

Interés de los marcadores tumorales en Oncología

Ignacio Secades Ariz*, Pedro La Banda Tejedor*, José Pérez Piqueras*, José Cordero Peinado*, José Martínez-Aedo Saenz de Ormijana*, Manuel Santa Ursula Puerta**

RESUMEN

Se hace un recuerdo de las características del marcador tumoral ideal y de sus aplicaciones clínicas, haciendo especial referencia y puesta al día de aquéllos con los que tenemos mayor experiencia: AFP, CEA, TPA, PRL, calcitonina y TGB, así como la perspectiva del futuro de los mismos, por medio de la obtención de anticuerpos monoclonales.

SUMMARY

The present work deals with the properties of the ideal tumor markers and their clinical uses, with especial regard to the ones the authors are more acquainted with in daily clinical work: AFP, CEA, PRL, calcitonine and TGB. Future trends in the use of these markers through monoclonal antibodies are also the object of this up-to-date study.

La presencia de un tumor en el organismo está definida por la existencia de un crecimiento celular anómalo, pero en su evolución dicho tumor experimenta una serie de variaciones discontinuas de forma que en cada momento es diferente el grado de crecimiento o actividad proliferativa, desdiferenciación celular, extensión, etcétera.

Desde hace más de veinte años se utilizan y se investigan la presencia de sustancias en los sujetos portadores de tumores producidas por el propio tumor o en estrecha relación con el proceso tumoral y que tienen gran interés para el diagnóstico o pronóstico del mismo. Dichas sustancias reciben el nombre de marcadores tumorales.

Así, pues, podemos definir al marcador tumoral como una sustancia cuya presencia en plasma o fluidos orgánicos

a determinados niveles puede ayudar al diagnóstico precoz del tumor, así como a seguir la evolución del mismo en cuanto a su volumen, extensión, valor pronóstico y eficacia del tratamiento. Aunque se han utilizado gran número de sustancias como marcadores tumorales, la práctica diaria va haciendo abandonar algunas de ellas, recalcando el valor de otras. La continua aparición de nuevos marcadores hace que su eficacia deba valorarse en tres puntos fundamentales:

— Diagnóstico precoz en algunos casos.

— Detección de metástasis.

— Respuesta al tratamiento,

utilizando parámetros estadísticos válidos con objeto de elaborar protocolos para cada tipo de tumor.

CARACTERÍSTICAS IDEALES DE LOS MARCADORES TUMORALES

1) Debe existir una diferencia entre valores normales y patológicos, siendo detectable el marcador en cantidades mínimas en fluidos corporales.

2) Debe existir una relación directa entre niveles de marcador y actividad tumoral en cada momento evolutivo, de forma que una terapéutica haga retroceder los valores del marcador a límites normales.

3) El marcador debe reunir buenos criterios de sensibilidad (relación entre verdaderos positivos/verdaderos positivos más falsos negativos) y de especificidad (relación entre verdaderos negativos/verdaderos negativos más falsos positivos) y, por tanto, de eficacia diagnóstica.

4) El marcador debería permitir establecer un diagnóstico diferencial entre diferentes tipos de tumores, teniendo, pues, especificidad de órgano o tipo tumoral.

5) La determinación debe ser fácil y de bajo costo.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS MARCADORES TUMORALES

1) Ayuda al diagnóstico precoz de tumores, haciendo screening en sujetos de alto riesgo.

2) Diagnóstico del tipo de tumor (órgano afectado o tipo histológico).

3) Como test de pronóstico, favorable en los casos de niveles bajos y desfavorable en caso de elevación de los mismos.

4) Detección del estado evolutivo del tumor con relación al volumen tumoral o presencia de metástasis.

5) Evaluación de la eficacia de la terapéutica y detección de recidivas.

6) Inclusión de los protocolos de estudio y revisión de pacientes tumorales.

PRINCIPALES MARCADORES DETERMINADOS POR R.I.A.

Los marcadores tumorales pueden ser clasificados fundamentalmente desde dos puntos de vista: por su composición o por su «órgano diana». El objeto del presente artículo de divulgación es hacer referencia a aquellos marcadores tumorales más frecuentemente utilizados, varios de los cuales se realizan de rutina en el laboratorio de nuestro Servicio (ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO, ALFA-FETOPROTEINA, TPA, PROLACTINA, TIROGLOBULINA) para poner a disposición de todos los médicos militares nuestra experiencia de varios años en su determinación, indicando de forma resumida cuáles son los conocimientos y utilidad actual de cada uno de ellos sin llevar a cabo estudios

*Capitán Médico, **Coronel Médico del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Militar «Generalísimo Franco».

exhaustivos monográficos que podrían ser objeto de otras publicaciones.

ANTIGENO CARCINO-EMBRIONARIO (CEA)

Descrito por Gold y Friedman en 1965 en relación con el adenocarcinoma de colon; es una glicoproteína de origen embrionario que aparece en el plasma fetal, desapareciendo a los dos meses del parto.

Es un marcador inespecífico cuya elevación debe hacer sospechar la existencia de tumores malignos colorrectales, mamarios, pulmonares o pancreáticos. Se puede detectar en sujetos normales en pequeñas cantidades, así como durante la gestación y en patologías neoplásicas: tabaquismo, EPOC, poliposis colorrectal, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, pancreatitis, cirrosis, obstrucción intestinal o biliar, ictus péptico, insuficiencia renal.

Su utilidad principal es el control periódico postoperatorio de tumores colorrectales, ya que su normalidad casi excluye recidiva, mientras que su elevación la precede. Su determinación seriada tiene las mismas aplicaciones en Ca. de mama, Ca. de cuello uterino y Ca. de pulmón, en los que se utiliza asimismo como indicador de pronóstico, aunque en Ca. de mama se han encontrado elevaciones ocasionales sin correlación con la existencia de metástasis.

ALFAFETOPROTEINA (AFP)

Descubierta por Pedersen en 1944; es una glicoproteína con 3% de hidratos de carbono. Aparece de forma normal en el plasma fetal y se mantiene hasta un mes después del parto.

Es un marcador bastante específico, ya que se encuentra muy elevado en hepatocarcinomas, aunque el número de positivos ha descendido en los últimos años del 90% a cerca del 50%; sin embargo, su elevación por encima de 500 ng/ml. es muy sugestiva de diagnóstico de hepatocarcinoma, el cual aparece en cerca del 30% de las cirrosis.

Es de gran utilidad su determinación en plasma materno o líquido amniótico, ya que su elevación por encima de los valores normales durante la gestación está en relación con la presencia de malformaciones congénitas neurales (acráneos). Se eleva asimismo en tumores derivados del saco vitelino, por lo que se utiliza para el diagnóstico y control terapéutico de tumores germinales de testículo y ovario. En metástasis hepáticas, fundamentalmente gástricas, puede estar elevada, aunque con valores inferiores a los del hepatocarcinoma. En Ca. de estóma-

go, próstata, pulmón, mama y útero puede elevarse a veces y de forma inconstante en algunas afecciones neoplásicas: cirrosis, hepatitis víricas y hemocromatosis.

ANTIGENO POLIPEPTIDICO TISULAR (TPA)

Es un antígeno asociado a la presencia de tumores cuyos primeros trabajos fueron realizados en 1957 por Björklund, obteniendo un suero inmune frente a material procedente de un «pool» de 56 diferentes tipos de tumores de autopsias.

Es un marcador tumoral inespecífico cuyos niveles se elevan en cerca del 75% de tumores, obteniéndose porcentajes mayores en tumores digestivos, respiratorios, de mama y hepáticos, por este orden; asimismo se encuentran valores elevados en tumores de vejiga, melanomas, leucemias, sarcomas, hipernefomas. Dado su inespecificidad, no es muy útil para el diagnóstico tumoral, pero sí para protocolos de seguimiento y eficacia terapéutica.

En algunas afecciones no tumorales, como cirrosis, hepatitis, infecciones del tracto biliar, respiratorio o urinario, gripe y diabetes mellitus, pueden elevarse los niveles, por lo que deberán valorarse cuidadosamente los resultados en estos casos.

TIROGLOBULINA (TGB)

Es una glicoproteína que forma la mayor parte de las yodoproteínas de los tiroides y que se sintetiza por la célula folicular tiroidea. Se encuentra en pequeñas proporciones en el plasma del sujeto normal.

Es un marcador tumoral de alta especificidad para el diagnóstico y seguimiento de los Ca. diferenciados de tiroides (papilar y folicular), ya que se ha demostrado que en pacientes con este tipo de tumores tratados y sin recidivas locales o metástasis los valores se encuentran prácticamente dentro de límites normales, mientras que en pacientes con metástasis demostradas (palpación, radiografías, rastreo con I-131) se encuentran casi siempre valores calramente elevados de TGB, volviendo a los niveles normales tras tratamiento efectivo, y asimismo que su elevación clara en ausencia de metástasis demostradas debe hacer sospechar la existencia de tumor, por lo que deben extremarse la intensidad y frecuencia de procedimientos diagnósticos.

La determinación de TGB se considera en la actualidad de mayor precisión que cualquier otra técnica diagnóstica en Ca. diferenciado de tiroi-

des, incluido el rastreo de cuerpo entero con I-131. La fiabilidad de la determinación de TGB se ve aumentada si el paciente está en situación de hipotiroidismo tras tiroidectomía y sin opoterapia de suplencia durante dos a cuatro semanas, por lo que en casos dudosos de recidiva deberá hacerse la determinación tras supresión de hormonoterapia. La existencia de anticuerpos anti-tiroglobulina puede también interferir la determinación de TGB. Está descrita la existencia de falsos negativos, aunque su frecuencia es muy escasa. Otras afecciones neoplásicas de la glándula tiroidea puede producir elevaciones más discretas de los niveles de TGB, como ocurre en los bocios coloides uni o multinodulares, enfermedad de Basedow y adenoma tiroideo.

Dadas las inmejorables características de sensibilidad, especificidad y precisión de la dosificación de TGB, debe ser incluida siempre en los protocolos de revisión de los Ca. diferenciados de tiroides para despistaje de recidivas o aparición de metástasis.

PROLACTINA (PRL)

Es una hormona peptídica adenohipofisaria cuyo órgano diana es la glándula mamaria, aunque existen receptores en otros tejidos.

Su inclusión en el grupo de marcadores tumorales se debe a dos razones; la primera es su elevación en los adenomas hipofisarios productores de prolactina, acompañados generalmente del síndrome galactorrea-amenorrea y cuya dificultad diagnóstica, dado su pequeño volumen en muchas ocasiones, hace que la dosificación de la misma alcance un gran valor como marcador específico de este tipo de tumor, pudiéndose realizar pruebas dinámicas de estimulación con TRH o frenado con bromocriptina cuando sea necesario. La segunda razón de inclusión es la utilización de la prolactina en el control y evaluación del Ca. de mama, ya que recientemente se han publicado una serie de trabajos en los que parece demostrarse una relación directa entre la elevación de la prolactina y los niveles de masa tumoral, un descenso en los niveles de prolactina tras mastectomía, así como un peor pronóstico en pacientes con niveles elevados de PRL.

CALCITONINA

Hormona peptídica segregada por las células parafoliculares C del tiroides que interviene en el metabolismo del calcio junto con la PTH y la vitamina D.

Se considera marcador específico

del carcinoma medular de tiroides, que puede aparecer solo o asociado a algunos otros tipos de tumores endocrinos o no (MEN, tumores endocrinos múltiples). Además aparecen valores elevados en otros tipos de tumores, utilizándose por algunos como índice en los protocolos de seguimiento de tumores pulmonares de células pequeñas y oatcell. En caso de cifras dudosas pueden efectuarse pruebas de estímulo tras administración de Ca i.v., pentagastrina y glucagón.

BETA-GONADOTROPIA CORIONICA HUMANA (—HCG)

Es una hormona glicoproteica indicativa de actividad trofoblástica en ausencia de embarazo. La intensa elevación de la subunidad beta en la mola hidatiforme y el coriocarcinoma hacen que tenga un gran interés para el diagnóstico de estos procesos, objetivándose un descenso de los niveles tras evacuación uterina, excepto en el coriocarcinoma, en el que pueden persistir elevados. Se utiliza, por tanto, como marcador muy específico como índice diagnóstico y de eficacia terapéutica en estos casos.

En neoplasias no trofoblásticas pueden obtenerse valores menos elevados como en Ca. de pulmón, mama, páncreas y colon, en los cuales puede existir secreción ectópica de esta hormona.

FERRITINA

Es un marcador tumoral bastante poco específico, útil en los protocolos de seguimiento en pacientes con procesos mieloproliferativos y tumorales en general. La ferritina producida por los tumores es diferente de la normal desde el punto de vista bioquímico e inmunológico. Se obtienen valores elevados en el linfoma de Hodgkin y otros procesos mieloproliferativos, objetivándose un descenso de los mismos tras tratamiento quimioterápico. En el Ca. de mama diseminado se obtienen elevaciones próximas al 100%, en el localizado desciende el porcentaje al 37%, obteniéndose algunos casos de elevación en patología mamaria benigna.

FOSFATASA ACIDA PROSTATICA

Es un marcador tumoral bastante específico del Ca. de próstata en cuyos pacientes se encuentran valores elevados de esta enzima, por lo que se utiliza para control y seguimiento de estos pacientes. Le resta especificidad el hecho de encontrarse elevada en otros tipos de tumores.

FUTURO DE LOS MARCADORES TUMORALES

Como se ha comentado, el ideal del marcador tumoral sería el descubrimiento de una sustancia específica para determinado tipo de tumor, por su localización o histología, y que reúna las condiciones anteriores. Una vez hecho un repaso de algunos de los trazadores tumorales actualmente utilizados, podemos sacar las siguientes conclusiones:

— Hasta la fecha no existe un trazador ideal que cumpla los requisitos mencionados al principio.

— El diagnóstico precoz por medio de trazadores tumorales sólo se realiza en algunos casos de screening de población de alto riesgo.

— Dada la falta de especificidad de los marcadores, es conveniente muchas veces la combinación de varios de ellos (CEA + TPA) para obviar o excluir elevaciones circunstanciales por motivos no aclarados.

— Actualmente la mayor utilidad de los marcadores es la realización de determinaciones seriadas con objeto de seguir la evolución tumoral en relación con la efectividad de la terapia o aparición de recidivas locales o metástasis.

— La inclusión de la determinación de marcadores tumorales en los protocolos de seguimiento de tumores no supone un incremento notable de los gastos diagnósticos ni de hospitalización.

La aparición en la técnica de laboratorio de los anticuerpos monoclonales, descubiertos por Kohler y Milstein en 1975, abren nuevas perspectivas en este campo. Los anticuerpos monoclonales son producidos por células híbridas procedentes de la unión de linfocitos (previamente sensibilizados por inoculación de antígenos a animales de experimentación) y células de mieloma. Las células híbridas heredan propiedades de las dos anteriores y así

son capaces de multiplicarse indefinidamente (mieloma), bien «in vitro», en medios de cultivos adecuados, bien «in vivo» por inoculación en la cavidad peritoneal de animales de laboratorio, creando tumores ascitóticos. Son asimismo capaces de producir anticuerpos (linfocitos) frente a cada uno de los determinantes antigénicos con que se inoculó al animal primitivamente. Por cada uno de los determinantes antigénicos habrá una familia celular productora de anticuerpos específicos (clones).

En el caso de la experimentación animal la producción ilimitada de anticuerpos monoclonales está tecnológicamente resuelta, no así en el caso de los anticuerpos monoclonales humanos.

En la actualidad las líneas de investigación que se siguen alrededor de los anticuerpos monoclonales son innumerables, si bien en cuanto a su relación con los marcadores tumorales se centran en dos aspectos fundamentales:

— Búsqueda de determinantes antigénicos específicos de determinadas especies tumorales o, por el contrario, determinantes presentes en un gran número de tumores. En definitiva, se trata de buscar fracciones antigénicas representativas de especies tumorales muy determinadas o, por el contrario, fracciones antigénicas expresivas por su sola presencia de crecimiento tumoral indeterminado.

— El segundo punto de interés es la producción de anticuerpos monoclonales capaces de ser marcados, bien por isótopos radiactivos, buscando el radiofármaco ideal de localización tumoral positiva, bien por citotóxicos, buscando el carrier ideal capaz de concentrar en el foco tumoral la dosis quimioterápica administrada.

Es de esperar que en un futuro próximo estas líneas de investigación sean capaces de proporcionar tanto el marcador tumoral ideal como el radiofármaco y carrier quimioterápicos señalados anteriormente.

BIBLIOGRAFIA

- Goldenberg, D. M.; De Land, F.; Kim, E., et al.: «Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning». *N. Engl. J. Med.*, 298: 1384-1386, 1978.
- Kohler, G., and Milstein, C.: «Continuous culture of fused cells secreting antibodies of predefined specificity». *Nature*, 256: 495, 1975.
- Herrera, C.: «Estado actual de los marcadores tumorales en la evolución y respuesta al tratamiento». Ponencia del IX Congreso Nacional de Medicina Nuclear, 1983.
- Monné: «RIA en diagnóstico oncológico». Ponencia del V Congreso Nacional de Medicina Nuclear, 1979.
- Ruibal, A.: «Marcadores tumorales en el diagnóstico diferencial de los procesos neoplásicos». Ponencia del IX Congreso de Medicina Nuclear, 1983.
- Ruibal, A.: «Los marcadores tumorales». *Med. Clin.*, 80: 752-754, 1983.
- Woodbury, R. G.; Brown, J. P., et al.: «Identification of a cell surface protein P-97 in human melanomas and certain other neoplasms». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77: 2183-2187, 1980.
- Wolf, H.: «Tumor cell markers: A biologic shell game?». *N. Eng. Med.*, 298: 146, 1978.