

Introducción a los marcadores tumorales séricos

Nilson Agustín Contreras Carreto,* Gerardo Lugo Álvarez,** Jonathan Uriel Martínez Quevedo***

Resumen

La determinación de marcadores tumorales séricos es importante para realizar una evaluación integral de los pacientes con cáncer. No existe un marcador 100% sensible y específico. Sin embargo, son muy útiles en la detección, diagnóstico, pronóstico, valoración del tratamiento y vigilancia de los pacientes con diferentes neoplasias, ya que los niveles séricos se modifican de acuerdo al curso clínico de la enfermedad.

Palabras clave: Marcadores tumorales, evaluación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Abstract

Measurement of serum tumor markers is an important method for the best evaluation of cancer patients. There is no existing a 100% sensitive and specific tumor marker. Nevertheless; some of them are useful in screening, diagnosis, prognosis, treatment evaluation and surveillance in several cancers, and levels change with the clinic state of the disease.

Key words: Tumor markers, evaluation, diagnosis, prognosis and treatment.

Introducción a los marcadores tumorales

Las neoplasias son el resultado de la transformación genética y fenotípica de la célula normal que se caracteriza fundamentalmente por la pérdida del control del crecimiento celular. En la última década se han realizado numerosas investigaciones para identificar marcadores oncológicos y epítopes específicos.

Por otra parte, sustancias y moléculas derivadas de la actividad del metabolismo celular pueden detectarse en sangre circulante como enzimas, proteínas, metabolitos u hormonas, pudiendo ser utilizadas como marcadores tumorales. De este modo, cualquier molécula que puede ser identificada con el proceso de transformación maligna, proliferación, indiferenciación y metástasis de las células neoplásicas puede, en última instancia, considerarse como marcador tumoral. La clasificación bioquímica de los marcadores tumorales séricos de uso más frecuente se muestra en la *tabla I*.

Características del marcador tumoral ideal

El valor clínico de un marcador tumoral depende de su utilidad clínica y de su especificidad y sensibilidad, pudiendo utilizarse no sólo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, sino también como factor pronóstico. Sin embargo, la medición de los niveles de los marcadores tumorales por sí sola no es suficiente para realizar el diagnóstico de cáncer por las siguientes razones:¹⁻³

- El nivel de un marcador tumoral puede elevarse en personas con condiciones benignas.
- El nivel de un marcador tumoral no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad.
- Muchos marcadores tumorales no son específicos a un tipo particular de cáncer; el nivel de un marcador tumoral puede aumentar como consecuencia de más de un tipo de cáncer.

De este modo, el marcador tumoral ideal sería aquel que:

1. Se determine fácilmente.
2. Sea económico.
3. Sensible y específico al 100%.

Hasta el momento actual, no existe ningún marcador tumoral con dichas características, sin embargo

* Departamento de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

** Departamento de Cirugía Cardiorábrica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER-México).

*** Internado de Pregrado. Escuela de Medicina. Universidad Anáhuac.

Tabla I. Clasificación de los marcadores tumorales séricos más comunes.

Antígenos oncofetales	Antígeno carcinoembrionario (CEA) Alfafetoproteína (AFP) Gonadotropina coriónica humana (HCG)
Glucoproteínas	Antígeno específico de la próstata (PSA) CA-125 CA15-3 CA19.9 CA72.4
Enzimas	Lactato dehidrogenasa (LDH) Enolasa neurooespecífica (NSE) Fosfatasa ácida Fosfatasa alcalina
Hormonas	Serotonina Catecolaminas ACTH ADH
Proteínas séricas	Tiroglobulina Ferritina Inmunoglobulinas Beta-2-microglobulina
Otros	Cobre, zinc, hidroxiprolina

En esta tabla se enumeran los principales marcadores tumorales séricos y su clasificación bioquímica.

hay diversos marcadores tumorales séricos con sensibilidad y especificidad lo suficientemente altas como para ser utilizados con relativa confianza en la práctica clínica diaria (*Tabla II*).

Marcadores tumorales séricos de uso frecuente en la clínica (*Tabla III*)

Antígeno prostático específico (APE): Es actualmente el auxiliar más importante para el estudio y seguimiento de los pacientes con carcinoma prostático. El APE es una glicoproteína de 240 aminoácidos, de 340 Kda, es una proteasa de serina parecida a la calicreína y se codifica en el cromosoma 19. Su peso molecular es de 28,435 y el 90% se encuentra en sangre, así como en el coágulo seminal, producto de la eyaculación. Es secretado por las células epiteliales en los conductos y ácinos prostáticos normales, hiperplásicos o malignos, llega a la sangre por lesión de la membrana basal epitelial y difunden a la luz vascular de capilares y linfáticos. La función del APE dentro del líquido seminal

Tabla II. Marcadores tumorales y su utilidad clínica.

Marcador	Aplicaciones
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Cáncer de colon-recto, medular de tiroides, mama, pulmón, carcinomas mucinosos de ovario
Alfafetoproteína (AFP)	Carcinoma primitivo de hígado, germinales
Fracción libre de la subunidad beta de la hormona gonadotrófica coriónica (HCGB)	Germinales
Subunidad beta de la hormona gonadotrófica coriónica (HGCB)	Germinales, colorrectales
CA15.3	Mama, ovario no mucinoso
CA125	Ovario no mucinoso, endometrio, cérvix, pulmón
CA19.9	Exocrinos de páncreas, mucinosos de ovario, colorrectal
CA195	Exocrinos de páncreas, mucinosos de ovario, colorrectal
B72.4	Estómago, ovario, colorrectal
CA242	Exocrinos de páncreas, mucinosos de ovario, colorrectal
HER2/erbB2	Mama, ovario
Enolasa específica neuronal (NSE)	Microcíticos
Cyfra 21.1	Escamosos de pulmón
Beta-2 microglobulina	Hematológicos
Antígeno asociado al carcinoma escamoso (SCC)	Escamosos de cérvix
Fosfatasa ácida prostática (PAP)	Próstata
Antígeno prostático específico (PSA)	Próstata
Índice PSAlibre/PSA total	Próstata
Índice PSA en complejos/PSA total	Próstata
Antígeno polipeptídico hístico (TPA)	Mama, pulmón
Antígeno polipeptídico hístico específico (TPS)	Mama, pulmón, ovario
Propéptido aminoterminal del procolágeno III (PIIINP)	Ovario

En esta tabla se enumeran diversos marcadores tumorales y sus principales aplicaciones.

Tabla III. Diversos tipos de neoplasias y marcadores tumorales utilizados.

Neoplasia	MT
Cáncer de próstata	PSA, FAP
Tumores de células germinales	HCG, AFP, LDH
Cáncer de ovario	CA-125, LDH
Cáncer colorrectal	CEA, CA19.9
Cáncer gástrico	CEA, CA19.9
Cáncer de páncreas	CEA, 19.9
Hepatocarcinoma	AFP
Cáncer de mama	CA 15.3, CEA
Cáncer de pulmón no de célula pequeña	CEA, CA-125
Cáncer de pulmón de célula pequeña	NSE, ACTH, ADH
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina
Mieloma	Inmunoglobulinas, β -2-microglobulina
Linfomas	LDH, β -2-microglobulina
Enfermedad de Hodgkin	Ferritina, cobre, zinc

MT: Marcadores tumorales

En esta tabla se enumeran diversos tipos de neoplasias y los posibles marcadores bioquímicos y tumorales útiles para el diagnóstico y seguimiento de la evolución clínica.

es similar a la actividad proteolítica de la tripsina y quimotripsina, su sustrato fisiológico es una proteína del coágulo seminal denominada como *antígeno específico de la vesícula seminal* y de su actividad de proteasa resulta la licuefacción del semen.^{1-3,5}

El clínico debe advertir que el incremento en sus cifras no es una evidencia definitiva de neoplasia prostática, o bien, el reporte de cifras normales no excluye necesariamente el diagnóstico. Entre las causas de aumento del APE se encuentran todas aquellas que causan destrucción celular prostática: carcinoma prostático, adenoma prostático, prostatitis, isquemia prostática, status pos-cistoscopia o pos-biopsia, o después de cualquier tipo de manipulación prostática.^{1,2}

La vida media (Vm) del APE en plasma es de 2.2 a 3.2 días. Los niveles de APE se encuentran en relación con el volumen prostático y a la presencia de carcinoma. Se ha demostrado una elevación 10 veces mayor en pacientes con carcinoma con relación al mismo volumen prostático en pacientes con hiperplasia. Si se utiliza el punto de corte convencional de 4.0 ng/dL detecta la gran mayoría de los pacientes con carcinoma. Tiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 59%, con valor predictivo positivo del 40% y negativo del 89%, lo que mejora los resultados del examen rectal y USG transrectal como métodos de estudio individuales. Del 20 al 30% de los carcinomas prostáticos pueden cursar con un APE menor de 4.0 ng/dL.^{1,3,5,11,18}

Los niveles de APE correlacionan con la probabilidad de encontrar enfermedad confinada a la próstata o extraprostática al momento de la cirugía y también son un importante predictor de metástasis óseas. Según la literatura mundial, si las cifras de APE se encuentran alrededor de 10 ng/dL, sólo un 5% de los individuos tendrán carcinoma confinado a próstata.

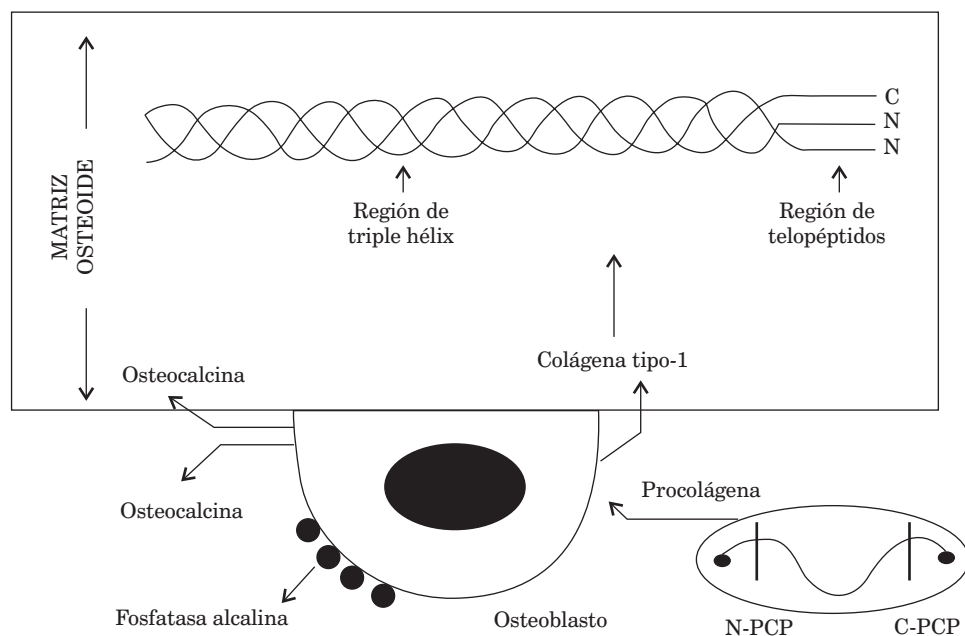
Después del tratamiento, se debe medir el APE de una forma periódica. En el caso de tratamiento quirúrgico los niveles son indetectables en un periodo aproximado de 14 días posquirúrgicos y cualquier elevación después de los 21 días indica de este modo, enfermedad residual.^{1,5}

Fosfatasa ácida fracción prostática: La fosfatasa ácida se encuentra presente en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en próstata, estómago, hígado, músculo, bazo, eritrocitos y plaquetas. Se ha visto que en individuos con carcinoma de próstata, se produce una elevación en los niveles de la enzima en suero, como consecuencia del aumento de isoenzima prostática. Fue muy utilizada anteriormente a la aparición del APE, pero actualmente se utiliza únicamente como marcador del cáncer de próstata en la fase metastásica. No es un marcador con buena sensibilidad y los valores normales no excluyen la existencia de cáncer de próstata. El valor normal es menor de 0.8 U/L y valores elevados son indicativos de probable enfermedad avanzada.^{1,2}

Fosfatasa alcalina: La fosfatasa alcalina es una enzima con varias isoenzimas, de las que la fracción ósea es utilizada como marcador tumoral. Puede encontrarse elevada en metástasis ósea, aunque la fracción global puede elevarse en la enfermedad de Paget ósea y en hepatopatía (*Figura 1*). Cuando la fracción ósea está por encima de 20 UI/L existe una muy alta probabilidad de cáncer prostático metastásico a hueso.^{1-3,9,24}

Antígeno carcinoembrionario (ACE): Es una glicoproteína de 200 kDa, de origen fetal, perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se relaciona principalmente con cáncer de colon donde sus valores se encuentran entre 5 a 10 ng/mL. Es producido en pequeñas cantidades en individuos sin neoplasia y sus elevaciones se encuentran asociadas a: neoplasias pulmonares, de cérvix, ovario, glándula mamaria, tiroides, hígado, hueso y páncreas (*Figura 2*). Se eleva también en padecimientos no neoplásicos como cirrosis hepática, poliposis colónica, CUCI y en pacientes con hábito tabáquico.^{1-4,7,15,16,19,21}

Alfafetoproteína (AFP): Es una glicoproteína con un peso molecular de 65 kDa, sintetizada por las células



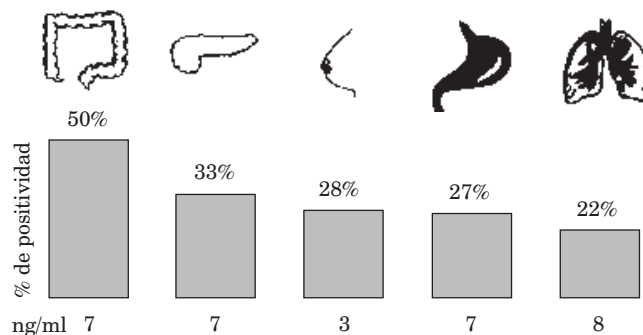
En esta figura se representa de un modo gráfico la participación de la fosfatasa alcalina (FA) en el remodelado óseo. La FA es una enzima de la membrana celular que es liberada a la circulación cuando el osteoblasto se activa, sin embargo la medición en suero de la FA total no permite una evaluación correcta de la actividad del osteoblasto ya que también mide la FA producida por otros tejidos, principalmente en el hígado. La fracción ósea de la fosfatasa alcalina es una prueba desarrollada para permitir la diferenciación entre las diferentes fracciones de la FA y es altamente específica para la actividad del osteoblasto.

Figura 1. Fosfatasa alcalina y remodelado óseo.

del saco vitelino y por el hígado e intestino fetales; su función en el feto es similar a la de la albúmina del adulto, participando en la presión oncótica del suero y como transportador proteico. Su vida media plasmática es de 5.5 días. El nivel más alto en el plasma fetal (3 mg/mL) se alcanza durante las semanas 12 a 14 de la gestación; a partir de la semana 16 el nivel sérico empieza a descender hasta llegar a valores de 8 ng/mL en los primeros años de vida.^{1,2}

Se considera como marcador tumoral en el carcinoma hepatocelular y en neoplasias que impliquen elementos del saco vitelino. Se pueden reportar ligeros incrementos en las siguientes condiciones: cirrosis hepática y hepatitis viral. Cifras de AFP entre 100 y 350 ng/mL sugieren carcinoma hepático y valores > 400 ng/mL generalmente confirman la neoplasia. Los valores superiores a 600 ng/mL es un factor de mal pronóstico. La vigilancia de estos niveles puede utilizarse como factor pronóstico o para realizar el seguimiento de neoplasias productoras de AFP. Si después de efectuada la cirugía la AFP no disminuye hasta valores normales, puede indicar una resección incompleta o la presencia de metástasis.^{1-3,21}

Gonadotropina coriónica humana (hCG): Es una glicoproteína con un peso molecular de 45 kDa, está constituida por dos subunidades; la subunidad alfa y la subunidad beta; la primera con un peso molecular de 18 kDa y la segunda con 35 kDa. Las subunidades



En esta figura se representa la relación entre el ACE como marcador tumoral y las diversas patologías neoplásicas.

Figura 2. Niveles de antígeno carcinoembrionario en tumores malignos.

alfa de las hormonas LH, FSH, TSH son similares a la subunidad alfa de la hCG, sin embargo las subunidades beta de las cuatro hormonas son diferentes. La T_m de la hCG es de 36 a 48 horas. Se ha empleado de modo tradicional en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades trofoblásticas gestacionales: mola hidatiforme, mola invasiva y coriocarcinoma. La determinación simultánea de AFP y la subunidad beta de la hCG trae como resultado una mejor definición de los tumores de células germinales, los cuales pueden ser predominantemente de un solo tipo celular o estar

constituidos por una mezcla: seminoma, saco vitelino o coriocarcinoma.^{1-3,21,25}

CA 125: Es un determinante antigénico definido por un anticuerpo IgG monoclonal. Se encuentra asociado con una glicoproteína de alto peso molecular de 220 kDa, que se expresa en el epitelio celómico durante el desarrollo embrionario fetal; este epitelio se alinea en las cavidades corporales y envuelve los ovarios. Es el marcador tumoral más utilizado en ginecología oncológica para el diagnóstico y seguimiento del cáncer epitelial de ovario y se detecta hasta en el 80%, especialmente en el tipo no mucinoso.¹⁻³

Los niveles de CA-125 correlacionan con la etapa clínica de la enfermedad y el tamaño del tumor. Su sensibilidad es del 85% y su especificidad es del 68%. Las pacientes con niveles menores a 10 U/mL después del segundo o tercer ciclo de quimioterapia tienen una supervivencia a 5 años del 50%, mientras que pacientes con niveles mayores de 10 U/mL tienen una supervivencia promedio de 7 meses; y, aquéllas con niveles intermedios reportan una supervivencia promedio de 22 meses.^{1-3,10,21}

El CA-125 también se eleva en otras neoplasias no ginecológicas como el cáncer de páncreas, estómago, colon y mama. Varias situaciones benignas como la menstruación, embarazo, quiste ovárico, enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis y cirrosis hepática pueden causar elevación de este marcador por estimulación de la superficie serosa, pero, generalmente los niveles no superan las 200 U/mL.^{1,14,27-33}

CA 19.9: Es una molécula intracelular de adhesión que se detecta mediante radioinmunoensayo usando un anticuerpo monoclonal y que se eleva en pacientes con cáncer de páncreas y de vías biliares, cáncer de colon, esófago e hígado, pudiendo encontrarse elevado en pacientes con pancreatitis y colestasis.¹⁻³

Su principal uso como marcador tumoral es en casos de cáncer pancreático donde reporta una sensibilidad y especificidad entre el 80 al 90%. Sus valores se correlacionan con la resecabilidad del tumor, considerando que en los pacientes con niveles > 1,000 U/mL, el 90% son irreseables. No tiene ningún valor como método de tamizaje.^{1,3,17,21}

Glicoproteína TAG-72: Es una glicoproteína mucínica de elevado peso molecular. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 6 U/mL. Se detectan incrementos poco importantes de TAG-72 en un escaso porcentaje de pacientes con afecciones hepáticas y renales crónicas y enfermedades ginecológicas (quistes ováricos) y pulmonares. Su principal aplicación es el carcinoma gástrico, donde presenta una

sensibilidad superior a la hallada con el ACE o el CA 19-9, oscilando entre el 10 y el 60% según el estadio. También se pueden observar incrementos de TAG-72 en el carcinoma colorrectal, pulmonar (adenocarcinoma y carcinoma de células grandes) y ovárico.^{1,3,15,16,19,21,34}

CA 50: Es un antígeno tumoral, estructuralmente muy similar al CA 19-9. Sus valores normales son de hasta 17 U/mL. El CA 50 tiene unos resultados, tanto en sensibilidad como en especificidad, muy similares a los del CA 19-9.^{1,3,21}

Mucinas: En los últimos años se han identificado diversos antígenos mediante anticuerpos monoclonales dirigidos frente a glucoproteínas que pertenecen a las mucinas (codificadas por el gen MUC-1): el antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15-3), el antígeno carbohidrato 27.29 (CA 27.29), el antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA) y el antígeno carbohidrato 549 (CA 549). Todos estos antígenos tienen en común su organoespecificidad (carcinomas mamarios y ováricos), su elevado peso molecular, alto contenido en hidratos de carbono y elevada densidad. Dadas su semejanza estructural y la similar sensibilidad y especificidad, algunos autores consideran que estos anticuerpos detectan epítomos distintos de un antígeno común (*Figura 3*).¹⁻⁴

Se consideran normales los valores inferiores a 35 U/mL para el CA 15.3 y 13 U/mL para el MCA y el CA 549. Concentraciones séricas superiores a dichos niveles pueden aparecer en enfermedades hepáticas crónicas y en la insuficiencia renal.

La sensibilidad de estos marcadores tumorales en el cáncer de mama oscila entre el 25-30% en los tumores locorregionales y el 75-85% en los tumores metastásicos. La principal aplicación de estos marcadores tumorales es en el diagnóstico precoz de recidiva y en el control evolutivo. El CA 15.3 es el primer signo de recidiva tumoral en el 50% de las pacientes con metástasis. La combinación de ACE y CA 15.3 permite diagnosticar precozmente el 65% de las recidivas tumorales. Incrementos séricos de estas mucinas pueden observarse en otras neoplasias, principalmente ováricas (sensibilidad del 50%) y pulmonares (adenocarcinoma y carcinomas indiferenciados de células grandes).^{4,23,26,35,36}

Antígeno SCC: Este antígeno se asocia a los carcinomas escamosos. Sus valores normales llegan hasta 2.75 ng/mL. Los resultados falsos positivos se asocian a insuficiencia renal, psoriasis, pénfigo, eccemas y neumatías (principalmente tuberculosis). El SCC es un

marcador tumoral de las neoplasias epidermoides, principalmente de cérvix, pulmón, laringe y ano, siendo de interés como indicador pronóstico, en la detección precoz de recidiva y en el seguimiento terapéutico. En pacientes con cáncer de cérvix, la sensibilidad del SCC se relaciona con el estadio, oscilando entre el 16-31% en el estadio I y/o del 90% en el estadio IV. Su principal utilidad en esta neoplasia es como indicador precoz de recidiva, con incrementos continuos previos al diagnóstico en el 80% de las pacientes, oscilando el intervalo entre primer incremento y recidiva entre 1 y 14 meses.^{1-3,26,37,38}

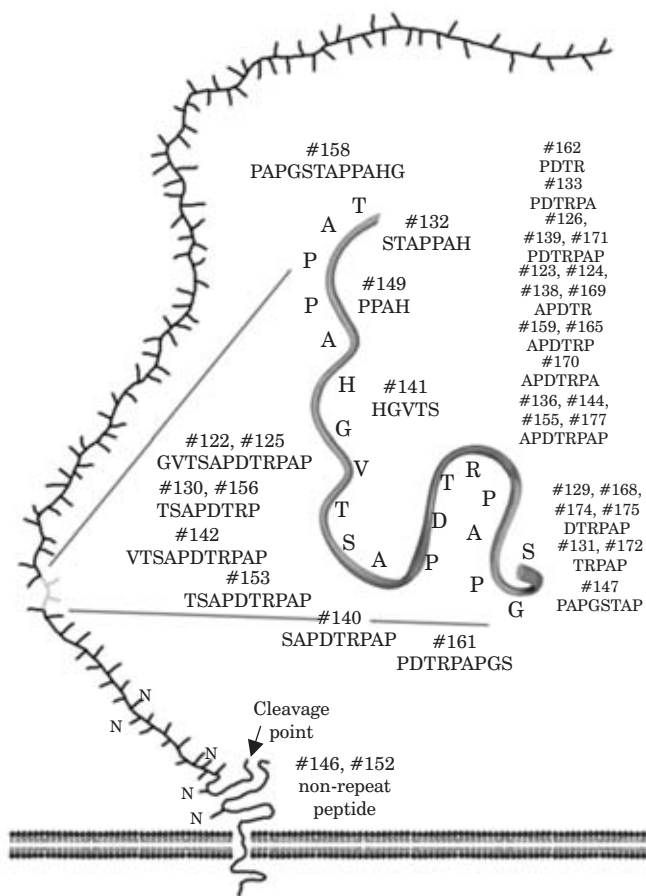
Oncoproteína C-erb B2 O Her-2-neu: El oncogen C-erb B2, localizado en el cromosoma 17, codifica una proteína de 180 kDa situada en la membrana cito-

plasmática, que presenta una gran homología con el receptor de crecimiento epidérmico. En el 30-35% de los carcinomas mamarios y ováricos se detecta amplificación y sobreexpresión de este oncogen. En sangre es posible detectar parte de la oncoproteína (100 kDa) inducida por este oncogen. Se consideran normales valores inferiores a 15 U/mL. Incrementos séricos más moderados pueden detectarse en pacientes con procesos hepáticos crónicos o metástasis hepáticas de tumores no productores de esta oncoproteína. El c-erb B2 puede ser un marcador tumoral de interés en neoplasias mamarias ováricas, prostáticas y pulmonares (adenocarcinomas). Su sensibilidad suele ser inferior a la obtenida con otros marcadores tumorales en estadios tanto iniciales (10%) como avanzados (40%). Su principal aplicación es como indicador pronóstico, en la detección precoz de recidiva y en el control evolutivo.^{1-4,21,39,40}

Deshidrogenasa láctica (DHL): Esta enzima se encuentra presente en prácticamente todos los tejidos, por lo que puede elevarse en cualquier tumor y en una diversidad de patologías benignas como infarto agudo del miocardio, hepatitis, etc. Con baja sensibilidad y especificidad como marcador tumoral. La DHL se relaciona principalmente con la «carga tumoral». Se ha considerado de valor pronóstico importante en pacientes con tumores de células germinales, principalmente en la investigación de recidiva. En el cáncer de ovario, se eleva particularmente en los carcinomas indiferenciados y sus niveles se relacionan con el estadio tumoral. En el cáncer de pulmón de células pequeñas puede ser útil para seguir la respuesta al tratamiento empleado.¹⁻³

Enolasa neuroño-específica (NSE): Es una isoenzima de la enolasa que se encuentra en tejidos neuronales. Sus valores normales son inferiores a 15 mg/L, detectándose incrementos moderados (< 25-30 mg/L) en pacientes con neumatías (principalmente infecciosas) e insuficiencia renal. La enolasa neuroña-específica se emplea como marcador tumoral en tumores neuroendocrinos: neuroblastoma, tumor carcinoide, gastrinoma o tumor de Wilms, así como en algunos sarcomas y en carcinomas indiferenciados de células pequeñas de pulmón, con una sensibilidad del 30-40% en los estadios intratorácicos y del 70-80% en los estadios extratorácicos. Pueden detectarse incrementos moderados en otros tipos histológicos de carcinoma broncopulmonar.^{1-3,6,12,20}

CYFRA 21.1: Es un antígeno tumoral identificado como un componente de la citoqueratina 19. Se consi-



En esta figura se representa la estructura química de las mucinas y su relación con la membrana basal.

Figura 3. Estructura química de las mucinas.

deran normales los valores inferiores a 3.3 ng/mL. Los falsos positivos de este marcador tumoral se detectan principalmente en enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis), insuficiencia renal y en procesos pulmonares, sobre todo infecciosos. El CYFRA 21.1, al igual que el ACE, puede considerarse un marcador tumoral de amplio espectro, con niveles elevados en la mayoría de los carcinomas epiteliales (*Figura 4*). Su principal aplicación es en el cáncer de pulmón, en el que es el marcador tumoral más sensible, predominando en los carcinomas de células no pequeñas, sin ninguna relación con los distintos subtipos histológicos.^{1-3,7,8,41,42}

Catecolaminas: Las catecolaminas o sus metabolitos como el ácido vainillilmandélico y homovainílico, pueden estar aumentados en pacientes con feocromocitoma, neuroblastoma y tumores carcinoides. Se relacionan con la extensión de la enfermedad y son útiles para determinar el pronóstico y seguimiento de estos pacientes.^{1-3,43}

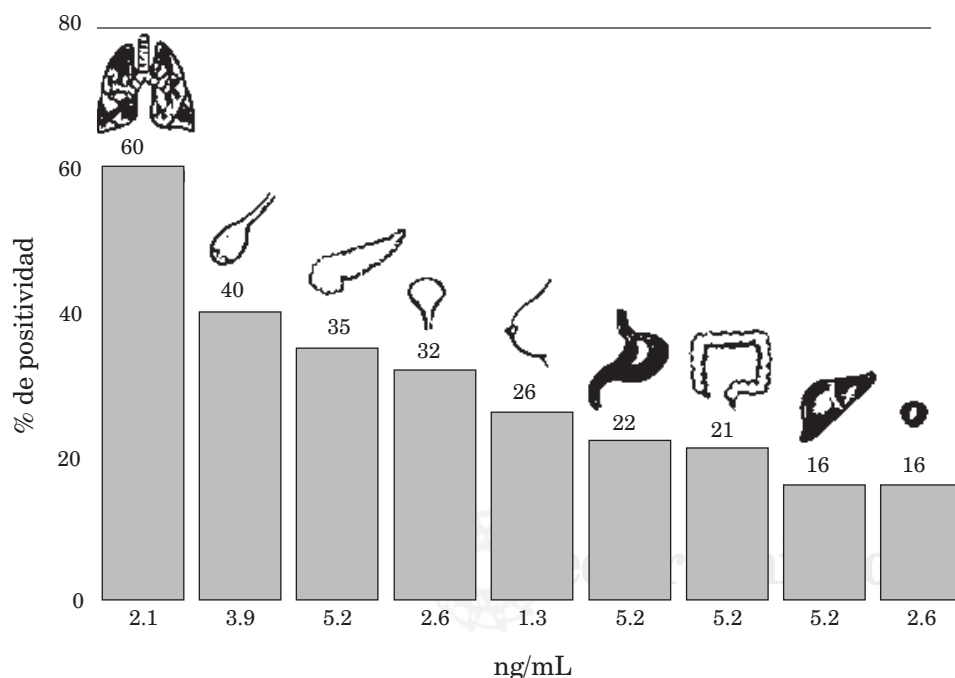
Ácido 5-hidroxiindolacético: Los tumores carcinoides se caracterizan por la producción de elevadas concentraciones de serotonina (5-hidroxitriptamina) a partir del triptófano. El ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA) en la orina es empleado para la monitorización y el diagnóstico de esta enfermedad. La excreción normal de 5-HIA es de 1-5 mg/24 horas. En tumores carcinoides, principalmente en los casos con metástasis,

pueden detectarse cifras de hasta 350 mg/24 horas. Para evitar falsos positivos es importante que el paciente no tome fármacos en las 72 horas previas al estudio, ni ingiera plátanos, frutos secos o piña.^{1-3,44-46}

Beta-2 microglobulina (B2MG): La beta-2 microglobulina es un polipéptido de bajo peso molecular (11.8 kDa), de aproximadamente 100 aminoácidos, y no contiene hidratos de carbono asociados. Es sintetizada por todas las células nucleadas del organismo, y forma la cadena liviana del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-I), siendo importante en el proceso de reconocimiento celular (*Figura 5*). Es filtrada por el riñón y reabsorbida por el túbulo contorneado proximal.^{1-3,21,47}

El aumento de los niveles plasmáticos de B2MG es debido a dos situaciones:

- Por disminución de la filtración glomerular: lo que la hace de gran utilidad en la detección de disfunción tubular proximal, y por lo tanto es utilizada para seguimiento clínico de dicha función en pacientes con trasplante renal.
- Por aumento de la síntesis: esto ocurre en patologías en las que el sistema inmunológico está involucrado como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, mieloma múltiple, linfoma de células B, y en algunas infecciones virales y neoplasias.



En esta figura se representa la relación entre CYFRA 21.1 como marcador tumoral y las diversas patologías neoplásicas.

Figura 4. CYFRA 21.1 en tumores malignos.

Tiroglobulina (Tg): La tiroglobulina es una glicoproteína de 660 kDa sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso de las células foliculares del tiroides y regulada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (Figura 6). Se consideran normales las concentraciones inferiores a 27 ng/mL, si bien existen grandes variaciones según el método empleado para su determinación. Pueden hallarse niveles superiores en mujeres durante el último trimestre gestacional.¹⁻³

Un problema que plantea el empleo de Tg es la existencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en el 15% de los pacientes con carcinoma de tiroides, que pueden originar resultados falsamente negativos. La mayoría de los pacientes con neoplasias foliculares y papilares tienen concentraciones elevadas de Tg (excluyendo los tumores anaplásicos).¹⁻³

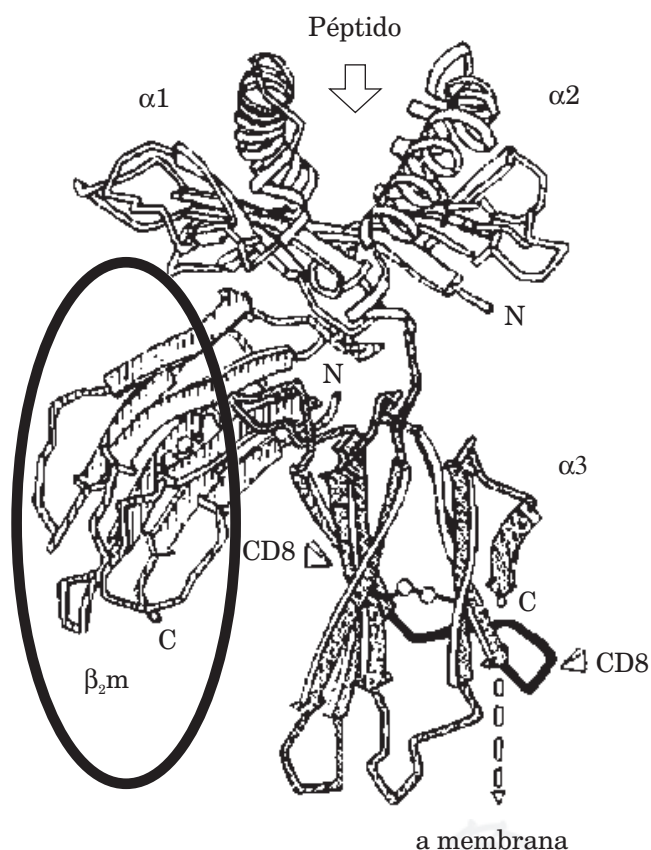
Pueden detectarse incrementos de Tg en otros tumores malignos que infiltran el tiroides, si bien las concentraciones suelen ser menores. La Tg no es útil en el diagnóstico diferencial de otra afección tiroidea, ya que se detectan incrementos en enfermedades benignas como la tiroiditis subaguda, el adenoma tóxico y el síndrome de bocio tóxico difuso. La principal aplicación de la Tg es en el seguimiento. La detección de niveles posoperatorios elevados o en ascenso indica la persistencia tumoral o metástasis. En general, tras la tiroidectomía los niveles de Tg deben ser indetectables.^{1-3,13,48,49}

Calcitonina: La calcitonina es una hormona proteica, de peso molecular 3.6 kDa, producida por las células parafoliculares (células C) del tiroides, que interviene en la regulación de los niveles sanguíneos de calcio. Se consideran normales los valores inferiores a 27 ng/mL en varones y de 17 ng/mL en mujeres, aunque varían notablemente según el procedimiento empleado. En la mayoría de los carcinomas medulares (90%) hay hipersecreción de calcitonina.^{1-3,13}

La sensibilidad de este marcador tumoral puede incrementarse mediante la estimulación de la secreción de calcitonina con la administración de calcio, la inyección de pentagastrina o de ambos, obteniéndose una respuesta muy superior en los pacientes con cáncer medular de tiroides o con lesiones premalignas. La determinación de calcitonina tras estimulación permite el diagnóstico precoz del cáncer medular de tiroides en familiares de primer grado de pacientes con esta neoplasia.^{1-3,13}

Hay que tener presente que también pueden hallarse incrementos de calcitonina en la insuficiencia renal, el síndrome de Zollinger-Ellison, el síndrome carcinoide y algunas neoplasias pulmonares, principalmente en carcinomas escamosos y de células pequeñas. Un criterio discriminativo entre el carcinoma medular y estas entidades suele ser la respuesta a la estimulación, muy inferior en estas últimas. El ACE es otro marcador tumoral propuesto en los carcinomas medulares, con niveles elevados en el 60-70% de los pacientes y considerado un signo de mal pronóstico.^{1-3,13,50}

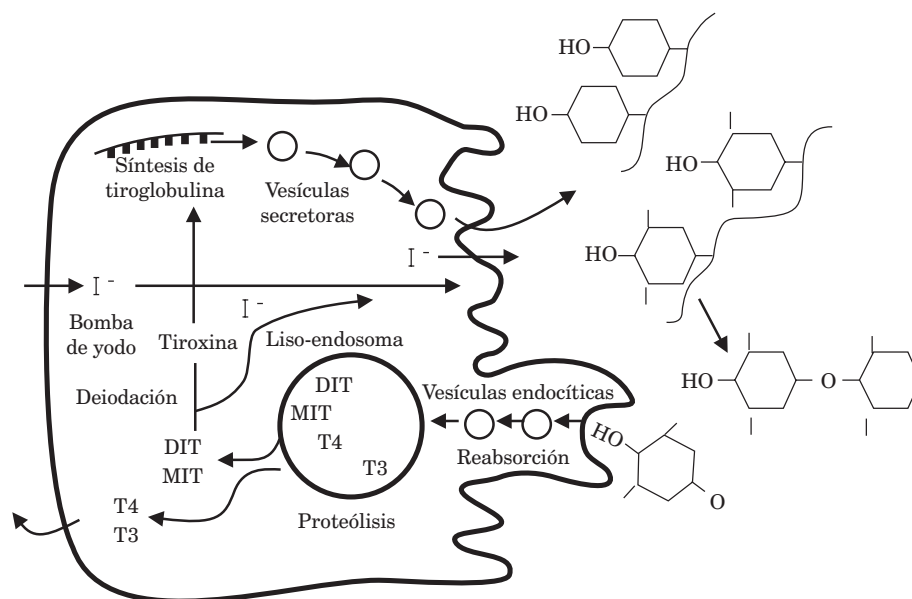
Antígeno polipeptídico tisular: Fue el primer marcador tumoral descrito, identificado como un componente de las citoqueratinas 8, 18 y 19. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 80 U/mL. Pueden detectarse falsos incrementos en numerosos procesos benignos, principalmente asociados a infecciones bacterianas, hepatopatías (colestasis, hepatitis) o insuficiencia renal. Su empleo como marcador tumoral se centra principalmente como indicador pronóstico y en la monitorización terapéutica de la mayo-



Esta figura es un diagrama esquemático del HLA-2 donde se observan los dos dominios parecidos a las inmunoglobulinas conocidos como beta-2 microglobulina (área rayada) y alfa-3 (área punteada).

Figura 5. β-2 microglobulina y su relación con las moléculas de HLA.

Introducción a los marcadores tumorales séricos



La tiroglobulina es la precursora de las hormonas tiroideas, su yodación se efectúa en el lumen del folículo tiroideo; los residuos de tirosina yodados forman la monoiodotirosina (MIT) y la diiodotirosina (DIT); una DIT se acopla con otra DIT para formar la tiroxina y una MIT con una DIT para formar triyodotironina. Al reincorporarse la tiroglobulina al interior de la célula folicular, sufre proteólisis, permitiendo la liberación de las hormonas tiroideas a la circulación.

Figura 6. Secreción de tiroglobulina.

Tabla IV. Marcadores tumorales con posible utilidad clínica.

Marcador	Tumor	Autor
BT-1	Mama	Whitehurst et al (Hum Antibo 1999;9:155-160)
NCA50/90	Varios	Kuoki et al (Anticancer Res 1999;19:5599-606)
Anticuerpos antimalignina	Mama	Thorntwaite JT (Cancer Lett 2000;148:39-48)
Sialyl-Tn	Colorrectal	Nakagoe et al (Anticancer Res 2000;20:3863-9)
	Páncreas, vía biliar	Nanashima et al (J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999;6:391-5)
Tetranectina	Ovario	Lundstrom et al (Anticancer Res 2000;20:3903-6)
Retinol	Hepatoma	Newsome et al (Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1295-301)
Índice PSA/IGF-1	Próstata	Koliakos et al (Dis Markers 2000;16:143-6)
CA494	Colon	Linsdhorst E (Tumor Biol 2000;21:116-22)
5-S-cisteinildopa	Melanoma	Banfalvi et al (Eur J Clin Invest 2000;30:900-4)
KI-6	Mama	Ogawa et al (Clin Cancer Res 2000;6:4069-72)
IAP*	Riñón	Igarashi et al (Jpn J Clin Oncol 2001;31:13-7)
Alfa-2-Zn glucoproteína	Próstata	Hale et al (Clin Cancer Res 2001;7:846-53)
Malondialdehído	Mama, pulmón	Gonenc et al (J Clin Pharm Therm 2001;26:141-4)
Androstanediol glucurónico	Próstata	Mohr et al (Urology 2001;57:930-5)
Ácidos biliares fetales	Hepático	El-Mir et al (Clin Sci 2001;100:499-508)
Sialil-Lewis X	Colorrectal	Nakagoe et al (Tumor Biol 2001;22:115-122)
Pancreastatina	Neuroendocrinos	Desai et al (Regul Pept 2001;96:113-7)
Timidinquinasa 1	Mama, SHP	Zhang et al (Cancer Detect Prev 2001;25:8-15)
Anticuerpos anti-Le x, y	<i>H. pylori</i>	Heneghan et al (Infect Immun 2001;69:4774-81)
Ferritina	Renal	Miyata et al (Urology 2001;58:161-4)
LDH-1	Germinales no seminomas	Von Eyben et al (Acta Oncol 2001;40:536-40)
LSP** en líquido cefalorraquídeo	Sistema nervioso central	Katopodis et al (Cancer 2001;92:856-62)
M2 piruvatoquinasa	Renal	Roigas et al (Tumor Biol 2001;22:282-5)
CK y CK-MB	Wilms	Delahunt et al (Am J Clin Pathol 2001;116:354-9)
Span-1	Páncreas	Frena A (Int J Biol Markers 2001;16:189-97)
Factor Ets	Próstata	Ghadersohi et al (Clin Cancer Res 2001;7:273-8)
Alfa-2-macroglobulina	Próstata	Kanoh et al (Anticancer Res 2001;21:551-6)
Ceruloplasmina	Melanoma	Ros Bullon et al (Anticancer Res 2001;21:629-32)
Prostasina	Ovario	Mok et al (J Natl Cancer Inst 2001;93:1458-64)
PSA-RP2	Próstata (?)	Heuze-Vourc'h et al (Eur J Biochem 2001;268:4408-13)
p-PSA	Próstata	Mikolajczyk et al (Cancer Res 2001;61:6959-63)
DOPAC/DOPA	Neuroblastoma	Eldrup et al (Scand J Clin Lab Invest 2001;61:479-90)

* Proteína ácida inmunodepresora; ** Sialoproteínas asociadas a lípidos. SHP: sistema hematopoyético.

En esta tabla se enumeran diversos tipos de marcadores tumorales y su posible utilidad clínica. En el apartado de la derecha se enumera la literatura que respalda su uso.

ría de las neoplasias epiteliales, en general como complemento de otros marcadores tumorales.¹⁻³

Antígeno polipeptídico tisular específico: Es una fracción del antígeno polipeptídico tisular, obtenido a través de su purificación, y (teóricamente) con mayor especificidad. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 100 U/mL. Los falsos positivos, al igual que los tumores donde se emplea, son los mismos que los descritos para el antígeno polipeptídico tisular.¹⁻³

Conclusiones

Son varias las sustancias y moléculas que pueden ser utilizadas como marcadores tumorales, identificando principalmente transformación maligna, proliferación, indiferenciación y metástasis de las células neoplásicas. El valor clínico de estos marcadores tumorales dependerá de su utilidad clínica y de su especificidad y sensibilidad, pudiendo utilizarse en el diagnóstico, seguimiento y, como factor pronóstico de la enfermedad. Actualmente se encuentran en investigación varios marcadores tumorales cuya utilidad clínica está aún por determinarse (*Tabla IV*).

Referencias

- Rivera P. Utilidad Clínica de los marcadores tumorales. *Rev Mex Pat Clin* 1997; 44: 245-258.
- Enguítanos M, Todoli J, Saro E, Salvador G, Villar J, Gómez-Biedma S, Calabuig J, Micó L. Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática. *Ann Med Int* 2002; 19: 561-566.
- Rubial A. Marcadores tumorales de secreción: situación actual. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 750-756.
- Gómez TF, Álvarez-Sala R. Marcadores tumorales en el cáncer de pulmón. *Rev Patol Respir* 2002; 5: 53-54.
- De la Peña J. Antígeno prostático específico. Revisión bibliográfica. *Rev Sanid Milit* 1996; 50: 177-184.
- Bergman B, Brezicka FT, Engstrom CP, Larsson S. Clinical usefulness of serum assays of neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA-50 antigen in the diagnosis of lung cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29: 198-202.
- Romero S, Fernández C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martín C et al. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996; 9: 17-23.
- Satoh H, Sumi M, Yagyu H, Ishikawa H, Suyama T, Naitoh T et al. Clinical evaluation of CYFRA 21-1 in malignant pleural fluids. *Oncology* 1995; 52: 211-214.
- Ogose A, Hotta T, Kawashima H, Hatano H, Umezu H, Inoue Y et al. Elevation of serum alkaline phosphatase in clear cell chondrosarcoma of bone. *Anticancer Res* 2001; 21: 649-655.
- Camera A, Villa MR, Rocco S, De-Novellis T, Costantini S, Pezzullo L et al. Increased CA 125 serum levels in patients with advanced acute leukemia with serosal involvement. *Cancer* 2000; 88: 75-78.
- Brawer MK. Prostate-specific antigen. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 3-9.
- Oberg K. State of the art and future prospects in the management of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 3-12.
- Wells SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 2000; 24: 952-956.
- DiBaise JK, Donovan JP. Markedly elevated CA125 in hepatic cirrhosis: two case illustrations and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 159-161.
- Wu JT. Review of circulating tumor markers: from enzyme, carcinoembryonic protein to oncogene and suppressor gene. *Ann Clin Lab Sci* 1999; 29: 106-111.
- Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 67-81.
- Shudo R, Saito T, Takahashi K, Horita K, Waku K, Honma I et al. Giant hydronephrosis due to a ureteral stone, and elevated serum levels of CA19.9. *Intern Med* 1999; 38: 887-891.
- Deftos LJ, Abrahamsson PA. Granins and prostate cancer. *Urology* 1998; 51: 141-145.
- Hunerbein M. The value of tumor markers in colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 1998; 14: 648-655.
- Ferrari L, Seregni E, Martinetti A, Van-Graafeiland B, Nerini-Molteni S, Botti C et al. Chromogranin A measurement in neuroendocrine tumors. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 3-9.
- Hayes DF. Determination of clinical utility of tumor markers: a tumor marker utility grading system. *Recent Results Cancer Res* 1998; 152: 85.
- Molina R, Filella X, Jo J, Agusti C, Ballesta AM. CA125 in biological fluids. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 224-230.
- Stearns V, Yamauchi H, Hayes DF. Circulating tumor markers in breast cancer: accepted utilities and novel prospects. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 239-259.
- White DR, Maloney JJ III, Muss HB et al. Serum alkaline phosphatase determination: value in the staging of advanced breast cancer. *JAMAL* 1979; 242: 1147-1152.
- Berkowitz RS. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000; 45: 692-700.
- Bast RC et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 883-887.
- Kurihara T. Determination of a normal level of serum CA125 in postmenopausal women as a tool for reproductive evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 192-196.
- De los Frailes MT, Stark S, Jaeger W, Hoerauf A, Wildt L. Purification and characterization of the CA 125 tumor-associated antigen from human ascites. *Tumor Biol* 1993; 14: 18-29.
- Imai S, Maeda H, Kiyozuka Y, Morimoto J, Haga S, Noda T, Hiroishi S, Hilgers J. Monoclonal antibodies against CA125-bearing antigenic molecule fragments; reactivity with mucinous ovarian tumours and lung cancers. *Mol Cell Probes* 1991; 5: 55-63.
- Nagata A, Hirota N, Sakai T, Fujimoto M, Komoda T. Molecular nature and possible presence of a membranous glycan-phosphatidylinositol anchor of CA125 antigen. *Tumor Biol* 1991; 12: 279-286.
- Fendrick JL, Staley KA, Gee MK, McDougald SR, Quirk JG, Jr., O'Brien TJ. Characterization of CA 125 synthesized by the human epithelial amnion WISH cell line. *Tumor Biol* 1993; 14: 310-318.

32. Konishi I, Fendrick JL, Parmley TH, Quirk JG Jr., O'Brien TJ. Epidermal growth factor enhances secretion of the ovarian tumor-associated antigen CA125 from the human amnion WISH cell line. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 89-96.
33. Kenemans P, van Kamp GJ, Oehr P, Verstraeten RA. Heterologous double-determinant immunoradiometric assay CA 125 II: reliable second-generation immunoassay for determining CA 125 in serum. *Clin Chem* 1993; 39: 2509-2513.
34. Santos-Juanes J, Bernaldo QJF, Galache OC, Sanchez RJ, Allende MT, Folgueras MV, Soto DJ. Apocrine carcinoma, adenopathies, and raised TAG-72 serum tumor marker. *Dermatol Surg* 2004; 30: 566-569.
35. Vrdoljak DV, Knezevic F, Ramljak V. The relation between tumor marker Ca 15-3 and metastases in interpectoral lymph nodes in breast cancer patients. *Saudi Med J* 2006; 27: 460-462.
36. Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevela U, Altorjai G, Locker GJ, Mader R, Zielinski CC, Steger GG. Prognostic value of monitoring tumour markers CA 15-3 and CEA during fulvestrant treatment. *BMC Cancer* 2006; 6: 81.
37. Buyru N, Tigli H, Duranyildiz D, Dalay N. Molecular detection of squamous cell carcinoma antigen transcripts in peripheral blood of cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(5): 538-41.
38. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, Castiglione F, Degl'innocenti DR, Baroni G, Paglierani M, Taddei GL. HER-2/neu and bcl-2 in Ovarian Carcinoma: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Study in Patients With Shorter and Longer Survival. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14: 181-186.
39. Pectasides D, Gaglia A, Arapantoni-Dadioti P, Bobota A, Valavanis C, Kostopoulou V, Mylonakis N, Karabelis A, Pectasides M, Economopoulos T. HER-2/neu status of primary breast cancer and corresponding metastatic sites in patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab-based therapy. *Anticancer Res* 2006; 26: 647-653.
40. Li Y, Tang ZY, Tian B, Ye SL, Qin LX, Xue Q, Sun RX. Serum CYFRA 21-1 level reflects hepatocellular carcinoma metastasis: study in nude mice model and clinical patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 515-520.
41. Uenishi T, Yamazaki O, Yamamoto T, Hirohashi K, Tanaka H, Tanaka S, Hai S, Ono K, Kubo S. Clinical significance of serum cytokeratin-19 fragment (CYFRA 21-1) in hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 239-244.
42. Gopan T, Remer E, Hamrahian AH. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 561-568.
43. Lewis S, Dirnhuber M, Soar J. An unusual presentation of a pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 390-393.
44. Darvishian F, Ginsberg MS, Klimstra DS, Brogi E. Carcinoid tumorlets simulate pulmonary metastases in women with breast cancer. *Hum Pathol* 2006; 37: 839-844.
45. Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg* 2006; 43: 391-450.
46. Biliotti G, Martini F, Vaggelli L, Messerini L, Colagrande S, Pupi A, Seghi P. Multiple effects of somatostatin analogs verified in three cases of metastasized neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Tumori* 2006; 92: 170-174.
47. Rizk MK, El-Nawawy A, Abdel-Kareem E, Amer ES, El-Gezairy D, El-Shafei AZ. Serum interleukins and urinary microglobulin in children with idiopathic nephrotic syndrome. *East Mediterr Health J* 2005; 11: 993-1002.
48. Delbridge L. Solitary thyroid nodule: current management. *ANZ J Surg* 2006; 76: 381-386.
49. Morganti S, Ceda GP, Saccani M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, Maggio M, Valenti G, Ceresini G. Thyroid disease in the elderly: Sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 101-104.
50. Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nysten E, Vittaz L, Lauret C, Modigliani E, Moretti JL, Cohen R. Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2003; 13: 819-822.

Correspondencia:
 Dr. Nilson Agustín Contreras Carreto.
 Departamneto de Medicina Interna
 3er. Piso Hospital Fundación Clínica
 Médica Sur
 E-mail: itzmard@yahoo.com.mx

