Diagnostico precoz del cáncer de origen profesional. Estado actual del conocimiento de los marcadores tumorales. Su uso en Medicina del Trabajo

Rafael Molina. Consultor Senior. Hospital Clinic . Barcelona

CLÍNIC
Corporació Sanitària

- El generado por sustancias o preparaciones que por inhalación, ingestión o penetración son capaces de inducir cáncer o aumentar su frecuencia, asociados a una ocupación

A nivel mundial, el 19% de todos los cánceres son atribuibles al medio, en particular al entorno laboral, lo que supone 1,3 millones de muertes cada año.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Cuadro 1. Agentes ocupacionales cancerígenos más frecuentes en Costa Rica, 2000

Clasificación de la IARC de agentes en cuanto a su potencial cancerígeno

Grupo 1: Causa cáncer en humanos (reconocido cancerígeno en humanos); *Grupo 2A:* Probablemente cancerígeno para humanos; Grupo 2B: Posiblemente cancerígeno para humanos; Grupo 3: No clasificable por carcinogenicidad para humanos por datos inadecuados; Grupo 4: Probablemente no cancerígeno para humanos.

Agente	Grupo IARC	Órgano afectado por cáncer	Trabajadores expuestos en Costa Rica	% de PEA	Fuentes de exposición
Radiación solar	1	Piel	333000	25.6	Trabajos al aire libre
Radiación ultravioleta	2A	Piel	333000	25.6	Trabajos al aire libre
Emisiones de diesel	2A	Pulmón	278000	21.3	Combustión, motores, transporte, máquinas
Hidrocarburos poliaromáticos	1-3	Pulmón, piel	142100	10.9	Emisiones de diesel, humo de tabaco ambiental, combustión incompleta de la materia orgánica, brea de alquitrán, alquitrán, petróleo, hollín, aceites minerales
Humo de tabaco ambiental	1	Pulmón	70700	5.4	Bares, restaurantes
Cromo VI, compuestos	1	Pulmón, nariz	55000	4.2	Cemento, acero, colorantes, pigmentos, soldadura, recubrimiento, aleaciones anticorrosivas, curtiduría, preservación de madera
Benceno	1	Leucemia	52100	4.0	Gasolina, solventes, industria química y petroquímica
Clorotalonil	2B	¿Riñón?	37900	2.9	Producción y aplicación de fungicidas
Polvo de madera	1	Nariz, pulmón	32200	2.5	Aserraderos, fabricación de muebles, construcción
Cuarzo (sílice cristalina)	1	Pulmón	27100	2.1	Minas [illegible], cerámicas, piedra [illegible]tación
Plomo y compuestos inorgánicos	2A	Riñón, ¿estómago?	19400	1.5	Pintur[illegible]ión de vehículos, fundición, soldadura, recubrimientos, vidrio, tubos, cables
Tetracloroetileno	2A	Pulmón	18100	1.4	Desengrasante (metalurgia, textiles)
Radón y productos de desintegración	1	Pulmón	13800	1.1	Minas, trabajo subterráneo, espacios confinados, procesamiento de minerales
Formaldehído	1	Naso-faringe, leucemia	13100	1.0	Plásticos, textiles, lacas, colas, fundición, tablas, contrachapados, preservación, laboratorios, desinfectante, embalsamamiento

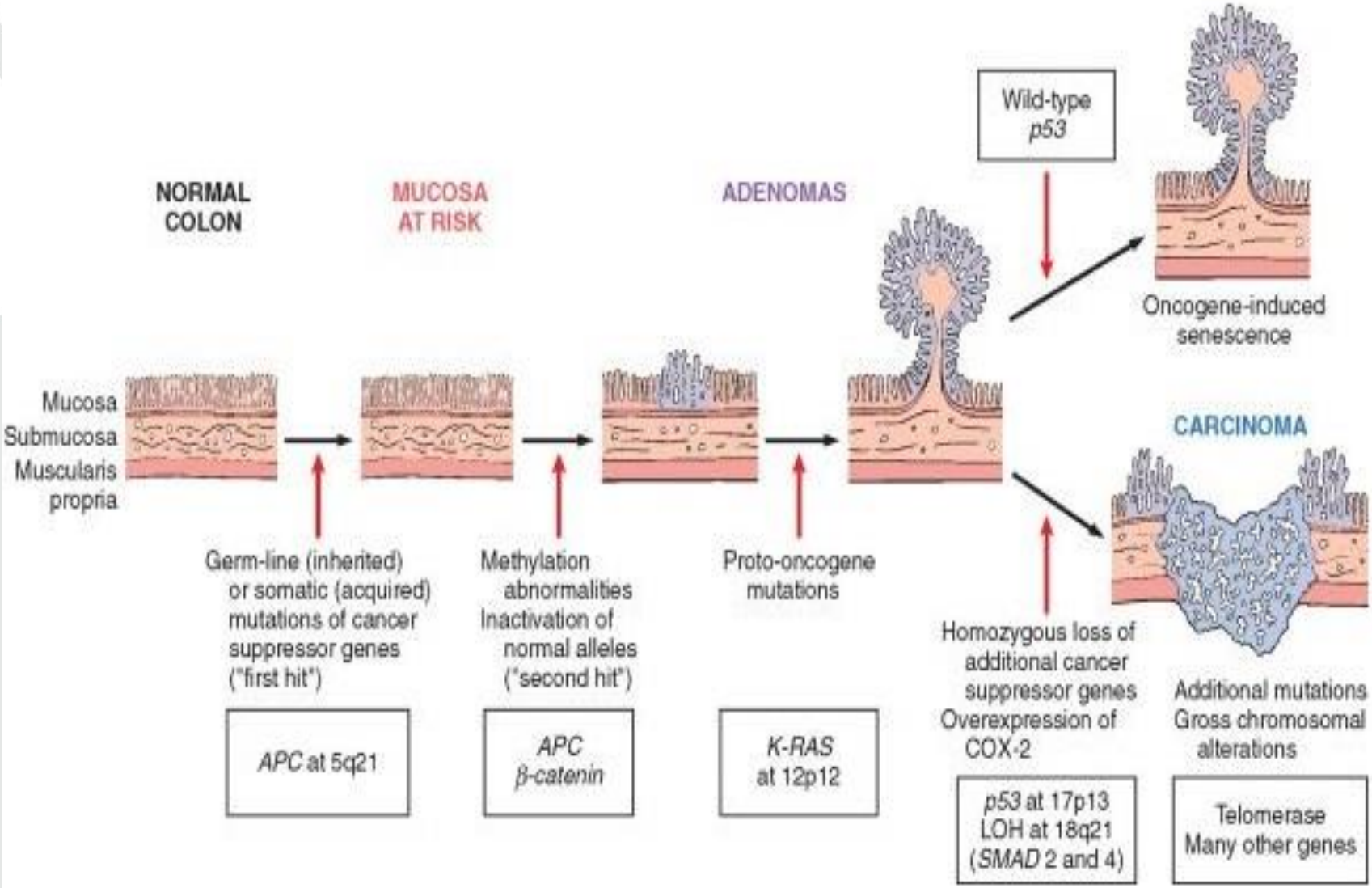
Guardar como

:LÍNIC
ació Sanitària

Grupo profesional	Localización del cáncer	Exceso en porcentaje comunicado
Mineros del carbón	Estómago	40
Químicos	Páncreas	63
	Sistema linfático (linfomas)	79
Trabajadores de fundición	Pulmón	50-150
Trabajadores textiles	Boca y faringe	77
Prensadores de imprentas (periódicos)	Boca y faringe	125
Mineros del metal	Pulmón	200
Trabajadores de los subproductos del coque	Intestino grueso	181
	Páncreas	312
Trabajadores de la producción del cadmio	Pulmón	135
	Próstata	248
Industria del caucho:		
Procesado	Estómago	80
	Leucemia	140
Fabricación neumáticos	Vejiga	88
	Cerebro	90
Vulcanización neumáticos	Pulmón	61
Trabajadores mobiliario	Cavidad y senos nasales	300-400
Trabajadores del calzado	Cavidad y senos nasales	700
	Médula ósea (leucemia)	100
Trabajadores del cuero	Vejiga	150

Dr. C. Beltran de Guevara

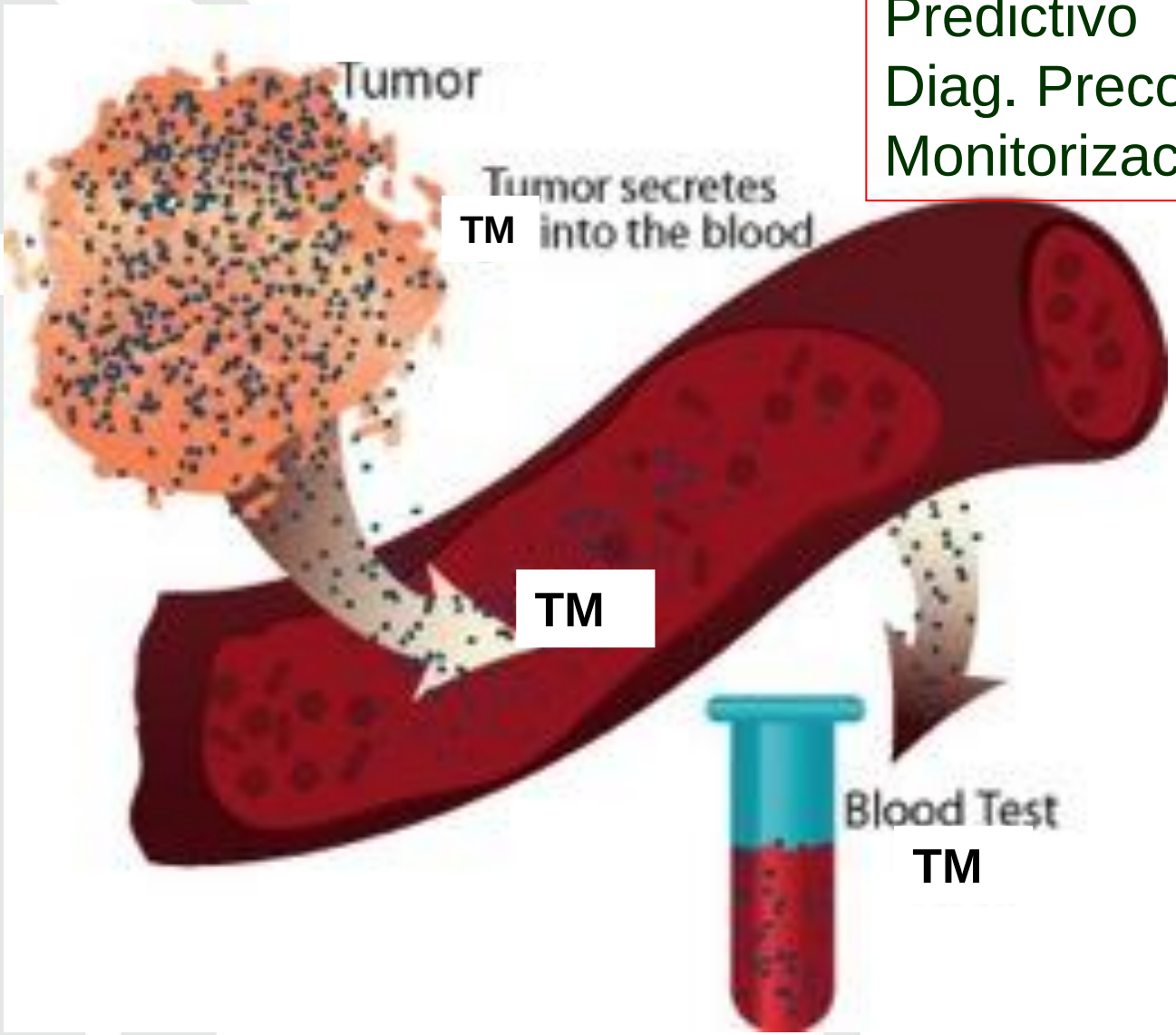
CLÍNIC
Corporació Sanitària



CLÍNIC
Corporació Sanitària

MARCADOR TUMORAL

Diagnostico
Pronostico
Predictivo
Diag. Precoz de recidiva
Monitorización terapéutica



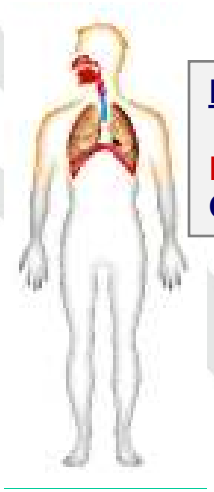
CLÍNIC
Corporació Sanitària

Marcadores tumorales

CANCER OCUPACIONAL

Pulmón

CEA, SCC,
CYFRA, CA 15.3
CA 19.9,
NSE, ProGRP



Mesotelioma

Mesomark,
CYFRA, CA 125

Hígado

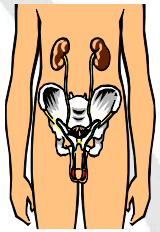
AFP
PIVKA

Estómago

CEA, TAG 72,
CA 19.9

Pancreas

CEA, CA 19.9



Testiculo

AFP, B-HGC
LDH

Cérvix

SCC,
CYFRA
CEA

Melanona

S-100, MIA

Vejiga

NMP-22
BTA,
Citoqueratinas
(CYFRA, TPA, TPS)
CEA, CA 19.9

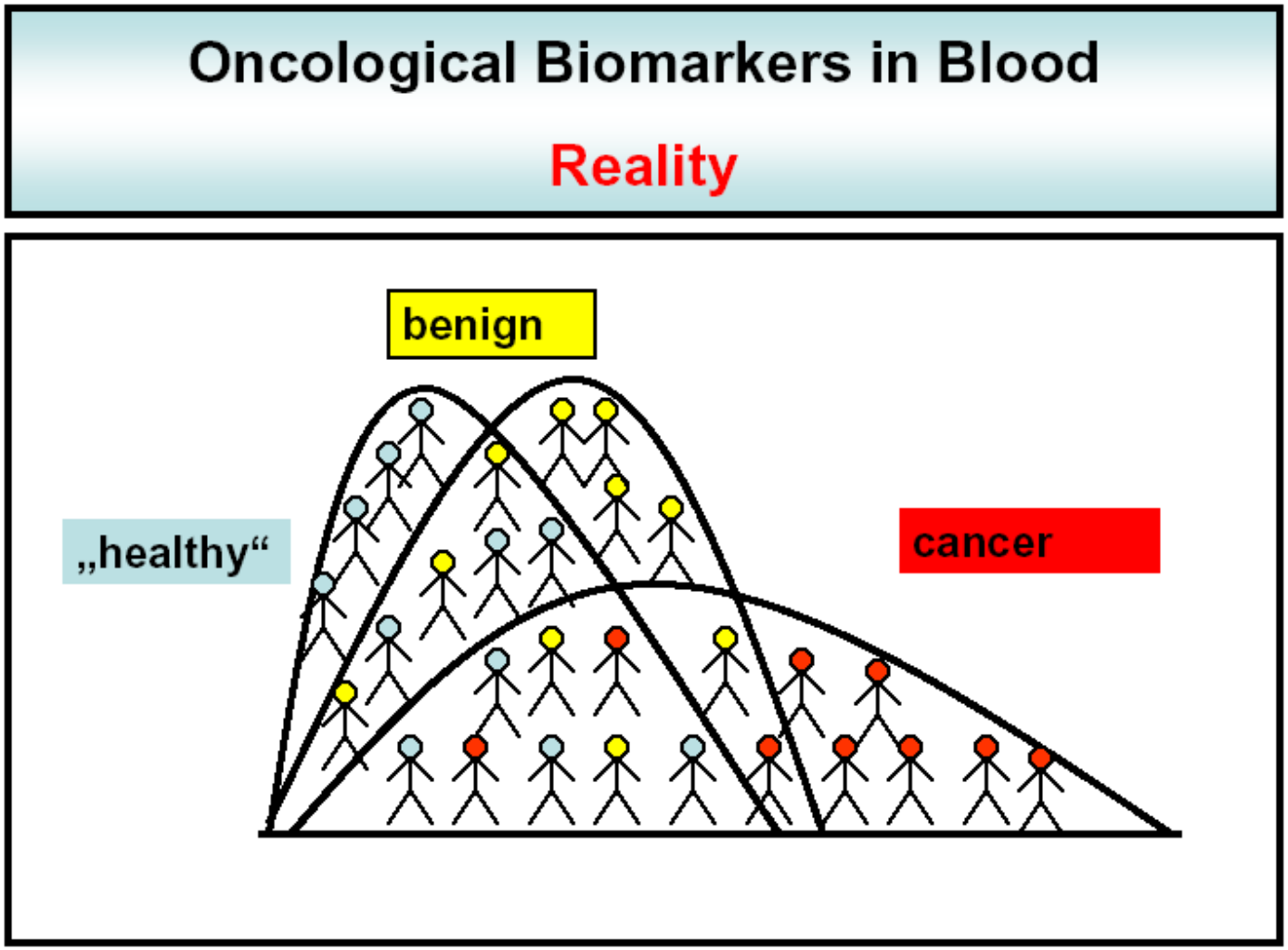
Endometrio

CEA, CA 19.9, CA 125
HE-4, CA 15.3

MUJER

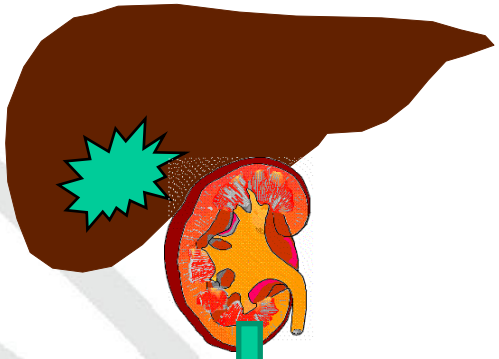
CLÍNIC
Corporació Sanitària

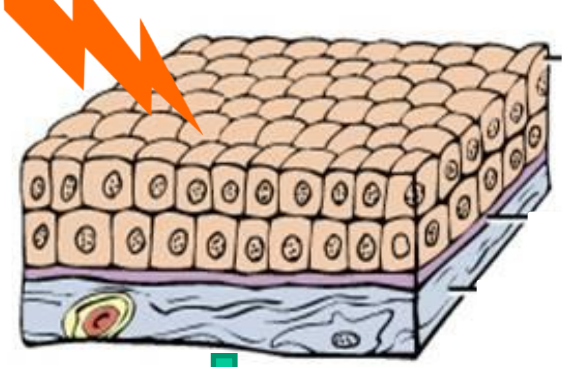
✓ How to use Tumor Markers?



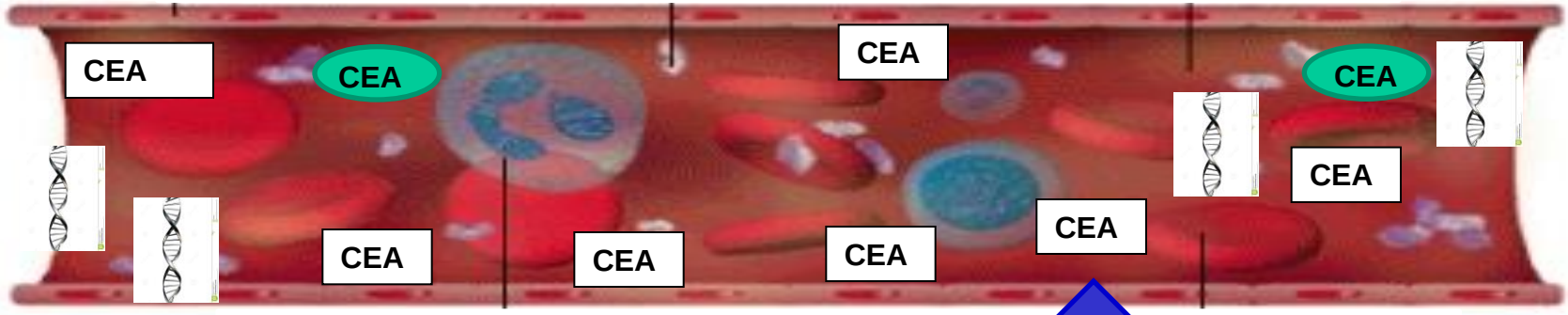
From Stieber with permission

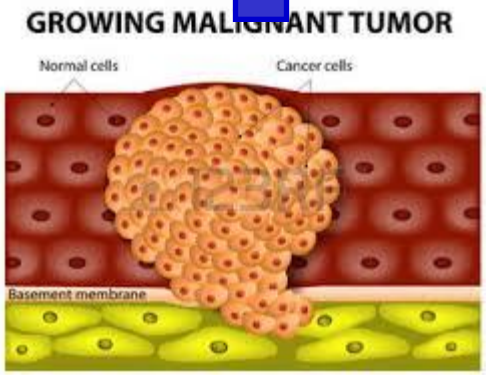
CLÍNIC
Corporació Sanitària





Valores normales





Diferencias en cantidad

CLÍNIC
Corporació Sanitària

USO CORRECTO DE LOS MARCADORES TUMORALES

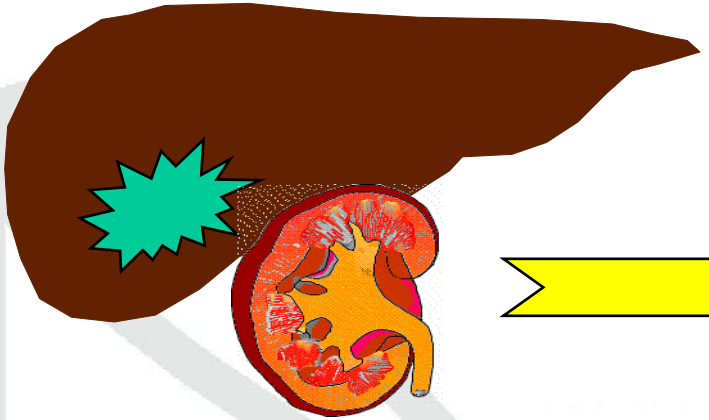
BENIGNO

MALIGNO

Three gold criteria's (Barcelona criteria)

- **Descartar patología benigna/falsos positivos**
- **Concentración sérica del marcador**
- **Control evolutivo del marcador**

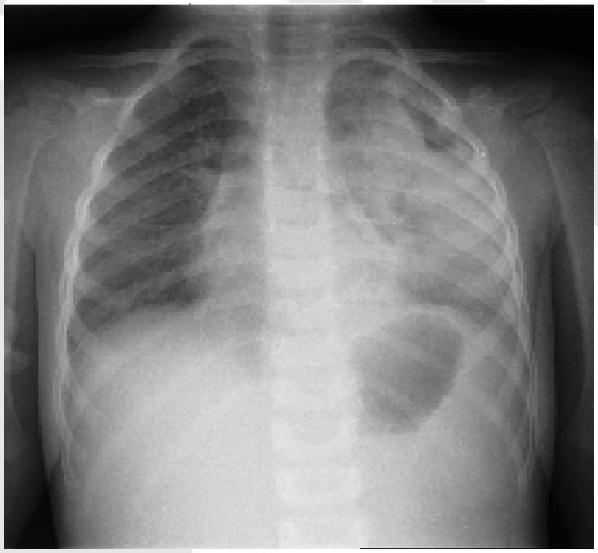
CLÍNIC
Corporació Sanitària



Mayoría de Marcadores X 2-3 VECES

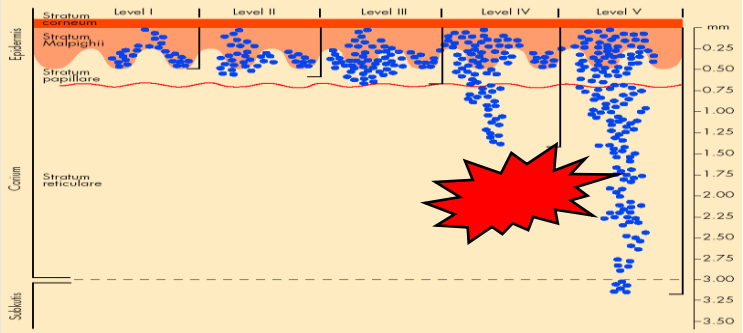
ICTERICIA… CA 19.9 x 30

I. RENAL: SCC, S-100 HE4,CgA, ~~S-100~~



DERRAMES **CA 125 x10-40**

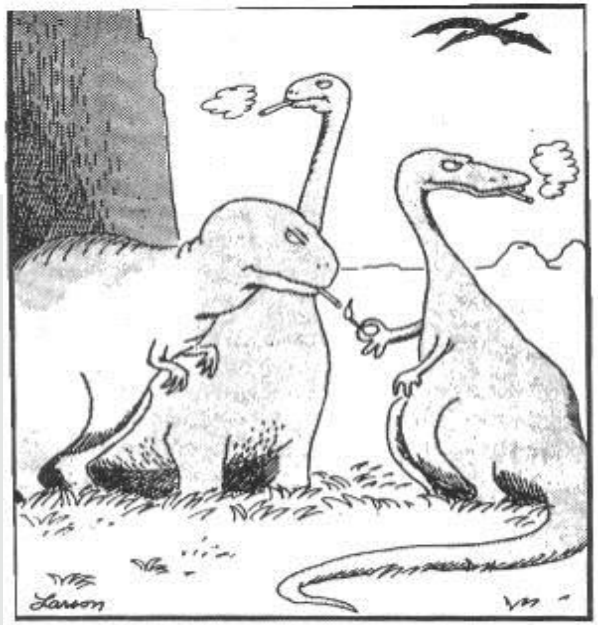
PENFIGO, PSORIASIS



SCC

CLÍNIC
Corporació Sanitària

GASTRITIS (atrófica)….TAG 72
TTo corticoideo, AINES…….20 VECES

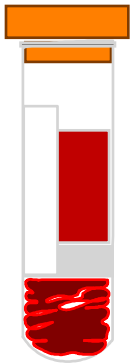


The real reason dinosaurs became extinct

CEA……..5-7%
FUMADORES 10-15 ng/ml

PLAP….10 veces valor normal

NSE……. HEMOLISIS



CLÍNIC
Corporació Sanitària

Varón de 82 años sin alergias medicamentosas. Exfumador desde hace 15 añ os. Vive sólo, autonomo para las

Motivo de consulta / Motiu de consulta

Melenes

Creatinina	1.15	mg/dL
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	12	UI/L
Alanin aminotransferasa (ALAT)	9	U/L
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	34	UI/L
Bilirrubina total	0.4	mg/dL
Alfafetoproteïna (AFP)	2	ng/mL
Antigen CA-153	4	U/mL
Antigen carcinoembrionari (CEA)	2.8	ng/mL
Antigen CA-125	8	U/mL
Antigen CA-19.9	18	U/mL
CYFRA 21.1	**3.9/A**	ng/mL
SCC	1.0	ng/mL
Enolasa neuronal específica	10	ng/mL
Pro-gastrin releasing peptide (pro-GRP),	36.1	pg/mL
TAG 72	**34.0/A**	U/mL

ESTÓMAGO. ANTRO. BIOPSIAS ENDOSCÓPICAS. TUBO 2:
-GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA LEVE-MODERADA CON METAPLASIA INTESTINAL INCOMPLETA CON DISPLASIA DE BAJO GRADO.
- AUSENCIA DE MICROORGANISMOS DE MORFOLOGIA COMPATIBLE CON HELICOBACTER PYLORI.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Paciente de 78 años ingresa para cirurgía programada.

No AMC. No HT. Cesarea anterior. Portadora de marcapasos en lado izdo en 2009 por bloqueo AV completo.

Biopsia endometrio: ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL CON AREAS ENDOMETRIOIDES Y AREAS DE TIPO SEROSO PAPILAR.

Se realiza tratamiento con quimioterapia + radioterapia

Creatinina	1.65/A
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	23
Alanin aminotransferasa (ALAT)	29
Bilirrubina total	0.6
MARCADORS TUMORALS	
Antigen CA-125	8
HE4,sèrum	265.6/A
TAG 72	0.6

Hígado de morfología, contornos y atenuación normales. Persiste lesión calcificada en la cúpula del LHD inespecífica.

Vesícula biliar litiásica. Colédoco difusamente dilatado de 10 mm. No se aprecia dilatación de la vía intrahepática.

Páncreas, bazo y glándulas suprarrenales sin alteraciones significativas.

Riñones de tamaño y morfología normal. Se observan algunos quistes corticales.

No se observa dilatación de las vías excretoras.

No se observan adenopatías retroperitoneales ni ilíacas de tamaño patológico.

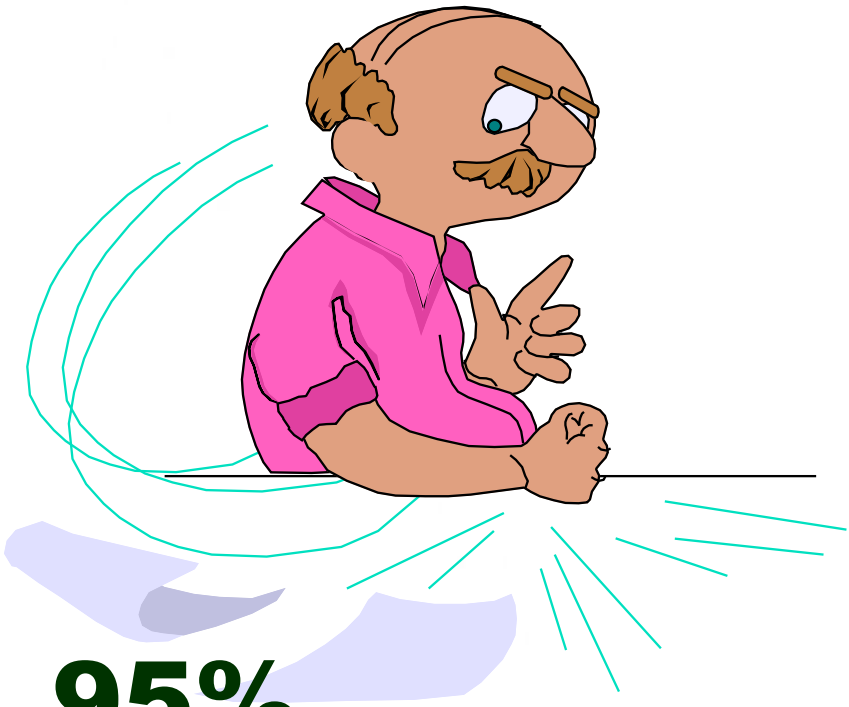
No se observan alteraciones en la pared vesical.

No se observa líquido libre intraabdominal.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

II) CONCENTRACIÓN MARCADOR

CEA > 25 ng/ml
AFP > 75 U/ml
CA 19.9 > 1000 U/ml
CA 125 > 500 U/ml
PSA> 20 ng/ml
SCC > 5 ng/ml
NSE > 35 ng/ml



95% probabilidad CÁNCER

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Cuadro de un mes de evolución de dolor abdominal difuso de predominio en hipocondrio y vació derechos. Asocia además astenia, anorexia y pérdida de unos 5 kg de peso.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

1. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA de PRÓTESIS de CADERA bilateral. Noviembre de 2004 (derecha) y Diciembre de 2005 (izquierda).

Paciente de 79 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Sin hábitos tóxicos. Vive sola. Independiente para las ABVD. Viaje a México DF hace dos meses.

Creatinina	1.39/A
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	44/A
Alanin aminotransferasa (ALAT)	27
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	497/A
MARCADORS TUMORALS	
Alfafetoproteïna (AFP)	3
Antigen CA-153	22
Antigen carcinoembrionari (CEA)	1.1
Antigen CA-125	27
Antigen CA-19.9	93/A
CYFRA 21.1	5.0/A
SCC	0.3
Enolasa neuronal específica	109/A
TAG 72	2.0

DIAGNÓSTICO / DIAGNÒSTIC

PAAF DE MASA HEPÁTICA:

- CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS POBREMENTE DIFERENCIADO CONGRUENTE DE ORIGEN METASTÁSICO.

COMENTARIOS / COMENTARIS

El estudio inmunohistoquímico realizado ha resultado positivopara CAM5.2 y CD56, siendo negativo para sinaptofisina y TTF-1. Dichos resultados podrían corresponder a un carcinoma neuroendocrino.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Antecedentes personales: Hombre de 64 años. No AMC. Fumador de 1 paquet e/día. Consumo de alcohol ocasional. Antecedentes médico-quirúrgicos: Ap endicectomía. HTA en tratamiento. Prostatectomía en Noviembre 2014 por p robable cáncer de próstata en seguimiento médico privado. Medicación hab itual: IECA

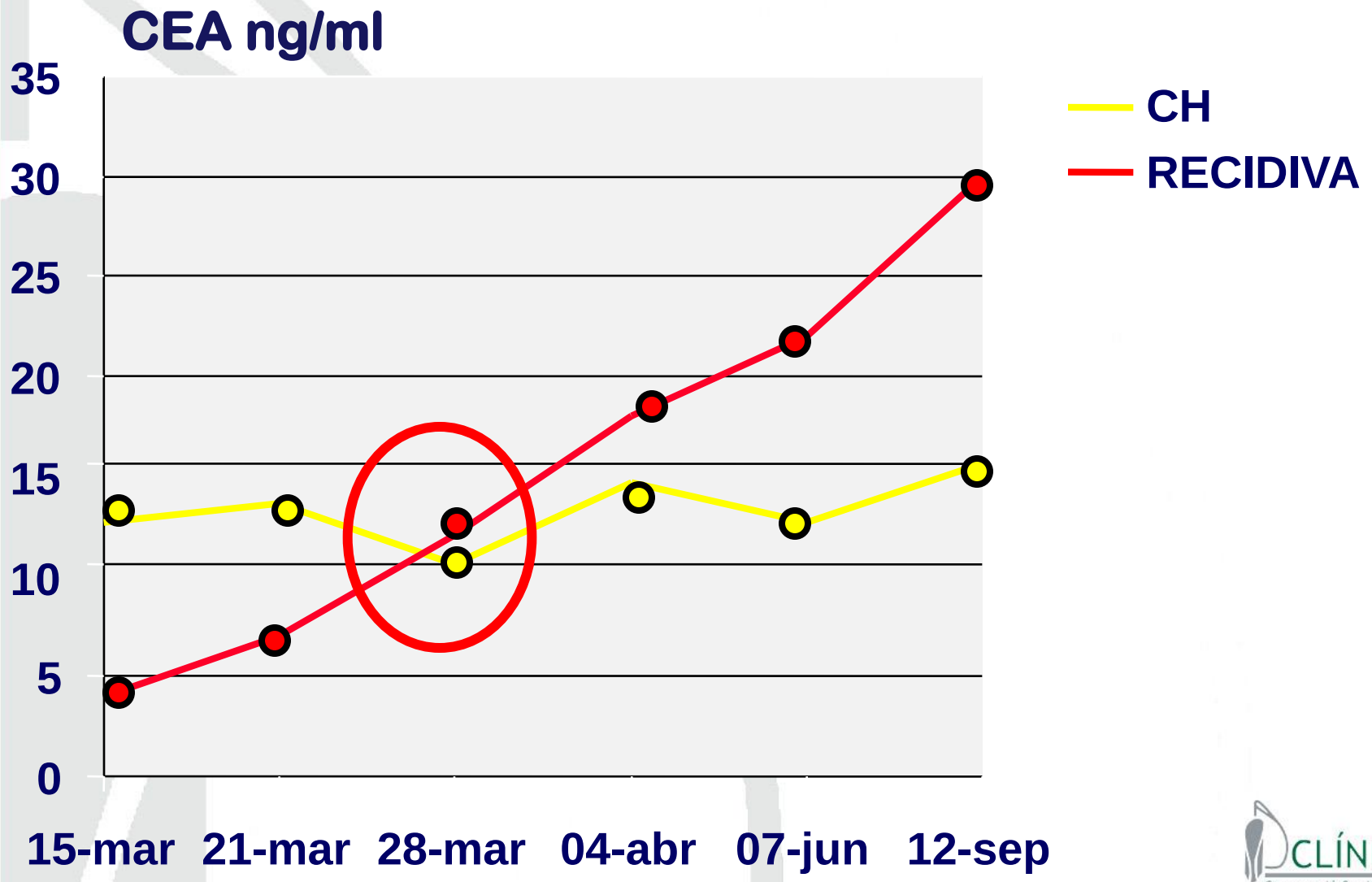
Hombre de 64 años, con los antecedentes descritos, que desde hace aproximadamente 1 mes experimenta dolor en epigastrio y fosas ilíacas que se irradia ocasionalmente a espalda y que se atenua con medicación

Creatinina	0.77
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	64/A
Alanin aminotransferasa (ALAT)	82/A
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	505/A
Bilirrubina total	1.0
MARCADORS TUMORALS	
Antigen carcinoembrionari (CEA)	71.4/A
Antigen CA-19.9	188420/A

erosiva. - TAC TXABD (22/1/15): TX OK. ABD: Multiples nodulos hipovasculares en ambos lobulos hepaticos compatibles con M1. En cuerpo pancreatico proximal se observa una tumoracion hipovascular de 27mm que condiciona dilatacion distal del conducto de Wirsung. Adenopatias 1-1,5cm en el tronco N), siendo diagnosticado, después de varias pruebas de imagen, de Neoplasia de páncreas con M1 hepáticas. A

CLÍNIC
Corporació Sanitària

III) CONTROL EVOLUTIVO



CLÍNIC
Corporació Sanitària

TAC

Resumen clínico / Resum Clínic

Paciente con AP de neo sigma en 2012. Intersa control. CEA en aumento.

Creatinina	0.64
Filtrat glomerular calculat [CKD-EPI] Per a l'estimació del filtrat glomerular es fa servir l'equació MDRD 4 assumint que el pacient és de raça blanca.	>60
Colesterol total	**250/A**
Triglicèrids	77
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	28
Alanin aminotransferasa (ALAT)	18
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	8
Bilirrubina total	0.4

Marcadors tumorals Antigen carcinoembrionari (CEA

Fecha	Hora	Val.
15.12.2014	13:59:00	6.9
		Discreto incremento de CEA, similar a controles anteriores, lo que confirma ser normal en dicha paciente.
08.07.2014	13:42:00	7.7
		Discreto incremento de CEA similar a controles anteriores
08.04.2014	13:42:00	8.6
23.01.2014	13:26:00	8.2
		Discreto incremento de CEA, similar a controles anteriores.
20.09.2013	15:30:07	7.1

Conclusiones / Conclusions

Hígado de morfología y tamaño normal.
Vena porta permeable.
Vesícula biliar de tamaño normal. Vía biliar no dilatada.
Bazo, páncreas y glándulas suprarrenales sin alteraciones.
Riñones funcionantes, de morfología y tamaño normal.
No se observan adenopatías retroperitoneales de tamaño valorable.
No se observan adenopatías ilíacas de tamaño valorable.
Sutura quirúrgica en recte-sigma.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Resumen clínico / Resum Clínic

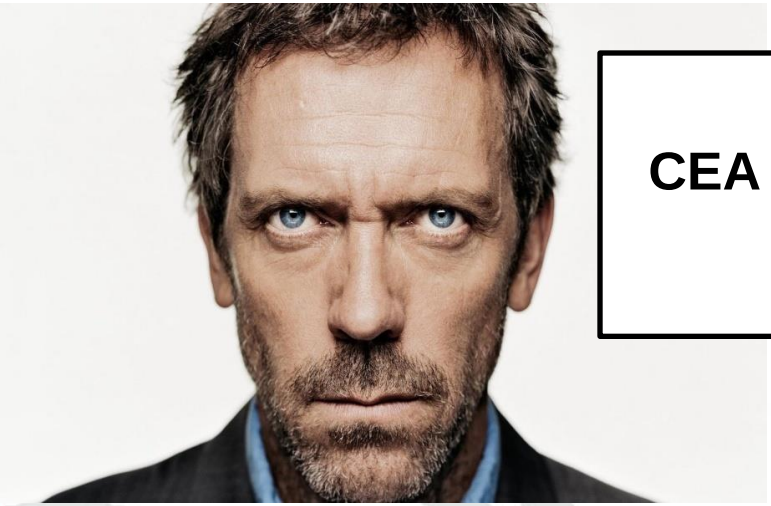
Pacient de 75 anys, * ADK SIGMA PERFORAT Estadi III-B (pT4a pN1b (3/17)) IQ a dia 21.08.2013 (Hartmann). No CEA inicial (posteriors negatius). QT ADJUVANT ESQUEMA mFOLFOX6 x 12 cicles (11.10.2014/13.3.2014), sense L- OHP des de C3 per TOX EN FORMA DE ANGIOEDEMA. ULTIMA FCS COMPLETA NORNAL (Setembre/2014)

BUN	23	mg/dL
Creatinina	0.88	mg/dL
Filtrat glomerular calculat [CKD-EPI] Per a l'estimació del filtrat glomerular es fa servir l'equació MDRD 4 assumint que el pacient és de raça blanca.	>60	ml/min/
Colesterol total	209	mg/dL
Triglicèrids	117	mg/dL
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	23	U/L
Alanin aminotransferasa (ALAT)	24	U/L
MARCADORS TUMORALS		
Antigen carcinoembrionari (CEA) Incremento progresivo de CEA que aconseja el estudio del paciente para descartar recidiva tumoral.	7.0/A	ng/mL

09.12.2014 13:14:00	13.7	
30.10.2014 11:57:00	7.0	
	Incremento progresivo de CEA que aconseja el estudio del paciente para descartar recidiva tumoral.	
18.09.2014 12:58:00	4.8	
22.04.2014 13:55:00	0.9	

Conclusiones / Conclusions

Implants peritoneals. Ocupació de cavitat endometrial per contingut líquid i múltiples quists anexi bilaterals. A valorar per ginecologia. Nòdul pulmonar en LSE que en el context podria ser una M1.



CEA < 5 ng/ml

Normal:
Bajo riesgo

CEA >15-25 ng/ml

Alto riesgo:
>95% Probabilidad de CANCER

CLÍNIC
Corporació Sanitària

NIVELES y RIESGO

1) CEA >15 ng/ml. Hepatopatía>20 ng/ml; IR> 25 ng/ml
2) CA 125 >300 U/ml. Hepatopatías o IR >300 U/ml.
Derrames pleurales>500 U/ml. Ascitis infección >900 U/ml
3) CA 19.9 >300 U/ml.
Hepatopatías o derrames > 500 U/ml,
Ictericias moderadas > 500 U/ml. BT>8 mg/dl: 1000
4) SCC >4 ng/ml. Excluir IR Y Lesiones cutáneas
5) PSA > 30 ng/ml. Excluir Prostatitis
6) CA 15.3 > 100 U/ml
7) NSE . Excluir hemolisis >45 ng/ml Insuf. Renal 50
8) CYFRA > 7.5 ng/ml. Hepatopatías >11 ng/ml, en IR 19 ng/ml
9) TAG-72 > 80 ng/ml.
10) AFP >40 ng/ml. Hepatopatías > 80 ng/ml
11) S.100: >0,3 ng/ml
- HE4 > 150 pmol/l . Ascitis > 350 pmol/L, Exclusión Insuf Renal
- 13) ProGRP > 150 pmol/l, Insuficiencia Renal > 350 pmol/L

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Antecedentes e historia previa / Antecedents i historia previa

Hombre de 72 años sin AMC, ex-fumador de aproximadamente 100-112 pag/año como DA. Vive con un
Acude por disnea y dolor torácico de 2 semanas de evolució que hoy se presenta en reposo. No refiere fiebre, solamente tos productiva sin cambios en el color del esputo.

Alfafetoproteïna (AFP)	tècnica
Antigen CA-153	31
Antigen carcinoembrionari (CEA)	198.2/A
Important increment de CEA que in principalment origen digestiu o p	
Antigen CA-125	93/A
Antigen CA-19.9	97/A
CYFRA 21.1	14.9/A
SCC	48.9/A
Importante incremento de marcador n escamosa (pulmonar)	
Enolasa neuronal específica	18
Pro-gastrin releasing peptide (pro-GRP)	46.4
TAG 72	52.2/A
Antigen prostàtic específic (PSA)	11.43/A

redominio
) de señal

*PAAF MASA PARAVERTEBRAL DORSAL DERECHO:

- METASTASIS DE CARCINOMA. El estudio inmunohistoquímico ha resultado positivo para citoqueratina 3 4betaE12, citoqueratina 7 y p63. Negatividad para TTF1, PSA y citoqueratina 20. Este inmunofenotipo apoyaría en primer lugar una metástasis de un carcinoma probablemente escamoso. A descartar como posibles primarios pulmón o ORL.

CEA < 5 ng/ml	Normal: Bajo riesgo
CEA 5-25 ng/ml	Normal (Insuf. Renal..) Bajo Riesgo
CEA 5-15 ng/ml	Sospechoso Seguimiento
CEA >15-25 ng/ml	Alto riesgo: >95% Probabilidad de CANCER

SI

Excluir Falsos positivos

NO

CLÍNIC
Corporació Sanitària

MEDICINA INTERNA - (MDI)

Stop hemoptoisis

CEA 9

TAC: Imagen nodular subpleural mal definida en segmento apical del LII de 16 mm. Se observa otro pequeño foco de aspecto alveolar en LII de 12 mm, también subpleural. Estas imágenes, si bien podrían tener una etiología inflamatoria en el contexto de su neumopatía, se aconseja control evolutivo precoz.

p CEA y nuevo TAC en 3 meses

Creatinina	1.00	mg/dL
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	25	U/L
Alanin aminotransferasa (ALAT)	23	U/L
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	22	U/L
Alfafetoproteïna (AFP)	6	ng/mL
Antigen CA-153	17	U/mL
Antigen carcinoembrionari (CEA)	9.1/A	ng/mL
Antigen CA-125	14	U/mL
Antigen CA-19.9	Inferior a la sensibilidad de la técnica	
CYFRA 21.1	2.5	ng/mL
SCC	0.7	ng/mL
Enolasa neuronal específica	Mostra hemolitzada.	
Pro-gastrin releasing peptide (pro-GRP),	34.1	pg/mL
TAG 72	0.8	U/mL

pericardico. Conclusiones / Conclusions Se compara con estudio previo del 30-09/2014, sin apreciar cambios significativos.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

MEDICINA INTERNA - (MDI)

cea 12. TAC Infiltrado interticial reticular con áreas en vidrio deslustrado y bronquiolectasias por tracción en ambos campos pulmonares de predominio periférico y en LII. Enfisema centrolobulillar en LSI y paraseptal en LII. Nódulo subpleural de 16.5x13.7mm en apice izquierdo acompañado de otro más caudal de 8x7mm.Adyacente a la simágens nodulares se observa parénquima pulmonar con cambios quísticos. No se observan adenopatías mediastínicas ni axilares de tamaño valorable. Sin signos de derrame pleural ni pericardico. Conclusiones / Conclusions Se compara con estudio previo del 30-09/2014, sin apreciar cambios significativos. Obliga a decsratra proceso neoformativo.Aconsejable PAAf.

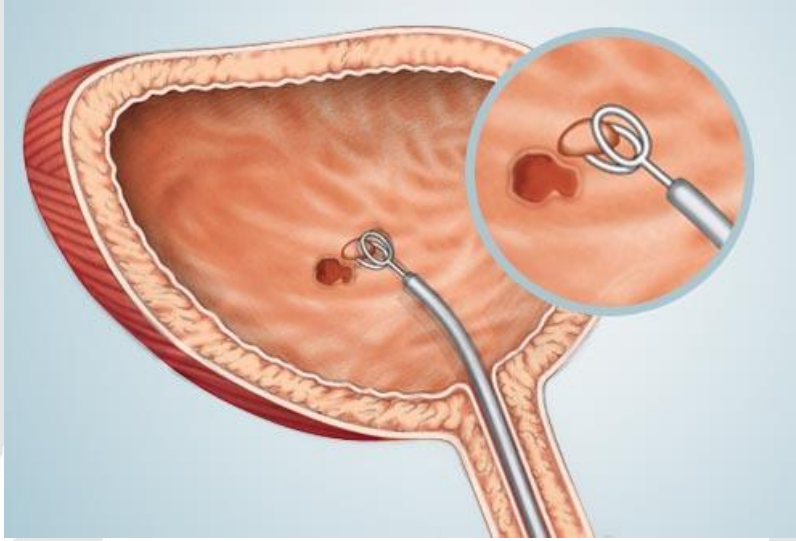
p Pido PAAF

MARCADORS TUMORALS		
Antigen CA-153	19	U/mL
Antigen carcinoembrionari (CEA)	**12.0/A**	ng/mL
Antigen CA-19.9	Inferior a la sensibilidad de la técnica	
CYFRA 21.1	2.7	ng/mL
SCC	1.3	ng/mL
Enolasa neuronal específica	13	ng/mL
Pro-gastrin releasing peptide (pro-GRP),	20.2	pg/mL

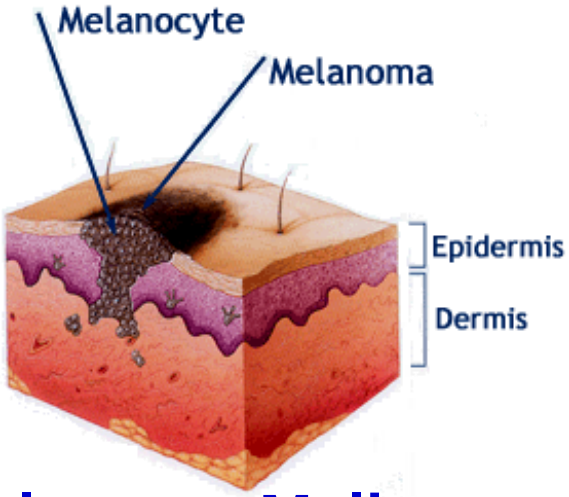
ADENOCARCINOMA PULMONAR IIIA cT3N1M0 (10L),

Cáncer de pulmón

Mesotelioma



Cáncer de Vejiga



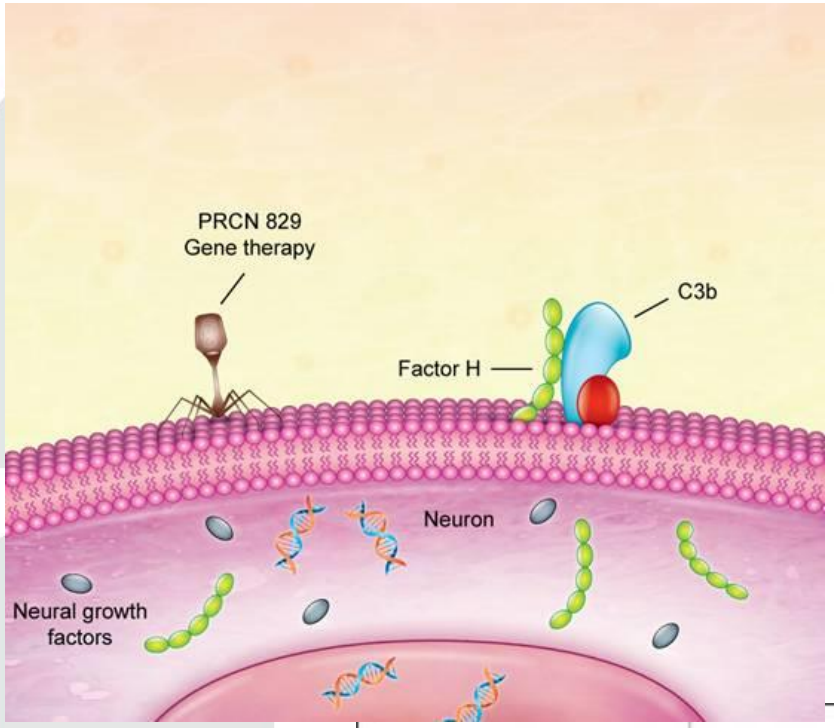
Melanoma Maligno

CLÍNIC
Corporació Sanitària

URINE BIOMARKERS

- Bladder tumor antigen (BTA) assays- BTA stat & BTA TRAK
- Nuclear matrix protein-22
- NMP 52
- BLCA-4 and BLCA-1
- UroVysion (FISH)
- Cytokeratins(CK 20 & CYFRA 21-1)
- HA and HAase
- Telomerase
- Survivin
- Quanticyt nuclear karyometry
- Fibrin degradation products
- **Microsatellite analysis**
- Immunocytology (ImmunoCyt/uCyt+)
- CertNDx/FGFR3
- CxBladder
- DD23 monoclonal antibody
- Lewis X antigen
- Automated image cytometry
- Aurora kinase A
- Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule (CEACAM1)

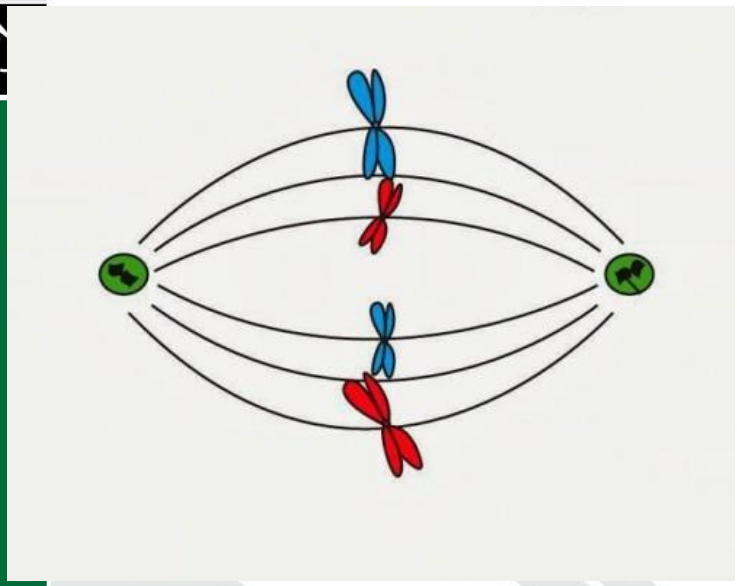
CLÍNIC
Corporació Sanitària



El Bladder Tumor Antigen (BTA) es una proteina relacionada con el factor H del complemento, al cual se asemeja en composición, estructura y función

Tests	% Sensitivtity	% Specificity
Cytology	49.1	95.7
NMP-22	70.5	75.2
BTA	52.3	84.6
FDP	68.3	77.8
Telomerase	74.3	78.8
BCLA 4	96.4	100

CLÍNIC
Corporació Sanitària



NMP-22 es una proteína de la matriz nuclear (NMP) que forma parte del huso mitótico y participa en la replicación del DNA y en la regulación de la expresión génica.

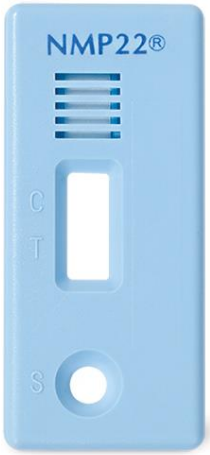


Table 2. Causes of false-positive NMP22 (n = 45)

Conditions	Subjects n (%)
Benign inflammatory conditions like cystitis, recurrent UTIs or prostatitis	16 (35.5%)
Renal/bladder calculi	10 (22.2%)
Presence of or history of ureteral stents	8 (17.7%)
Ileal conduits/continent diversions	6 (13.3%)
Prostate cancer, s/p radiation therapy or hormonal therapy	5 (11.1%)

	NMP22 10U/ml	Cytology	Cystoscopy	Combination of NMP22 and Cytology
Sensitivity	50.0	40	85.7	71.4
Specificity	90.7	100	97.6	88.5
PPV	21.0	100	66.7	25
NPV	97.3	97.5	99.2	98.3

CLÍNIC
Corporació Sanitària

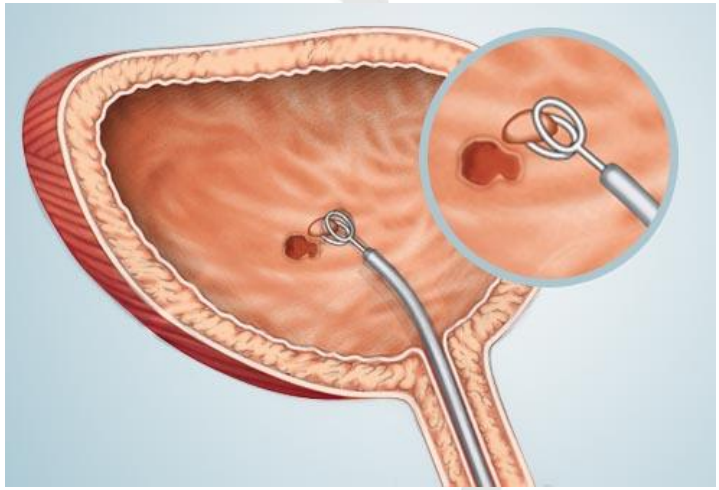
TABLE I. *Overall median sensitivity and specificity for commonly used UBBTMs with 95% confidence intervals based on hierarchical Bayesian meta-analyses.*

Marker	Studies (n)	Sensitivity (%)	Patients (n)	Specificity (%)	Patients (n)
Cytology	18	0.34 (0.20–0.53)	1255	0.99 (0.83–0.997)	1512
NMP22	15	0.73 (0.47–0.87)	834	0.80 (0.58–0.91)	1579
BTA test	14	0.49 (0.24–0.74)	976	0.86 (0.66–0.95)	1398
BTA stat	10	0.71 (0.57–0.82)	938	0.73 (0.61–0.82)	1596
BTA TRAK	4	0.69 (0.55–0.80)	394	0.90 (0.38–0.98)	743
FDP	4	0.77 (0.41–0.93)	221	0.87 (0.77–0.94)	605
Hgb dipstick	3	0.52 (0.27–0.76)	196	0.82 (0.62–0.93)	322
CYFRA 21-1 (CK 19)	3	0.94 (0.74–0.99)	225	0.69 (0.57–0.78)	245
UBC (CK 8/18)	2	0.66 (0.50–0.79)	107	0.91 (0.84–0.96)	313
BCA (CK 8,18)	2	0.83 (0.55–0.95)	197	0.84 (0.45–0.96)	205
CK20	2	0.91 (0.83–0.96)	197	0.84 (0.66–0.93)	83
TPA (CK 8,18,19)	1	0.88	111	0.55	49
TPS (CK 8/CK 18)	1	0.64	91	0.84	178
Telomerase	2	0.77 (0.53–0.91)	104	0.99 (0.46–0.99)	168
BCLA-4	1	0.96	53	0.85	253
Chemiluminescent Hgb	1	0.67	57	0.63	139
HA	2	0.89 (0.67–0.97)	335	0.92 (0.83–0.96)	313
HAase	1	0.82	195	0.84	309
HA-HAase	1	0.92	261	0.84	243
Immunocyt test	1	0.86	79	0.79	170
Beta-HCG	1	0.35	52	1	52

Key: UBBTMs = urine-based bladder tumor markers; NMP22 = nuclear matrix protein 22; BTA = bladder tumor antigen; FDP = fibrin degradation product; Hgb = hemoglobin; UBC = urinary bladder cancer; CK = cytokeratin; BCA = bladder cancer antigen; TPA = tissue polypeptide antigen; TPS = tissue polypeptide-specific (antigen); BCLA-4 = bladder cancer nuclear matrix protein; HA = hyaluronic acid; HAase = hyaluronidase; HCG = human chorionic gonadotropin.
Numbers in parentheses are the 95% confidence intervals.
In cases with only one study/group only the median value is reported.

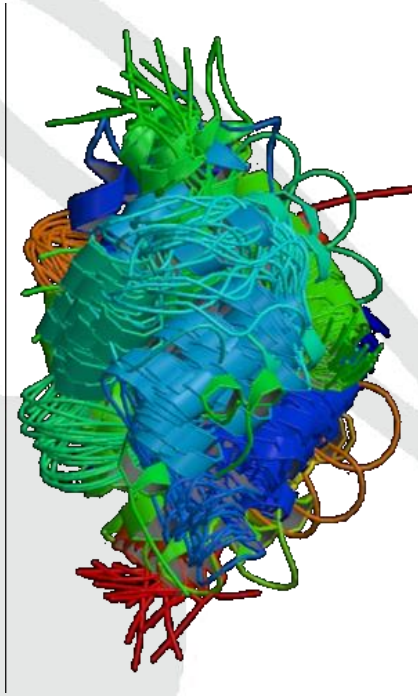
TABLE III. *Median sensitivity in patients with Tis for commonly used UBBTMs with 95% confidence intervals based on hierarchical bayesian meta-analyses*

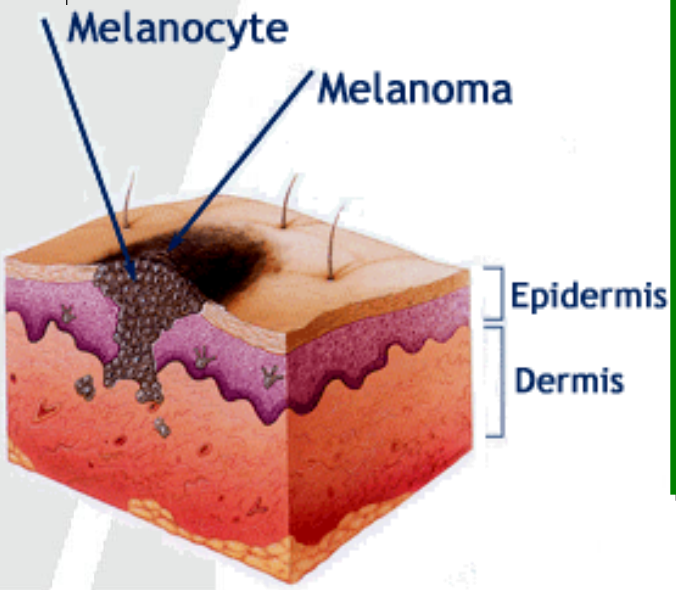
Marker	Studies (n)	TIS (median 95% CI)	Patients (n)
Cytology	6	0.63 (0.29–0.87)	45
NMP22	5	0.66 (0.42–0.83)	23
BTA test	9	0.50 (0.20–0.80)	45
BTA stat	6	0.73 (0.54–0.86)	46
BTA TRAK	1	0.68 (0.44–0.85)	18
FDP	2	0.65 (0.27–0.80)	16
Hgb dipstick	2	0.45 (0.12–0.83)	17
CYFRA 21-1 (Ck 19)	2	1.0	3
UBC (Ck 8/18)	2	0.96 (0.03–0.99)	4
BCA (Ck 8,18)	1	0.67	3
CK20	1	1.0	3
TPA (Ck 8,18,19)	1	0.67	3
Telomerase	2	0.99 (0.56–0.99)	14
Chemiluminescent Hgb	1	0.82	11
HA	1	0.87	31
HAase	1	0.77	31
HA-HAase	1	0.94	31
Immunocyt	1	1.0	4



CLÍNIC
Corporació Sanitària

✓ S100





Se estima que las radiaciones ultravioleta causaron en 2002 unas 60 000 muertes:

48 000 por melanomas ;

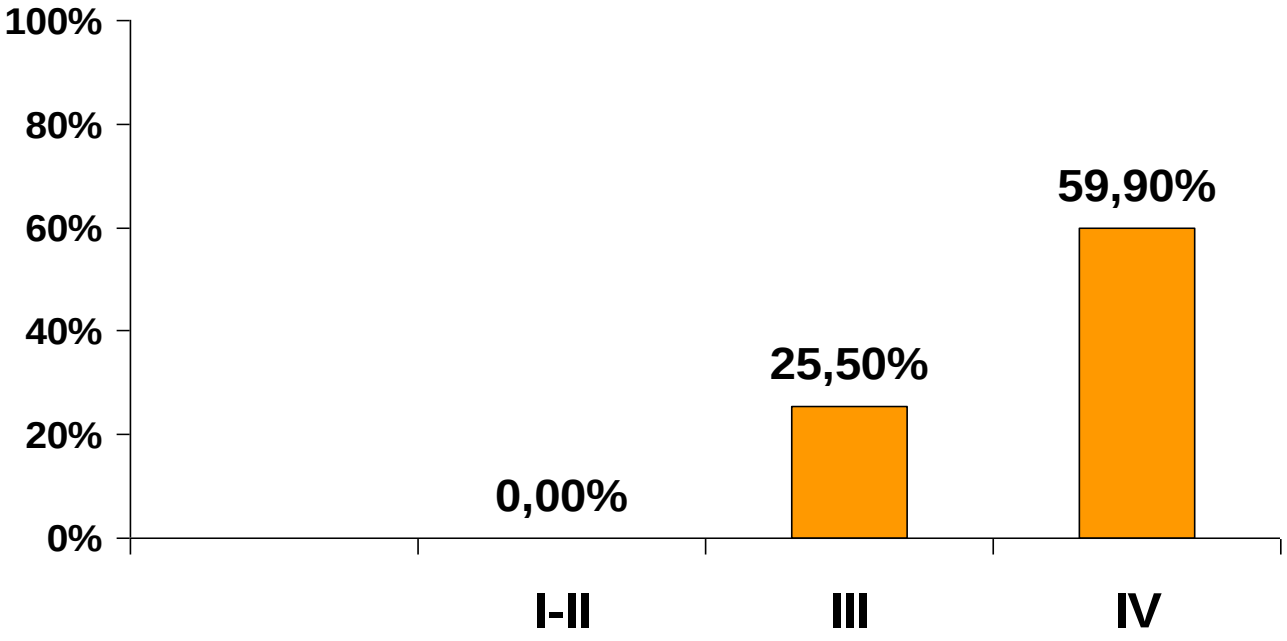
- **12 000 por carcinomas basales y escamosos de la piel.**

- **Proteína de unión al Ca^{++}**
- **Peso molecular 21 KD.**
- **16 miembros (A1, A4, A7, B, B3,C, P,).**
- **Regula:**
  - **Crecimiento celular**
  - **Diferenciación celular**
  - **Metabolismo energético**
  - **Estructura Celular**
  - **Mitosis (microtúbulos)**
  - **Transducción de señales intracelulares**

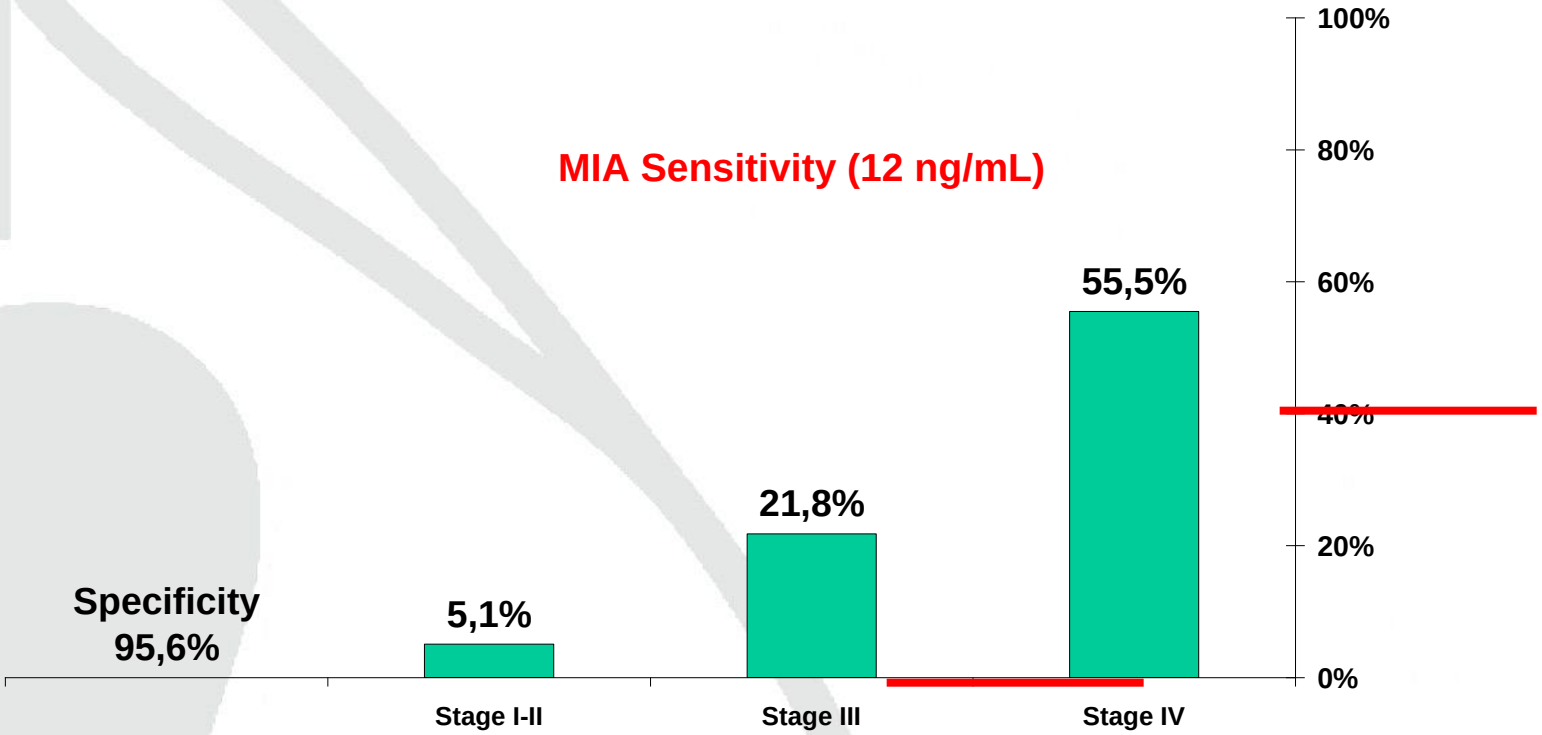
CLINIC
Corporació Sanitària

S100 Sensibilidad

S-100 (0,20 μg/L)
Especificidad: 98,7% (Excluyendo insuficiencia renal)



MIA + S100β Combined Sensitivity in Malignant Melanoma



CLÍNIC
Corporació Sanitària

Control evolutivo en pacientes con alto riesgo ?

TumorBiology

Research Article

Tumor Biol 2007;28:264–272
DOI: 10.1159/000110424

Received: June 1, 2007
Accepted after revision: August 8, 2007
Published online: October 26, 2007

Prognostic Implications of Protein S-100β Serum Levels in the Clinical Outcome of High-Risk Melanoma Patients

Josep Domingo-Domènech[a] Teresa Castel[b] Josep Maria Auge[c]
Xabier Adrian Garcia-Albeniz[a] Carles Conill[d] Susana Puig[b] Ramon Vilella[e]
Jose Matas[a] Josep Malvehy[b] Pere Gascón[a] Begoña Mellado[a] Rafael Molina[c]

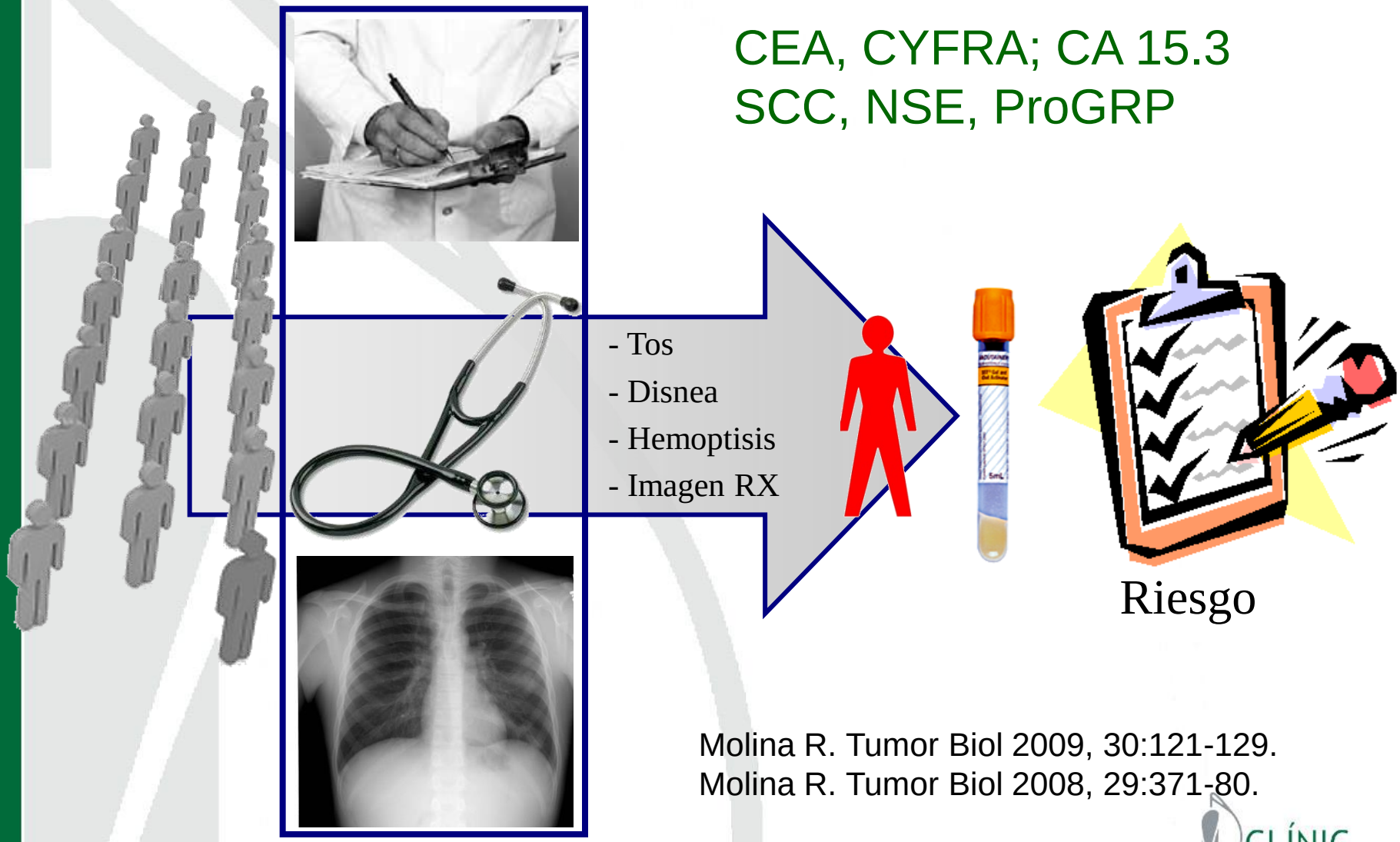
[a]Medical Oncology Department and Laboratory of Experimental Oncology, and Departments of [b]Dermatology, [c]Biochemistry, [d]Radiation Oncology, and [e]Immunology, Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques, Centre Diagnostic Biomèdic, Institut Clínic de Medicina i Dermatología, Institut D'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

CANCER DE PULMON

1) 85% asociado al humo del Tabaco
2) Una de cada diez muertes por cáncer de pulmón está estrechamente relacionada con riesgos presentes en el lugar de trabajo
3) Ambientales: Radon (radiacion ionizante), asbesto, niquel, cromo, cobre, arsenico, alquitran del carbon

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Diagnóstico….Grupos de Riesgo



Molina R. Tumor Biol 2009, 30:121-129.
Molina R. Tumor Biol 2008, 29:371-80.

▪Molina R, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 15;193(4):427-37.

CLÍNIC Corporació Sanitària

Material and Méthods

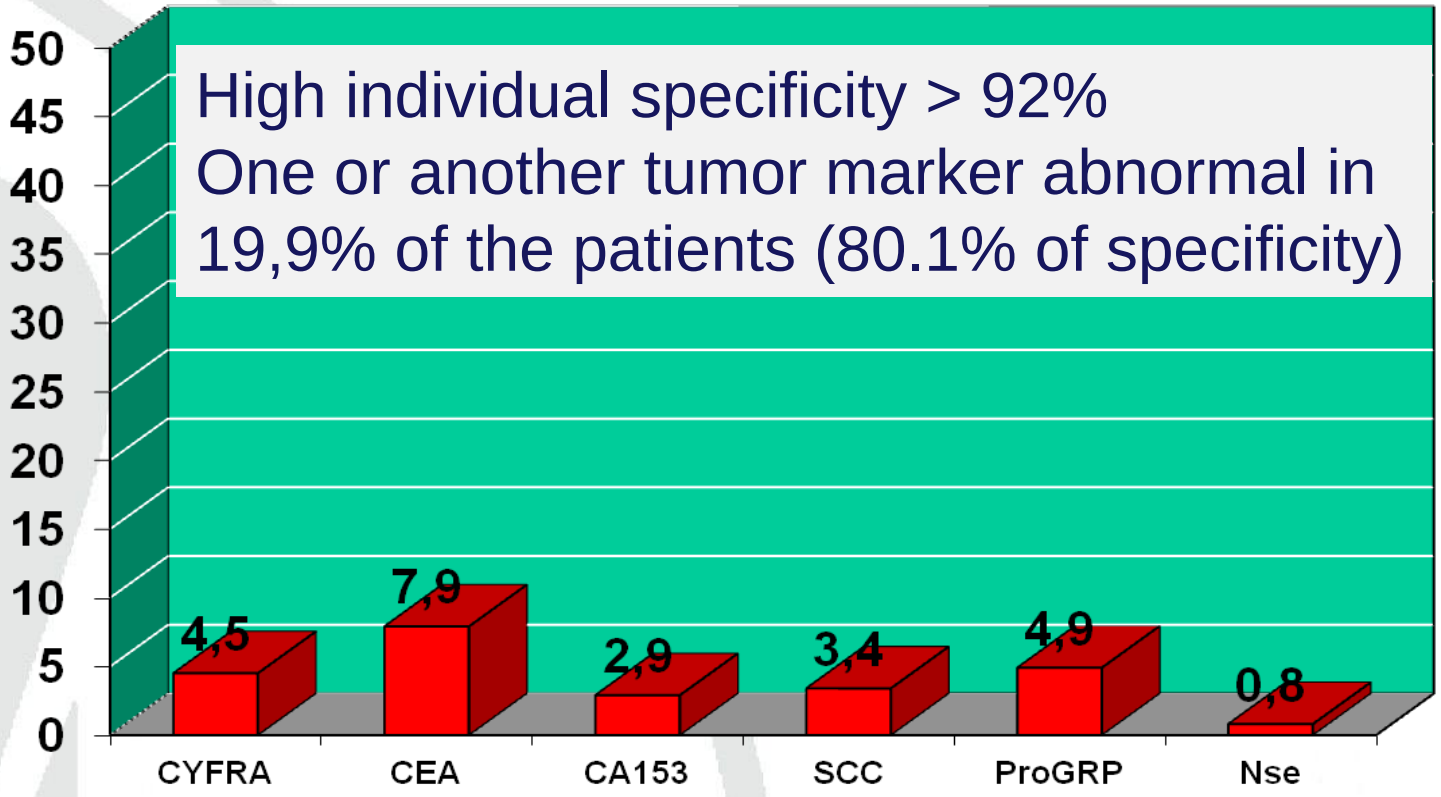
- 4.295 patients:
- 1.620 patients with benign lung diseases
- 2.675 patients with lung cancer, 66 + 11.2 years, 566 women, 2109 males.

Adenocarcinomas	1092	Stage IA	151
LCLC	71	Stage IB	216
Squamous	742	Stage IIA	33
NCICP	299	Stage IIB	159
SCLC	470	Stage IIIA	277
Size (No metastases)		Stage IIIB	275
< 1 cm	23	Stage IV	1093
1-3 cm	301	Limited	184
>3 cm	786	Extensive	287

Limit of normality: CEA < 5 ng/ml, CYFRA 21-1 < 3.3 ng/ml, CA 15.3 < 35 U/ml; SCC < 2 ng/ml; NSE < 25 ng/ml, ProGRP< 50 pg/ml

TUMOR MARKER SPECIFICITY IN DIAGNOSIS OF LUNG CANCER.

% Falses positives (1620 patients with final diagnosis of no cancer)

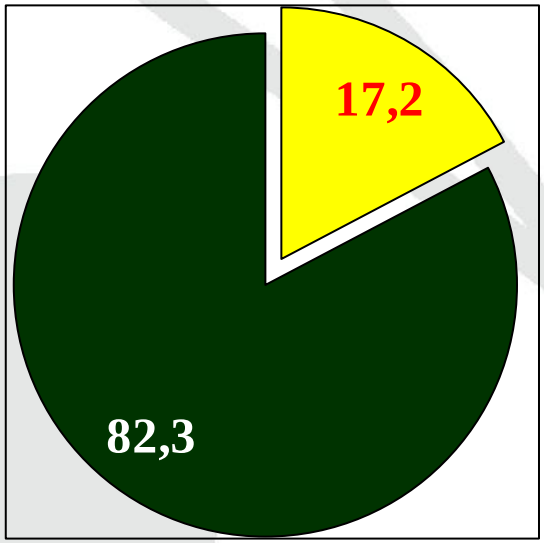


▪Molina R, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 15;193(4):427-37.

CLÍNIC Corporació Sanitària

ESPECIFICIDAD DE LOS MT

Uno u otro marcador Falso positivo 17,2%



LOS MARCADORES NO DIAGNOSTICAN
SUGIEREN RIESGO

Preocupación
MT+ ?¿

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Caso 1a

Resumen clínico / Resum Clínic

Mujer de 67 años, exfumadora, que acude a otro centro por síncope. Realizan angioTC, en el que observan nódulo de 11 mm en segmento basal y posterior del LSD, pericisural. Ruego valoración del TC y caracterización del nódulo (posible neoplasia?). Gracias!

Creatinina	0.78
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	35
Alanin aminotransferasa (ALAT)	31
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	17
Bilirrubina total	0.8

MARCADORS TUMORALS	
Antigen CA-153	13
Antigen carcinoembrionari (CEA)	1.4
Antigen CA-19.9	21
CYFRA 21.1	1.1
SCC	1.1
Enolasa neuronal específica	13
Pro-gastrin releasing peptide (pro-GRP),	77.4/A
Discreto incremento de marcador que aunque puede observarse en patologia beninga, aconseja su repetición en 3-4 semanas para ver evolución.	

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Caso 1b

Resumen clínico / Resum Clínic

Mujer de 67 años, exfumadora, que acude a otro centro por síncope. Realizan angioTC, en el que observan nódulo de 11 mm en segmento basal y posterior del LSD, pericisural. Ruego valoración del TC y caracterización del nódulo (posible neoplasia?). Gracias!

Aspartat aminotransferasa (ASAT)	35
Alanin aminotransferasa (ALAT)	31
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	17
Bilirrubina total	0.8

Marcadors tumorals Pro-gastrin releasing peptide

Fecha	Hora	Val.
15.12.2014	09:30:00	50.6
24.11.2014	12:32:00	77.4
		Discreto incremento de marcador que aunque puede observarse en patologia beninga, aconseja su repetición en 3-4 semanas para ver evolución.

Conclusiones / Conclusions

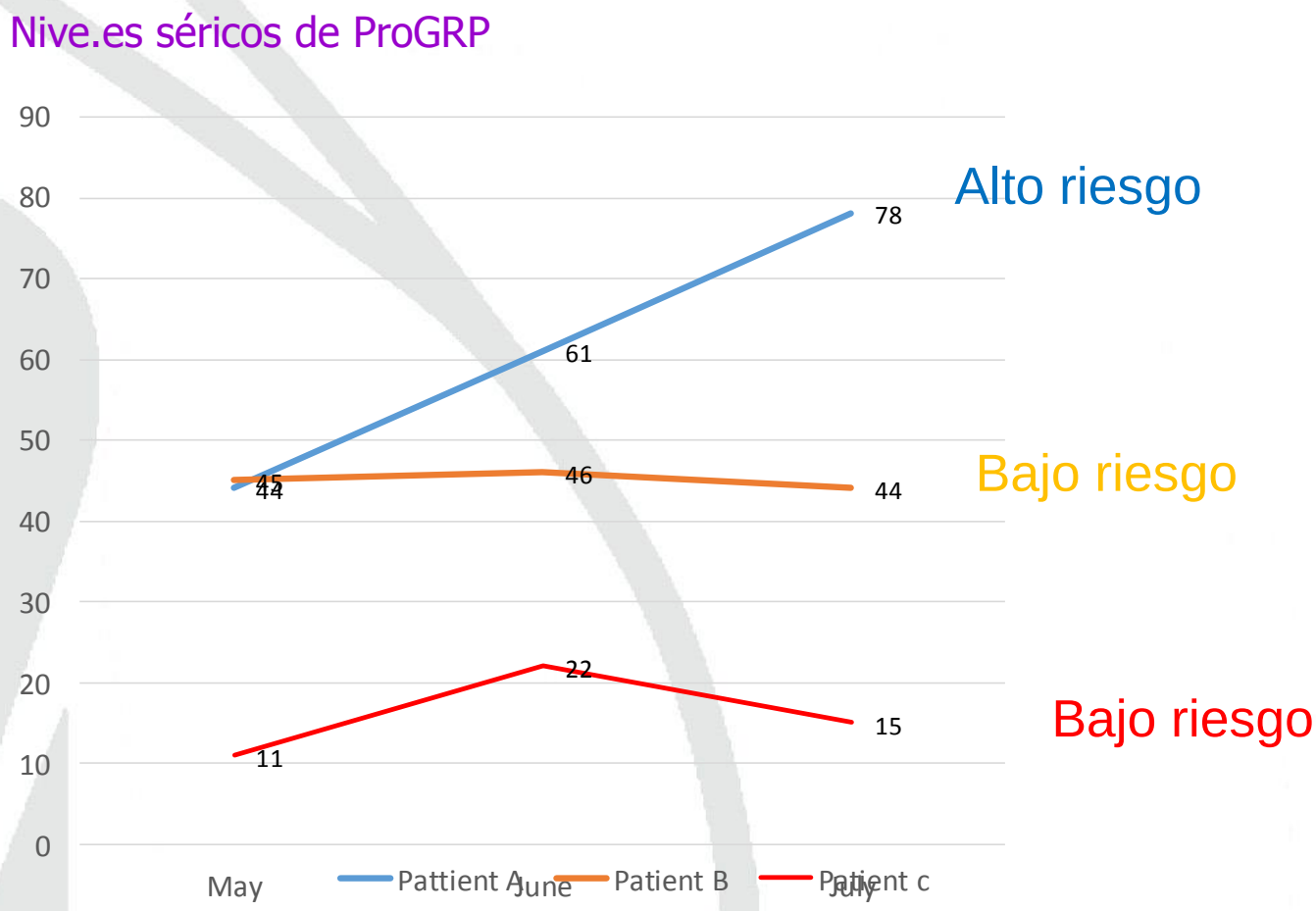
Exploración de TC de torax realizado en otro centro:

Completamente de acuerdo con los hallazgos descritos en el informe externo.

El nodulo presenta una calcificción e su interior, lo que sugiere benignidad; no obstante se aconseja control evolutivo en 3 meses.

LÍNIC
ció Sanitària

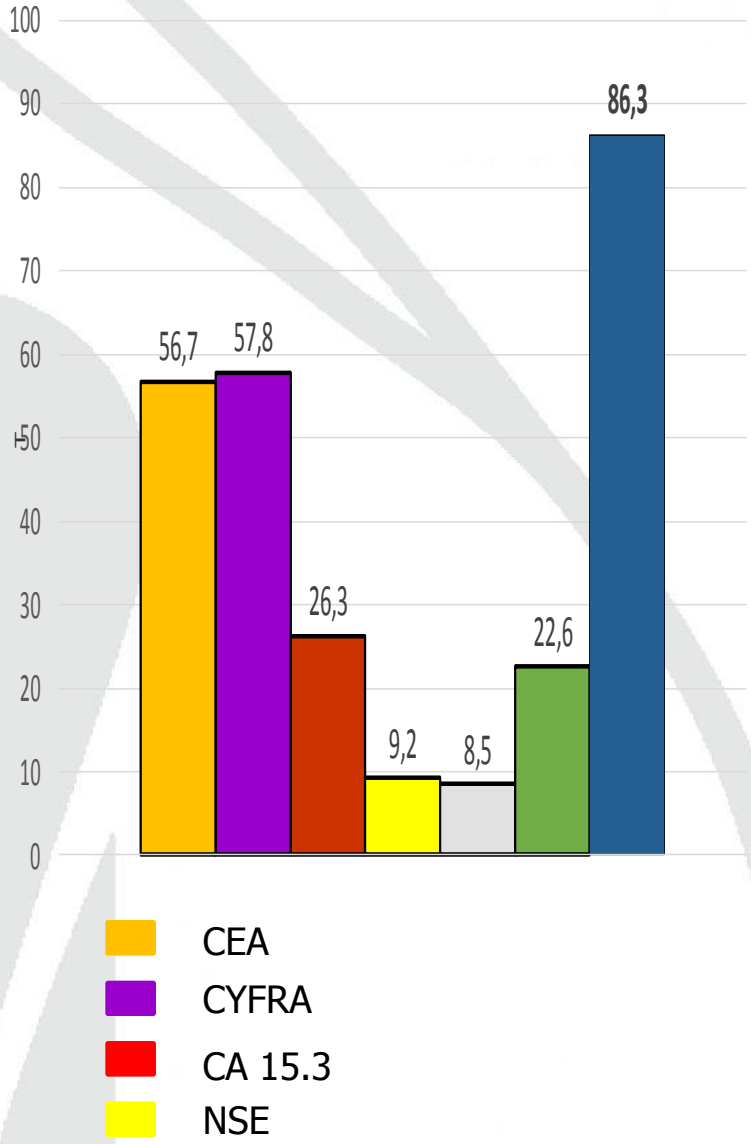
Criterio dinamico: Incremeto de al menos 25% del valor previo, siendo al menos uno de los resultados superior al interval normal



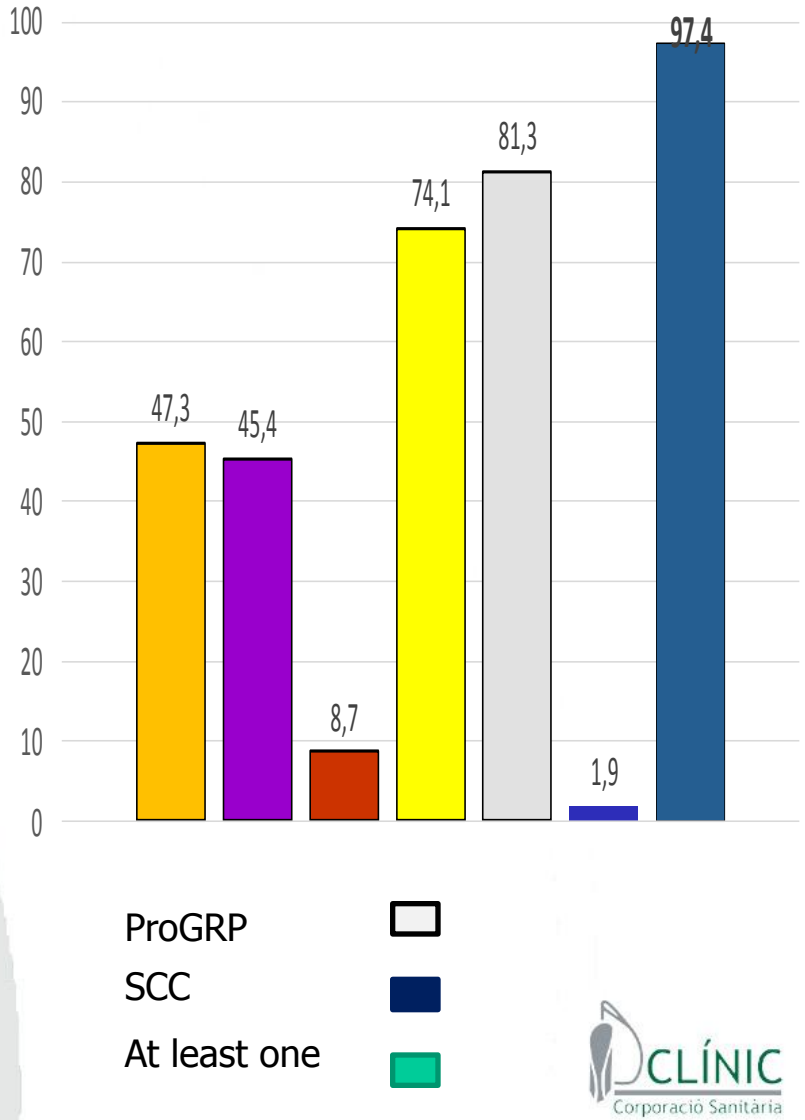
CLÍNIC
Corporació Sanitària

SENSIBILIDAD MARCADORES TUMORALES EN NCICP

NCICP 2204 pacientes

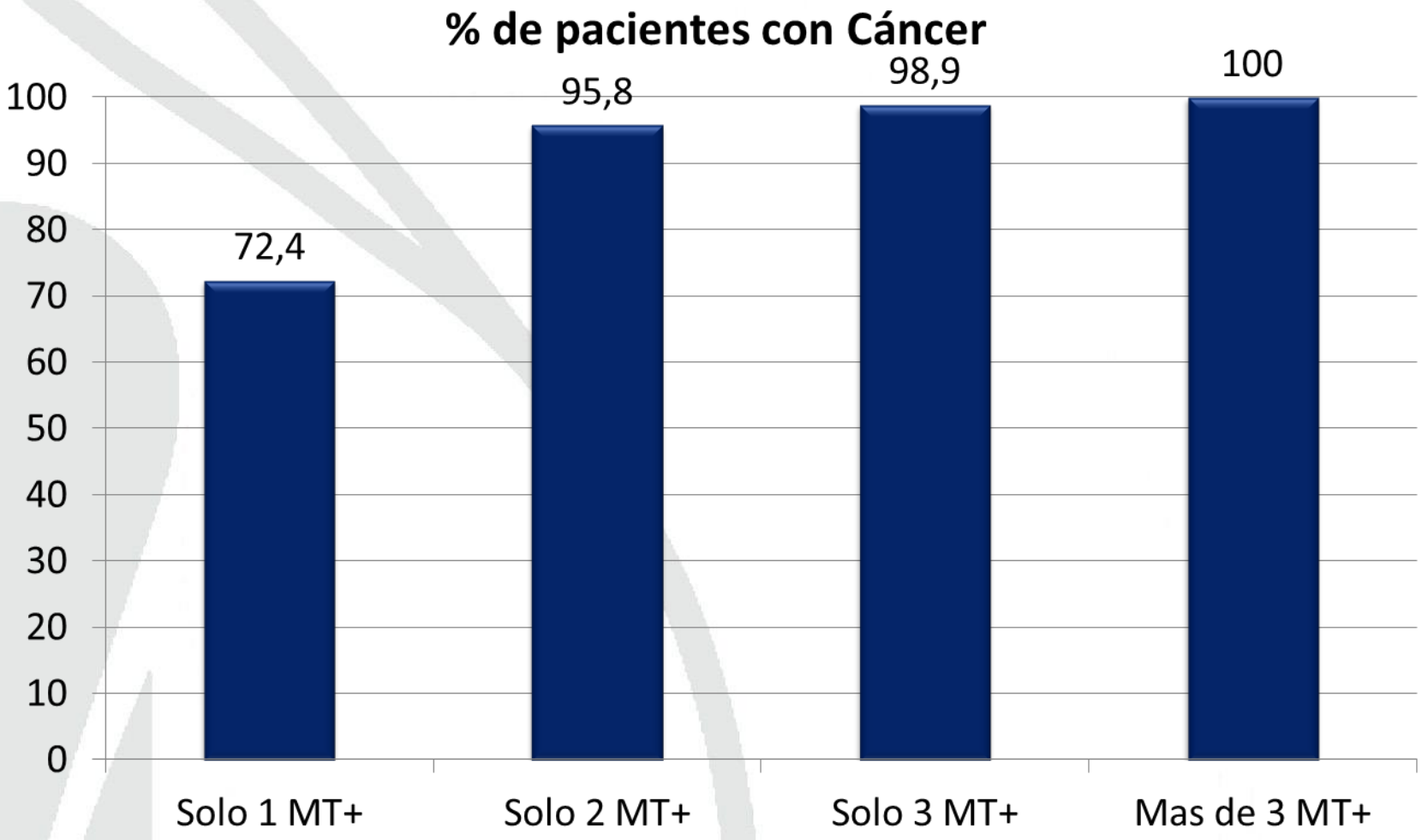


471 SCICP pacientes



CLÍNIC
Corporació Sanitària

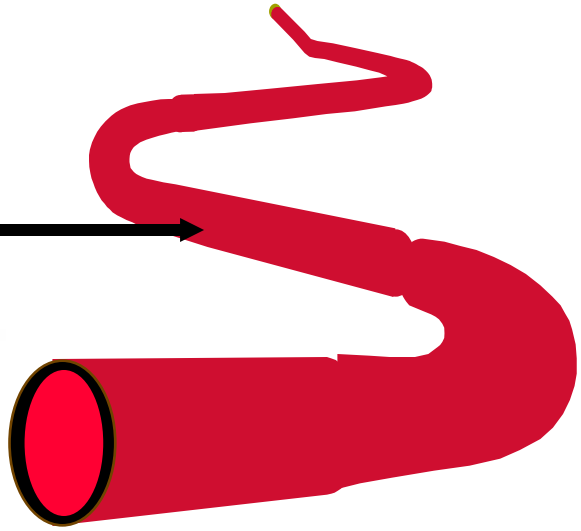
Probabilidad de Cáncer de Pulmón, según la positividad de los MT



3338 pacientes: 1301 sin cancer, 2087 con cáncer de pulmón.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

ESPECIFICIDAD. NO SUFICIENTE PARA DIAGNÓSTICO



SENSIBILIDAD > 87%
ESPECIFICIDAD >87%
…..98% seriado

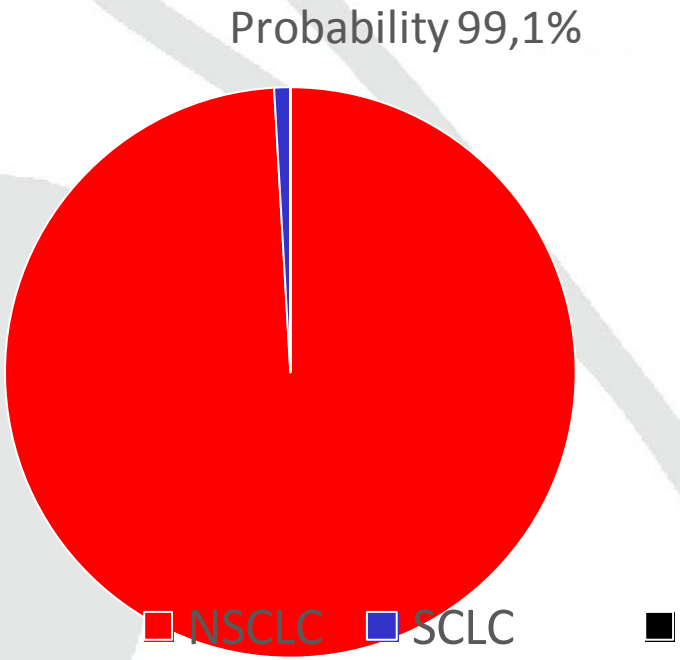
¿ALTO RIESGO?

GOLD ESTANDAR.
ANATOMÍA PATOLÓGICA

CLÍNIC
Corporació Sanitària

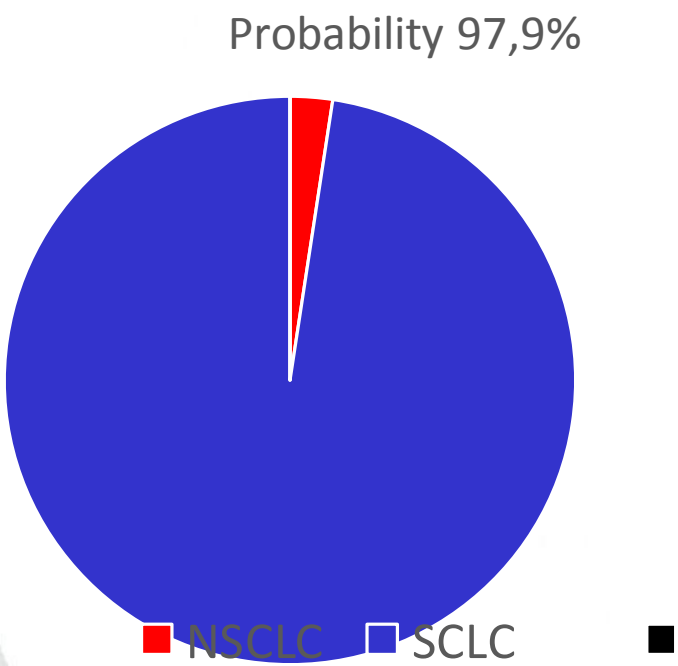
Tumor markers in the histological classification

2204 patients



ProgrP <100 pg/ml, NSE < 35 ng/ml and CEA> 5 ng/ml or CYFRA >3.3 ng/l or CA 15.3 > 35 U/ml or SCC > 1.5 ng/ml

471 patients



ProgrP >150 pg/ml, or NSE > 50 ng/ml or ProGRp >100 pg/ml and NSE >30 ng/ml

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Paciente de 68 años, exfumador hasta hace 12 años (DA 20 paq año).

Por clínica de 4 meses de evolución de tos seca, sin fiebre ni pérdida de peso realizan TAC de tórax (03/02/15) con nódulo en segmento posterior del LSD de 12 mm, patrón de afectación linfática, ADP Bulky

- Fibrobroncoscopia/EBUS (05/02/15): Severa traqueobroncomalacia. BAS (-). Punción 4R: Citología negativa.

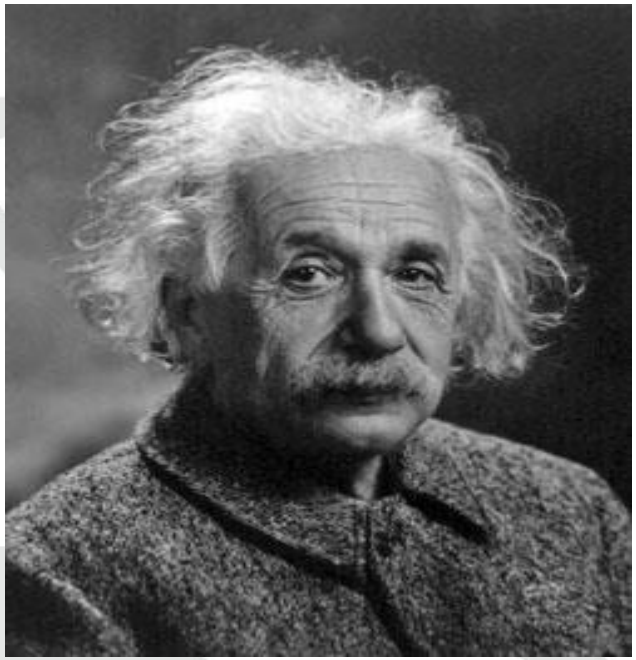
MARCADORS TUMORALS	
Antigen CA-153	12
Antigen carcinoembrionari (CEA)	1.8
Antigen CA-19.9	28
CYFRA 21.1	4.6/A
SCC	1.2
Enolasa neuronal específica	50/A
Pro-gastrin releasing peptide (pro-GRP),	2449.2/A
Importante incremento de ProgrP que sugiere cicp o tumor neuroendocrino	

Presentado en Comité Oncológico multidisciplinar (17/2/15) se orienta como CCPP (T1aN3Mx) y se indica valoración por Oncologia y Radioterapia. Se informa a paciente y familia

DIAGNÓSTICO / DIAGNÒSTIC

- CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS. SCLC

CLÍNIC Corporació Sanitària



¿Marcadores Tumorales diagnóstico precoz?

No hay específicos

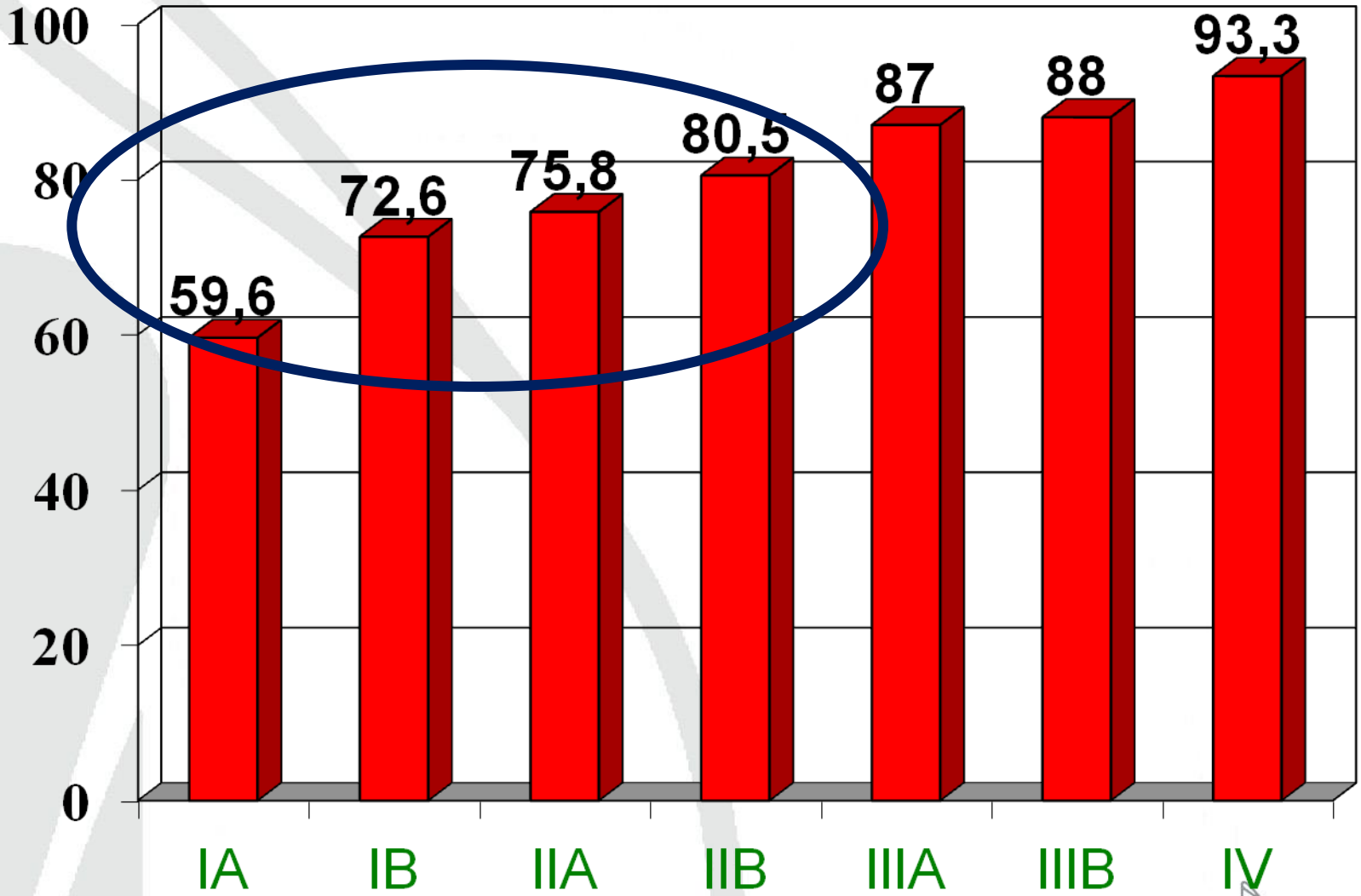
Tumor	Sensibilidad	Especificidad	Prevalencia
Colon	35%	45%	Alta
Próstata	40%	35%	Alta
Ovario	80%	75%	Baja
Pulmón	80%	80-99%	Alta

Mejorar resultados…….¿?

CLÍNIC
Corporació Sanitària

TUMOR MARKERS IN NSCLC: 2204 patients

Total sensibility (one or another tumor marker)

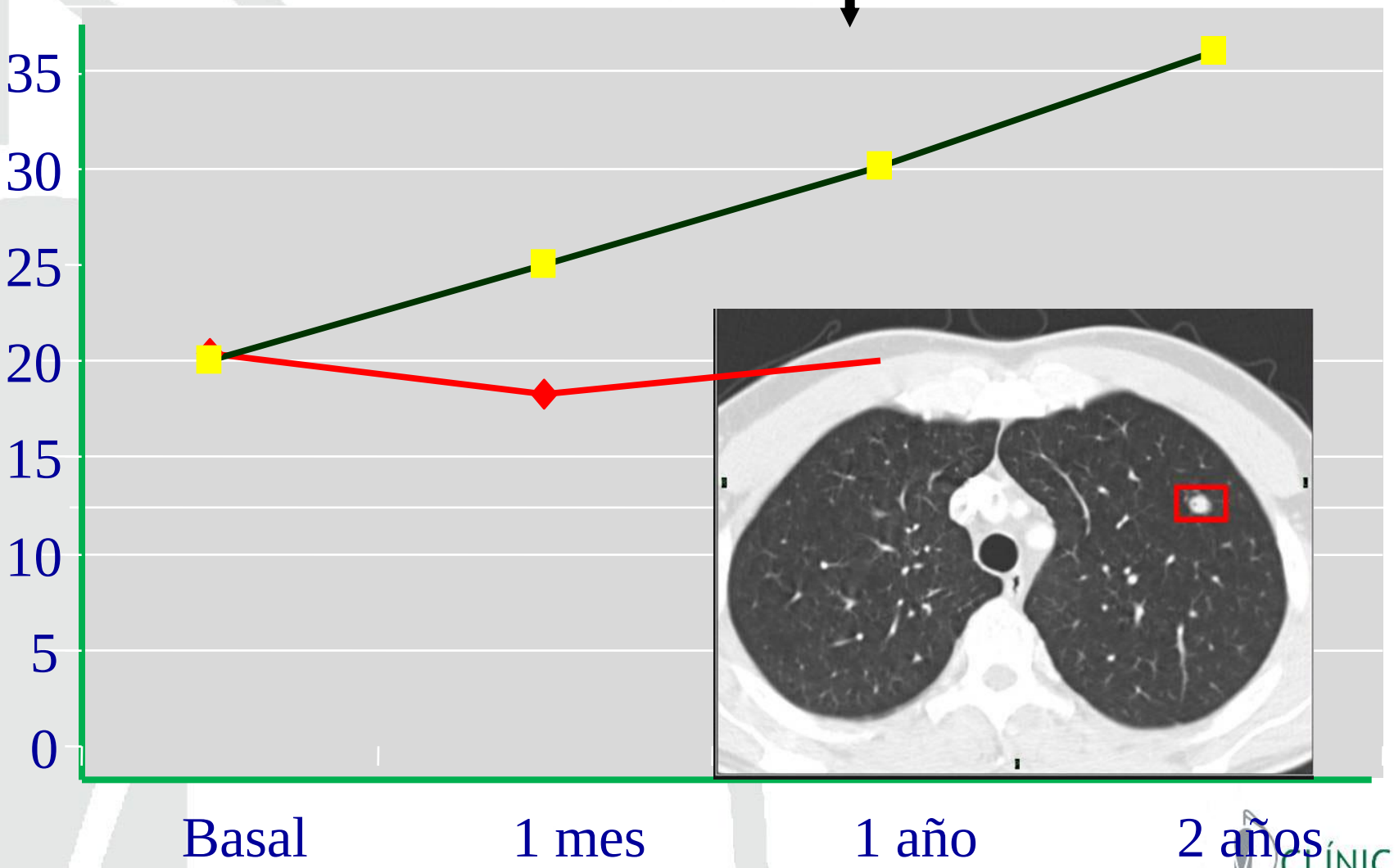


	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
Patients	151	216	33	159	277	275	1020

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Marcadores tumorales

Sospecha



CLÍNIC
Corporació Sanitària

Prevalencia 0.5 x 4000…….

20 pacientes

1000 falsos + (5.000 Tac)

Marcadores tumorales……..10 pacientes. ¿Seriada? ¿12?

10% falsos +.. Solo 400 TAC

Coste/paciente……10%.....

10 veces más pacientes

MT…40.000 personas

100 cánceres

4000 TAC

Personal Data

Gender: (•) M ( ) F ( ) Unknown

Race: Hispanic

Age (years): 54

Anamnesis

Comorbidities:

( ) Yes

- [ ] Chronic Liver Disease
- [ ] Pemphigus
- [ ] Psoriasis
- [ ] Renal Failure (Creatinine equal or higher than 1.5 mg/dL or 132.63 µmol/L)

(•) No/Unknown

CT Scan Image

Positive Nodule/Mass:

( ) Yes, alone Nodule

Morphology: Please Select

Total Size (mm):

Solid Part (mm):

Margins: Please Select

Location: Please Select

( ) Yes, several Nodules

( ) No

(•) Unknown

Biochemistry

Kit Vendor:

( ) Roche

( ) Abbott

Serum Biomarkers:

ProGRP (pg/mL): 196

CEA (ng/mL): 2

NSE (ng/mL): 1

CA 15.3 (U/mL): 15

CYFRA (ng/mL): 1,3

SCC (ng/mL): 1

Date: mm/dd/aaaa

Laboratory

Hemolyzed Sample:

( ) Yes

(•) No/Unknown

Lifestyle

Smoking Habits:

( ) Never

( ) Currently

( ) Past

(•) Unknown

Packs/Year:

Years since Quit:

Reset

Submit

Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A)

Lung Cancer Risk Prediction

Results

According Personal Data, Anamnesis, CT Scan Image, Biochemistry and LifeStyle Information, there is a HIGH RISK (98.09%) of having LUNG CANCER, pursuant to the Onco-Markers` Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A).

Conclusions

WE SUGGEST SMALL CELL LUNG CANCER (SCLC) OR NEUROENDOCRINE.

DISCLAIMER: THIS CANCEROUS LUNG ALGORITHM USEFUL FOR DIAGNOSIS HAS BEEN DEVELOPED FOR THE USE BY HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLY.

Personal Data

Gender: ○ M ○ F ◉ Unknown

Race: Unknown

Age (years):

Anamnesis

Comorbidities:

◉ Yes

- ☑ Chronic Liver Disease
- ☐ Pemphigus
- ☐ Psoriasis
- ☑ Renal Failure (Creatinine equal or higher than 1.5 mg/dL or 132.63 µmol/L)

○ No/Unknown

CT Scan Image

Positive Nodule/Mass:

○ Yes, alone Nodule

Morphology: Please Select

Total Size (mm):

Solid Part (mm):

Margins: Please Select

Location: Please Select

○ Yes, several Nodules

○ No

◉ Unknown

Biochemistry

Kit Vendor:

○ Roche

○ Abbott

Serum Biomarkers:

ProGRP (pg/mL):	196
CEA (ng/mL):	2
NSE (ng/mL):	1
CA 15.3 (U/mL):	15
CYFRA (ng/mL):	1,3
SCC (ng/mL):	1
Date:	01/07/2016

Laboratory

Hemolyzed Sample:

○ Yes

◉ No/Unknown

Lifestyle

Smoking Habits:

○ Never

○ Currently

○ Past

◉ Unknown

Packs/Year:

Years since Quit:

Reset

Submit

Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A)

Lung Cancer Risk Prediction

Results

According Personal Data, Anamnesis, CT Scan Image, Biochemistry and LifeStyle Information, there is a LOW RISK of having LUNG CANCER, pursuant to the Onco-Markers` Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A).

Conclusions

We suggest to **repeat Biochemistry in 1 year because LOW RISK of malignancy.**

DISCLAIMER: THIS CANCEROUS LUNG ALGORITHM USEFUL FOR DIAGNOSIS HAS BEEN DEVELOPED FOR THE USE BY HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLY.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A)

Personal Data

Gender: ○ M ◉ F ○ Unknown

Race: White Caucasoid

Age (years): 64

Anamnesis

Comorbidities:

○ Yes

- ☐ Chronic Liver Disease
- ☑ Pemphigus
- ☐ Psoriasis
- ☐ Renal Failure (Creatinine equal or higher than 1.5 mg/dL or 132.63 µmol/L)

◉ No/Unknown

CT Scan Image

Positive Nodule/Mass:

○ Yes, alone Nodule

Morphology: Please Select

Total Size (mm):

Solid Part (mm):

Margins: Please Select

Location: Please Select

○ Yes, several Nodules

○ No

◉ Unknown

Biochemistry

Kit Vendor:

○ Roche

○ Abbott

Serum Biomarkers:

ProGRP (pg/mL):	41
CEA (ng/mL):	12
NSE (ng/mL):	11
CA 15.3 (U/mL):	64
CYFRA (ng/mL):	3
SCC (ng/mL):	1
Date:	01/07/2016

Laboratory

Hemolyzed Sample:

○ Yes

◉ No/Unknown

Lifestyle

Smoking Habits:

○ Never

○ Currently

○ Past

◉ Unknown

Packs/Year:

Years since Quit:

Reset | Submit

CLÍNIC Corporació Sanitària

Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A)

Lung Cancer Risk Prediction

Results

According Personal Data, Anamnesis, CT Scan Image, Biochemistry and LifeStyle Information, there is a HIGH RISK (99.84%) of
having LUNG CANCER, pursuant to the Onco-Markers` Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A).

Conclusions

WE SUGGEST NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) WITH HIGH PROBABILITY ADENOCARCINOMA OR LARGE-CELL LUNG CARCINOMA (LCLC).

DISCLAIMER: THIS CANCEROUS LUNG ALGORITHM USEFUL FOR DIAGNOSIS HAS BEEN DEVELOPED FOR THE USE BY HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLY.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A)

Patient Information

First Name: Jaime
Last Name: Brio
HRN: 1234
Address: ..
Postal Code: 08002
City: barcelona
State:
Country: Please Select

Personal Data

Gender: M F Unknown
Race: White Caucasoid
Age (years): 52

Anamnesis

Comorbidities:

- Yes
  - Chronic Liver Disease
  - Pemphigus
  - Psoriasis
  - Renal Failure (Creatinine equal or higher than 1.5 mg/dL or 132.63 µmol/L)
- No/Unknown

CT Scan Image

Positive Nodule/Mass:

- Yes, alone Nodule
  - Morphology: Please Select
  - Total Size (mm):
  - Solid Part (mm):
  - Margins: Please Select
  - Location: Please Select
- Yes, several Nodules
- No
- Unknown

Biochemistry

Kit Vendor:

- Roche
- Abbott

Serum Biomarkers:

ProGRP (pg/mL):	33.00
CEA (ng/mL):	5.60
NSE (ng/mL):	10.60
CA 15.3 (U/mL):	39.00
CYFRA (ng/mL):	1.80
SCC (ng/mL):	0.90
Date:	03/07/2016

Laboratory

Hemolyzed Sample:

- Yes
- No/Unknown

Lifestyle

Smoking Habits:

- Never
- Currently
- Past
- Unknown

Packs/Year:
Years since Quit:

Reset Submit

Cancer Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A)

Lung Cancer Risk Prediction

Results

According Personal Data, Anamnesis, CT Scan Image, Biochemistry and LifeStyle Information, there is a MODERATE RISK of
having LUNG CANCER, pursuant to the Onco-Markers` Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A).

Comments

Moderate increase of serum tumor markers levels also found in 5% of smokers as well as other benign diseases that recommend to repeat biochemistry in 4 weeks for an evolutive control to distinguish between False Positive (FP) results and High Risk.

Conclusions

We suggest to **repeat Biochemistry in 4 weeks for an Evolutive Control**, or click on "**Show previous results**" button if past determinations already done (and HRN information as well Analysis Date has been entered), to compare Tumor Markers.

Show Previous Results

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Early diagno

My Algorithms

anage My Account | Log Out

HOME | DIAGNOSTIC SOL

Lung Cancer Risk Pre

Results

According Personal Da

suant to the

Comments

Moderate increase of serum tumor markers levels also found in 5% of smokers as well as other benign diseases that recommend to repeat biochemistry in 4 weeks for an evolutive control to distinguish between False Positive (FP) results and High Risk.

Conclusions

We suggest to **repeat Biochemistry in 4 weeks for an Evolutive Control**, or click on "**Show previous results**" button if past determinations already done (and HRN information as well Analysis Date has been entered), to compare Tumor Markers.

Show Previous Results

DISCLAIMER: THIS CANCEROUS LUNG ALGORITHM USEFUL FOR DIAGNOSIS HAS BEEN DEVELOPED FOR THE USE BY HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLY.

Results

Date	ProGRP (pg/L)	CEA (ng/mL)	NSE (ng/mL)	CA 15.3 (U/mL)	CYFRA (ng/mL)	SCC (ng/mL)
2016-04-01	36.00	7.00	12.00	41.00	2.40	1.80
2016-05-03	35.00	6.50	11.50	40.00	2.20	1.70
2016-06-02	34.00	6.00	11.00	40.00	2.00	1.00
2016-07-03	33.00	5.60	10.60	39.00	1.80	0.90

Close

Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A)

Lung Cancer Risk Prediction

Results

According Personal Data, Anamnesis, CT Scan Image, Biochemistry and LifeStyle Information, there is a LOW RISK of having LUNG CANCER, pursuant to the Onco-Markers` Cancerous Lung Algorithm Useful for Diagnosis (C.L.A.U.D.I.A).

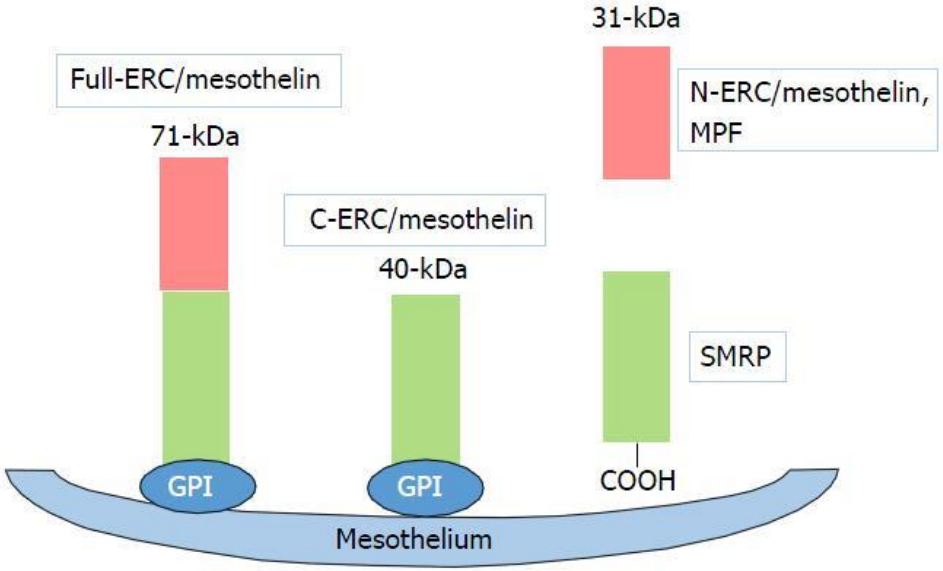
Conclusions

We suggest to **repeat Biochemistry in 1 year because LOW RISK of malignancy.**

Slightly high CEA and CA 15.3 serum levels, that may be found in some patients with benign diseases as liver or renal chronic disease

CLÍNIC
Corporació Sanitària

MESOTELINA (MESOMARK)



La mesotelina es una familia de proteínas reconocidas por OV569.

Se sintetiza como precursor de 69 kD junto al Factor de potenciación de megacariocitos (MPF)

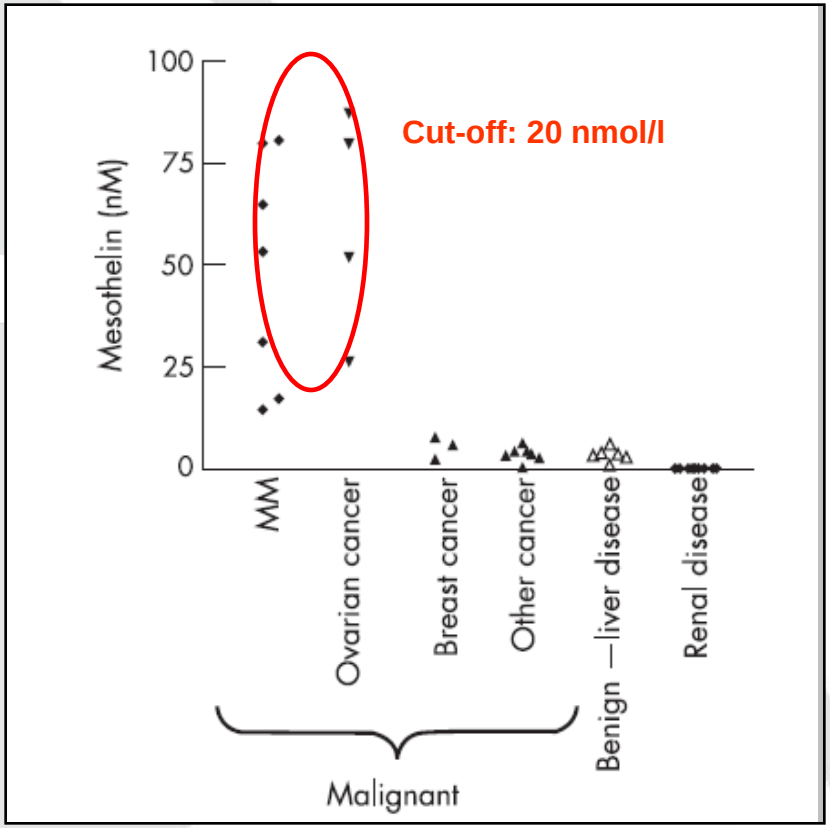
porción N-terminal (31 kDa) es MPF
porción C-terminal es la mesotelina

Síntesis y liberación por las células mesoteliales

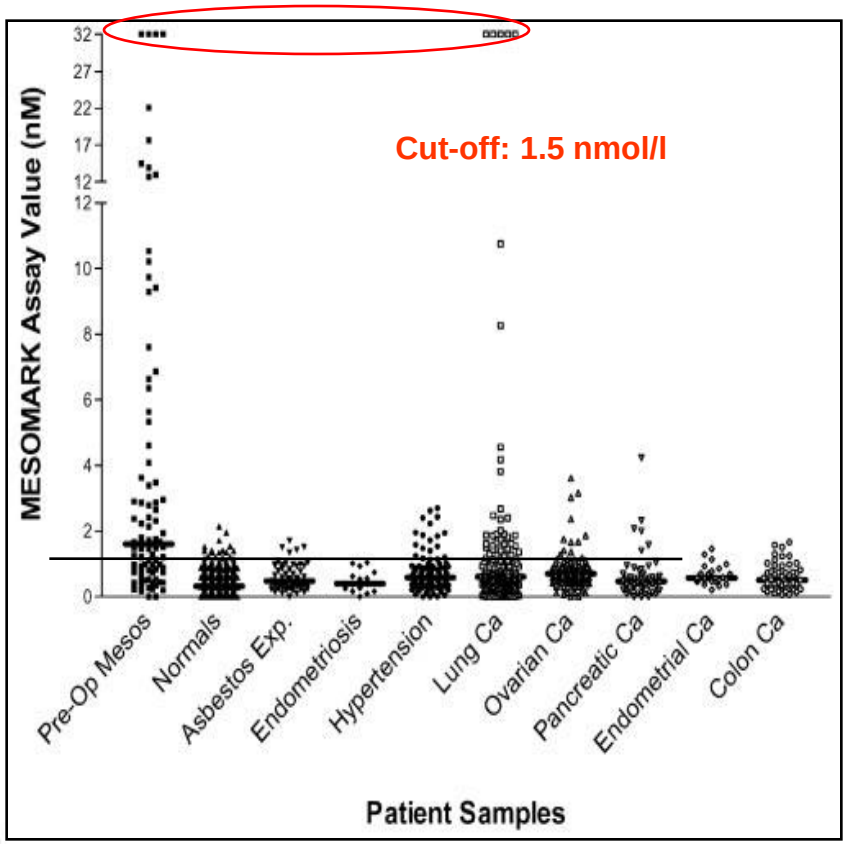
No específicos: ovario, pulmón, endometrio, páncreas

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Sensibilidad 67%



Sensibilidad 57%



Jenette Creaney et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. Thorax 2007;62:569–576.

Beyer et al.: MESOMARK Test for Malignant Pleural Mesothelioma*Clinical Chemistry* 53:4 666–672 (2007)

Pleural Fluid Mesothelin as an Adjunct to the Diagnosis of Pleural Malignant Mesothelioma

Jenette Creaney,[1,2] Amanda Segal,[3] Nola Olsen,[4,5] Ian M. Dick,[1,2] A. W(Bill) Musk,[1,2,4,5] Steven J. Skates,[6] and Bruce W. Robinson[1,2,4]

Disease Markers
Volume 2014, Article ID 413946, 10 pages

CLÍNIC
Corporació Sanitària

TABLE 2. VALUES OF SMRP MEASURED IN SERA AND PLEURAL FLUID

	Mets (n = 30)	BPLAE (n = 23)	MPM (n = 60)
Serum SMRP (median), nM/L	1.02	0.55*	2.05†
QR25–QR75	0.34–2.13	0.3–0.89	1.03–3.61
Min–max	0–10.2	0–1.4	0–28.84
	(n = 28)	(n = 21)	(n = 43)
Pleural SMRP (median), nM/L	6.36	6.4	46.1†
QR25–QR75	0.53–22.26	0.55–11.7	11.5–94.7
Min–max	0–52.6	0–23.3	0–320

Definition of abbreviations: BPLAE = benign pleural lesions associated with asbestos exposure; Mets = pleural metastasis of carcinoma; MPM = malignant pleural mesothelioma; QR25 = 25th centile; QR75 = 75th centile; SMRP = soluble mesothelin–related peptide.

* $p = 0.05$ versus Mets patients (nonparametric analysis of variance [ANOVA] with *post hoc* tests using Bonferroni correction).

† $p < 0.002$ MPM versus BPLAE or Mets patients (nonparametric ANOVA with *post hoc* tests using Bonferroni correction).

Mayores concentraciones en líquido que en suero

Scherpereel, Grigoriu, Conti, et al.: Mesothelin, as Diagnostic Marker for MesotheliomaAm.J Resp Crit Care Medicine 2006;173:1155-1160

CLÍNIC Corporació Sanitària

TABLE 3. LEVEL OF SOLUBLE MESOTHELIN–RELATED PEPTIDE ACCORDING TO THE PATHOLOGIC SUBTYPE OF MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA

	Epithelioid ($n = 42$)	Mixed type ($n = 9$)	Sarcomatoid ($n = 5$)
Serum SMRP, median	2.47*	0.892	1.05
QR25–QR75	1.21–3.84	0.5–4.72	0.42–1.97
Min–max	0.6–28.84	0–13.7	0–2.4
	($n = 31$)	($n = 6$)	($n = 4$)
Pleural SMRP, median	72.7†	10.48	5.96
QR25–QR75	29.3–108.8	6–32.9	1.12–8.02
Min–max	0–320	1–94.7	0–8.2

Definition of abbreviations: QR25 = 25th centile; QR75 = 75th centile; SMRP = soluble mesothelin–related peptide.

* $p < 0.05$ versus mixed-type group.

† $p < 0.05$ versus mixed type or sarcomatoid type.

Relación con el tipo de mesotelioma

Scherpereel, Grigoriu, Conti, et al.: Mesothelin, as Diagnostic Marker for MesotheliomaAm.J Resp Crit Care Medicine 2006;173:1155-1160

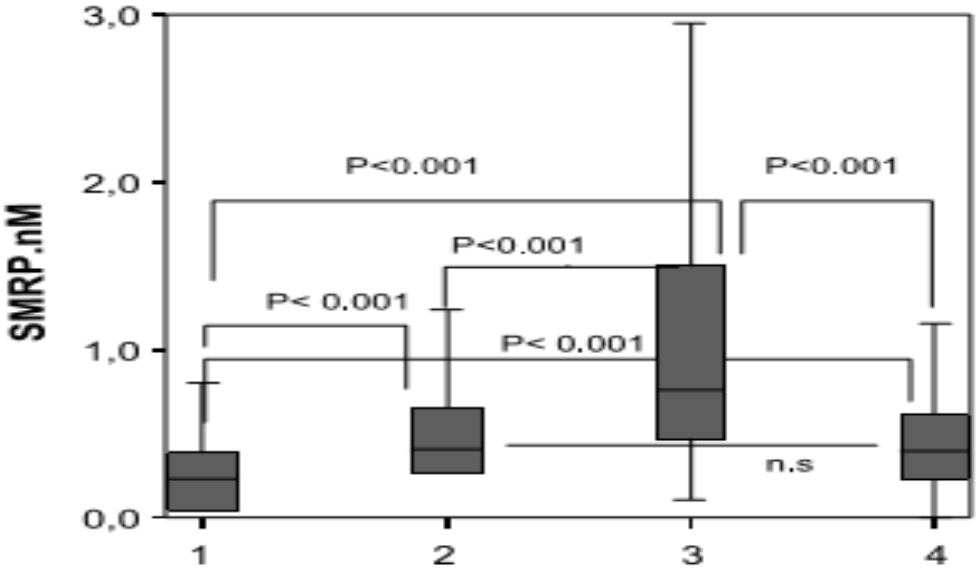
CLÍNIC Corporació Sanitària

Serum Levels of Soluble Mesothelin-Related Peptides Malignant and Nonmalignant Asbestos-Related Pleur Disease: Relation with Past Asbestos Exposure

José A. Rodríguez Portal,[1] Eulogio Rodríguez Becerra,[1] David Rodríguez Rodríguez,[1] Inmaculada Alfageme Michavila,[2] Aida Quero Martínez,[3] Carmen Diego Roza,[6] Antonio León Jiménez,[4] Isabel Isidro Montes,[3] and Pilar Cebollero Rivas[5]

(Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(2):646–50)

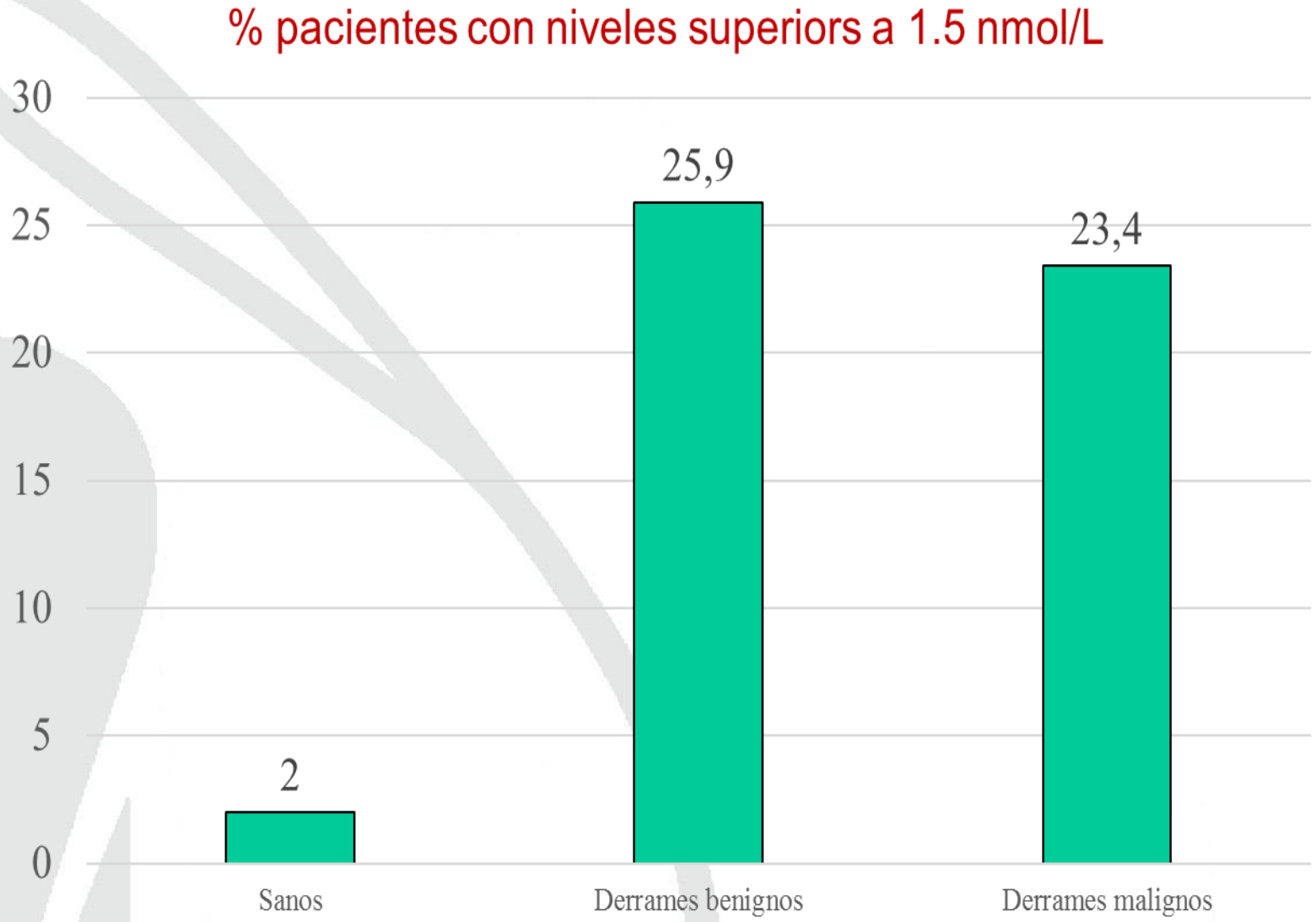
Patients: Four groups of patients were investigated: group 1 composed of 48 healthy subjects, group 2 composed of 177 patients with previous asbestos exposure and no pleural disease, group 3 composed of 36 patients with MPM, and group 4 composed of 101 patients with previous asbestos exposure and benign pleural disease. Serum SMRP levels were determined by ELISA.



1. Healthy controls
2. Subjects exposed to asbestos without benign pleural pathology
3. Subjects with MPM
4. Subjects exposed to asbestos with benign pleural pathology

Exposición aumenta expresión, siendo mayor en presencia de mesotelioma

CLÍNIC
Corporació Sanitària



50 (26 mesotheliomas)

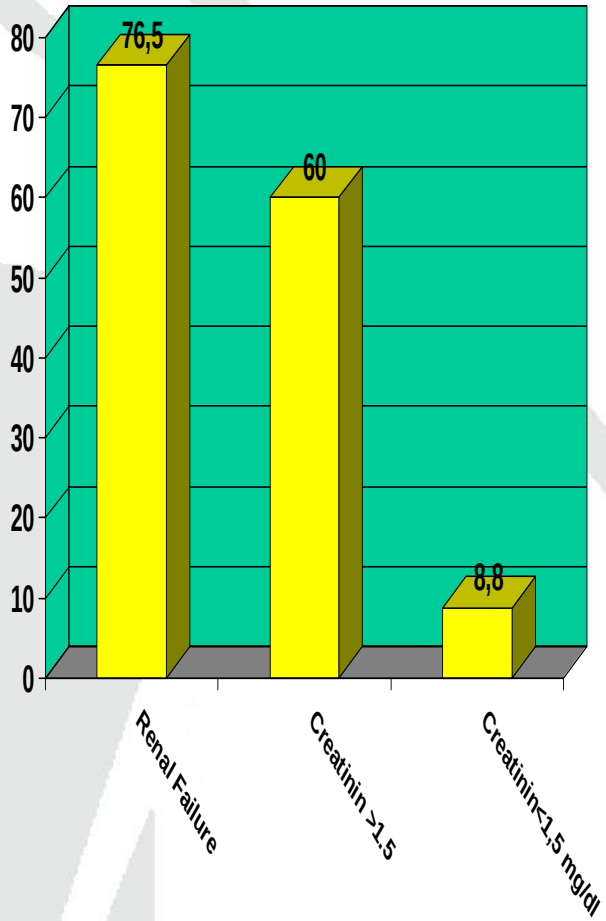
224 (109 derrames)

295 cancer

CLÍNIC
Corporació Sanitària

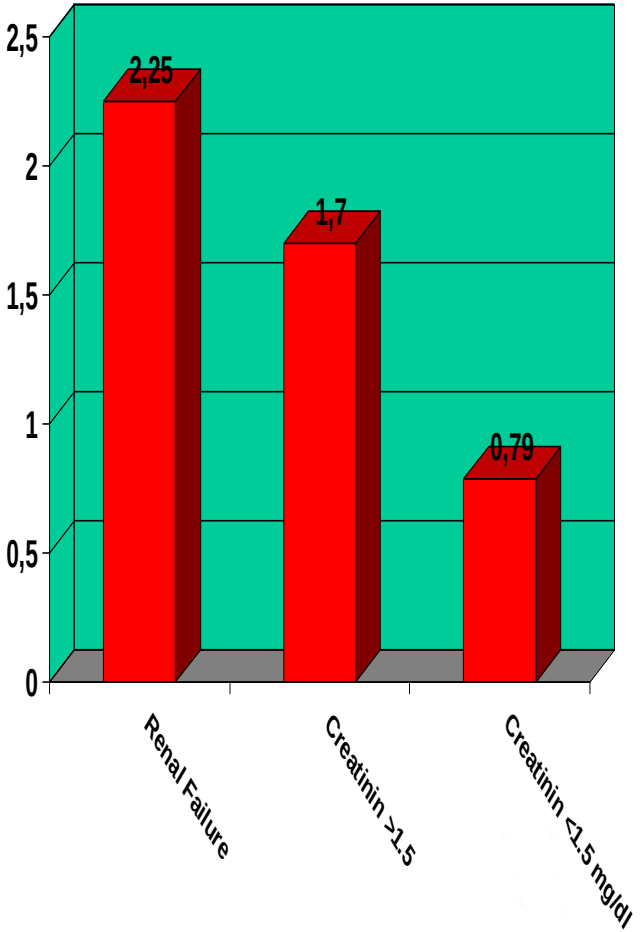
Results-3. Mesomark- Renal function

% higher than 1.5 nmol/L



P=0.0001

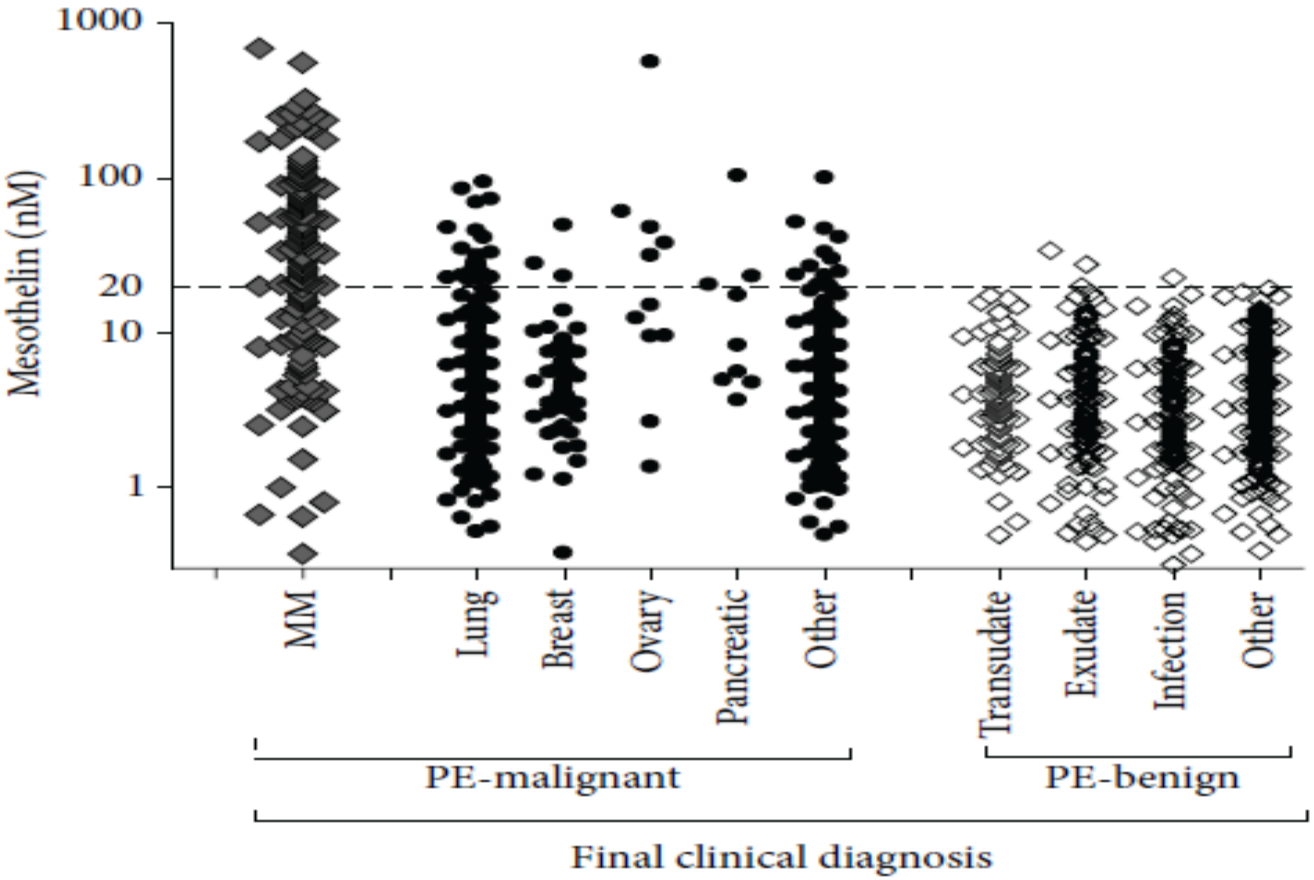
Median serum concentrations



P=0.0001

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Baja especificidad



& Prevention

Serum Mesothelin for Early Detection of Asbestos-Induced Cancer Malignant Mesothelioma

Jenette Creaney[1,2], Nola J. Olsen[3,4], Fraser Brims[3], Ian M. Dick[1,2], Arthur W. Musk[1,3,4], Nicholas H. de Klerk[1,4,5], Steven J. Skates[6], and Bruce W.S. Robinson[1,2,3]

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 19(9); 2238–46. ©2010 AACR.

CLÍNIC
Corporació Sanitària

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Mesomark

2.5 ng/ml

→ **BENIGNA**

→ **MALIGNA**

Otros MT : CEA, AFP, CA 19.9, SCC

- → **Mesotelioma**
  CYFRA +++
  CA 15.3 (60%)
  NSE (10%)

+ → **Metastasis**

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Relación Mesomark/ Discapacidad

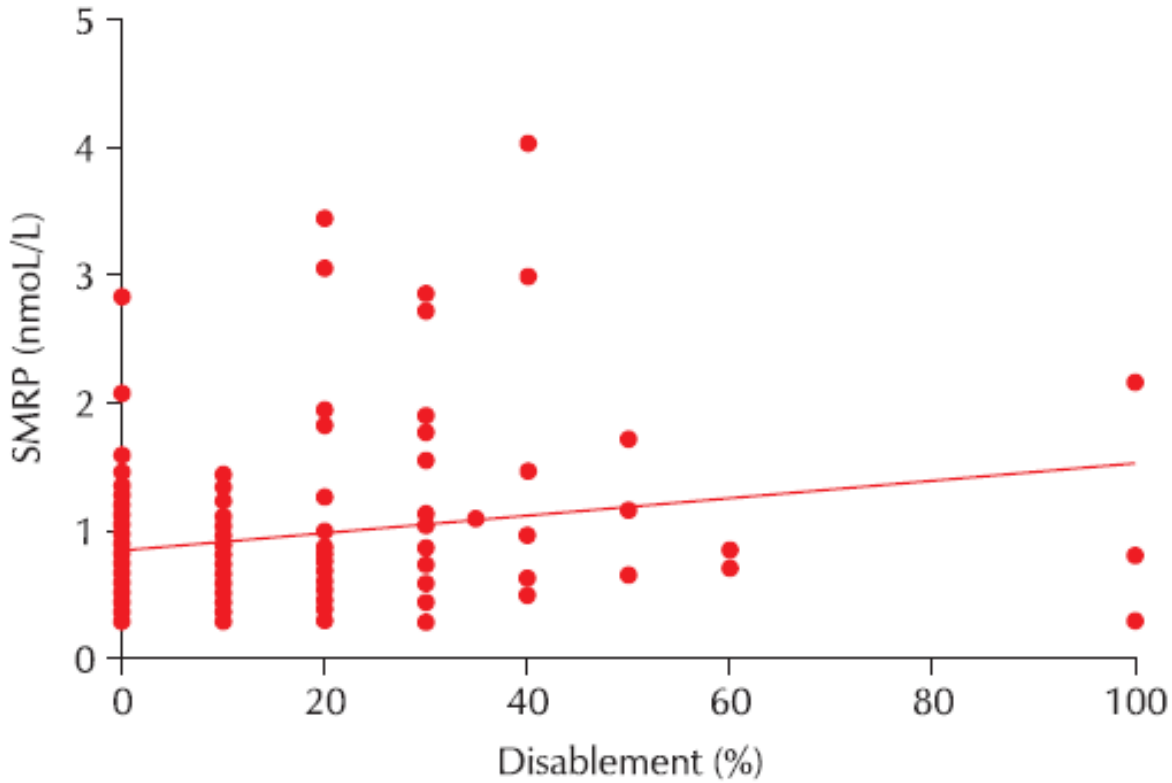


Fig. 1. Association between SMRP concentration and disablement due to asbestos-related diseases as assessed by the Medical Authority (n = 150, Pearson r = 0.209, p = 0.01). SMRP: soluble mesothelin-

Association of Biomarker Levels with Severity of Asbestos-Related Diseases

Eun-Kee PARK[1], Deborah H YATES[2], Jenette CREANEY[3], Paul S THOMAS[4], Bruce W ROBINSON[3] and Anthony R JOHNSON[5]

Saf Health Work 2012;3:17-21 | http://dx.doi.org/10.5491/SHAW.2012.3.1.17

CLÍNIC
Corporació Sanitària

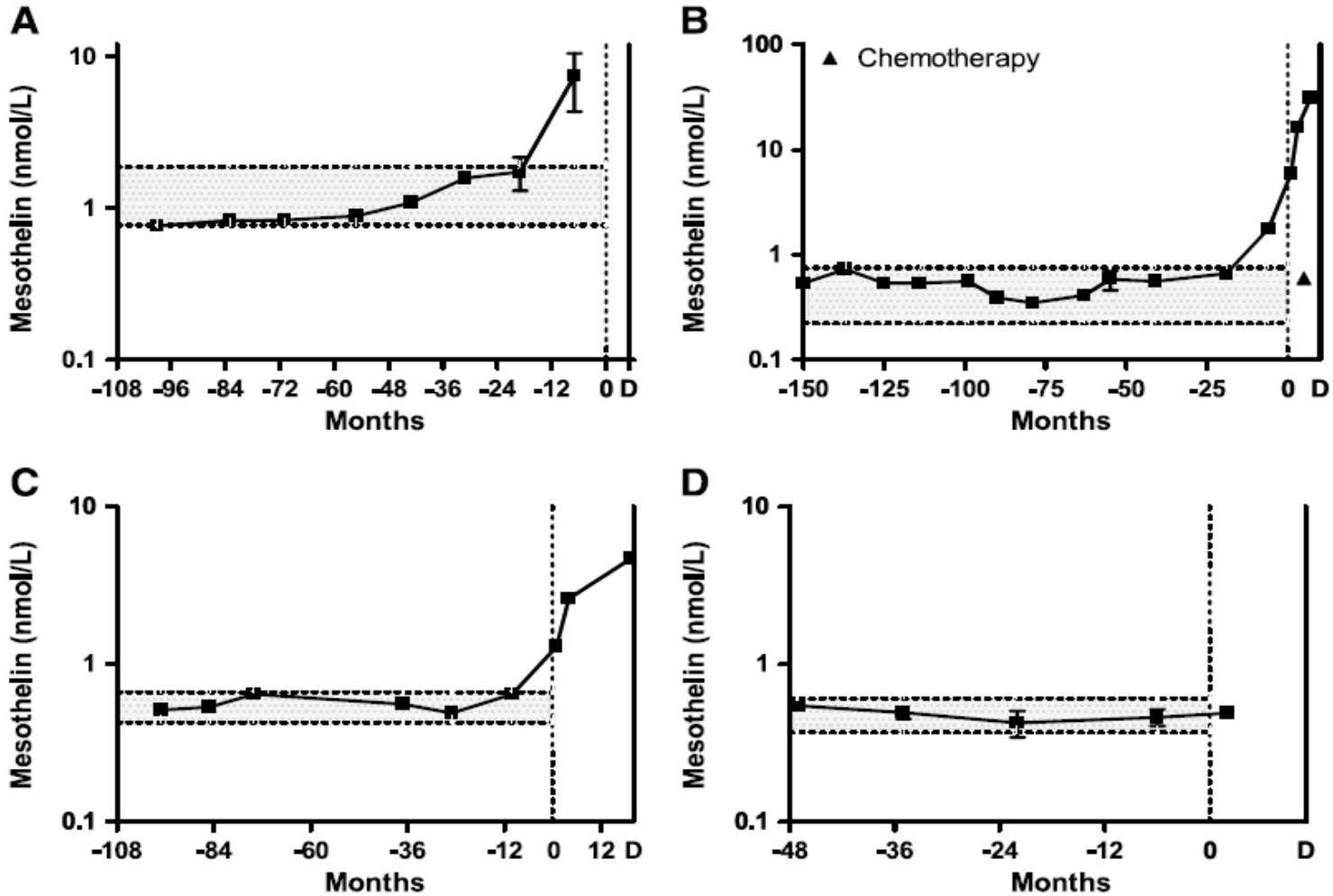


Figure 5. Longitudinal changes in mesothelin concentration. A, individual with a mesothelin concentration of >2.5 nmol/L in the penultimate prediagnosis serum sample. A longitudinal increase in mesothelin concentrations was also apparent over time, with the final sample having a concentration above the shaded 95% CI. B, an individual with a mesothelin concentration of 1.79 nmol/L (i.e., below the 2.5 nmol/L threshold) in the penultimate prediagnosis serum sample. The concentration of mesothelin in the final prediagnosis sample was above the shaded 95% CI. C, an individual with increasing mesothelin levels postdiagnosis. D, an individual whose mesothelin levels did not increase above the baseline in any of the available samples. Vertical dashed line, date of MM diagnosis; vertical solid line, date of death; horizontal shaded bar, 95% CI.

& Prevention

Serum Mesothelin for Early Detection of Asbestos-Induced Cancer Malignant Mesothelioma

Jenette Creaney[1,2], Nola J. Olsen[3,4], Fraser Brims[3], Ian M. Dick[1,2], Arthur W. Musk[1,3,4], Nicholas H. de Klerk[1,4,5], Steven J. Skates[6], and Bruce W.S. Robinson[1,2,3]

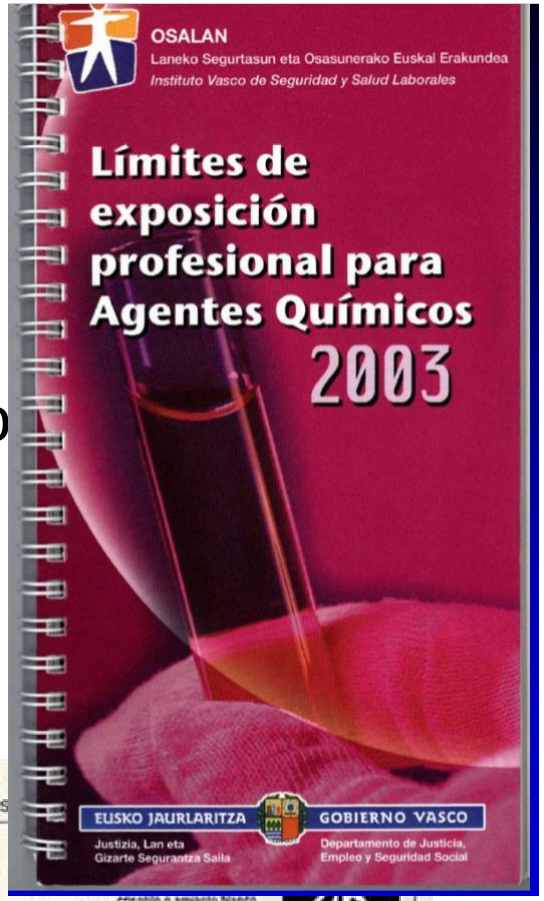
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 19(9); 2238-46. ©2010 AACR.

CLÍNIC

CONCLUSIONS

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Exposición.
•Evolución. •
Limite o umbral de seguridad (no definido
Tiempo de latencia.



Según el neumólogo Jaume Ferrer se espera un repunte de las asbestos

"La latencia de la exposición al amianto es de unos 30 años"

La inhalación continua de amianto o asbesto puede provocar patologías hoy incurables, tras una latencia de 30 años. Por eso, el riesgo de enfermar del personal que trabaja en el desescombro de las Torres Gemelas de Nueva York y de los vecinos de la *zona cero* es bajo, ya que la exposición fue corta, según el neumólogo Jaume Ferrer, quien afirma que las demoliciones que se realizan a diario en las ciudades son más peligrosas.

PATRICIA MORÉN. **Barcelona**

El riesgo de enfermar por inhalación de amianto del personal encargado de las tareas de desescombro de las Torres Gemelas y los edificios siniestrados, tras el ataque terrorista del 11 de septiembre en Nueva York, es pequeño.

Al derreirse las torres, que contenían amianto en unos 70 pisos, se produjo

nadas de Patología Respiratoria Ocupacional, organizadas por el Servicio de Neumología de dicho hospital.

En su opinión, tienen más riesgo de contraer una patología por inhalación de amianto los obreros que

trabajan en las demoliciones y reparaciones que se realizan a diario en ciudades como Barcelona, si no se toman las medidas de seguridad pertinentes.

Ferrer ha señalado que, antes de proceder a demoler un edificio o hacer una

reparación, es imprescindible averiguar si hay o no amianto para elaborar un plan de desamiantaje y prever sistemas de protección.

Este material se empleó mucho entre 1960 y 1980, tanto en la construcción como en la elaboración de más de 3.000 utensilios, como planchas, tostadoras o estufas catalíticas, según Assumpció Freixa, técnica

ANTIBIOTICOS Y TABACO

crisotilo o amianto blanco
→Anfiboles:
crocidolita o amianto azul
amosita o amianto marrón
antofilita
tremolita
actinolita

B. Fibras alternativas:
→Lana de roca
→Lana de vidrio
→Fibra de aramida
→Fibra de carbón
→Fibra de acero
→Fibra de polialcohol
→Fibra de celulosa
→Fibra de polinitrilo

C. Patologías que producen:
→Asbestosis
→Cáncer de pulmón
→Mesotelioma maligno o cáncer pleural
→Enfermedades pleurales no malignas:
placas pleurales parietales, fibrosis pleural difusa y derrame pleural maligno
→Otros cánceres

Fuente: Jaume Ferrer y Assumpció Freixa. LCP

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Guía básica de la

CLASIFICACIÓN DE CARCINÓGENOS DE LA IARC

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) clasifica las sustancias para mostrar si son sospechosas de causar cáncer o no. Las coloca en una de estas cinco categorías dependiendo de lo fuerte que sea la evidencia de su carcinogenicidad.

GRUPO	¿QUÉ SIGNIFICA?	¿QUÉ INCLUYE?
GRUPO 1	CARCINÓGENO PARA LOS HUMANOS Evidencia suficiente en humanos. Relación causal establecida.	Fumar, exposición a la radiación solar, bebidas alcohólicas y carnes procesadas.
GRUPO 2A	PROBABLEMENTE CARCINÓGENO PARA LOS HUMANOS Evidencia limitada en humanos. Evidencia suficiente en animales.	Emisiones por fritura en alta temperatura, esteroides, exposición ocupacional en peluquería, carne roja.
GRUPO 2B	POSIBLEMENTE CARCINÓGENO PARA LOS HUMANOS Evidencia limitada en humanos. Evidencia insuficiente en animales.	Café, gasolina y emisiones de motor de gasolina, gases de soldadura, verduras encurtidas.
GRUPO 3	CARCINOGENICIDAD NO CLASIFICABLE Evidencia insuficiente en humanos. Evidencia insuficiente en animales.	Té, campos magnéticos estáticos, iluminación fluorescente, polietileno.
GRUPO 4	PROBABLEMENTE NO CARCINÓGENO PARA LOS HUMANOS La evidencia no sugiere carcinogenicidad en humanos/animales.	1 UN SOLO PRODUCTO QUÍMICO HA SIDO INCLUIDO EN ESTE GRUPO Caprolactama, usado en la fabricación de fibras sintéticas.

EL ÍNDICE DE LA IARC SOLO NOS DICE CUÁN FUERTE ES LA EVIDENCIA DE QUE ALGO CAUSE CÁNCER. LAS SUSTANCIAS DE UNA MISMA CATEGORÍA DIFIEREN MUCHO EN CUÁNTO AUMENTAN ESTE RIESGO.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | @COMPOUNDCHEM
Compartido bajo licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas.
Traducido al castellano por OK Infografía para Naukas.com

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Table 2. Serum SMRP levels in the study participants

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
SMRP (nmol/L/L)	0.23*	0.41	0.79 †	0.40
Interquartile range 25-75	0.35-0.38	0.30-0.65	0.46-1.74	0.31-0.63
Min-max	0.3-1.1	0.3-2.4	0.3-12.1	0.3-2.4

NOTE: Group 1: Healthy subjects. Group 2: Patients with previous asbestos exposure and no pleural disease. Group 3: Patients with MPM. Group 4: Patients with previous asbestos exposure and benign pleural disease.

*$P < 0.001$, group 1 compared with groups 2 to 4.

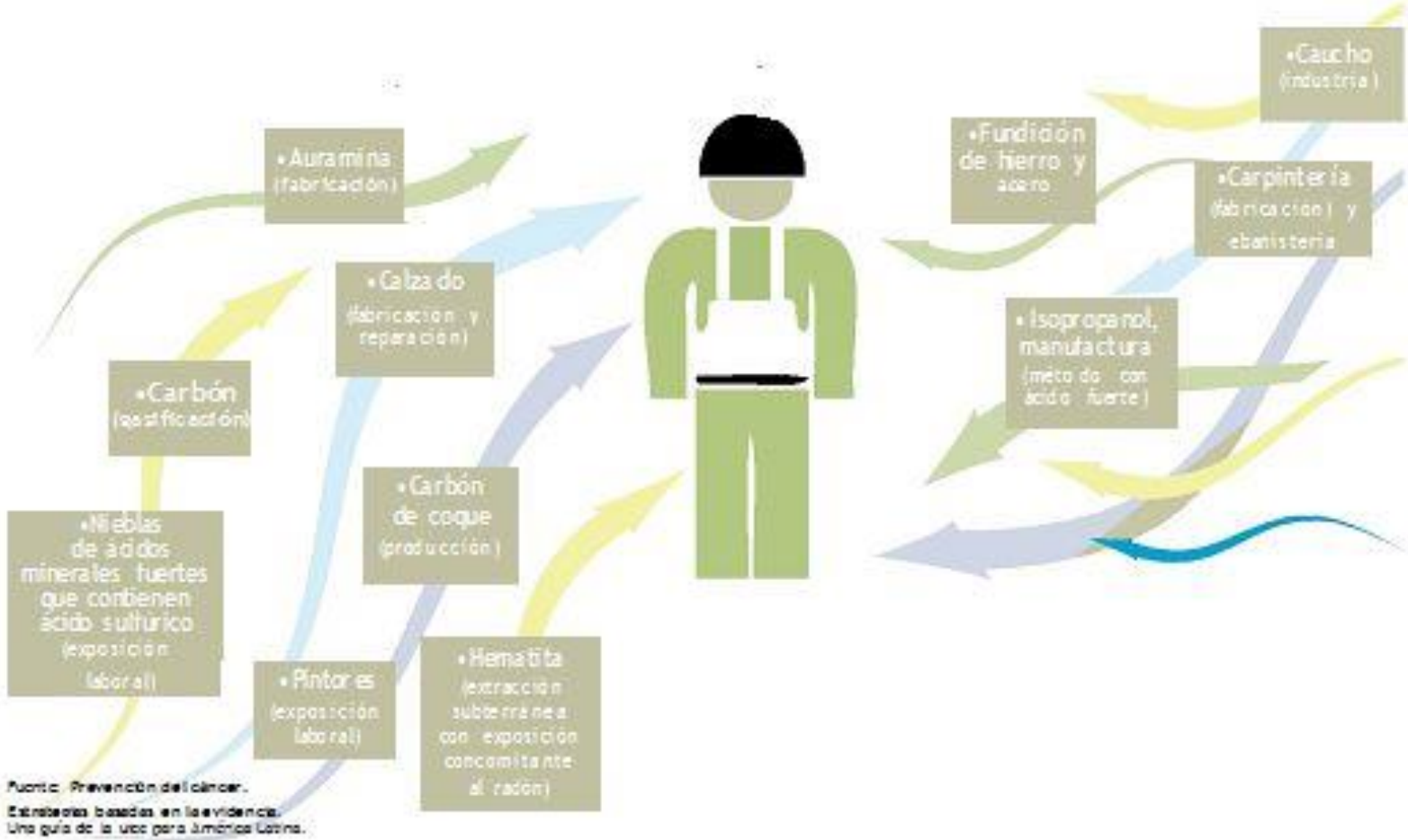
† $P < 0.001$, group 3 compared with groups 1, 2, and 4.

Viendo los resultados lo que puede medir es la presencia de derrame, pero molesta el grupo 2

(Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(2):646–50

CLÍNIC
Corporació Sanitària

CIRCUNSTANCIAS DE EXPOSICION LABORAL PARA LAS CUALES HAY EVIDENCIA SUFICIENTE DE CARCINOGENICIDAD EN EL HOMBRE



Fuente: Prevención del cáncer.
Estrategias basadas en la evidencia.
Una guía de la UICC para América Latina.

Marcadores tumorales

NO SON ESPECÍFICOS DE ORIGEN TUMORAL

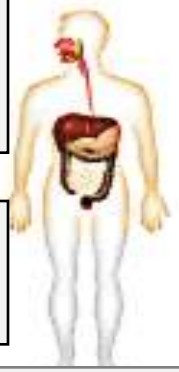
Oro-faringe
CEA, SCC,
CYFRA 21.1

Pulmón

CEA, SCC,
CYFRA, CA 15.3
CA 19.9,
NSE, ProGRP

Hígado

AFP
PIVKA



Estómago

CEA, TAG 72, CA 19.9,AFP, CA 125

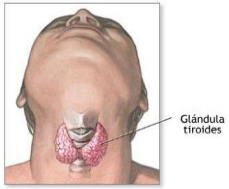
Pancreas

CEA, CA 19.9

Colon-recto

CEA

Melanona
S-100, MIA



Tiroides

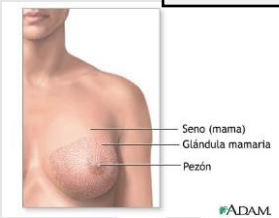
CT, CEA, ProGRP
tiroglobulina

Neuroendocrinos

CgA, NSE. ProGRP, 5 HIA,
gastrina. pepsinogeno

Cérvix

CEA SCC, CYFRA



Mama

CEA, CA 15.3,
C-erbB-2,

Endometrio/Endocervix

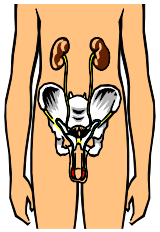
CEA, CA 19.9, CA 125
CA 5.3, HE4

Ovario
CA 125, HE4,
CA 19.9,
AFP, β–HCG

MUJER

Próstata

PSA



Testiculo

AFP, B-HGC
LDH

Vejiga

NMP-22, BTA, Citoqueratinas
(CYFRA, TPA, TPS)
CEA, CA 19.9

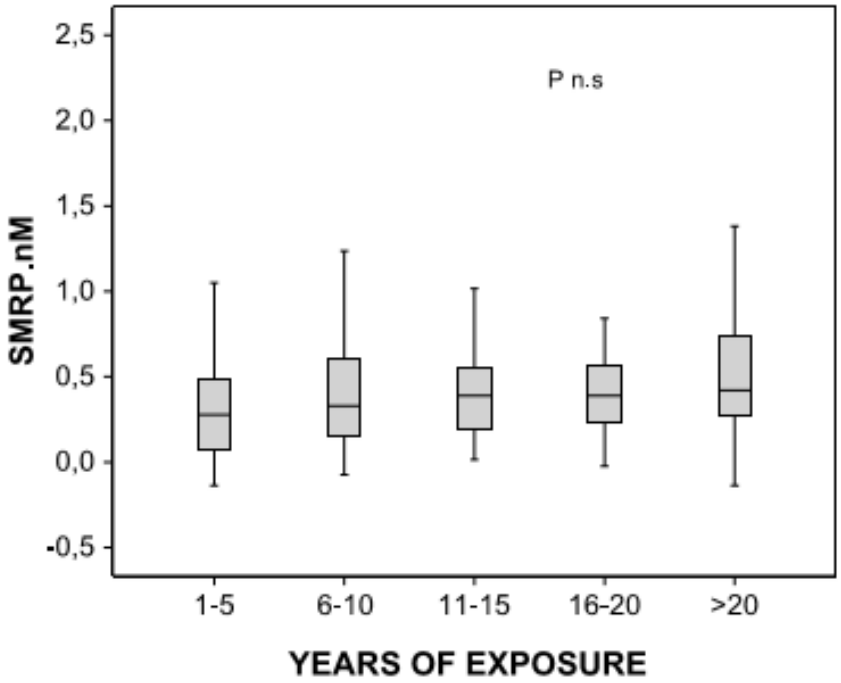


Figure 3. SMRP levels by years of exposure. *Dark line,* median; *boxes,* interquartile range. Group 3 with groups 1, 2, and 4 ($P < 0.001$). Group 1 with groups 2 and 4 ($P < 0.001$). *Dark line inside the boxes,* median value; *boxes,* interquartile range (25-75%); *bars,* 25% of values out of interquartile range. There are no differences in SMRP by years of exposition. Spearman correlation = 0.194; $P = 0.50$.

No differencias en años de exposicion

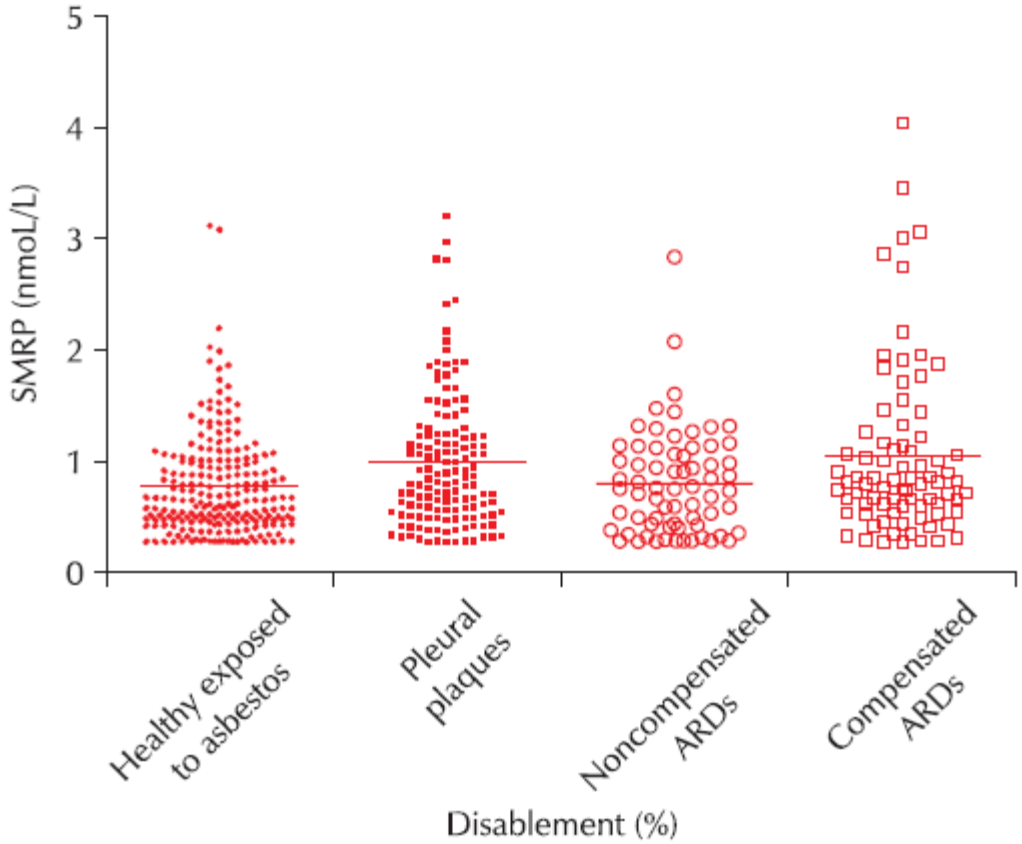
(Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(2):646–50

CLÍNIC
Corporació Sanitària

Final diagnosis	*n*	Female, *n* (%)	Age, mean (range)	Mesothelin[1,2] nM	Mesothelin positive[3] *n* (%)
MM	183	26 (14%)	71 (45–97)	28 ± 4.3	122 (67%)
Non-MM malignancy all	436	226 (52%)	70 (24–97)	4.7 ± 3.9***	50 (11%)
Lung cancer	182	78 (43%)	72 (36–97)	5.2 ± 3.6	26 (14%)
Breast cancer	62	61 (98%)	66 (37–96)	4.1 ± 3.3	3 (5%)
Ovarian cancer	11	11 (100%)	64 (42–77)	19 ± 5.1	5 (45%)
Pancreatic cancer	10	2 (20%)	68 (56–77)	6.3 ± 8.4	3 (30%)
Other malignancies	171	74 (44%)	68 (24–94)	3.9 ± 4	13 (8%)
Nonmalignant all	712	260 (37%)	69 (18–99)	3.2 ± 3***	3 (0.4%)
Transudate	141	58 (41%)	74 (34–99)	3.4 ± 2.7	0 (0%)
Exudate	129	44 (34%)	67 (19–94)	3.4 ± 3.5	2 (2%)
Infection	165	58 (35%)	65 (29–96)	2.3 ± 3.8	1 (0.6%)
Benign—not specified	277	106 (38%)	70 (18–96)	3.5 ± 3.1	0 (0%)

[1] expontiated mean of log transformed data plus/minus standard error of log transformed data ∗ 100, in the most recent sample received per patient.
[2] significant difference between indicated cohorts and the mesothelioma cohort as a whole ($n = 183$) as determined by Student's t-test (*** is $P < 0.0001$).
[3] Number of individuals in whom soluble mesothelin was >20 nM in the most recent sample received per patient.

CLÍNIC
Corporació Sanitària



CLÍNIC
Corporació Sanitària