

Los marcadores biológicos del cáncer

Joan Serrano
Biólogo

TUMORAL MARKERS. SERRANO J.

Key words: Tumoral markers. Tumor-associated antigen. Carcinoembryonic antigen (CEA). Prostate specific antigen (PSA). Screening. Staging and follow up of malignant disease.

English abstract: Many tumours have the particularity of producing abnormally certain substances made up of varied structures, which most tumours release to the blood circulation and that can be detectable and quantified through immunity diagnosis methods.

They can often be detected in quantities superior to a normal level in solid tumours, in circulating tumour cells in peripheral blood, in lymph nodes, in the bone marrow or in other body fluids (-ascites, urine and stool).

The most frequent uses of the tumoral markers are the diagnosis, the staging, the prognosis, the monitor response to treatment, and in a lower proportion they are used as a screening for cancer patients.

Palabras clave: Marcadores tumorales. Antígeno asociado a tumor. Antígeno carcinoembrionario (CEA). Antígeno prostático específico (PSA). Cribaje. Estadaje y seguimiento de tumores.

Resumen: Muchos tumores tienen la peculiaridad de la producción anormal de determinadas sustancias de variadas estructuras, que la mayoría de tumores liberan a la circulación sanguínea y que pueden ser detectables y cuantificables mediante métodos de diagnóstico inmunológico.

Se pueden detectar, a menudo, en cantidades mayores a las normales en tumores sólidos, en células tumorales circulantes en sangre periférica, nódulos linfáticos, médula ósea y otros fluidos corporales.

Los usos más frecuentes de los MT son el diagnóstico, estadaje, pronóstico, monitorización y en menor medida como screening en pacientes afectados de cáncer.

272

Introducción

Muchos tumores tienen la peculiaridad de la producción anormal de determinadas sustancias de variadas estructuras, que la mayoría de tumores liberan a la circulación sanguínea y que pueden ser detectables y cuantificables mediante métodos de diagnóstico inmunológico.

Se pueden detectar, a menudo, en cantidades mayores a las normales en tumores sólidos, en células tumorales circulantes en sangre periférica, nódulos linfáticos, médula ósea y otros fluidos corporales.

Los usos más frecuentes de los MT son el diagnóstico, estadaje, pronóstico, monitorización y en menor medida como screening en pacientes afectados de cáncer.

Los marcadores biológicos del cáncer

Se considera marcadores tumorales (MT) a aquellas sustancias producidas por la célula neoplásica que reflejen su crecimiento y/o actividad y que permitan conocer la presencia, la evolución o la respuesta terapéutica de un proceso tumoral. Estas sustancias deben ser cualitativa o cuanti-

tativamente perceptibles y deben tener por tanto una conexión causal o de probabilidad con las neoplasias malignas. Los MT, sin embargo, también pueden ser producidos por el cuerpo como respuesta a la presencia de ciertas condiciones benignas o asociados a enfermedades no tumorales, donde son catabolizados y/o eliminados en los tejidos en que se sintetizan.

Los requisitos que debería cumplir el marcador tumoral son los siguientes:

- **Especificidad:** únicamente lo debe producir el tejido tumoral, y no en otros tejidos ya sean normales o como conse-

Correspondencia:
Juan Serrano
jgserrano@canal21.com

cuencia de otras enfermedades.

- **Sensibilidad:** debe poner de manifiesto la presencia de tumor, aún en los estadios iniciales, cuando la carga tumoral es baja.
- **Utilidad:** Debe tener interés diagnóstico, pronóstico y terapéutico, y su concentración sanguínea tener relación directa con el estadio tumoral.

Una de las características de la célula tumoral es la anaplasia, sin embargo, pese a las alteraciones funcionales, la semejanza estructural de las células normales y tumorales, hace prácticamente imposible encontrar un marcador ideal, y así, aunque la determinación aislada no es suficiente para el diagnóstico de una neoplasia, la asociación de estas sustancias con otros métodos diagnósticos es de utilidad en el diagnóstico precoz, e incluso en estudios de screening poblacional. En la actualidad, el uso principal de los marcadores biológicos es la evaluación del tratamiento y controlar posibles recidivas.

La sensibilidad de los MT varía en relación con el estadio tumoral. La presencia de altos niveles del marcador en estadios avanzados no cabe lugar a dudas, el problema radica en valores moderados, donde este valor puede concordar con ausencia de enfermedad, condición benigna o tumoral.

La práctica habitual consiste en una valoración cuantitativa, mediante la selección de un valor de corte ("cut-off") o valor umbral, por el cual aquellos valores situados por encima de este corte, indicarán la presencia o una alta probabilidad de patología tumoral. No obstante, la determinación de este "cut-off", presenta un problema, ya que a partir de esta determinación, aparecen los valores "falsos positivos", es decir, determinaciones situadas por encima de este valor de corte, donde, sin embargo, no existe enfermedad tumoral, sino patología benigna e incluso ausencia de

enfermedad. Por el contrario, pueden aparecer "falsos negativos", es decir, determinaciones situadas por debajo del nivel de corte, que a priori, indicarían ausencia de tumor, y, sin embargo, sí podría haberlo en realidad. Por tanto, la determinación del "cut-off" será muy importante. Sin embargo, cuanto más descendamos el valor de corte, mejor será la sensibilidad, pero aumentarán los falsos positivos, mientras que si escogemos un valor umbral alto, ganaremos en especificidad, pero aumentarán los falsos negativos.

Aplicaciones clínicas de los marcadores tumorales

A pesar de la dificultad en encontrar el "marcador ideal", estos cumplen unas importantes aplicaciones de entre las cuales destacamos las siguientes:

- Detección del cáncer en personas asintomáticas, ayudando a la identificación de pacientes con cáncer dentro de la población general o en grupos de riesgo.
- Diagnóstico del cáncer en pacientes con signos sugestivos de padecerlo, diferenciándolo de enfermedades benignas. Lamentablemente la mayoría de marcadores no son muy útiles en este aspecto, debiendo de ir acompañados en todo caso de otras pruebas diagnósticas.
- Clasificación de tumores
- Localización del tumor y sus metástasis. Son útiles en el diagnóstico de tumores muy poco diferenciados, mediante técnicas inmunocitoquímicas y en la detección del tumor primario mediante la tinción inmuno-histoquímica de las metástasis.
- Control de la actividad tumoral. Determinan la eficacia de la terapéutica empleada.

- Monitorización. Es la aplicación más importante actualmente. Los niveles del MT deben medirse durante el tratamiento para supervisar la respuesta al tratamiento. Una elevación del nivel del marcador puede indicar que el cáncer está creciendo, mientras que una disminución del nivel indicaría la reacción favorable a la terapéutica.
- Detectar recurrencias o diseminación de la enfermedad. El análisis seriado del marcador permitirá el diagnóstico de recidivas y metástasis antes de la aparición clínica, observando los cambios en la concentración del marcador.
- Aplicación en el tratamiento. Mediante agentes citotóxicos unidos a anticuerpos contra los marcadores contenidos en las células tumorales.

Utilidad de los marcadores tumorales

- Mayor precocidad que otros métodos. Teniendo en cuenta que la cantidad mínima de células cancerosas necesarias para la detección de un tumor basadas en técnicas de imagen es de mil millones de células (una masa tumoral de un gramo), la determinación analítica de MT presenta una gran ventaja, ya que el número de células necesarias para que el marcador sea perceptible no necesita más que un pequeño número de células tumorales y es en todo caso menor que con otros métodos físicos diagnósticos.
- Importante complemento al diagnóstico. Permiten establecer el pronóstico evolutivo de la enfermedad así como el estadiaje.
 - Por tratarse de una determinación sérica, no causan ningún traumatismo al paciente.

Clases de marcadores tumorales

Son diversos los criterios que permiten la clasificación de los marcadores tumorales, de ellos, dos son los más usuales:

- Según el origen celular donde son producidos o expresados:
 - Núcleo. En el proceso tumoral, el núcleo puede presentar modificación de las proteínas asociadas al DNA, modificación del t-RNA, así como un patrón enzimático diferenciado. Un ejemplo lo constituyen los oncogenes.
 - Citoplasma: enzimas, antígenos oncofetales (cuya síntesis solo es fisiológica e importante durante el periodo de la embriogénesis), hormonas, inmunoglobulinas, etc.
 - Membrana citoplasmática. Pueden aparecer nuevos antígenos y desaparecer otros, produciéndose modificaciones de las glucoproteínas de membrana o la pérdida de las mismas, con la consiguiente alteración de la permeabilidad celular. A este grupo pertenecen los antígenos asociados a tumores (Ca 125, Ca 19.9, SCC...).
- Atendiendo a su estructura química:
 - Oncogenes: N-myc, HER-2, ras, etc.
 - Enzimas: Enolasa específica neuronal, PAP.
 - Antígenos oncofetales: CEA, AFP.
 - Hormonas: Gonadotropina coriónica, calcitonina, catecolaminas, hormonas tiroideas (T3, T4, TSH, T4-libre), hormona paratiroides, etc.
 - Proteínas: como las mucinas: Ca 125, Ca 15.3, Ca 549, etc), las proteínas específicas (PSA), y las proteínas asociadas al tumor (B2 microglobulina).

Marcador Tumoral	Valores Normales	Patología Tumoral	Sensibilidad	Otras Patologías Tumorales	Patologías Benignas	Utilidad Clínica
Ca 19.9	< 37 U/ml	Carcinoma pancreático	20% en tumores < 3cm. 85% casos avanzados. células grandes pulmonares.	Carcinoma gástrico C. ovario (mucinosos e indiferenciados). C. indiferenciados de	Hepatopatías (principalmente asociadas a coléctasis). Insuficiencia renal. Pancreatitis.	Monitorizar la evolución durante el post-operatorio. Control de la respuesta a la terapia. Diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas.
TAG-72	< 6 U/ml	Adenocarcinoma gástrico	10-60% según estadio	Carc. colorrectal, pancreático, pulmonar y ovárico.	Afecciones hepáticas y renales crónicas. Quistes ováricos. Enfermedades pulmonares.	Diagnóstico y seguimiento de cánceres gástricos especialmente en estadios avanzados. Localización de depósitos tumorales ocultos.
SCC	< 2,75 ng/ml	Neoplasias epidermoides: Carcinomas de células escamosas (cérnix, pulmón y laringe).	Cérnix: en relación con estadio: 16-36% (I); 90% (IV).	Neoplasia de ano	Insuficiencia renal. Psoriasis y eccemas. Neumopatías (tuberculosis).	Indicador pronóstico. Detección precoz de recidivas. Monitorización terapéutica.
Enolasa Específica Neuronal	< 12,5 ng/ml	Carcinoma de células pequeñas de pulmón.	30-40% estadios intratorácicos. 70-80% estadios extratorácicos.	Tumores neuroendocrinos: neuroblastoma, tumor de Wilms, etc. Algunos sarcomas	Insuficiencia renal. Neumopatías (principalmente infecciosas).	Extensión de la enferm. Pronóstico y respuesta al tratamiento. Diagnóstico diferencial.
b-hCG	< 2 mU/ml	Tumores trofoblásticos gestacionales Tumores testiculares (principalmente en los no seminomatosos).		Carcinomas de ovario, hígado, estómago, páncreas y pulmón	Embarazo y uso de marihuana.	Diagnóstico. Pronóstico Detección precoz de recidivas. Monitorización terapéutica y evaluación resistencia al tratamiento.
PAP	< 4 ng/ml	Cáncer de próstata.	15% estadio A. 80% estadio D.	Testículo, leucemia, linfoma no Hodking.	Adenoma prostático y prostatitis. Enf. de Gaucheu, de Paget. Osteoporosis, cirrosis, embolia pulmonar e hipertiroidismo.	Valor pronóstico y predictivo. Útil en la monitorización
Catepsina-D	< 30 nmol/gr (citósol) como factor pronóstico favorable. >60 nmol/gr como factor pronóstico desfavorable.	Cáncer de mama metastásico potencial.		Adenocarcinoma gástrico		Factor predictivo de recidivas y metástasis.
Antígeno polipeptídico tisular (TPA)	< 80 U/ml	Riñón, vejiga, vías urinarias, que no disponen de marcadores específicos			Infección bacteriana. Hepatopatías (coléctasis, hepatitis) e insuficiencia renal.	Seguimiento post-operatorio en el cáncer de vejiga. Indicador pronóstico.
Cifra 21.1	< 3,3 ng/ml	Cáncer de pulmón (predominio en carcinomas de células pequeñas).		Mayoría de carcinomas epiteliales.	Enfermedad hepática (hepatitis, cirrosis). Insuficiencia renal. Procesos pulmonares de origen infeccioso.	Control de la evolución de carcinomas pulmonares (células no pequeñas). Control de la evolución de tumores vesicales musculoinvasivos.
Oncogen c-erbB-2 (HER-2/neu o HER 2).	< 15 U/ml	Mama, ovario, próstata y adenocarcinoma de pulmón.	Estadios iniciales (10%). Estadios avanzados (40%)		Procesos hepáticos crónicos	Indicador pronóstico. Detección precoz de recidivas y control evolutivo.

Tabla 1. Otros marcadores tumorales de interés

Técnicas analíticas utilizadas en la determinación de marcadores tumorales

La industria biotecnológica utiliza la presencia de estos marcadores para el desarrollo de kits de detección, con el fin de apoyar la labor clínica en el diagnóstico y tratamiento de las distintas neoplasias.

Los MT pueden identificarse de tres maneras principales: mediante métodos citotóxicos o de citometría de flujo (para detectarlos en la misma célula donde se producen); directamente a nivel tisular (mediante métodos histoquímicos); y en fluidos biológicos (donde la determinación en suero es la más fácil de realizar y la más tradicional).

La presencia de estas sustancias puede determinarse mediante métodos inmunológicos.

El pilar fundamental en que se basa el método inmunológico es la alta especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo, de modo que si obtenemos un anticuerpo monoclonal contra un determinado antígeno, reaccionarán, formando un complejo antígeno-anticuerpo, que puede ser identificado.

Las técnicas que actualmente se utilizan en los Laboratorios de Análisis Clínicos en la determinación de estas sustancias, son los siguientes:

- **Radioinmunoensayo (RIA):** El anticuerpo conocido es marcado con un elemento radioisotópico (generalmente I125), donde se identificará la reacción Ag-Ac mediante una gammacámara. El procedimiento requiere una infraestructura especial, en departamentos de Medicina Nuclear controlados por el Consejo de Seguridad Nuclear.
- **Enzimoimmunoanálisis (ELISA):** El anticuerpo

conocido se conjuga con un enzima y de producirse la reacción Ag-Ac, la adición del sustrato producirá una modificación cromática cuantificable mediante espectrofotometría.

- **Quimioluminiscencia (CLIA):** El anticuerpo se marca con compuestos quimioluminiscentes, donde el complejo formado emitirá una luz detectable mediante luminómetros.

En términos estadísticos, la valoración de un marcador tumoral tiene una importancia fundamental para la determinación de tres parámetros:

- **Sensibilidad:** Es la capacidad de una prueba para detectar la sustancia en todas las muestras que efectivamente la contengan, es decir, reconocer la presencia del analito en pacientes que lo posean.
- **Especificidad:** Es la capacidad de una prueba en no dar positividad en muestras que no contengan el analito en cuestión, es decir, la discriminación entre pacientes que tienen un valor determinado de otros que no lo tienen.

La sensibilidad tiene la capacidad de reconocer la presencia de enfermedad en los pacientes afectados de ella, mientras la especificidad tiene la capacidad de discriminar entre sujetos sanos y enfermos.

- **Valor predictivo:** Indica la probabilidad que el paciente padezca o no la enfermedad.

Revisamos, a continuación, algunos de los marcadores tumorales utilizados con más frecuencia en la práctica clínica oncológica:

Antígeno carcinoembrionario (CEA)

La CEA, descrito por Gold y Freedman en 1965 a partir de un extracto de células tumorales colorrectales, es una

glucoproteína de elevado peso molecular, perteneciente al grupo de los antígenos oncofetales, que se encuentra presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares y fundamentalmente en la mucosa cólica.

En un principio, se pensó que la CEA era un marcador específico de los tumores del tubo digestivo, sin embargo, es un marcador con poca especificidad, ya que también se pueden encontrar niveles altos en otras patologías tumorales, y en algunas afecciones benignas (afecciones inflamatorias intestinales, hepatopatías crónicas, pancreatitis alcohólica, afecciones vesiculares, diverticulitis, y procesos bronquiales crónicos). Ya que esta sustancia es catabolizada por el hígado, cualquier alteración hepática, podría alterar la concentración del marcador. El uso del tabaco también puede contribuir a niveles de CEA más elevados de los normales.

La principal aplicación de la CEA es el carcinoma colorrectal, con una sensibilidad relacionada con el estadio de Dukes. La determinación de este marcador es muy importante en la identificación precoz de recidivas (con una sensibilidad del 80%), y en la monitorización terapéutica, donde el control pre y post-operatorio nos proporciona información muy valiosa en el seguimiento y pronóstico de la enfermedad. La CEA puede avisar de una recaída 4 o 5 meses antes de que se pueda detectar por otros medios, facilitando una terapia más precoz. El considerado MT patrón del cáncer colorrectal, no sirve para diagnóstico ni para el cribaje.

La CEA se puede considerar un marcador de amplio espectro, donde se eleva, por encima de sus límites normales, en la mayoría de tumores epiteliales, tumores digestivos (colon, recto, estómago y páncreas), de pulmón, mama, tumores de cabeza y cuello, así como en carcinomas de endometrio y cérvix.

Se consideran normales, las concentraciones séricas infe-

riores a 5 ng/ml. Estos valores pueden elevarse ligeramente en individuos fumadores, estableciéndose en este caso el límite de normalidad de <8-10 ng/ml. Se pueden encontrar valores inferiores a 15 ng/ml en patologías no tumorales, considerándose sugestivas de patología tumoral concentraciones superiores, y son significativas todas las variaciones que superen el 35% de valores precedentes.

Un estudio reciente realizado por el Instituto Valenciano de Oncología (IVO) presentado este mismo año en el X Congreso sobre Laboratorio Clínico celebrado en Murcia, en cuya investigación han participado 175 pacientes, se constató que la sensibilidad de la CEA era solamente del 32% y que representaba la mayoría de las veces a pacientes con estadios muy avanzados. Con el marcador se pudieron diagnosticar las recaídas locales o metástasis en 75 de los casos antes de cualquier método diagnóstico, lo que supone un 75% de sensibilidad que lo hace útil para la detección de las recaídas. Los niveles elevados de CEA después de intervención quirúrgica indican la probabilidad de que el paciente tenga metástasis que no se habían diagnosticado o de que la cirugía ha sido inadecuada porque han quedado restos de tumor.

Por tanto, la CEA es un marcador de gran interés clínico en el seguimiento de muchos tipos de cáncer, que asociado a otros marcadores más específicos de otros tipos de tumores, aumenta la fiabilidad diagnóstica. Tiene gran utilidad para el control y seguimiento de pacientes afectados de carcinoma colorrectal.

Antígeno carbohidrato CA 125 (Ca¹²⁵)

El Ca¹²⁵ es una glicoproteína de elevado peso molecular, descubierta por Bast. y cols. en 1981, al reaccionar fuertemente el determinante antigénico con el anticuerpo molecular OC 125. Este marcador pertenece a la familia de los antígenos asociados a tumores.

El Ca¹²⁵ es un marcador tumoral muy útil en los tumores epiteliales de ovario (excluyendo los carcinomas mucinosos).

Los valores séricos del Ca¹²⁵ pueden ser utilizados como elemento de confirmación del diagnóstico y proporciona información sobre la extensión de la enfermedad en la determinación preoperatoria. Su determinación después de la terapia inicial y durante el seguimiento, nos permite el control mediante la detección precoz de recidivas o metástasis, la valoración de la reacción a la quimioterapia y/o radioterapia e incluso en la decisión de una segunda laparotomía o "look".

Niveles superiores de Ca¹²⁵ también pueden detectarse en afecciones benignas (endometriosis, insuficiencia renal, procesos que afecten al mesotelio), etc., así como en otras patologías tumorales, como en los carcinomas endometriales, y en neoplasias de pulmón, mama, colon, etc.

Los valores séricos normales son inferiores a 37 U/ml, donde valores superiores a 65 U/ml, son sugestivos de neoplasia.

Mucinas en el cáncer de mama

Se han identificado diversos antígenos utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos a glucoproteínas pertenecientes a las mucinas: el antígeno carbohidrato 153, el antígeno carbohidrato 549 y el antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA).

Antígeno carbohidrato CA153 (Ca 15-3)

El Ca 15.3 es un antígeno asociado a los tumores de mama, conocido gracias al aislamiento de dos anticuerpos monoclonales, denominados 115D8 (dirigido contra las membranas de los glóbulos grasos lácteos humanos) y DF3 (dirigido contra una fracción de carcinoma metastásico de mama humano).

Se trata de una glicoproteína de elevado peso molecular,

que se emplea primordialmente para seguir el curso del tratamiento en las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, especialmente en su forma avanzada.

Este marcador, puede estar elevado en otras enfermedades malignas (ovario, pulmón y próstata), así como en enfermedades no tumorales tales como endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, hepatitis, etc. El embarazo y la lactancia también pueden elevar los niveles del marcador.

En asociación con otros marcadores (CEA, ferritina, receptores estrogénicos), tiene un gran valor en la monitorización y la identificación de recidivas (el Ca 15.3 es el primer signo de recidiva tumoral en el 50% de pacientes con metástasis), mientras que no se puede utilizar en el "screening" debido al elevado número de falsos negativos.

Se consideran normales los valores por debajo de 35 U/ml. Se pueden encontrar valores inferiores a 50 U/ml en patologías benignas de mama y enfermedad no tumoral. La existencia de valores superiores debe hacer sospechar de la presencia de un cáncer, mientras la existencia de diseminación es un hecho altamente probable en presencia de niveles superiores a 100 U/ml.

Antígeno carbohidrato CA 549 (Ca 549)

Es otro antígeno asociado al cáncer de mama y se expresa en la membrana del glóbulo graso de la glándula mamaria humana. Dada su semejanza estructural con el Ca 15.3 (elevado peso molecular, contenido en hidratos de carbono y elevada intensidad), así como una similar sensibilidad y especificidad, algunos autores consideran que se trata de diferentes epitopos derivados de un mismo complejo molecular (antígeno común).

Pueden detectarse niveles de Ca 549 en pacientes con cáncer avanzado de mama, pero no en estadios iniciales.

Se consideran normales valores inferiores a 13 U/ml.

CA 27-29

Similar al antígeno Ca 15.3, es otro marcador de utilidad en el cáncer de mama, especialmente en el seguimiento de metástasis y recurrencia. Los niveles de este marcador pueden utilizarse junto con otros procedimientos para controlar la recaída en los estadios tumorales II y III previamente tratados.

Otros procesos tumorales (cáncer de colon, estómago, riñón, pulmón, ovario, páncreas, útero e hígado) pueden hacer elevar el marcador, así como otros trastornos no cancerosos (endometriosis, quistes ováricos, enfermedad benigna de seno, embarazo, etc.).

Los valores normales son de <38 U/ml.

Alfafetoproteína (AFP)

La alfa-fetoproteína es una glicoproteína, constituida por una cadena única, con un peso molecular de 70kD, y con una composición proteica muy similar a la albúmina.

La AFP se sintetiza por la membrana vitelina, en el tubo digestivo, y en el hígado fetal, secretándose a la circulación fetal, donde alcanzará una máxima concentración a las 13 semanas. A partir de entonces, el nivel irá disminuyendo progresivamente en forma gradual hasta el nacimiento, en el que se siguen observando valores altos, que se hacen prácticamente indetectables hacia el décimo día de vida. A la edad de dos años, apenas se detectan trazas de AFP, manteniéndose así durante el resto de la vida del individuo. En el suero de la mujer embarazada, también se encuentran valores elevados.

En 1956, Bergstad, aisló, mediante electroforesis, en suero fetal de pocas semanas una fracción nueva de las proteínas plasmáticas, y en 1964, Tartarinov, asoció este antígeno oncofetal con tumores humanos. Desde entonces, se ha relacionado la elevación de AFP principalmente con car-

cinoma testicular no seminomatoso y con hepatocarcinoma primario. Niveles séricos de este marcador están ligados a neoformación celular con proliferación de células "no normales", ya que la regeneración hepática después de hepatectomía no provoca elevaciones significativas de AFP.

La AFP posee utilidad en la detección precoz de enfermedades congénitas del tubo neural abierto y la espina bífida, por lo que su determinación se utiliza para valorar embarazos de alto riesgo.

En oncología tiene también un interés clínico, ya que la determinación seriada de AFP permite diagnosticar entre el 20 y 30% de los hepatocarcinomas, antes que otros métodos diagnósticos. También es muy útil en la detección de recidivas después de la intervención quirúrgica, ya que un mes después de la cirugía, los niveles del marcador disminuyen considerablemente. Niveles aumentados junto con otros marcadores, como prueba postoperatoria, por el contrario, indicarían metástasis o recurrencias y por tanto, peor pronóstico.

La AFP asociada a la fracción b de la gonadotropina coriónica, constituye una ayuda diagnóstica en casos de cáncer de origen germinal y de teratoblastoma. La sensibilidad de ambos marcadores en tumores testiculares no seminomatosos alcanza un grado del 75-80%, frente a una sensibilidad del 50-60% utilizando únicamente la AFP. La determinación de estos marcadores en el caso de cáncer testicular podría orientar al oncólogo respecto de la indicación de tratamiento postoperatorio (quimioterapia y/o radioterapia).

Los valores de referencia son de 0-15 ng/ml. Valores no superiores a 50-75 ng/ml, pueden encontrarse en enfermedades hepáticas (intoxicación por CC14, hepatitis viral, cirrosis) y colon (enfermedad de Crohn, poliposis). Un nivel de 100 ng/ml permitiría diferenciar enfermedad benigna y cáncer, aun-

que, se podrían encontrar estos valores en carcinoma testicular y tirosinemia.

Antígeno prostático específico (PSA)

La prevalencia del cáncer de próstata cada día es mayor. En EE.UU es el principal cáncer que afecta a los hombres, con una incidencia de un caso por cada 10 varones. El adenocarcinoma de próstata representa un número apreciable de cáncer en varones de más de 50 años y su incidencia va en aumento. Un diagnóstico temprano es difícil debido a la carencia de sintomatología cuando hay un cáncer localizado. Por tanto, una detección temprana requiere de un examen simple, seguro y económico en pacientes asintomáticos, acompañada del examen rectal por palpación directa.

En 1979 Wang y cols. detectan y purifican, a partir de extractos prostáticos humanos un antígeno distinto de la fosfatasa ácida prostática, al que denominan "antígeno específico de la próstata" (PSA).

El PSA es una glucoproteína de 33kD, sintetizada únicamente por las células epiteliales de la próstata, y no por otros tejidos normales o neoplásicos, por tanto, nos encontramos frente a un marcador específico de próstata.

La aplicación clínica en la valoración del PSA son las siguientes:

Determinación preoperatoria:

- Detección del cáncer de próstata. En pacientes afectos de esta patología se ha informado de una sensibilidad del 79-97%, una especificidad del 48-90% y un valor predictivo positivo del 33-47%. Su valor diagnóstico está limitado por las elevaciones frecuentes de PSA en pacientes de HPB. Actualmente, se utiliza el valor de PSA junto con el tacto rectal, en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. En

pacientes con PSA y tacto rectal positivo se recomienda biopsia prostática. También se recomienda esta prueba, en los casos de PSA positivo, tacto rectal negativo y densidad de PSA (cociente entre PSA y volumen prostático medido por ecografía transrectal) superior a 1.05. Se utiliza también, la determinación de PSA libre en la sangre, por su utilidad en el diagnóstico del cáncer de próstata. Los valores normales de PSA libre (RIA) oscilan entre 0,03 a 0,5 ng/ml. La interpretación de la prueba de PSA libre y la relación porcentual constituyen un dato para poder reducir de forma significativa el número de biopsias en pacientes cuyos valores se encuentren entre 4-12 ng/ml, por lo que la utilización de la fracción libre de este antígeno favorece la relación coste-paciente.

- Establecimiento de niveles basales para una posterior interpretación de los valores postoperatorios.
- Determinación del estadio. La sensibilidad del PSA en pacientes con carcinoma prostático oscila entre el 17% en los estadios A y el 90% en los estadios D1, es decir, conforme avanza el estadio de la enfermedad aumenta el porcentaje de elevaciones y el nivel sérico del PSA. Otros autores estudian la relación directa existente entre los niveles de PSA y la penetración capsular, la afectación de vesículas seminales y la presencia de metástasis linfáticas.

Control de la evolución de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento:

- Valoración de la respuesta al tratamiento: Al ser un marcador únicamente sintetizado por la próstata, la prostatectomía radical debe hacer

que la concentración de PSA sea indetectable a las 3 semanas siguientes de la intervención, en caso contrario, indica la existencia de tumor residual. Si se produce la elevación después de 6 meses de la intervención, indica enfermedad recurrente, aunque también podría haber recurrencia sin elevación de PSA.

Como prueba de seguimiento, tras prostatectomía, la determinación de PSA se debe realizar cada 6 semanas.

La radioterapia adyuvante tras prostatectomía produce una reducción en los niveles de PSA hasta valores indetectables en los 6 primeros meses de terminar el tratamiento. Si continúa elevado de los 6 a los 12 meses siguientes a la irradiación es sugestivo de mal pronóstico.

Los diversos tratamientos encaminados a eliminar los andrógenos, disminuyen drásticamente la concentración sérica de PSA en la mayoría de los pacientes. No obstante, vuelve a elevarse en el 72% de los casos a partir de los 6 meses de comenzar el tratamiento; así, en este plazo, se puede distinguir los pacientes que responden de los que tienen una respuesta limitada.

- Como control de la evolución del paciente en detección precoz de recidivas. La normalización se corresponde con remisión en el 100% de los casos. Su elevación, indica precozmente la recurrencia en el 92% de los casos, y cuando alcanza 88 ng/ml, lo hace un tiempo medio de dos meses antes de que se confirme la recidiva clínicamente. La variación cinética del PSA es más importante que la de otros marcadores.

El PSA aumenta conforme progresa la enfermedad, disminuye con la remisión y fluctúa cuando la enfermedad

está estabilizada en pacientes en estadio D2.

Se consideran normales concentraciones séricas inferiores a 4 ng/ml, si bien, varían en función del tamaño de la glándula y con la edad. Algunos autores consideran normales las concentraciones inferiores a 2.5 ng/ml en varones menores de 49 años, y de 6.5 ng/ml en varones de más de 70 años. La mayoría de estos autores proponen un segundo umbral correspondiente a 10 ng/ml para eliminar los valores "falsos positivos" que pueden producir la hipertrofia fisiológica de los ancianos.

Se pueden encontrar aumentos de los valores en caso de prostatitis aguda o adenoma (en aproximadamente el 20 % de los casos).

Conclusiones

No hay ningún marcador tumoral único que sea útil en todos los tipos de cáncer o para todos los pacientes con un tipo dado de cáncer.

Los marcadores tumorales son detectados con más frecuencia en las etapas avanzadas de la enfermedad que en el inicio de éstas, cuando podrían ser más útiles.

Los marcadores séricos no sirven para diagnosticar, pero sí para hacer el seguimiento del paciente en la distancia y para saber si la terapia aplicada está dando resultados.

Para discriminar si una elevación sérica de un marcador se debe a un tumor o a una enfermedad benigna, se recurre a dos criterios: concentración del marcador tumoral y control evolutivo.

Se siguen estudiando continuamente nuevos marcadores más sensibles y más específicos, que se puedan detectar cuando la patología esté presente en estadios iniciales y por tanto, permita el tratamiento del tumor, en el tiempo adecuado y con la terapia correcta.

Bibliografía

- American Society of Clinical Oncology. 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:793-5.
- Bombardieri E. Manuale di oncología médica. Masson 1987;147.
- Díaz Ramírez F, Morell Ocaña M. Marcadores tumorales en cáncer de próstata. Facultad de medicina de Málaga, 1990.
- Hunerbein M. The value of tumor markers in colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 1998;146:48-55.
- Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for Tumor Antigen of Human Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Cancer* 1977;40:1621-8.
- Lindlom A, Liljegren A. Tumour markers in malignancies. *BMJ* 2000;320:424-7.
- Marco A, Molina. Marcadores Tumorales: Utilidad en el Laboratorio Clínico *Rev Col MQC de Costa Rica* 1999;5:36-9.
- Martínez P, Serrano J. Marcadores tumorales en cáncer epitelial de ovario. XXI Congreso Español de Ginecología y Obstetricia, 1991.
- McCarthy M. PSA screening said to reduce prostate cancer deaths, or does it?. *Lancet* 1998;351:1563.
- Molina R, *et al.* Marcadores tumorales en cáncer epitelial de ovario. *Lab.* 2000, 4:43-44.
- Molina R, *et al.* Evaluation of two tumor-associated antigens, CEA and Ca 15.3 in the early detection of relapse in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.*
- Molina R, *et al.* Estudio de un nuevo marcador tumoral, el Ca 15.3 en patologías benigna y neoplásica. *Neoplasia* 1986; 3:85-91.
- Montie JE, *et al.* Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1997;24:247-252.
- Ortiz B, Serrano J. El Ca 549 en el cáncer de mama. Comparación con CEA y Ca 15.3. *Oncología* 1993, 9:382-387.
- Pegram MD, *et al.* HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:65-77.
- Ruibal A. Marcadores Tumorales. Historia, definición y clasificación. *Laboratorio* 1984;78: 379.
- Roitt I, *et al.* *Inmunology.* Fourth Edition Mosby, 1996.
- Stites D, Abba I. *Inmunología Básica y Clínica.* 7ª Ed. El Manual Moderno, 1993.