Cambios en los ritmos intestinales.
- Diarrea, estreñimiento o cualquier otro cambio en las deposiciones en cuanto a color, olor y consistencia.
- Sangre en heces.
- Pérdida de peso sin ninguna causa aparente.
- Pérdida del apetito.
- Cansancio persistente.
- Vómitos.

Los marcadores tumorales implicados en el cáncer colorrectal, que con mayor frecuencia se elevan son el CEA y el CA19.9, pero ninguno de ellos es útil como prueba de detección de este tipo de cáncer.

Algunos pacientes presentan niveles elevados de CEA previos a la cirugía, lo que puede ser un signo de una perspectiva poco favorable en principio para el paciente. Sin embargo si tras extirpar el tumor por completo los niveles de CEA se normalizan alrededor de cuatro o seis semana después de la operación, esto querrá decir que el tumor se ha extirpado por completo. Por ello muchos médicos hacen un seguimiento durante 3, 6, 12 meses de los niveles de CEA para ir observando si hay recidiva y el cáncer ha regresado. Pero no solo se usa en estos casos, también se usa como seguimiento del tratamiento (quimioterapia, radioterapia, etc.), ya que si el tratamiento está siendo eficaz los niveles de CEA irán disminuyendo.

En los casos de cáncer avanzado o recurrente en los que el CEA no está elevado, a veces se usa el CA 19.9 como seguimiento de la enfermedad.

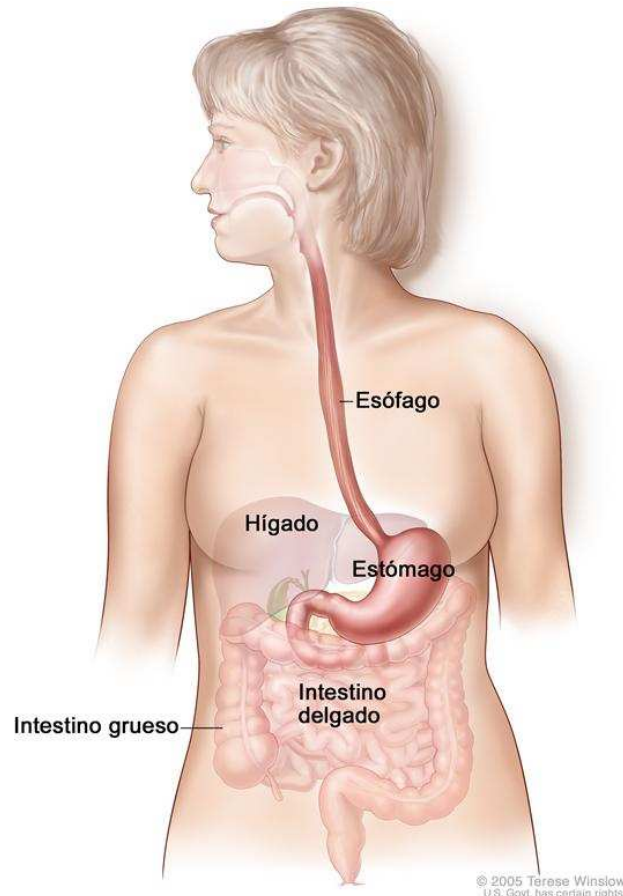
CÁNCER DE ESTÓMAGO

En el cáncer de estómago, al igual que en el resto de los cánceres que se van a tratar a lo largo de este capítulo, aparece la enfermedad cuando un grupo de células se tornan cancerosas en el revestimiento del estómago, que es un órgano en forma de J situado en la parte superior del abdomen, que forma parte del aparato digestivo y que se encarga de procesar los nutrientes de los alimentos que comemos y que además ayuda a eliminar los desechos del cuerpo.

La pared del estómago está formada por tres capas de tejido denominadas:

- Capa mucosa, que es la capa más interna
- Capa musculares, que es la capa media
- Capa serosa, que es la capa externa

El cáncer de estómago se origina en las células que recubren la capa mucosa y a medida que va creciendo se va diseminando a las capas externas.



El estómago y el esófago forman la parte superior del aparato digestivo

El inicio de esta enfermedad suele ser silencioso y con ausencia de síntomas de ahí que su diagnóstico suele ser tardío. Las células cancerosas generalmente invaden otros tejidos y órganos diseminándose por todo el organismo. Aún así, hay algunos signos o síntomas que pueden indicar que, al menos algo no va bien en nuestro estómago y una simple revisión puede hacer que el diagnóstico sea más temprano y no se vean afectados otros órganos.

Los síntomas van a varias según el estadio de la enfermedad de manera que en las fases iniciales suelen incluir: indigestión e incomodidad o dolor estomacal, sensación de hinchazón después de comer, náuseas suaves, pérdida del apetito, acidez estomacal.

En estadios más avanzados del cáncer de estómago se pueden presentar los siguientes síntomas: sangre oculta en heces, vómitos, pérdida de peso sin razón conocida, dolor de estómago, diarrea o estreñimiento, pérdida de apetito, debilidad y fatiga, cambios en el ritmo urinario o intestinal, heridas difíciles de cicatrizar, tos persistente o ronquera, cambios repentinos en

verrugas cutáneas, ictericia (color amarillento de los ojos y la piel debido a un aumento de la bilirrubina), ascitis (acumulación de líquidos en el abdomen) y dificultad para tragar.

Para este tipo de cáncer no se ha desarrollado ningún marcador tumoral, sin embargo algunos marcadores tumorales usados para cánceres del tracto digestivo pueden verse elevados, como es el caso del CEA, CA 72 y el CA 19.9. Si los niveles de estos marcadores tumorales son elevados en el momento del diagnóstico, los niveles de dichos marcadores pueden seguirse mientras el paciente está en tratamiento, para ver como va respondiendo al mismo.

CÁNCER DE HÍGADO

El hígado, que es un órgano grande situado en el lado derecho del abdomen que está protegido por la caja del tórax y cuya principal función es la de convertir los alimentos en energía y filtrar y almacenar la sangre. Este órgano puede verse afectado por el cáncer de hígado que es una enfermedad en la que las células de dicho órgano se tornan anormales, crecen fuera de control hasta formar un tumor canceroso. Cuando esto sucede el cáncer que se produce se denomina cáncer primario de hígado o hematoma maligno o carcinoma hepatocelular (cuando se desarrolla en niños se denomina hepatoblastoma). El cáncer metastático, es decir el que se disemina al hígado proveniente de otra parte del cuerpo, no es lo mismo que el cáncer primario de hígado.

Al igual que ocurría con los tipos de cáncer descritos con anterioridad, el cáncer de hígado no suele presentar síntomas en sus estadios iniciales, pero cuando se presentan estos suelen incluir: dolor en la parte superior del abdomen en el lado derecho, a veces este dolor puede extenderse a la espalda y el hombro, ascitis, hinchazón del abdomen, pérdida de peso, pérdida de apetito y sensación de pesadez, debilidad o cansancio extremo, nódulo duro debajo de las costillas en el lado derecho del cuerpo que podría ser el propio

tumor o un signo de que el hígado ha aumentado de tamaño, náuseas y vómitos, ictericia, orina de color oscuro y fiebre.

El principal marcador tumoral implicado en este tipo de cáncer es la AFP, que suele estar elevado en pacientes con cáncer de hígado y en pacientes con hepatitis crónica o cirrosis, por lo que en estos dos últimos casos se sugiere que el paciente se someta a más pruebas médicas para ver si se ha desarrollado un tumor en el hígado.

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama, es el cáncer más frecuente que afecta al sexo femenino, sobre todo en los países desarrollados. Una vez más en estadios tempranos de la enfermedad no suele haber síntomas, y es cuando el tratamiento sería más eficaz. Sin embargo, sí hay algunos signos y síntomas que pueden hacer sospechar a la mujer de la posibilidad de padecer un cáncer de mama, y que por sí solos son motivos más que suficientes para consultar al médico de manera inmediata. Son los siguientes:

- Que la piel de la mama tenga un aspecto rugoso, con el aspecto de “cáscara de naranja”.
- Una deformidad en la mama.
- Cualquier secreción mamaria, sobre todo si es sanguinolenta.
- Hundimiento del pezón.
- Presencia de un bulto o tumoración que se palpa al tacto y que se diferencia del resto del tejido mamario, suele ser de consistencia dura, no doloroso y que no desaparece en el transcurso de los días.

De nuevo para el cáncer de mama, no hay un marcador tumoral útil para la detección o diagnóstico precoz de este tipo de cáncer en su etapa inicial. Los marcadores tumorales que se ven alterados o elevados en esta enfermedad son el CA 15.3 y el CEA, aunque algunos médicos usan también el CA 27.29 (antígeno carbohidratado similar al CA 15.3). De los tres, el menos sensible es el CEA. El CA 15.3 y CA 27.29 muestran prácticamente la misma sensibilidad.

La utilidad de estos marcadores está en el seguimiento y resultado del tratamiento de pacientes con la enfermedad avanzada. Sin embargo la mayoría de organizaciones médicas desaconsejan usar estos marcadores en el seguimiento de mujeres que ya han sido sometidas a tratamientos de la enfermedad en fases iniciales.

CÁNCER OVÁRICO

El cáncer ovárico es el cáncer originado en los ovarios, que son los órganos reproductores femeninos localizados en la pelvis y cuya principal función es la de producir óvulos y hormonas femeninas. Cuando las células se vuelven anormales y se dividen sin control ni orden en el ovario es cuando se produce el cáncer ovárico.

Generalmente no muestra síntomas hasta que el cáncer está muy avanzado, aunque los síntomas o signos asociados al cáncer ovárico pueden incluir los siguientes:

- Gases, indigestión, hinchazón, inflamación, calambres, en general cierta incomodidad abdominal o dolor.
- Náuseas, diarrea, estreñimiento, micción frecuente.
- Pérdida de apetito.
- Sensación de estar lleno tras una comida ligera.
- Ganar o perder peso sin ninguna causa que lo justifique.
- Sangrado vaginal anormal.
- Ascitis inexplicable, esa acumulación de líquido en la cavidad abdominal contribuye al dolor abdominal.
- Pérdida de energía y cansancio generalizado.
- Voz más grave.
- Crecimiento del vello corporal.

El marcador tumoral implicado en el cáncer ovárico más común, que es el cáncer epitelial es el CA 125 que suele estar elevado en la mayoría de pacientes con la enfermedad en estadio avanzado, por eso es el marcador estándar usado por la mayoría de los médicos. Aunque es un marcador que

aumenta en otros tipos de cáncer o afecciones más frecuentes que el cáncer ovárico que no es de los cánceres más comunes.

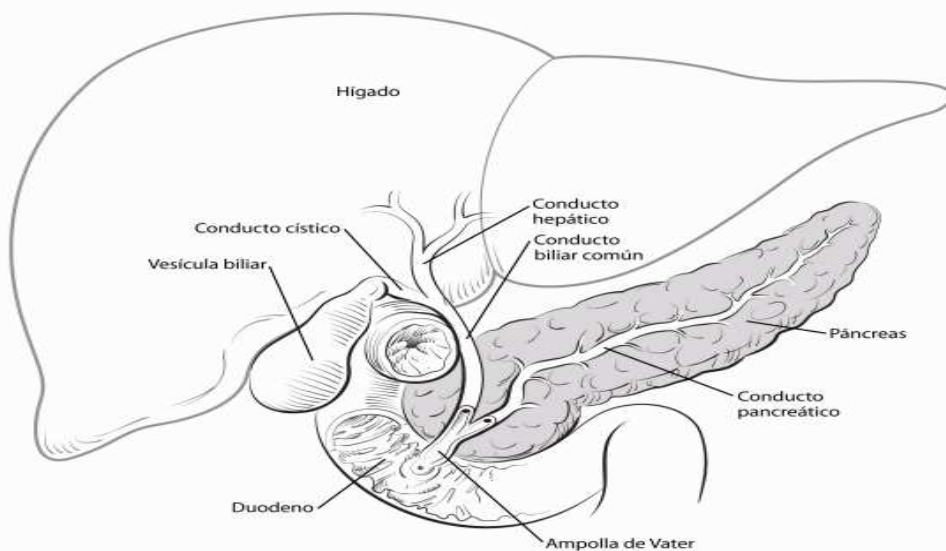
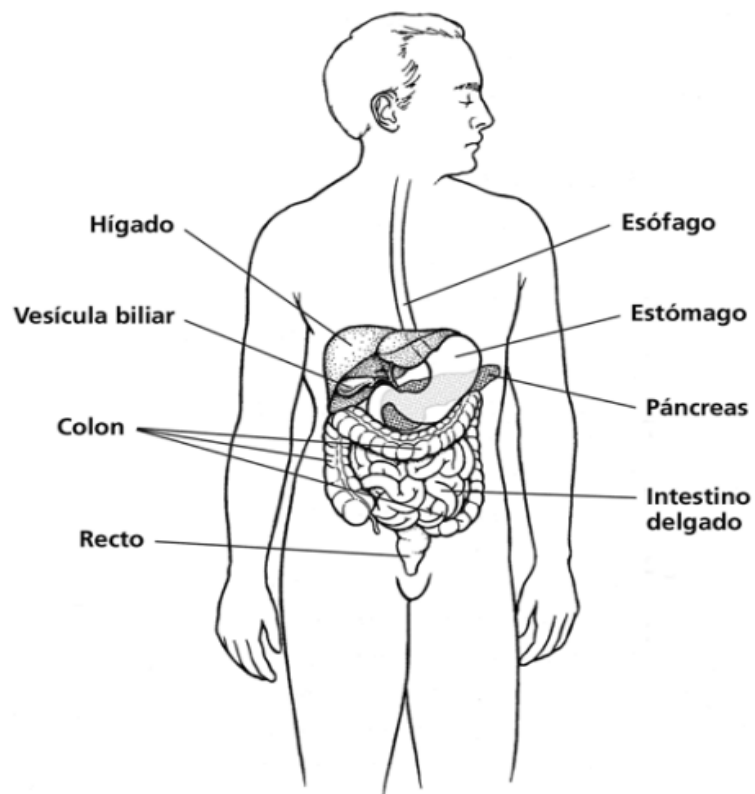
Sin embargo, en los tumores de células germinales, que representan el segundo grupo más común de tumores cancerosos en los ovarios, los marcadores que suelen estar elevados son la HCG y/o la AFP, que son de gran utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad.

CÁNCER DE PÁNCREAS

Para entender el cáncer de páncreas, es necesario hablar primero del páncreas, órgano que se encuentra detrás del estómago y que tiene dos tipos diferentes de glándulas: exocrinas y endocrinas.

- Las *glándulas exocrinas*, son las que producen el jugo pancreático, que es liberado hacia los intestinos. Dicho jugo contiene enzimas que ayudan a digerir las grasas, proteínas y carbohidratos de los alimentos que comemos y sin las cuales algunos alimentos no podrían ser absorbidos cuando pasaran por los intestinos. Más del 95 % de las células del páncreas son glándulas exocrinas.
- Las glándulas endocrinas se disponen en los llamados islotes pancreáticos de Langerhans, que se encargan de secretar hormonas como la insulina y el glucagón que pasan directamente a la sangre. La función de la insulina es la de reducir la cantidad de azúcar en la sangre, mientras que la del glucagón es la de aumentarla. La diabetes surge cuando se produce un defecto en la producción de insulina.

Síntomas de los cánceres más comunes y marcadores tumorales asociados a ellos



Dicho esto, ya podemos pasar a describir los dos principales tipos de cáncer de páncreas, pues dependiendo de qué tipo de células (exocrinas o endocrinas) empiecen a proliferar de manera anormal y se conviertan en cancerígenas, se formarán tumores completamente diferentes, los tumores exocrinos y los tumores endocrinos.

Los *tumores exocrinos*, son el tipo de cáncer de páncreas más común y generalmente suelen ser cancerosos, a excepción de los cistoadenomas, que son quistes benignos y tumores benignos. A su vez, dentro de los tumores exocrinos, el adenocarcinoma, que se origina en las células glandulares es el más frecuente, representando un 95% de los cánceres de páncreas exocrinos.

Dentro de los tumores exocrinos, el carcinoma ampular o cáncer de la ampolla de Vater, que es dónde se unen el conducto biliar y el conducto pancreático para vaciarse en el duodeno, merecen una mención especial. Este cáncer obstruye el conducto biliar cuando aún son pequeños los tumores, provocando una acumulación de la bilis en el cuerpo y provocando ictericia en el paciente, así como un oscurecimiento de la orina, siendo este un signo fácil de reconocer y que indica que algo anda mal, sin embargo y debido a este signo tan evidente a menudo el pronóstico es mejor que para los demás cánceres de páncreas.

Los *tumores endocrinos* son menos frecuentes que los anteriores y se los conoce también con el nombre de tumores neuroendocrinos pancreáticos. Existen varios subtipos de tumores endocrinos dependiendo del tipo de célula productora de hormona en el que se generen y son los siguientes: insulinitas (insulina), glucagonomas (glucagón), gastrinomas (gastrina), somatostatinitas (somatostatina), vipomas (células productoras de péptido intestinal vasoactivo) y los ppomas (células productoras de polipéptido pancreático).

El cáncer de páncreas, llamado a veces la enfermedad silenciosa, porque los síntomas aparecen cuando la enfermedad está muy avanzada, presenta los siguientes síntomas que a menudo llevan al diagnóstico de la enfermedad: ictericia, dolor abdominal o de espalda, pérdida de peso

Síntomas de los cánceres más comunes y marcadores tumorales asociados a ellos

inexplicable y falta de apetito, diabetes, ascitis, coágulos de sangre (se suelen formar en las piernas por lo que pasan desapercibidos), otros síntomas como la fatiga, la debilidad, los problemas digestivos y la depresión, pueden presentarse en cualquier momento.

El marcador tumoral más útil asociado al cáncer pancreático es el CA 19.9, de manera que mientras más alto sea el nivel, más probable será que la enfermedad se haya propagado. Por si solo no debe ser usado para diagnosticar la enfermedad, puesto que está elevado en otros tipos de cánceres. Algunos médicos siguen también los niveles del CEA en sangre, aunque no parece ser tan útil como el CA 19.9.

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón se produce cuando hay un crecimiento exagerado de células malignas en el pulmón, que es un órgano par (está formado por dos pulmones). Los pulmones son los órganos encargados de dar oxígeno al cuerpo y expulsar el dióxido de carbono que es el producto de desecho producido por las células de nuestro cuerpo. Por su parte, los bronquios que son unos tubos a través de los cuáles llega el aire inspirado desde la boca a los pulmones, se dividen a su vez en otros tubos cada vez más pequeños denominados bronquiolos, hasta llegar a los alvéolos que son las últimas ramificaciones y dónde se produce el intercambio de gases con la sangre venosa.

Aunque la mayoría de las formas de cáncer de pulmón se originan en las células de los pulmones, el cáncer puede propagarse a otras partes del organismo. Es la principal causa de muerte en la población adulta tanto en varones como en mujeres y gran parte de culpa la tiene el mal hábito del tabaco.

Clínicamente el cáncer de pulmón se puede manifestar de varias formas, cosa que va a depender del tipo de tumor, de la localización y de la extensión del mismo. Por tanto los signos y síntomas del cáncer de pulmón se pueden

agrupar en cuatro tipos: síntomas locales, síntomas generales, síntomas derivados de las metástasis (afectación del hígado, afectación del sistema nervioso central (SNC), afectación de los huesos y síndrome de la vena cava superior) y signos paraneoplásicos. A continuación se describe cada uno de ellos.

- *Síntomas locales*: entre los que se pueden destacar la tos, disnea obstructiva (dificultad para respirar), sibilancias y estridor, dolor torácico, hemoptisis (expectoración de esputo hemoptóico o de sangre fresca procedente del aparato respiratorio), disfonía (por afectación del nervio recurrente, ya sea por invasión directa del tumor o por afectación de ganglios próximos).
- *Síntomas generales*: destacando la pérdida de peso, astenia o cansancio, anorexia que se suele presentar en las fases avanzadas de la enfermedad.
- Síntomas derivados de las metástasis:
 - o Afectación del hígado: La afectación de este órgano provoca ictericia o coloración amarillenta de la piel, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho del abdomen y signos de insuficiencia hepática. Es la afectación más frecuente.
 - o Afectación del SNC: Se produce en un 10% de los casos en el momento del diagnóstico en los tumores de células pequeñas, generando un amplio y variado abanico de síntomas que incluyen desde dolores de cabeza, parálisis motora de las extremidades, alteraciones del comportamiento e incluso el coma.
 - o Afectación de los huesos: Esta afectación es típica de las lesiones metastásicas, que tienen especial predilección por los huesos y que por orden de frecuencia afectan primero a las vértebras, después a la pelvis, a los huesos largos (húmero, cúbito, radio, fémur, tibia y peroné) y por último a las costillas.
 - o Síndrome de la vena cava superior: Es presentado por un 12 % de los pacientes con cáncer de pulmón. Se produce por la compresión y/o trombosis de la vena cava superior por invasión directa del tumor o de los ganglios que la rodean. Se caracteriza por hinchazón en el cuello, cabeza y extremidad superior derecha, con una dilatación muy marcada de las venas en estas localizaciones.

- Signos paraneoplásicos: Dentro de estos signos lo más característico son los síntomas derivados de la secreción de hormonas por parte de las células tumorales pequeñas, siendo la más frecuente la secreción de la hormona ACTH-like que produce intolerancia a los hidratos de carbono, debilidad, atrofia muscular en la parte superior de las extremidades, depresión, confusión, psicosis, etc., todos ellos síntomas del síndrome de Cushing (enfermedad provocada por el aumento de la hormona cortisol). Es frecuente también el aumento de secreción de hormona antidiurética (produce una disminución de la micción), anorexia, astenia, alteraciones del nivel de conciencia e incluso coma. Otros síntomas relacionados con el carcinoma de células pequeñas son la ginecomastia, la debilidad muscular, alteraciones en la sensibilidad, etc. También es frecuente el aumento de secreción de hormona antidiurética, que se manifiesta por disminución de la micción, anorexia, astenia, alteraciones del nivel de conciencia e incluso coma. Otras manifestaciones relacionadas con el carcinoma de células pequeñas son la ginecomastia, debilidad muscular, alteraciones en la sensibilidad, etc., siendo poco frecuente que se descubra tras una radiografía de tórax de rutina (5%), el 70% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico.

Para el cáncer de pulmón, tampoco ha demostrado ser útil ningún marcador tumoral como prueba de detección, aunque el CEA y la NSE suelen estar elevados en este tipo de cáncer, por lo que muchos médicos le darán seguimiento a ambos marcadores para evaluar los resultados del tratamiento.

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata se forma en los tejidos de la próstata, que es una glándula ubicada en la pelvis, debajo de la vejiga y en frente del recto, en el sistema reproductor del hombre. La próstata rodea parte de la uretra, el tubo por el que se vacía la orina de la vejiga, debido a su ubicación, si la próstata crece mucho, el flujo de orina puede ser lento o incluso detenerse (el tamaño de una próstata sana es aproximadamente como el de una nuez).

Por lo general, el cáncer de próstata no presenta síntomas al principio y cuando estos aparecen la enfermedad puede haberse extendido ya fuera de la próstata, aunque algunos se pueden reconocer por: problemas urinarios (imposibilidad de orinar, dificultad para empezar a orinar o para detener el flujo de orina, necesidad de orinar con frecuencia, especialmente por la noche, flujo débil de orina, flujo de orina que empieza y se detiene y dolor o ardor al orinar), dificultad para tener una erección, sangre en la orina o en el semen, dolor frecuente en la parte baja de la espalda, en las caderas o en la parte superior de los muslos.

A medida que el hombre va envejeciendo la próstata puede agrandarse y bloquear el flujo de orina o interferir en la función sexual, es lo que se conoce como hiperplasia prostática benigna (HPB), que aunque no es cancerosa, puede causar muchos de los síntomas causados por el cáncer de próstata. Lo mismo ocurre con la infección o inflamación de la próstata (prostatitis), que también puede causar muchos de los síntomas del cáncer de próstata, por lo que en ambos casos se recomienda consultar con el médico para que en cualquier caso se pueda diagnosticar un diagnóstico precoz o incluso diferencial de cualquiera de las enfermedades.

En cuanto al marcador tumoral usado para el cáncer de próstata está el antígeno prostático específico (PSA), que en este caso y a diferencia de los cánceres anteriores si sirve para el diagnóstico de la enfermedad en sus estadios iniciales, así como para el seguimiento del tratamiento y para saber si hay una posible recurrencia del cáncer de próstata. Está siendo estudiado otro marcador denominado antígeno prostático específico de membrana (PSMA), aunque por el momento no se ha demostrado que sea más sensible que el PSA, esperemos que las investigaciones consigan demostrar su utilidad y permitan avanzar.

CÁNCER TESTICULAR

El cáncer testicular o de testículo es un tipo de cáncer que se origina y desarrolla en uno o ambos testículos (parte del sistema reproductor masculino), aunque también se puede manifestar inicialmente en el abdomen o en el tórax (mediastino). Más del 90% de estos tipos de cánceres se desarrollan en las llamadas células germinativas, existiendo dos subtipos principales: seminomas y no seminomas.

Los *seminomas*, se desarrollan en las células productoras de espermatozoides de los testículos. Dentro de esta categoría, y en base a su aspecto al microscopio, se establecen dos subtipos principales: los seminomas típicos, que son los que suelen aparecer en individuos entre los 30 y los 50 años y los seminomas espermatocíticos, que son los que suelen aparecer en individuos con edades superiores a los 50 años, estando situada la media de edad para este tipo de cáncer en los 65 años. Son cánceres que se desarrollan de forma muy lenta, por lo que no suelen provocar metástasis.

Los *no seminomas*, son cánceres de las células germinativas que normalmente se desarrollan en individuos más jóvenes que los seminomas, a su vez se dividen en tres subtipos: del saco vitelino, el coriocarcinoma y el teratoma. Los carcinomas del saco vitelino, son también conocidos como carcinoma embrionario infantil u orquidoblastoma. Afecta principalmente a niños y jóvenes, teniendo grandes posibilidades de curación cuando se detectan en la primera infancia. Sin embargo, son mucho más complicados en individuos adultos; sobre todo si no contienen otros tipos de células no seminomas. Los coriocarcinomas, se dan muy raramente y sólo en adultos, son muy peligrosos por su invasividad, dándose el caso de que en estado "puro" generalmente no se presenta en los testículos. Y por último, los teratomas, que son tumores de las células germinativas con áreas que, al microscopio, se asemejan a cada una de las tres capas de un embrión en desarrollo: el endodermo (la capa más profunda), el mesodermo (la capa intermedia) y el ectodermo (la capa exterior).

Además de los dos subtipos principales de cánceres testiculares: seminomas y no seminomas, también podemos encontrar los tumores estromales, que se presentan en los tejidos de soporte y en los productores hormonales de los testículos (tumores de las células de Leydig y tumores de las células de Sertoli) y los tumores testiculares secundarios, que son originados en otros órganos y propagados al testículos.

En general, el cáncer testicular es el cáncer con una de las tasas de curación más altas de todos los tipos de cáncer, por encima del 90%, casi del 100% si no se ha extendido, pero incluso en este último caso la quimioterapia consigue curar completamente al menos la mitad de los casos.

En una gran mayoría de los casos de cáncer testicular, este es detectado por el propio paciente, porque aunque no produce síntomas generales, sí que se dan algunos signos o síntomas que pueden hacer sospechar la presencia de este tipo de cáncer y que son los que se detallan a continuación: un pequeño bulto fijo y generalmente indoloro en el propio testículo, un pequeño dolor o pesadez en un testículo, una repentina acumulación de fluido en el escroto, un ligero agrandamiento o molestias en los pezones o en los pechos, un aumento o disminución significativos del tamaño de un testículo, hasta incluso un dolor sordo en el bajo vientre o en la ingle. Estos son motivos más que suficientes para realizar una visita al médico y que este valore los síntomas y derive al paciente si lo estima oportuno al especialista o a realizarse otras pruebas.

Los marcadores tumorales son muy importantes en este tipo de cáncer y los médicos los usan para seguir el curso de la enfermedad. Los que generalmente se encuentran elevados en sangre son la β -HCG, la AFP y la LDH (aunque este último es menos útil que los anteriores).

Como hemos dividido el cáncer testicular en seminoma y no seminoma. En los seminoma, aproximadamente el 10% de los pacientes presentan una elevación de la β -HCG, algunos tendrán un nivel elevado de LDH, pero ninguno

Síntomas de los cánceres más comunes y marcadores tumorales asociados a ellos

tendrá un nivel elevado de AFP. En los no seminoma por el contrario, más de la mitad de los pacientes con cáncer, ya en sus etapas iniciales presentarán niveles elevados de β -HCG, de AFP o de ambos, y muchos también tendrán elevados el LDH.

CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga se produce cuando una serie de células enfermas crecen sin control y destruyen otros tejidos del cuerpo. En condiciones normales, las células que generan los tejidos crecen, se dividen y se reemplazan entre ellas con un determinado orden. Pero, a veces, estas células se reproducen de una manera anormalmente incontrolada. Generan demasiado tejido y producen tumores, benignos o malignos. Los benignos no son cancerígenos ya que no se expanden a otros órganos y no son una grave amenaza para la vida. Los malignos sí son cancerígenos: pueden destruir órganos y células sanas y pueden introducirse en la sangre o en el sistema linfático. Esta es la manera en que se expande por el cuerpo y así en como lo hace en el caso del cáncer de vejiga.

Este tipo de cáncer, que es tres veces más frecuente en el hombre que en la mujer, en los últimos años está sufriendo un cambio en su incidencia debido al incremento principalmente de las mujeres fumadoras y a la incorporación de ésta al mundo laboral e industrial. Tal es así que hasta hace 20 años el patrón habitual de esta enfermedad era de varón de más de 50 años, fumador habitual y trabajador en industrias que usaban componentes cancerígenos como pinturas, caucho, imprentas, etc. y la proporción de mujeres que padecía este tipo e cáncer no llegaba al 1%, actualmente se sitúa por encima del 5%.

Los principales síntomas asociados al cáncer de vejiga son los siguientes:

- Hematuria, que es la presencia de sangre en la orina. Esta puede ser inicial, si se produce en la primera parte del chorro; terminal, si se produce en la parte final o total, si se produce durante toda la micción.

- Micción imperiosa, que no es más que las ganas de orinar de manera incontrolada.
- Polaquiuria, que es el aumento en el número de micciones durante el día, siendo estas de escasa cantidad y que reflejan una irritación o inflamación del tracto urinario.
- Disuria o evacuación difícil, incompleta y dolorosa de la orina.

Generalmente, la mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga no tienen signos físicos algunos, siendo la hematuria el síntoma más evidente, aunque dependiendo de la cantidad de orina a veces puede pasar también desapercibido.

Los marcadores asociados al cáncer de vejiga son el antígeno del tumor de vejiga BTA, que se analiza en la orina y aunque todavía no se usa con mucha frecuencia esta ganando cada día más aceptación.

Este marcador junto con el NMP22, que es una proteína que se encuentra en el núcleo de las células y cuyos niveles se elevan por encima de 10 U/ml en la orina de los pacientes con cáncer de vejiga, tampoco es un marcador muy utilizado en la actualidad para la detección, aunque algunos médicos lo usan para observar el regreso del cáncer de vejiga tras el tratamiento.

En el caso de cáncer de vejiga avanzado, los marcadores tumorales usados son el CEA, el CA 125, el CA 19.9 y el TPA que generalmente están elevados en estos pacientes y pueden ser usados para el seguimiento en pacientes durante y después del tratamiento.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico, que se caracteriza por presentar alteraciones derivadas de una proliferación maligna de la médula ósea que afecta a todas las series hematopoyéticas y más concretamente por un aumento de la serie granulocítica, que es la encargada de la producción de leucocitos.

Síntomas de los cánceres más comunes y marcadores tumorales asociados a ellos

Este tipo de leucemia es bastante frecuente y supone el 15% de las leucemias crónicas del adulto, siendo la edad de presentación entre los 30 y los 60 años, por lo que es rara en niños y ancianos.

La LMC habitualmente es una enfermedad asintomática, apareciendo las primeras sospechas tras observarse algunas alteraciones en una analítica de sangre de rutina, esto ocurre en el 60% de los casos. Sin embargo, a medida que la enfermedad va evolucionando va dando paso a síntomas como: debilidad, astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudación, anemia, hemorragias, hematomas no justificados, pequeñas infecciones, dolores en los huesos y articulaciones y, de manera muy típica, unas molestias en la zona izquierda del abdomen, con sensación de digestiones pesadas, como consecuencia del crecimiento del tamaño del bazo que comprime el estómago y otros órganos.

En el caso de la leucemia mieloide crónica no hay ninguno de los marcadores habituales que se usan en el laboratorio que se usen para su diagnóstico, pronóstico o recidiva de la enfermedad. Sin embargo, se sabe que las células cancerosas que intervienen en esta leucemia, contienen un gen quimérico anormal denominado BCR-ABL en el cromosoma 22. Las funciones de este gen son desconocidas, pero codifica una proteína p210 que hipotéticamente causa la transformación maligna por la actividad anormal fosforilante de la proteína tirosina quinasa quimérica. Por eso, y dado que este gen se puede encontrar en sangre y médula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica, se analizan los niveles de este en sangre, pues incluso estando presente en pequeñas cantidades, ya es indicativo de la existencia de leucemia mieloide crónica.

MELANOMA

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que suele aparecer como un cambio en la forma o el color de un lunar existente o incluso de un nuevo lunar. El lunar puede picar, se puede ulcerar, y puede causar síntomas generales como pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fatiga.

El sistema **ABCD** es uno de los más usados para ayudar a recordar las características que podrían tener un melanoma y son las siguientes:

- **Asimetría:** cuando una mitad del área anormal del lunar es diferente de la otra mitad.
- **Bordes:** cuando la lesión o el tumor tiene bordes irregulares.
- **Color:** cuando el color del lunar cambia de un área a otra, con tonos bronce, café o negro, a veces incluso blanco, rojo o azul.
- **Diámetro:** cuando la mancha o lunar es mayor de 6 mm de diámetro, aunque esto no se da siempre.

En los hombres suelen aparecer en el tronco o en la región de la cabeza o el cuello, mientras que en las mujeres suele aparecer en brazos y piernas.

Es un cáncer que puede dar metástasis como primer síntoma del melanoma, sin embargo menos de una quinta parte de los diagnosticados son metastáticos.

En el caso del cáncer de piel tipo melanoma, tampoco hay un marcador tumoral útil para detectar esta enfermedad en su etapa inicial, aunque pueden usarse los marcadores TA 90 y S 100, lo que ocurre es que el primero de ellos se ve aumentado no solo cuando el melanoma ha hecho metástasis, sino incluso sin que el melanoma la haya hecho, por ello no se ha usado aún para planear el tratamiento ni para pronosticar en este tipo de cáncer. Por otra parte, el S 100 solo es útil cuando la enfermedad se ha propagado ampliamente, por lo que su uso tampoco nos sirve de mucho, puesto que la enfermedad ya suele estar muy extendida.

MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que comienza en las células plasmáticas en la médula ósea, que es un tejido suave y esponjoso presente en la mayoría de los huesos y que ayuda a producir las células sanguíneas.

La función de las células plasmáticas es la de ayudar al cuerpo a combatir la enfermedad produciendo proteínas llamadas anticuerpos. Lo que ocurre en el mieloma múltiple es que las células plasmáticas crecen fuera de

control en la médula ósea y forman tumores en áreas de hueso sólido, dificultando a la medula la producción de plaquetas y glóbulos sanguíneos saludables. Es una enfermedad que afecta principalmente a los adultos mayores.

Entre los síntomas principales de esta enfermedad encontramos los siguientes:

- Anemia: se produce una disminución de glóbulos rojos, lo que hace al paciente más propenso a contraer infecciones y a presentar un sangrado anormal.
- Dolor en los huesos o en la espalda, provocado a medida que las células cancerosas se multiplican en la médula ósea.
- Entumecimiento o debilidad de brazos o piernas, cuando se ven afectados los huesos de la columna, puesto que puede ejercer presión sobre los nervios.
- Huesos frágiles que son más propensos a sufrir fracturas.
- Fatiga debida a la anemia.
- Fiebre sin ninguna causa para ello.
- Dificultad respiratoria debido a la anemia.

En este caso tampoco existen marcadores tumorales clásicos que se usen habitualmente para la detección de esta enfermedad, pero las pruebas para la inmunoglobulina o para las cadenas ligeras libres pueden usarse para ayudar a detectar la enfermedad o incluso para diagnosticarla. Estas proteínas se pueden encontrar en la sangre y en la orina de la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple. En la orina de estos pacientes también se pueden detectar fragmentos de la proteína de Bence Jones. En sangre se pueden detectar también unas inmunoglobulinas denominadas proteínas monoclonales o proteínas M que pueden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad, para monitorear el curso de la enfermedad, así como para ver como el paciente responde al tratamiento.

Por último, también se encuentran niveles elevados de β -2-microglobulina, que puede ofrecer información sobre la perspectiva y respuesta al tratamiento que sigue el paciente con mieloma múltiple.

Como hemos visto a lo largo de este tema son muchos y variados los síntomas que aparecen en los distintos tipos de cánceres que se han descrito. En su mayoría al comienzo de la enfermedad esos síntomas pueden pasar desapercibidos o incluso confundirse con estados benignos, por lo que es necesario consultar con el médico cualquier cambio que se produzca en nuestros hábitos o en nuestro organismo y que nos preocupe, así saldremos de dudas y afrontaremos el problema del cáncer si lo hubiera de manera temprana y precoz, que es cuando los tratamientos suelen ser más eficaces.

Por otra parte, hemos podido ver que son pocos los marcadores tumorales específicos que existen actualmente en nuestros laboratorios y que en cualquier caso no se usan como única opción para el diagnóstico de la enfermedad. En la mayoría de los casos se piden incluso varios para establecer un diagnóstico diferencial, que junto con la historia clínica del paciente, así como otras pruebas complementarias sirven al médico para hacer un diagnóstico lo más exhaustivo y certero posible.

Desde el laboratorio, debemos tener en cuenta que aunque en la mayoría de los casos trabajamos con muestras de sangre, orina, etc. en sus correspondientes frascos, y que no trabajamos directamente con el paciente, la preparación que como Técnicos Superiores de Laboratorio hacemos de los aparatos que usamos en las distintas secciones, calibrando los aparatos, haciendo los mantenimientos diarios, semanales, mensuales, realizando las tareas de limpieza de dichos aparatos, etc. va a redundar en unos resultados certeros y de calidad que ayuden al médico en ese diagnóstico exhaustivo y certero que se comentaba con anterioridad. Por ello, no debemos olvidar la importancia de nuestro trabajo diario y que detrás de él siempre hay un paciente, al que hoy puede que no le pongamos nombre ni cara, pero al que puede que mañana no solo pongamos nombre y apellidos, sino que también parte de una vida compartida con él.

CAPITULO III:

IMPORTANCIA DEL APOYO PSICOLÓGICO A LOS PACIENTES CON CÁNCER

- ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE RECIBIR APOYO PSICOLÓGICO?
- PRINCIPALES SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS ASOCIADOS AL CÁNCER
 - LOS TRASTORNOS POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO
 - ANSIEDAD
 - DEPRESIÓN
 - CONFUSIÓN Y PROBLEMAS DE MEMORIA

IMPORTANCIA DEL APOYO PSICOLÓGICO A LOS PACIENTES CON CÁNCER

“María, sintió como toda su vida se desmoronaba cuando el médico le informó de que padecía cáncer de mama. Debía someterse a una operación para extirpar el tumor en la que probablemente vaciarían ganglios linfáticos de la zona axilar para evitar posibles recaídas y si lo estimaban oportuno y una vez en quirófano, dependiendo del alcance del tumor, valorarían realizar o no una mastectomía. Al principio María permaneció durante semanas bloqueada con una sola palabra en su mente: cáncer. Y con pensamientos como ¿por qué a mí? ¿qué he hecho yo para merecer esto con solo 32 años y cuando todavía tengo toda una vida por delante? ¿si hubiera acudido antes al médico, cuando me encontraba tan cansada, lo habríamos cogido a tiempo? ...”

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE RECIBIR APOYO PSICOLÓGICO?

Este es solo un ejemplo de cómo reaccionan las personas cuando reciben el diagnóstico de cáncer, sea del tipo que sea. Inicialmente, el paciente suele quedar en estado de shock. Tras este choque inicial al conocer la noticia viene un periodo de duda e incertidumbre que suele ir acompañado de sentimientos como rabia, impotencia y frustración, sentimientos que sólo consiguen agravar la situación del paciente llevándolo hacia estados de ansiedad, que sumados al tratamiento y a sus posibles efectos secundarios, terminan por deprimir al paciente sumiéndolo en un estado de indefensión que a veces lo incapacitan para ver más allá de la enfermedad.

Pero no todos los cánceres revisten la misma gravedad, ni se comportan del mismo modo, por lo que es muy importante que la persona que lo padece tome conciencia de que su cáncer es único y que ningún otro, por parecido que sea, va a responder a desarrollarse de la misma manera. En este punto, juega un papel importantísimo el estado psíquico del paciente. Cada vez son más los profesionales que ven la salud como un equilibrio entre lo físico, lo psíquico y lo ambiental, de ahí que cada vez patologías como la que nos ocupan reciban un abordaje multidisciplinar.

Emma Barthe en su libro *Cáncer: enfrentarse al reto* hace referencia al estudio de dos autores, Stele Locke y Douglas Colligan que afirmaban que:

1. *Las emociones y la salud está íntimamente relacionadas.*
2. *Es probable que numerosos factores emocionales y físicos influyan en la salud y en la enfermedad.*
3. *Las actitudes positivas afectan a la calidad de vida, aunque no pueden modificar los resultados físicos de la enfermedad.*
4. *El pánico, nada raro cuando se diagnostica el cáncer, es destructivo por sí mismo y puede interferir con un tratamiento efectivo". (Pág. 24-25).*

El psicooncólogo/a, es un psicólogo clínico especializado en el tratamiento tanto del paciente con cáncer como de su entorno familiar, deberá promover en el paciente con cáncer un cambio de actitud positiva hacia la enfermedad, además de proporcionar una sensación de seguridad apoyada en la idea de que el cáncer no tiene por qué significar necesariamente el fin de la vida. Se trata de hacer comprender al paciente que las emociones positivas registradas en el cerebro pueden aumentar la habilidad del sistema inmunológico para luchar contra la enfermedad y que por tanto la sanación no solo está en manos de la medicina, sino que los propios enfermos tienen un cierto grado de responsabilidad en la búsqueda de la salud, de su salud.

Así, el Instituto Nacional Americano para el Cáncer elaboró una serie de actitudes y actividades que todo paciente debe aceptar en su lucha contra el cáncer y que a continuación se transcriben:

1. Ser consciente de que el diagnóstico de cáncer no es necesariamente una sentencia de muerte.
2. Ser consciente de que siempre hay muchas posibilidades de disfrutar de la vida y participar en ella.
3. Hacer planes para el futuro, no renunciar a conseguir nuevas metas.
4. No culparse cuando el curso de la enfermedad no evoluciona como hubiéramos deseado.
5. Siga el o los consejos dados por el médico o equipo asistencial.
6. Mantenga una estrecha relación con su médico u otros profesionales de la salud que intervengan en su proceso de curación.
7. No se sienta solo o desamparado. Recuerde que constituye un elemento importante en su recuperación.
8. Luche contra el sentimiento de soledad. No permita que las relaciones entre familiares y amigos sean diferentes a como eran antes del diagnóstico.
9. Asegúrese de que no está actuando como un recluso. Recuerde que usted es exactamente la misma persona de siempre.
10. Procure mantener tanto control sobre su vida como sea razonable. Sea consciente de lo que realmente puede y no puede hacer.
11. Procure no relegar en otras personas aquellas actividades que usted realmente pudiera realizar.
12. Intente describir su enfermedad en términos de esperanza. Siéntala como un desafío y no se describa como una víctima.
13. Persiga la felicidad y evite las situaciones estresantes.
14. Intente descargar emociones y sentimientos negativos.
15. Intente conectar con otros pacientes de cáncer que le puedan ayudar en su proceso de adaptación.

16. Aprenda a meditar. Practique la relajación e intente visualizar la recuperación.

17. Mantenga una postura de esperanza.

Dicho esto, los objetivos que deben pretender el apoyo psicológico tanto al paciente como a la familia son los siguientes:

- Mejorar la calidad de vida del paciente y su adaptación y la de su familia a los tratamientos y al proceso de enfermedad en sí.
- Proporcionar un cuidado asistencial más humano con el fin de disminuir el impacto que supone la dinámica hospitalaria en sí.
- Reducir la responsabilidad del personal sanitario de proporcionar soporte psicológico a la unidad familiar afectada, aliviando así la carga de estrés por ambas partes.
- Preparar al enfermo para el proceso de la muerte, para que este se vaya en paz, con sosiego y con la tranquilidad del deber cumplido.

El impacto de esta enfermedad es tal que repercute como hemos dicho, no solo en el paciente, sino en su familia, en el trabajo, en las relaciones sociales, etc. En el punto siguiente se detallan algunos de los síntomas psicológicos que aparecen cuando se diagnostica esta enfermedad.

PRINCIPALES SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS ASOCIADOS AL CÁNCER

Algunos de los síntomas psicológicos asociados al cáncer se han ido apuntando a lo largo de este libro. Unos aparecen cuando el paciente recibe el diagnóstico, otros cuando el paciente está siendo sometido a tratamiento, otros forman parte de los propios síntomas del cáncer dependiendo del tipo de que sea, recordemos la depresión en el cáncer de páncreas o las alteraciones en los estados de conciencia en el cáncer de pulmón, etc., otros permanecen a lo largo de todo el proceso. Por eso es tan importante que estos pacientes no se sientan solos en ningún momento y cuando vean que sus fuerzas flaquean

tengan un grupo de apoyo al que recurrir. Grupo que generalmente lo van a encontrar en las asociaciones que hay distribuidas por todas las provincias y que le van a brindar el apoyo que necesitan en ese momento, así como la ayuda necesaria para solventar y resolver las preguntas que día a día le van surgiendo. Cada vez son más los hospitales que cuentan con estos grupos de apoyo para facilitar a los pacientes que en el mismo sitio al que van a darse el tratamiento (quimioterapia, radioterapia, etc.) tengan el apoyo psicológico y el grupo de apoyo de otros enfermos que están superando la enfermedad o que ya la han superado.

Entre los síntomas psicológicos asociados al cáncer destacamos los siguientes:

- Los trastornos por estrés postraumático.
- La ansiedad.
- La depresión.
- Confusión y problemas de memoria.

LOS TRASTORNOS DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

A lo largo de los años, han sido muchas las investigaciones que han puesto de manifiesto la presencia de estrés o síntomas relacionados con el trauma de padecer un cáncer que se traducían en los pacientes en comportamientos de evitación, pensamientos intrusivos, aumento del estado de alterabilidad o irritabilidad, malestar psicológico intenso, dificultades para concentrarse, para conciliar o mantener el sueño, etc. Todos estos síntomas vienen recogidos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV), de manera que las personas con antecedentes de cáncer ahora pueden evaluarse y considerarse en riesgo de padecer trastornos de estrés postraumático.

En un estudio realizado por Cordova, MJ y cols. (1995) en pacientes con cáncer de mama, se ponía de manifiesto que tener menor edad, menores ingresos y menos años de educación formal estaban relacionados con síntomas semejantes a los del trastorno de estrés postraumático. Otro estudio realizado por Jacobsen PB y cols. (2002) en pacientes (hombres y mujeres) tratados a causa de trasplante de médula ósea, encontró que contar con índices menores de respaldo social y usar estrategias de evitación para

enfrentar las situaciones se correlacionaban significativamente con un mayor número de síntomas similares a los del trastorno de estrés postraumático.

ANSIEDAD

La ansiedad es otro de los síntomas que aqueja a los pacientes con cáncer, la viven como miedo, pavor e incomodidad que causa la tensión del día a día de la enfermedad. Esta ansiedad asociada al sufrimiento que se traduce en padecimiento emocional, mental y social hace que el paciente se sienta vulnerable, cosa que se lleva a estar triste, desembocando la mayoría de las veces en la depresión, el pánico y el aislamiento. Todo esto hace que el paciente tenga mayor dificultad para hacer frente no solo al diagnóstico del cáncer sino también al tratamiento. Al tratamiento porque esa misma ansiedad puede hacer que los pacientes retrasen sus revisiones o incluso demoren el tratamiento por "miedo a", llevando al paciente a un estado en el que el dolor aumenta (de manera más bien sugestiva), el sueño se ve afectado, puede causar vómitos, náuseas, incluso en casos extremos mareos y desfallecimientos. Este síntoma o trastorno también viene recogido en el DSM-IV y por tanto también puede ser evaluado y tratado en este tipo de pacientes.

DEPRESIÓN

La depresión es una enfermedad comórbida al cáncer, que además de incapacitar al paciente afecta aproximadamente a un 25 % de los pacientes con cáncer. Afecta por igual a hombres y mujeres con cáncer, además de generar un impacto negativo a nivel familiar, siendo el factor pronóstico más marcado entre los problemas emocionales y de comportamiento en los hijos de los pacientes aquejados de cáncer. Esto sumado al temor a la muerte, la alteración en los planes de vida, los cambios en la imagen corporal (caída del pelo, pérdida de peso importante), problemas de autoestima, cambios en el rol social y en el estilo de vida, así como las preocupaciones económicas y legales, son un cúmulo de cosas que contribuyen en mayor o menor medida, dependiendo del paciente y del apoyo familiar y social que este tenga, para que experimente depresión más o menos grave.

En el caso de la depresión, el apoyo no solo se debe quedar en el paciente, sino que debe ir más allá y extenderse a toda la familia, inclusive los niños si los hay.

CONFUSION Y PROBLEMAS DE MEMORIA

Estos trastornos suelen surgir en los pacientes con cáncer cuando la enfermedad está avanzada, que se traducen en el paciente como trastornos cognitivos y delirio y constituyen síndromes neuropsiquiátricos, también descritos como estado de confusión aguda. El delirio se define como una afección caracterizada por disfunción cerebral general con trastornos del conocimiento, la atención y la cognición, y que a su vez está relacionada con manifestaciones del comportamiento. También viene recogido en el DSM-IV, que cita los principales criterios clínicos para el diagnóstico como:

- Un trastorno de la conciencia como disminución de la claridad del pensamiento y déficit de la atención.
- Otros trastornos cognitivos o de la percepción.
- Agudeza del inicio (de horas o días) y fluctuación en el transcurso del día.
- La presencia de una causa subyacente como un trastorno médico general (por ejemplo, hipoxia o trastorno de electrolitos), medicación, una combinación de etiologías o una etiología indeterminada.

Por tanto, para disminuir toda esta sintomatología asociada a pacientes que además de tener cáncer presentan este síntoma, los psicooncólogos deberán usar técnicas que permitan reducir no solo los niveles de estrés, sino toda la sintomatología asociada, pudiendo ser útiles: técnicas de relajación en cualquiera de sus modalidades (Jacobson, entrenamiento autógeno de Schultz, yoga, meditación, ...), técnicas de control cognitivo (entrenamiento en detección de creencias irracionales, técnicas de persuasión verbal, entrenamiento en autoinstrucciones, distracción cognitiva), técnicas conductuales (entrenamiento en habilidades sociales, entrenamiento en resolución de problemas, inversión del rol racional, exposición a las situaciones temidas), técnicas emotivas (imaginación racional emotiva, técnicas

Los marcadores tumorales y su implicación práctica en el laboratorio II

humorísticas, biblioterapia), técnicas conductuales (programación de actividades, práctica cognitiva, entrenamiento asertivo) y técnicas cognitivas (entrenamiento en observación y registro de cogniciones).

BIBLIOGRAFÍA

- Estadificación del cáncer. National Cancer Institute (2010). Hoja informativa del departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos (Págs. 1-4).
- Nilson Agustín Contreras Carreto, Gerardo Lugo Álvarez, Jonathan Uriel Martínez Quevedo. Medigraphic Artemisa (2006). Introducción a los marcadores tumorales séricos. Vol. 13 N° 3 Julio-septiembre. Artículo de revisión (Págs. 111-121).
- Grazzia Rey, Alicia Aznárez, Bettina Álvarez, Jorge Martínez Torena. Antígeno del carcinoma de células escamosas. Análisis de sus valores pretratamiento en cáncer de cuello uterino. (Págs. 1-8).
- David H. McFarland (2008) Atlas de anatomía en ortofonía. Lenguaje y deglución. Editorial Masson.
- Miguel Ángel Castaño López, Jacobo Díaz Portillo, Fernando Paredes Salido Bioquímica clínica (2007). De la patología al laboratorio. Editorial Ergen.
- <http://www.cancer.gov/español>.
- Cordova M.J., Andryjowsky M.A., Kenady D.E. et al: Frequency and correlates of posttraumatic-stress-disorder-like symptoms after treatment for breast cancer. J. Consult clin psychol 63: 981-6 (1995).
- Jacobsen P.B., Sadler I.J., Booth Jones M. et al: Predictors of posttraumatic stress disorder symptomatology following bone marrow transplantation for cancer. J. Consult clin psychol 70:235-40 (2002).
- DSM-IV- Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (1999). Editorial Masson

Los marcadores tumorales y su implicación práctica en el laboratorio II

- Juan Lucas Bayo Calero, Jesús García Mato, Ana Lluch Hernández y Vicente Valentín Maganto (2007). *Cáncer de mama. Cuestiones más frecuentes*. Grupo Editorial Entheos.
- Emma Barthe (1997). *Cáncer: Enfrentarse al reto*. Ediciones Robin Book.
- Antonio Mesa Priego (2007). *Pruebas de laboratorio en urgencias*. Logoss.
- *Técnicos Especialistas de Laboratorio* (2002). Editorial MAD.
- *Marcadores tumorales*. American Cancer Society.
- E. Martínez, M. Marcos, M. A. Domínguez, F. Arias, E. Villafranca, M. T. Dueñas. *Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico*.
- LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Martha Davis, Matthew McKay, Elizabeth R. Eshelman (1987): *Técnicas de autocontrol emocional*. Martínez Roca.
- Aurora Gavino (1997): *Técnicas de Terapia de Conducta*. Martínez Roca.
- Joseph R. Cautela, June Groden (1998): *Técnicas de relajación*. Martínez Roca.
- J. F. González (1992): *Procedimientos de relajación*. Editorial EOS.

