

Marcadores tumorales genéticos serológicos y moleculares



Fig. 1: El riesgo de tumores aumenta especialmente con la edad. Además de la evaluación clínica, las muestras de sangre pueden ofrecer información valiosa sobre la enfermedad.

Fuente de la imagen: envatoelements

¿Puede una sola muestra de sangre simplificar el invasivo y costoso estudio de los pacientes con tumores? Esta es una pregunta a la que se enfrentan con frecuencia tanto propietarios como veterinarios. La respuesta general es: hasta cierto punto. En efecto, las muestras de sangre pueden proporcionar información crucial para el diagnóstico y el seguimiento. Este artículo explora el estado actual de este enfoque.

En primer lugar, hay que distinguir las pruebas serológicas de los métodos de biopsia líquida. Las pruebas serológicas detectan proteínas producidas por células tumorales en la sangre, mientras que los métodos de biopsia líquida se emplean para identificar ADN, ARN y proteínas asociadas a ácidos nucleicos en fluidos corporales.

Hematología

La anemia no regenerativa suele estar asociada a enfermedades tumorales, como la anemia de la enfermedad crónica. Puede indicar una infiltración de la médula ósea por células neoplásicas (por ejemplo, en leucemias, linfomas, mielomas múltiples u otras metástasis) o tumores productores de estrógenos

(como los tumores de células de Sertoli). En los casos que afectan a la médula ósea suelen verse afectadas diferentes líneas celulares, por lo que es importante tener en cuenta los tumores relevantes, especialmente cuando van acompañados de neutropenia y/o trombocitopenia.

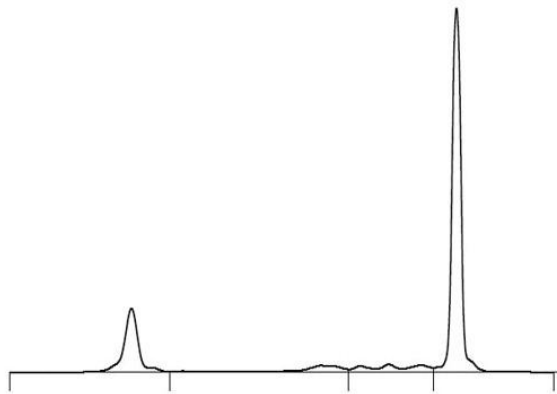
La trombocitopenia suele observarse en los tumores de bazo, mientras que la trombocitosis también puede aparecer en diversas afecciones neoplásicas. En las neoplasias linfoproliferativas puede producirse una linfocitosis masiva.

La eosinofilia puede aparecer, por ejemplo, como respuesta a un mastocitoma o en asociación con un linfoma de células T.

Bioquímica:

Algunos parámetros específicos de la química sanguínea pueden ofrecer información valiosa para un estudio oncológico, como las globulinas, la deshidrogenasa láctica (LDH) y el calcio (Ca).

La hiperglobulinemia se observa en tumores productores de anticuerpos como el mieloma múltiple, el plasmocitoma y el linfoma/leucemia de células B. La electroforesis del suero (proteínograma) puede proporcionar pruebas de esta afección (véase la Fig.2).



Capillary electrophoresis

Fraction	%	g/l	Cat:
Albumin	19,0	27,5	Alb: 42-61%
Alpha	5,7	8,2	a-Glob: 9-24%
Beta	7,6	11,0	b-Glob: 6-25%
Gamma	67,7	98,0	g-Glob: 6-26%

Fig2: Gammapatía monoclonal con hipoalbuminemia en mieloma múltiple

Fuente de la imagen: Laboklin

El elevado metabolismo en el tejido tumoral y la rápida proliferación celular asociada aumentan la lactato deshidrogenasa (LDH). Los niveles elevados de LDH en la sangre de los perros pueden indicar enfermedades tumorales malignas.

Y lo que es más importante, un aumento de los niveles de LDH en pacientes con linfoma sometidos a terapia puede indicar una posible recurrencia.

Varios tipos de tumores pueden inducir hipercalcemia asociada al tumor. Los tipos de tumores más frecuentemente relacionados con la hipercalcemia son el linfoma, el mieloma múltiple, el timoma y el carcinoma del saco anal. La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) puede contribuir al desarrollo de la hipercalcemia asociada al tumor; sin embargo, también pueden estar implicados otros mecanismos como la hormona paratiroidea, niveles elevados de metabolitos de la vitamina D o la actividad de

citoquinas específicas. Por lo tanto, aunque muchas enfermedades tumorales se asocian a hipercalcemia, no todas muestran un aumento de la PTHrP.

Además, unos niveles de calcio sérico ligeramente elevados no confirman necesariamente la presencia de un tumor. En la mayoría de los casos, el hiperparatiroidismo primario se atribuye a un adenoma de la glándula paratiroides.

Además, las concentraciones elevadas de proteínas de fase aguda -como la proteína C reactiva (RCP) en perros o el amiloide sérico A (SAA) en gatos y caballos- pueden funcionar como indicadores. Estas proteínas suelen estar elevadas en casos de tumores diseminados (por ejemplo, linfoma o tumores metastásicos) y la presencia de necrosis tumoral extensa.

Sospecha de linfoma o leucemia: ¿qué hacer?

Hemos resumido el esquema de trabajo de las neoplasias linfoproliferativas mediante inmunofenotipado y análisis de clonalidad de los fluidos en la visión general proporcionada (Fig. 3). Para detalles más específicos sobre este tema, consulte el Laboklin Aktuell de 05/2017.

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son sustancias bioquímicas -como glucoproteínas, hormonas, enzimas, productos metabólicos o componentes del ADN- presentes en mayor cantidad en la sangre durante las enfermedades tumorales. Estos marcadores pueden ser producidos directamente por el tumor o pueden ser estimulados por el tumor en células endógenas. Aunque pueden ser específicos de un tipo de tumor concreto, no siempre es así. Es importante ser consciente de que las afecciones benignas también pueden dar lugar a niveles elevados de marcadores tumorales clásicos. Los hallazgos positivos deben distinguirse siempre de las enfermedades inflamatorias. Un único valor anormal no basta para confirmar una neoplasia. El principal uso de los marcadores tumorales es el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la evaluación del riesgo de recurrencia. Es aconsejable establecer un valor de referencia antes de iniciar el tratamiento.

Uso óptimo de inmunofenotipado y PARR para sospecha de leucemia/linfoma en perros y gatos

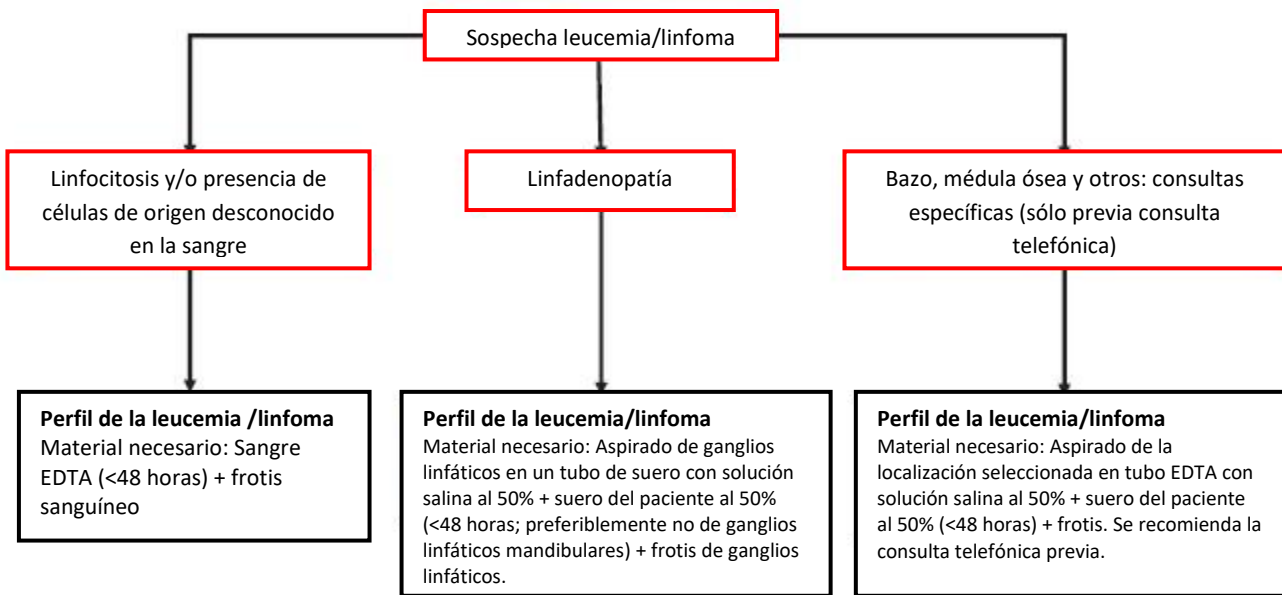


Fig. 3: Diagrama esquemático del procedimiento diagnóstico de sospecha de linfoma o leucemia

Fuente de la imagen: Laboklin

Timidina quinasa (TK-1)

La TK-1 es una enzima que interviene en la incorporación del aminoácido timidina al ADN. Su concentración en la sangre refleja la actividad de proliferación celular. Se dispone de valores de referencia para perros, gatos, cobayas y caballos. Los niveles de TK-1 son notablemente elevados en tumores hematopoyéticos y las concentraciones elevadas se asocian a tiempos de supervivencia más cortos en perros con linfoma. La TK-1 también es útil para el seguimiento de la terapia y la detección precoz de recidivas en enfermedades linfoproliferativas. Algunos linfomas caninos muestran valores elevados unas semanas antes de una recaída clínicamente evidente.

Alfa-1-fetoproteína (AFP)

La AFP es una glucoproteína producida en el saco vitelino, el hígado y el tracto gastrointestinal del embrión, que funciona como una proteína de transporte similar a la albúmina. Tras el parto, su producción se limita a pequeñas cantidades en el hígado y los intestinos. Se observan niveles elevados de AFP en perros con linfomas y mastocitomas. En humanos, la AFP se utiliza para diagnosticar el carcinoma hepatocelular y predecir su pronóstico. Como la concentración de AFP en el suero de perros con carcinoma hepatocelular es más alta que en otras enfermedades hepáticas, podría ser una herramienta valiosa para el diagnóstico y el

seguimiento del carcinoma hepatocelular en perros. Sin embargo, la AFP también puede estar elevada en algunas afecciones hepáticas benignas, como el adenoma hepatocelular, las enfermedades inflamatorias o la hepatopatía crónica, y la investigación es limitada. Por lo tanto, la AFP debe considerarse un componente potencialmente útil de un enfoque diagnóstico global.

Antígeno carcinoembrionario (CEA)

El CEA es una glicoproteína que se encuentra en los tejidos glandulares. Las concentraciones séricas elevadas se asocian a cambios inflamatorios o malignos en estos tejidos. En medicina humana, el CEA es un valioso marcador de los cánceres de pulmón, colon, mama, ovarios y próstata. Proporciona información pronóstica, en particular para los tumores intestinales. Los estudios en perros se han centrado en los cánceres de glándulas mamarias, estómago, páncreas y bronquios. En la actualidad, su uso en perros se limita principalmente al diagnóstico complementario y al seguimiento de recidivas o metástasis.

Nucleosomas

Un nucleosoma consiste en un segmento de ADN envuelto alrededor de proteínas histonas. Estas histonas se liberan cada vez más cuando las células mueren y pueden detectarse en la sangre. El Nu.Q®Test, disponible en el mercado y desarrollado inicialmente para la medicina humana, ha sido

evaluado para su uso en perros. Ha demostrado una buena sensibilidad para detectar tumores diseminados y agresivos como linfomas, sarcomas histiocíticos y hemangiosarcomas. Sin embargo, algunos tumores sólidos localizados (como los sarcomas de tejidos blandos) se detectan con menos frecuencia. Es importante tener en cuenta que los nucleosomas e histonas libres circulantes también pueden estar elevados en perros con enfermedades inflamatorias y después de un traumatismo. Por ejemplo, la prueba no diferencia entre causas neoplásicas e inflamatorias o infecciosas en un perro con una enfermedad febril. La prueba está pensada principalmente como herramienta de cribado para perros clínicamente sanos.

Riesgo de tumores y mutaciones genéticas

Las pruebas de detección de mutaciones en la línea germinal, a menudo denominadas pruebas genéticas, identifican defectos genéticos hereditarios que aumentan el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades tumorales. Este método permite evaluar el riesgo tumoral de cada perro durante los exámenes de cribado. En la actualidad, Laboklin ofrece pruebas genéticas para el carcinoma de células renales con dermatofibrosis asociada en pastores alemanes, el carcinoma tiroideo familiar en perros pointer alemán de pelo largo y el carcinoma de células escamosas del dedo del pie en caniches negros y Schnauzers gigantes negros. Además, existe una prueba para el sarcoma histiocítico en los boyeros de Berna, aunque Laboklin no proporciona esta prueba.

Además de las mutaciones hereditarias, también pueden producirse alteraciones en las células

somáticas. La proteína BRAF, que interviene en el crecimiento celular normal, está regulada por diversas señales celulares. Un cambio en el gen BRAF puede provocar una sobreactivación y un crecimiento incontrolado del tejido afectado. En los perros, la identificación de una alteración de BRAF ayuda a diferenciar los carcinomas de vejiga, uretra y próstata de las proliferaciones benignas con una alta especificidad. La detección de la presencia de una mutación BRAF requiere material celular. La prueba puede realizarse en aspirados celulares (obtenidos mediante sondaje traumático) o células del sedimento urinario, lo que la convierte en una opción menos invasiva para evaluar hallazgos sospechosos de tumor. Aunque un resultado positivo es muy específico, un resultado negativo no excluye la presencia de un tumor. Los resultados falsos negativos pueden deberse a una celularidad insuficiente de las células relevantes o a un tumor sin la mutación específica. Además, las alteraciones del número de copias (CNA) pueden evaluarse y alterarse significativamente en los carcinomas uroteliales en comparación con las afecciones normales, benignas o inflamatorias de la vejiga.

Conclusión

En resumen, el diagnóstico de un tumor puede ser como un mosaico en el que varios elementos se unen para formar una imagen completa. Dependiendo del caso, pueden ser necesarios exámenes adicionales, como procedimientos de imagen, análisis citológicos o evaluaciones histológicas.

*Sophie Burde, Dr. Katrin Törner,
PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach*

Nuestros servicios relacionados con el artículo
Diagnóstico de tumores
Timidina quinasa
Antígeno carcinoembrionario - CEA
Alfa-fetoproteína - AFP
BRAF y BRAF comp.
Clonalidad linfocítica (PARR)
Inmunofenotipaje – leucemia
Perfil leucemia/linfoma

Bibliografía:

Aupperle-Lellbach H, Grassinger J, Hohloch C, Kehl A, Pantke P (2018): Diagnostische Aussagekraft der BRAF-Mutation V595E in Urinproben, Ausstrichen und Biopsaten beim kaninen Übergangszellkarzinom. Tierarztl. Prax Ausg K; 46: 289-295.

Aupperle-Lellbach H, Kehl A, de Brot S, van der Weyden L (2024): Clinical Use of Molecular Biomarkers in Canine and Feline Oncology: Current and Future. Vet. Sci; 11 (5): 199.

Boye P, Floch F, Serres F, Geeraert K, Clerson P, Siomboing X, Bergqvist M, Sack G, Tierny D (2019): Evaluation of serum thymidine kinase 1 activity as a biomarker for treatment effectiveness and prediction of relapse in dogs with non-Hodgkin lymphoma. J Vet Intern Med; 33 (4): 1728-1739.

Flory A, Krruglyak KM, Tynan JA, McLenan LM, Rafalko JM, Fiaux PC, Hernandex GE, Marass F, Nakashe P, Ruiz-Perez CA et al. (2022): Clinical validation of a next-generation sequencing-based multi-cancer early detection „liquid biopsy“ blood test in over 1,000 dogs using an independent testing set: The CANcer detection in dogs (CANDiD) study. PLoS One; 17 (4): e0266623.

Kehl A, Aupperle-Lellbach H, de Brot S, van der Weyden L (2024): Review of molecular technologies for investigating canine cancer. Animals; 14: 769.