



Marcadores tumorales

Las alteraciones morfológicas pueden considerarse, en un sentido amplio, como el primer marcador tumoral útil para el estudio de las neoplasias. En base a ello, desde hace muchos años los patólogos reconocen los tumores según las características citológicas y estructurales de los tejidos neoplásicos, que permiten distinguirlos de sus homólogos sanos¹.

Paralelamente al desarrollo de la morfología, otras disciplinas biomédicas han tratado de encontrar la expresión periférica de estos cambios morfológicos, permitiendo constatar la existencia de alteraciones metabólicas importantes en la célula tumoral. Todos aquellos cambios, morfológicos o bioquímicos, que permitan distinguir las neoplasias malignas de otras alteraciones patológicas benignas de los tejidos, pueden ser considerados como marcadores tumorales.

En un sentido más estricto, se puede definir un marcador tumoral como una sustancia, en general de naturaleza proteica, que no se detecta, o a lo sumo se encuentra presente a muy bajas concentraciones, en la sangre o líquidos biológicos de individuos sanos, alcanza a veces niveles moderados en diversa patología no tumoral, y se encuentra en concentraciones muy elevadas en pacientes afectados de tumores malignos^{2,3}. En el momento actual, la determinación de marcadores tumorales constituye un claro exponente de los avances experimentados en los últimos años por la bioquímica y la inmunología aplicadas al estudio del cáncer, como respuesta a la necesidad de poder disponer de elementos útiles para detectar y localizar el tumor, determinar el pronóstico de la enfermedad, ayudar al seguimiento clínico del paciente después del tratamiento, determinar la idoneidad del mismo y detectar precozmente la recurrencia de la enfermedad o la aparición de metástasis.

En los últimos 10 años se ha producido un notable desarrollo en este sentido, gracias a la puesta a punto de técnicas para la obtención de anticuerpos monoclonales, a la importancia demostrada por la membrana celular como órgano diana de muchos de los eventos que conlleva la transformación neoplásica, a la descripción de los oncogenes y de las proteínas por ellos codificadas, así como a los avances en el desarrollo de técnicas que como el radioinmunoanálisis, el enzoinmunoanálisis y el fluoroinmunoanálisis permiten medir concentraciones del orden del picogramo. Por todo ello, hoy es posible detectar numerosas sustancias que pueden ser consideradas como marcadores tumorales, y cuya determinación en suero u otros líquidos biológicos suministra gran información sobre distintos aspectos de la biología del tumor⁴.

Dentro de este grupo pueden ser consideradas, desde enzimas glucolíticas como la fosfohexosaisomerasa (PHI), fosfofructocinasa (PFK) o lactatodeshidrogenasa (LDH), cuyo aumento de actividad en tejidos neoplásicos fue observado ya a principios del presente siglo, hasta diversos antígenos detectados mediante anticuerpos monoclonales, descritos en los últimos 5 años. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas, así como la utilidad clínica de la información suministrada por su determinación, varía notablemente en función del origen de la neoplasia, de la fase evolutiva de la enfermedad y del propio marcador tumoral en cuestión.

Una de las principales líneas de estudio de los marcadores tumorales consiste en la determinación de su concentración

en el suero de los pacientes neoplásicos, considerando dicha concentración como un reflejo de los cambios experimentados a nivel histiográfico por la célula neoplásica. No obstante, la presencia a nivel periférico de un marcador tumoral no sólo depende de determinadas características del tumor, como número de células productoras o lugar de síntesis intracelular del mismo, sino también de otros factores como su capacidad de acceder al torrente circulatorio y de su catabolismo. Sólo la valoración de estos factores permitirá obtener toda la información que los marcadores tumorales pueden suministrar, así como su aplicación clínica.

En general, la mayoría de los marcadores tumorales son poco sensibles en las fases iniciales de la enfermedad; de ahí su escaso valor como parámetro de diagnóstico. Sólo un número reducido de ellos como la alfa-fetoproteína (AFP) en el hepatocarcinoma y tumores del seno endodérmico, la calcitonina en el cáncer medular de tiroides y la subunidad beta de la gonadotropina coriónica (BHCG) en los tumores trofoblásticos, pueden ser empleados para este fin. Este hecho ha sido uno de los principales motivos, de la escasa utilización de los marcadores tumorales en el control de los enfermos con cáncer, muy por debajo de sus posibilidades reales.

En las etapas iniciales del tratamiento de las neoplasias es cada vez más importante establecer un correcto pronóstico, seleccionando así aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de recidiva. En determinados tumores, estos enfermos son sometidos a tratamientos complementarios encaminados a la destrucción de posibles micrometástasis.

A pesar de la escasa sensibilidad de los marcadores tumorales, en estas fases de la enfermedad, diversos estudios han demostrado la eficacia de su determinación en el establecimiento del pronóstico de la misma. Así, es de destacar la utilidad del antígeno carcinoembrionario (CEA) en tumores de mama, colon y pulmón, y de enzimas glucolíticas en estas mismas neoplasias, presentando un menor intervalo libre de enfermedad, aquellos pacientes con niveles elevados del marcador^{5,6}. Otra aplicación de los marcadores tumorales en las primeras etapas del diagnóstico deriva de la relación existente en algunos casos, entre presencia de marcador y tipo histológico de la neoplasia. Es conocido el hecho de que los tumores de células germinales son capaces de sintetizar BHCG. La presencia de esta hormona en el suero de pacientes con seminomas testiculares indica la existencia en el tumor de células no seminomatosas, lo que implica cambios en el tratamiento a administrar⁷. Otros marcadores no son tan específicos, aunque predominan en algunas variedades histológicas como la enolasa neuronoespecífica (NSE) en carcinomas de células pequeñas de pulmón o el CA 12,5 en carcinomas serosos de ovario.

En estadios avanzados de las neoplasias, la sensibilidad y especificidad de estas pruebas es muy superior. La mayoría suelen arrojar resultados positivos entre el 60 y 90 % de los casos, variando en función del marcador y del origen del tumor. La concentración sérica suele ser muy elevada y fácilmente distinguible de otras patologías no neoplásicas. La principal utilidad de la determinación de marcadores tumorales en esta fase radica en ayudar al control evolutivo de los pacientes, ya que las modificaciones de sus niveles séricos

son paralelas a la evolución clínica de los enfermos. La destrucción de parte del tumor por una terapia eficaz conlleva la existencia de un menor número de células productoras del marcador y por tanto una menor síntesis y liberación del mismo al torrente circulatorio. La dosificación de marcadores tumorales en estos enfermos puede ser también de interés para el diagnóstico o la sospecha de invasión tumoral de diversos tejidos⁸. Es conocida la elevación que se produce de determinadas enzimas, como la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) ante la presencia de metástasis hepáticas, la elevación de las fosfatasa alcalinas (FA) en metástasis osteoblásticas o de las fosfatasa ácidas (FAc) en metástasis osteolíticas. Uno de los aspectos en el que el empleo de los marcadores tumorales ha despertado un mayor interés ha sido la demostración de su valor como indicador precoz de la aparición de recidivas en pacientes sin evidencia de enfermedad residual, tras el tratamiento primario. Este hecho fue demostrado en neoplasias colorrectales en las que la determinación del CEA es quizás el parámetro más sensible como indicador de recidiva tumoral, lo que ha motivado que diversos grupos de investigadores empleen dicho parámetro como indicador de recidiva y basándose en él, realicen una segunda intervención (*second-look*), cuya finalidad es la resección de la misma⁹. Otros marcadores tumorales se han mostrado igualmente útiles para este objetivo, como la AFP en los tumores del seno endodérmico, el CA 12,5 en neoplasias ováricas, la BHGC en tumores trofoblásticos, etc.

Una de las causas que motivan una cierta desconfianza a utilizar los marcadores tumorales para el control de los enfermos con cáncer es su falta de especificidad. Este problema es importante en los estadios iniciales del tumor, en los que se detectan concentraciones del marcador, similares a las encontradas en ciertas patologías benignas. Se puede aumentar la especificidad del marcador mediante la determinación seriada del mismo. Niveles séricos similares o descendentes del marcador en sucesivos controles, orientan sobre el origen no tumoral, mientras que su ascenso progresivo indica un origen neoplásico del mismo. Esta metodología de determinaciones secuenciales también debe aplicarse cuando se empleen los marcadores tumorales para el diagnóstico precoz de recidiva, valorando sólo los incrementos sucesivos del marcador y nunca un resultado aislado.

En la actualidad, la detección de marcadores tumorales se puede realizar también a nivel histico. Las técnicas inmunohistoquímicas han experimentado un gran desarrollo a partir de la descripción del método de la peroxidasa antiperoxidasa (PAP) y la posterior incorporación de la avidina-biotina¹⁰. El aumento de sensibilidad que aportan estas técnicas, permite no sólo detectar la presencia de marcadores a nivel histico, sino también su empleo en la clasificación anatomopatológica de algunos tumores e incluso poder demostrar la existencia de heterogeneidad dentro de la población tumoral. Asimismo, gracias a la aplicación de estas técnicas se puede conocer el tipo de marcador tumoral producido predominantemente por las células neoplásicas y escoger así el más idóneo para el posterior control sérico del paciente.

Otra vertiente del estudio de los marcadores tumorales, que está experimentando un gran desarrollo y en la que se centran grandes esperanzas para el futuro, sobre todo tras el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, es la inmunodetección. Mediante esta técnica, el anticuerpo específico dirigido contra un antígeno tumoral, marcado con un isótopo radiactivo e inyectado al paciente, permite la localización gam-

magráfica del tumor o de sus metástasis¹¹. De lo anteriormente expuesto se desprende que el estudio de los marcadores tumorales, al igual que otras facetas de la Oncología debe ser abordado por un equipo multidisciplinario. Sólo el trabajo conjunto de los distintos especialistas que colaboran en el tratamiento y control del paciente oncológico permite obtener y emplear la información disponible. Un marcador tumoral determinado de forma aislada, sin conocer la historia natural del tumor y sin valorar los datos clínicos del paciente tiene un valor escaso o nulo.

Bajo esta perspectiva, considerando el estudio de los marcadores tumorales como un campo multidisciplinario, siendo necesaria su valoración dentro de un protocolo en el que participen los distintos especialistas que controlan al paciente neoplásico, se realizó en Barcelona el I Simposio Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales. En dicho simposio se trataron en primer lugar aspectos básicos de la carcinogénesis, así como aspectos generales de los marcadores tumorales. En posteriores sesiones se estudió el valor de los marcadores tumorales en neoplasias de colon y recto, ovario, tumores germinales y neoplasias de mama. En cada una de estas sesiones participaron oncólogos, bioquímicos, especialistas en medicina interna y en medicina nuclear, anatomopatólogos, cirujanos y/o ginecólogos. La valoración simultánea desde distintos prismas de observación permitió centrar las aplicaciones clínicas de los marcadores tumorales en cada una de estas neoplasias.

A. M. Ballesta y R. Molina
Servicio de Bioquímica Clínica.
(Unidad de Estudio del Cáncer.)
Hospital Clínic i Provincial
Facultad de Medicina. Barcelona.

Bibliografía

1. Campo Guerri E. Estudio inmunohistoquímico de marcadores tumorales y receptores de lectinas en la mucosa colónica normal y patológica. Tesis Doctoral. Barcelona, Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. 1985.
2. Lehmann FG. Carcinoembryonic proteins. Vols. I y II. Amsterdam, Elsevier/North Holland, 1979.
3. Heberman RB. Compendium of assays for immunodiagnosis of human cancer. Nueva York, Elsevier, 1979.
4. Ballesta AM, Molina R. Marcadores tumorales. En: Actualidades en el laboratorio médico 1985. Madrid, Biolecta ed, 1986; 13-23.
5. Santabarbara P, Molina R, Ballesta AM, Estapé J, Balagué A. Preliminary results of phosphohexose isomerase (PHI) and carcinoembryonic antigen (CEA) in primary lung cancer. En: Peeters H ed. Protides of the biological fluids, vol. 31. Oxford, Pergamon Press, 1984; 953-957.
6. Evans JT, Mittelman A, Chu M, Holyoke ED. Pre and postoperative uses of C. A. Cancer 1978; 42:1.419-1.421.
7. Javadpor N. The value of biological markers in diagnosis and treatment of testicular cancer. Semin Oncol 1979; 6:37-47.
8. Molina R, Ballesta AM, Prats M, Zanón G, Balagué A. Usefulness of the determination of phosphohexose isomerase (PHI) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the early detection of metastasis of breast cancer. En: Peeters H, ed. Protides of the biological fluids, vol. 31. Oxford, Pergamon Press, 1984; 571-575.
9. Minton JP, Martin EW. The use of serial CEA determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a second-look operations. Cancer 1978; 42:1.422-1.427.
10. Sternberg LA. Immunocytochemistry. 2a. ed. Nueva York, Wiley and Sons, 1979.
11. Goldemberg DM, Kim EE, Deland FH et al. Radioimmunodetection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. Cancer Res 1980; 40:2.984-2.992.