

ARTICLES

MARCADORES TUMORALES: DEFINICION, CLASIFICACION Y UTILIDAD CLINICA

Antonio M. Ballesta Gimeno

Servicio de Bioquímica Clínica
(Unidad de Estudio del Cáncer).

Hospital Clínico y Provincial. Facultad de Medicina.
Universidad de Barcelona.

El concepto de marcador tumoral como elemento que permita distinguir una situación neoplásica de un estado de normalidad o de otro tipo de enfermedad es una realidad muy anterior a la generalización del término.

Desde principios del presente siglo son muchos los esfuerzos dirigidos a dilucidar las diferencias entre células normales y neoplásicas. En la práctica, el conseguirlo posibilitaría la prevención primaria y secundaria del cáncer y facilitaría su control evolutivo.

Las alteraciones morfológicas pueden considerarse, en un sentido amplio, como el primer marcador tumoral útil para el estudio de las neoplasias. En base a ellas, los patólogos reconocen los tumores según las características citológicas y estructurales de los tejidos neoplásicos, que permiten distinguirlos de sus homólogos sanos (1).

Paralelamente al desarrollo de la morfología, otras disciplinas biomédicas han tratado de encontrar la expresión periférica de estos cambios morfológicos, lo que ha permitido constatar la existencia de alteraciones metabólicas importantes en la célula tumoral. La presencia de sustancias estructurales o metabólicas producidas por los tumores puede ser detectada en la propia célula o en los líquidos biológicos. Todos estos conocimientos son los que han constituido la base de lo que en la actualidad se denomina genéricamente como marcador tumoral.

La delimitación del concepto de marcador tumoral no está exenta de dificultades. Un breve repaso a la literatura sobre el tema permite comprobar la existencia de múlti-

ples definiciones. Unas, más estrictas, entienden por marcador tumoral a toda sustancia producida exclusivamente por las células neoplásicas y liberada a la circulación en cantidad suficiente para su detección por las técnicas convencionales (2). Otras, prefieren aceptar como marcador tumoral a toda sustancia presente en cualquier lugar del organismo, cuya detección refleje de forma cualitativa o cuantitativa la presencia de un tumor maligno (3).

Un marcador tumoral ideal sería aquella sustancia producida sola y exclusivamente por las células neoplásicas y no por las células sanas, cuya detección fuera posible en las fases iniciales de la enfermedad, aplicando para ello procedimientos poco complejos, nada traumáticos y de bajo coste.

Por lo tanto, de acuerdo a la anterior definición, la detección de alguna de estas sustancias, indicaría indefectiblemente la existencia de un tumor maligno, sin posibilidad de duda respecto a otras situaciones patológicas o a la normalidad. En segundo lugar, su detección en épocas tempranas del desarrollo neoplásico, permitiría un diagnóstico precoz, mejorando sensiblemente las posibilidades terapéuticas. Por último, la sencillez de su determinación, el bajo coste económico y el tratarse de procedimientos no invasivos, lo haría aplicable a programas de "screening" de la población general.

Desgraciadamente, pocas de las sustancias que en la actualidad se utilizan como marcadores tumorales, presentan características que permitan clasificarlas como marcador tumoral ideal, pero empleadas correctamente, pueden ser de inestimable

ayuda para el manejo clínico de los pacientes neoplásicos.

De una manera realista, se puede definir un marcador tumoral como una sustancia, generalmente de naturaleza proteica, que no se detecta, o a lo sumo está presente a muy bajas concentraciones en la sangre, líquidos biológicos o tejidos de los individuos sanos, alcanza concentraciones moderadas en diversa patología no neoplásica, y se encuentra a concentraciones muy elevadas en pacientes afectados de tumores malignos (4,5).

Muchas son también las clasificaciones propuestas. Así Bagshawe (6) los divide en dos grupos: secretados y no secretados a líquidos biológicos. En el primero de ellos, en el que se encuentran los marcadores de mayor utilidad clínica, los subdivide en tres apartados (por derrepresión, por hiperproducción y por respuesta biológica del huésped), de acuerdo a sus mecanismos de producción.

Tormey (3) separa cuatro grupos: I. Antígenos oncofetales; II. Hormonas ectópicas; III. Enzimas; IV. Productos derivados del metabolismo del tumor o del huésped.

La clasificación de Sugarbaker (7) modifica la de Tormey incluyendo las hormonas en el primer grupo, limitando el número de apartados a tres.

Mucho más amplia es la propuesta por Waldmann y Herberman (8), que clasifica los marcadores tumorales en ocho grupos. Una modificación de la misma distinguiendo seis grupos se presenta en la tabla I.

Esta clasificación, se realiza atendiendo a la procedencia de las distintas sustancias. En el grupo I, con el nombre de antígenos oncofetales, se relacionan una serie de sustancias, cuya presencia, a altas concentraciones, es normal en la sangre o tejidos durante el desarrollo embrionario, pero que después del nacimiento por quedar reprimida su síntesis, sólo se detectan concentraciones extremadamente bajas, volviendo a elevarse ante la presencia de un tumor.

El segundo grupo está integrado por una serie de sustancias normalmente segregadas por la placenta y que fuera del período gestacional, no deben detectarse en el suero, pero aparecen cuando el paciente presenta determinado tipo de tumor.

El tercer grupo está integrado por proteínas tisulares, cuya concentración en suero es ínfima, en condiciones normales, y se eleva cuando algún tumor asienta sobre los tejidos de origen.

Algunos tumores son capaces de producir secreciones hormonales inadecuadas, como el cáncer medular de tiroides o los carcinomas pulmonares de células pequeñas. También en el suero de algunos pacientes es fácil comprobar la presencia de antígenos virales (Grupos IV y V).

Bajo el epígrafe de Cambios Inducidos, se relacionan los cambios que la presencia del tumor, produce en determinadas sustancias que normalmente están presentes en el huésped. Son parámetros que pueden ser detectados, en condiciones normales, dentro de unos determinados límites, alterándose notablemente en los pacientes neoplásicos.

En el momento actual, la detección de marcadores tumorales, constituye un claro exponente de los avances experimentados por la bioquímica y la inmunología aplicadas al estudio del cáncer. Avance que se produce como respuesta a la necesidad que la oncología tiene de disponer de elementos útiles para: detectar y localizar el tumor, determinar el pronóstico de la enfermedad, realizar el seguimiento clínico del paciente después del tratamiento, determinar la idoneidad del mismo y detectar precozmente la aparición de recidivas locales o a distancia de la enfermedad.

La obtención de anticuerpos monoclonales, mediante técnicas de hibridación celular, la descripción de los oncógenes y de las proteínas por ellos codificadas, así como la puesta a punto de técnicas como el radioinmunoanálisis, el enzimoimmunoanálisis y el fluoroinmunoanálisis, capaces de medir concentraciones del orden del picogramo, junto con los avances en inmunohistoquímica e inmunoescintigrafía, permiten la detección de sustancias que pueden servir como marcadores tumorales y cuyo estudio puede ser de gran utilidad para conocer distintos aspectos de la biología tumoral.

Dentro de este grupo de sustancias pueden ser consideradas desde enzimas, como la lactatodeshidrogenasa (LDH), fosfohexosa isomerasa (PHI) o fosfofructoquinasa

TABLA I
MARCADORES TUMORALES

TIPO	MARCADOR	TUMOR ASOCIADO
I ANTIGENOS ONCOFETALES	Alfafetoproteína (AFP)	Hepatoma, tumores germinales
	Antígeno Carcino-embriionario (CEA)	Aparato digestivo, otros
	Sulfetoproteína	Estómago
	Antígeno Polipeptídico tisular (TPA)	Varias localizaciones
	Gammafetoproteína	Varias localizaciones
	CA 12.5	Ovario, pulmón
	CA 19.9	Aparato digestivo
	CA 50	Aparato digestivo
	SCC-TA 4	T. Epiteliales
II ANTIGENOS PLACENTARIOS	Gonadotrofina coriónica (B HCG)	Coriocarcinoma, T. germinales
	Lactógeno placentario	Coriocarcinoma T. germinales
	Isoenzima Regan SP 1	Varias localizaciones
	Prot. Placentarias	Coriocarcinoma
	PK-placentaria	Varias localizaciones
III ANTIGENOS TISULARES	F. Ácida Prostática	Próstata
	A. Prostático Específico (PSA)	Próstata
	Prot. Quistes Mamaros	Mama
	A. Asociados a Leucemias	Leucemias
IV SECRECIONES HORMONALES ECTOPICAS	Calcitonina	Tiroides
	ProACTH	Pulmón
	PTH	Pulmón
	Vasopresina	Pulmón
	Bombesina	Pulmón APUD.
	Beta-Lipotropina	Pulmón
V ANTIGENOS DE VIRUS ONCOGENICOS	Herpes	Cervix
	Epstein-Barr	Varias localizaciones
	Maso-Pfizer	Mama
	HTLV-I	Leucemias
	HTLV-III	Sarcoma Caposi
VI CAMBIOS INDUCIDOS	Ferritina	Varias localizaciones
	K-Caseína	Mama
	Alfa-1 glicoproteína ácida	Varias localizaciones
	Inmunoglobulinas	Mielomas, linfomas Waldenström
	Lactoferrina	Pulmón, páncreas
	A. sin reacción cruzada específica (NCA)	Varias localizaciones
	Beta-2-Microglobulina	Varias localizaciones
	Lactodeshidrogenasa (LDH)	Varias localizaciones
	Iso CK-BB	SNC, próstata
	Fosfohesosaisomerasa (PHI)	Varias localizaciones
	Enolasa neuronal específica (NSE)	Pulmón, SNC, APUD

(PFK), cuyo aumento de actividad, en tejido neoplásico, fue observado ya a principios del presente siglo, hasta diversos antígenos definidos por anticuerpos monoclonales, como CA 12.5, CA 19.9 o CA 15.3, descritos en los últimos cinco años. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas, así como la utilidad clínica de la información suministrada por su determinación, varían notablemente en función del origen de la neoplasia, de la fase evolutiva de la enfermedad y del propio marcador tumoral en sí.

El estudio de la concentración de los marcadores tumorales en el suero u otros líquidos biológicos de pacientes con tumores malignos, constituye uno de los principales campos de aplicación de estas pruebas. Las variaciones en los niveles del marcador, se pueden considerar como un reflejo de los cambios experimentados, a nivel tisular, por la célula neoplásica. No obstante, la presencia a nivel periférico de un marcador tumoral, no sólo depende de determinadas características del tumor: número de células productoras, lugar de síntesis intracelular del mismo, sino también de una serie de circunstancias, como mecanismos de paso a circulación, catabolismo, vías de excreción, etc.. La valoración de todos éstos factores permitirá obtener toda la información que los marcadores tumorales pueden suministrar, así como delimitar su verdadera aplicación clínica.

En general, los principales problemas que se plantean al utilizar los marcadores tumorales derivan, en primer lugar de su falta de especificidad de órgano. Muy pocos son los marcadores tumorales específicos de un determinado tipo de tumor. En segundo lugar su falta de especificidad, sobre todo en las etapas precoces del desarrollo neoplásico, lo que desaconseja su empleo como técnicas de "screening" de la población general.

En estas fases, la utilidad de los marcadores tumorales, se centra fundamentalmente en servir de ayuda, para el establecimiento del pronóstico, en algunos casos, para la correcta clasificación histológica de la neoplasia y para el seguimiento del paciente, tras el tratamiento primario.

En los estadios iniciales del desarrollo neoplásico, es de vital importancia estable-

cer un correcto pronóstico. Se pueden así seleccionar aquellos enfermos que presentan un alto riesgo de recidiva. En determinados tumores, éstos pacientes pueden ser sometidos a tratamientos complementarios a la cirugía, encaminados a destruir los pequeños nidos de células neoplásicas, que procedentes del tumor primitivo y no identificables en el acto quirúrgico, darían lugar posteriormente a la aparición de metástasis. Holyoke y cols. (9) han demostrado la utilidad pronóstica de la determinación preoperatoria de los niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (CEA), en pacientes con cáncer de colon y recto. Molina y cols. (10), demuestran un menor intervalo libre de enfermedad, en las pacientes con cáncer de mama que presentaron niveles preoperatorios elevados de fosfohexosa isomerasa (PHI) y CEA. Igualmente Santabárbara (11), encuentra una menor supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón y niveles preoperatorios elevados de PHI, que en aquellos en los que los niveles séricos de esta enzima fueron normales.

La relación existente entre presencia de un determinado marcador tumoral y el tipo histológico de la neoplasia, puede ser de utilidad. La detección de gonadotropina coriónica (β -HCG) en el suero de un paciente diagnosticado de seminoma testicular, indica la existencia de células no seminomatosas, responsables de la producción de la hormona, lo que implica cambios en el tratamiento a administrar. Otros marcadores no son tan específicos pero predominan en algunas variedades histológicas, como la enolasa neuronoespecífica (NSE) en carcinomas de células pequeñas de pulmón o el CA 12.5 en los carcinomas serosos del ovario.

Por lo que hace referencia al seguimiento de pacientes, tras el tratamiento primario se pueden conseguir reducciones importantes de la masa tumoral e incluso la remisión completa. Sin embargo, desgraciadamente en muchos casos, estas remisiones suelen ser transitorias, por lo que el disponer de parámetros que permitan conocer cuando un tratamiento ha dejado de ser eficaz, evitaría el intervalo de tiempo durante el cual, el tumor sigue creciendo sin dar evidencia clínica de su progresión. (Figuras 1 y 2).

**HOSPITAL CLINICO
SERVICIO BIOQUIMICA
UNIDAD DE ESTUDIO DEL CANCER**

Figura 1

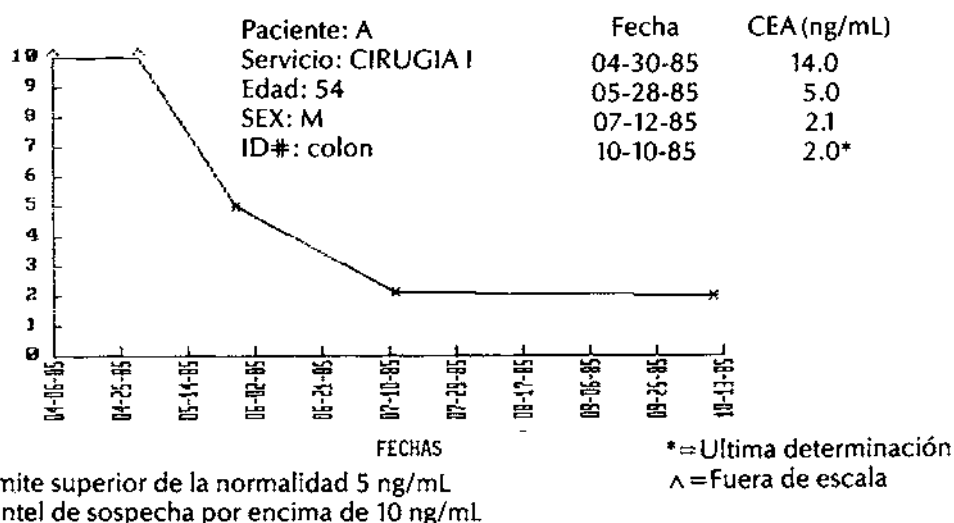


Figura 1.
Evolución de los niveles séricos del CEA en un paciente con cáncer de colon sometido a tratamiento quirúrgico radical.

Figura 2.
Niveles de CEA en un paciente con cáncer de colon en el que el tratamiento quirúrgico no ha conseguido la exéresis completa del tumor.

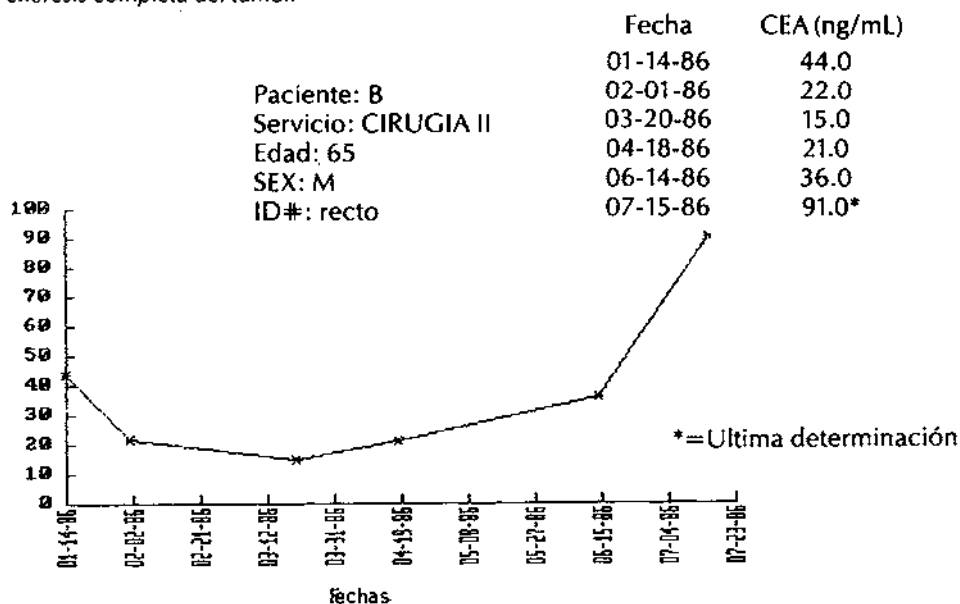


Figura 2

En tumores colo-rectales, se ha podido demostrar que la elevación de los niveles séricos del CEA es el parámetro más sensible como indicador de recidiva, en base a ello diversos grupos utilizan este parámetro para indicar una segunda intervención (second-look), cuya finalidad sería la resección de la misma. En este sentido Martin y cols. (12), han demostrado incrementos en la concentración sérica del CEA, previos a la detección clínica de la recidiva, permitiendo la resección de la misma, en un alto porcentaje de casos. Molina y cols. demuestran elevaciones de este antígeno, una media de 5, 6 meses, previos al diagnóstico clínico de metástasis, en el 45% de las pacientes con cáncer de mama (13).

En las etapas más tardías del desarrollo neoplásico, cuando el tumor se encuentra en fase de diseminación metastásica, no pueden ya aplicarse procedimientos quirúrgicos radicales, con finalidad curativa, teniendo que ser aplicados otros procedimientos como quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia, que si bien, en la mayo-

ría de los casos, no consiguen la remisión completa de la enfermedad, sí pueden conseguir buenas respuestas, por desgracia transitorias, con reducción de la masa tumoral y aumento de la supervivencia.

La principal utilidad de los marcadores tumorales, en esta etapa, consistirá en ser testigos de la eficacia terapéutica, siendo por tanto de gran utilidad para seguir el curso evolutivo del paciente. Cuando el tratamiento sea eficaz, decrecerán los niveles séricos del marcador, mientras que si dicho tratamiento no interfiere el crecimiento tumoral, los niveles del marcador seguirán aumentando en el suero del paciente. Este hecho es de gran importancia, si se tiene en cuenta que al aplicar un tratamiento, de los indicados para esta fase de la enfermedad, se necesitan varios meses para valorar su eficacia por métodos clínicos, mientras que la determinación de marcadores tumorales, permite hacer una valoración precoz de la eficacia terapéutica y modificar ésta en caso de que no sea la idónea. (Figura 3).

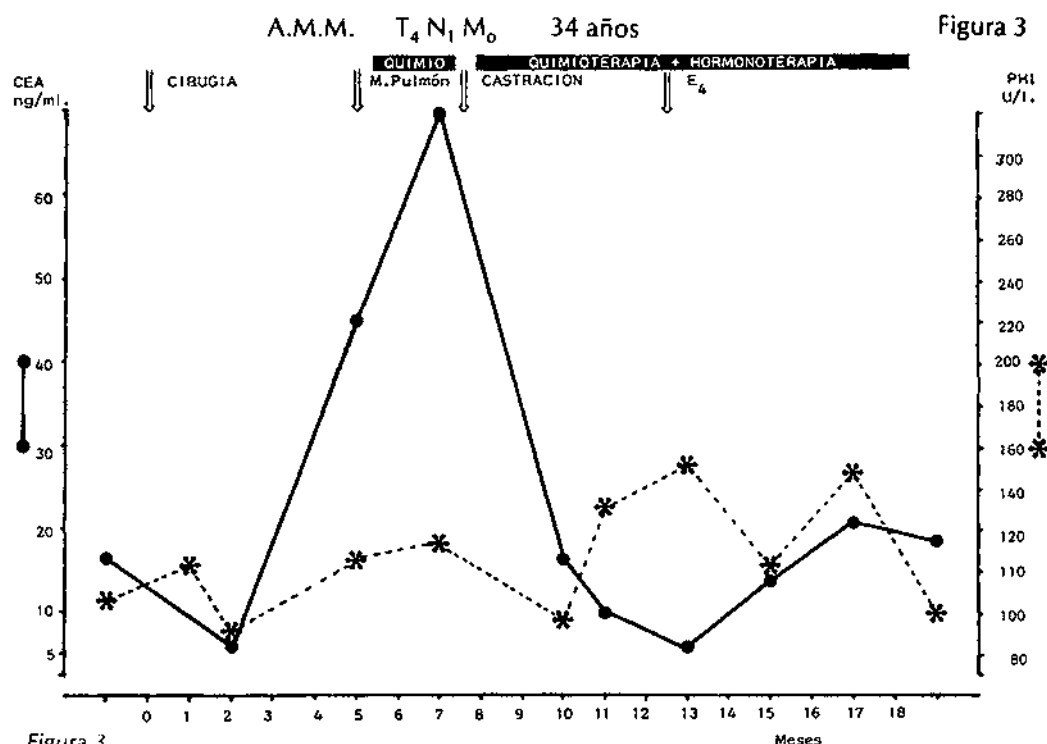


Figura 3. Seguimiento de una paciente afectada de cáncer de mama, los niveles de CEA y PHI, se correlacionan con la evolución clínica de la paciente y con la efectividad del tratamiento aplicado.

La detección tisular de los marcadores tumorales, es otra de las aplicaciones, que últimamente está cobrando gran incremento. Las técnicas inmunohistoquímicas han experimentado un gran desarrollo, en primer lugar, a partir de la descripción del método de peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) (14) y la posterior incorporación de la Avidina-Biotina, con lo que se consigue una gran sensibilidad, y en segundo lugar tras la aplicación de anticuerpos monoclonales, de alta especificidad. Mediante el empleo de estas técnicas es posible no sólo detectar la presencia de marcadores a nivel tisular, sino también ayudar a la clasificación anatomopatológica del tumor e incluso poder demostrar la existencia de heterogeneidad dentro de la población celular del mismo. Además permiten conocer el tipo de marcador tumoral producido por las células neoplásicas, con lo que se podrá escoger el más idóneo para el posterior control sérico del paciente.

Otra vertiente del estudio de los marcadores tumorales, que está experimentando

un gran avance y en la que se centran grandes esperanzas para el futuro, es la inmunodetección (15). Mediante esta técnica el anticuerpo específico contra un antígeno tumoral, marcado con un isótopo radiactivo, e inyectado al enfermo, permite la localización gammagráfica del tumor o sus metástasis.

Para concluir esta revisión sobre la utilidad clínica de los marcadores tumorales, se podría decir, a modo de resumen, que la determinación de estos parámetros tiene utilidad nula para el "screening" de población y escasa para el estudio de pacientes de alto riesgo, y que su principal uso y en donde son de gran utilidad es en el seguimiento de pacientes neoplásicos, para vigilar su evolución clínica, controlar la eficacia del tratamiento y detectar precozmente la aparición de recidivas o metástasis. Siempre y en todo caso, por los múltiples factores que influyen en la aparición de estos marcadores, la interpretación de los resultados de estas pruebas debe ser valorada por el equipo multidisciplinario que se ocupa de la atención del enfermo neoplásico.

BIBLIOGRAFIA

1. Campo Guerri, E.: Estudio inmunohistoquímico de marcadores tumorales y receptores de lectinas en la mucosa colónica normal y patológica. Barcelona, F.M. de la Universidad de Barcelona. 1985, Tesis Doctoral.
2. Van Nagel, J.R., Donalson, E.S., Hanson, M.B., et al.: Biochemical markers in the plasma and tumors of patients with gynaecologic malignancies. *Cancer*: 48:495-503, 1981.
3. Tormey, D.C., Davis, T.E., Waalkes, T.P.: Tumor Markers. En Carter S.K., Glatstein, E., Livingston, R.B. (eds): *Principles of Cancer Treatment*, pp 170-177. New York, Mc Graw-Hill, 1982.
4. Lehmann, F.G.: *Carcinoembryonic Proteins*, Vol I y II. Elsevier/North Holland. Amsterdam, 1979.
5. Heberman, R.B.: *Compendium of assays for immunodiagnosis of human cancer*. Elsevier. New York, 1979.
6. Bagshawe, K.D., Searle, F.: tumor Markers. *Assays Med Biochem*: 3:25-73, 1977.
7. Sugarbaker, P.H., Reed, N., Sugarbaker, E.V.: Tumor Markers. En De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A.: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, pp 248-254. Philadelphia, JB Lippincott, 1982.
8. Waldman, T.A., Herberman, R.B.: Tumor markers in diagnosis and in monitoring therapy. En Holland, H.F., Frei III E. (eds): *Cancer Medicine*, pp 1068-1089. Philadelphia, Lea & Febiger, 1982.
9. Holyoke, E.D., Chu, R.M., Douglas, H.O., et al.: The role of markers in the management of gastrointestinal cancer. En Carter S.K., Glatstein, E., Livingston, R.B. (eds): *Principles of Cancer Treatment*, pp 456-462. New York, Mc Graw-Hill, 1982.

10. Molina, R., Ballesta, A.M., Prats, M. et al. Usefulness of the determination of phosphohexose isomerase (PHI) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the early detection of metastases of breast cancer. En Peeters, H.: *Protides of the biological fluids*, vol 31, pp 571-575. Oxford, Pergamon Press, 1984.
11. Santabàrbara, P., Molina, R., Ballesta, A.M., et al.: Preliminary results of phosphohexose isomerase (PHI) and carcinoembryonic antigen (CEA) in primary lung cancer. En Peeters, H.: *Protides in the biological fluids*, vol 31, pp 953-957. Oxford, Pergamon Press, 1984.
12. Minton, J.P., Martin, E.W.: The use of serial CEA determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a second-look operations. *Cancer*, 42:1422-1427, 1978.
13. Molina, R., Ballesta, A.M., Casals, E., et al.: Clinical usefulness of the simultaneous determination of tumor markers and steroid receptors in breast cancer. En Peeters, H.: *Protides of the biological fluids*, vol 32, pp 847-851, 1985.
14. Sternberg, L.A.: *Immunocytochemistry*. 2nd. edition. New York, Wiley and sons, 1979.
15. Goldember, D.M., Kim, E.E., Deland, F.H., et al.: Radioimmuno-detection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res.*, 40: 2984-2992, 1980.