

Els marcadors tumorals: què són i per a què serveixen

Xavier Filella Pla

Servei de Bioquímica i Genètica Molecular (Centre de Diagnòstic Biomèdic)
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Hospital Clínic
Barcelona

Què són els marcadors tumorals?

Diferents substàncies associades amb la presència d'un càncer i definides com a marcadors tumorals (Taula 1) han estat investigades amb profusió des dels anys seixanta del segle passat amb la finalitat de delimitar el seu ús en la pràctica clínica. Aquests marcadors biològics de càncer són un conjunt de substàncies produïdes pel propi tumor o, en més rares ocasions, relacionades amb la seva presència. La mesura de la seva concentració, tant en el plasma com en altres líquids biològics, ens permet obtenir informació sobre l'estat de la malaltia, encara que en la majoria dels casos aquestes mesures no són útils per al diagnòstic del càncer (1, 2). L'ús d'aquestes mesures, doncs, es limita, en general, al seguiment dels malalts ja diagnosticats amb la finalitat de monitoritzar el tractament i de diagnosticar precoçment l'aparició d'una recidiva (2).

Els primers precedents en la descripció dels marcadors tumorals es remunten a meitat del segle XIX, quan una sèrie d'articles publicats entre 1846 i 1850 per John Darlymple, Henri Bence-Jones i William MacIntyre descriuen les dades essencials del mieloma múltiple, entre les quals la proteïna que actualment coneixem com a proteïna de Bence-Jones (3). Posteriorment, durant el primer terç del segle passat es va observar la presència de coriogonadotropina en l'orina de malaltes amb mola hidatiforme (4) i, uns anys després, l'increment de la concentració de fosfatasa àcida prostàtica en el plasma de malalts amb càncer de pròstata (5).

L'any 1957 Bergstrand i Czar descriuen l'a-fetoproteïna (6), que posteriorment Abelev (7,8) i Tatarinov (9) associaven amb la presència d'un hepatocarcinoma. Per altra banda, Gold i Freedman (10) detectaven l'any 1965 la presència de l'antigen carcinoembriogènic en el càncer de colon que, més endavant i de forma independentment, també descrivia von Kleist (11). La descripció de l'a-fetoproteïna i de l'antigen carcinoembriogènic obria l'era moderna dels marcadors tumorals que es consolidava definitivament a partir de l'aplicació, des de finals dels anys seixanta, dels mètodes de radioimmunoanàlisi en la mesura de la seva concentració i, més endavant, amb l'obtenció d'anticossos monoclonals específics mitjançant les tècniques d'hibridació cel·lular que

Milstein i Köhler posaven a punt l'any 1975. Una nova fornada de marcadors tumorals que abastava, entre altres, els antígens CA-125, CA 15.3 i CA 19.9, estava disponible per la nova etapa d'automatització que s'iniciava a finals dels anys vuitanta, quan diferents empreses van posar a punt els primers analitzadors que permetien mesurar de forma automatitzada la concentració dels marcadors tumorals.

Classificació dels marcadors tumorals

Els marcadors tumorals abasten, doncs, un ampli grup de substàncies que poden ser classificades segons diversos criteris. Clàssicament va ser proposada una tipologia que es basava en el seu origen i que subdividia els marcadors tumorals en dos grans grups, segons que el seu origen sigui el propi tumor o bé que siguin produïts en resposta a la presència del tumor. Aquest darrer subgrup inclou marcadors bastant inespecífics com la β_2 -microglobulina, les proteïnes de fase aguda i les citocines, encara que aquestes també poden ser produïdes directament per les cèl·lules tumorals.

La majoria de marcadors tumorals la concentració dels quals mesurem usualment pertanyen al subgrup de marcadors tumorals derivats directament del tumor. Winters (12), en un treball clàssic, proposava diferents tipologies dins d'aquest subgrup, que, bàsicament, abastava antígens oncofetals, enzims i hormones. Per la seva banda, Ballesta i Molina (13) proposaven una classificació que incloïa antígens oncofetals, antígens oncoplacentalis, antígens tissulars, hormones ectòpiques, antígens tumorals, proteïnes específiques i proteïnes oncogèniques.

En la Taula 2 es presenta, seguint aquestes pautes, una classificació tipològica que, probablement, té més interès acadèmic que no pas pràctic. D'altra banda, aquesta classificació presenta certes insuficiències, entre altres, el fet que algunes substàncies puguin ser classificades en més d'un grup o la de qualificar com antígens oncofetals substàncies que també són sintetitzades pels teixits sans de l'adult.

És prou més interessant una classificació orientada a la utilització clínica dels marcadors tumorals i, en concret, delimitada per la seva especificitat diagnòstica (14). Certament, un marcador tumoral ideal seria aquell que fos produït tan sols per les cèl·lules canceroses, ja que en aquest cas la seva detecció sempre seria indicativa de la presència d'un tumor. No existeix, tanmateix, un marcador de càncer que respongui amb exactitud a aquesta definició i, únicament, alguns marcadors poden ser qualificats com de molt elevada o d'elevada especificitat diagnòstica. Prenent, doncs, l'especificitat diagnòstica com a criteri de sistematització podem distingir quatre categories de marcadors tumorals:

a. Marcadors tumorals relacionats amb magnituds de molt elevada especificitat diagnòstica. Aquest grup inclou la cadena β de la coriogonadotropina i la calcitonina. La cadena β de la coriogonadotropina (15) és una glicoproteïna secretada en condicions normals per la placenta, de manera que se'n observa

una concentració molt elevada durant l'embaràs. La concentració en el plasma d'aquesta hormona tant en homes com en dones no embarassades és summament baixa, de manera que la mesura d'una concentració en plasma superior a 5 o 10 int.u./L, segons el procediment de mesura, permet detectar la presència d'un tumor amb una especificitat diagnòstica molt elevada. Així, en tumors trofoblàstics la mesura de la seva concentració en el plasma serveix tant per al seu diagnòstic precoç com per al monitoratge del tractament. Altrament, aquesta mesura és també útil en el diagnòstic de tumors de cèl·lules germinals, amb una sensibilitat que oscil·la entre el 25 % en els seminomes i el 75 % en tumors no seminomes. Per altra banda, la concentració de calcitonina —hormona produïda per les cèl·lules C de la tiroide— en el plasma s'eleva en malalts amb carcinoma medul·lar de la tiroide, encara que també en altres neoplàsies (càncer de pulmó, càncer de mamella, tumor carcinoide) (16). La utilitat de la calcitonina com a marcador tumoral en aquesta malaltia abasta tant el diagnòstic com el monitoratge del tractament d'aquest tumor (17).

b. Marcadors tumorals relacionats amb magnituds d'elevada especificitat diagnòstica. Responen a aquesta definició l'antigen específic de la pròstata i la tiroglobulina. La mesura de la concentració en el plasma d'aquests marcadors s'utilitza en el càncer de pròstata i en el carcinoma diferenciat de la tiroide, respectivament. En el tractament quirúrgic radical d'aquestes malalties, sigui amb la prostatectomia radical o amb la tiroidectomia radical, les magnituds relacionades amb aquests marcadors es comporten amb una elevada especificitat diagnòstica. La seva detecció en el plasma d'aquests malalts informa de la presència de tumor residual o bé de la recidiva del tumor. El desenvolupament de tècniques "ultrasensibles" per mesurar l'antigen específic de la pròstata ha permès, tanmateix, detectar mínimes concentracions d'aquest marcador tumoral en el plasma de malalts sotmesos a prostatectomia radical i sense evidència clínica de malaltia. La detecció de l'antigen específic de la pròstata en aquestes circumstàncies pot ser atribuïda, en general i malgrat haver-se demostrat la seva presència en teixits extraprostàtics (18-20), a la persistència de teixit prostàtic no cancerós residual o a la seva síntesi per part de les glàndules periprostàtiques (21, 22). Pel que fa a la tiroglobulina (23,24), cal tenir en compte l'existència de falsos positius causats per anticossos heteròfils o bé, quan la tiroglobulina es mesura mitjançant radioimmunoanàlisi, d'autoanticossos dirigits contra la tiroglobulina. La presència d'aquests anticossos és, a més, particularment elevada entre els malalts amb càncer de la tiroide: el 3 % té anticossos heteròfils i el 10 % autoanticossos dirigits contra la tiroglobulina.

c. Marcadors tumorals relacionats amb magnituds d'especificitat diagnòstica intermèdia. Inclou la majoria dels marcadors tumorals usats en la pràctica clínica, entre els quals l' α -fetoproteïna, l'antigen carcinoembriogènic, els antígens CA 19.9, CA-125, CA 15.3 i CA 72.4, la γ , γ -fosfopiruvat-hidratasa ("enolasa neuronal específica") i l'antigen associat a cèl·lules escamoses (SCC). Es poden observar concentracions elevades d'aquests marcadors en diverses malalties no neoplàsiques que, en ocasions, superen àmpliament el valor discriminant. Per aquesta falta d'especificitat diagnòstica, particularment lligada a dèficits de metabolització i a malalties inflamatòries, el seu ús en el diagnòstic del càncer és limitat. Les dades disponibles tampoc avalen l'ús de

les concentracions d'a-fetoproteïna i d'antigen CA-125 en el plasma que, en algun moment, han estat postulats en la detecció dels càncers de fetge i d'ovari, respectivament. Pel que fa a l'a-fetoproteïna hi ha un únic estudi (25), fins al moment no confirmat per altres autors, que avaluï la mesura de la seva concentració en el plasma en el cribratge de l'hepatocarcinoma; per aquest motiu, Bruix i Sherman (26), en una recent revisió, no recomanen l'ús d'aquesta magnitud en el cribratge d'aquest tumor. El mateix Sherman, en un editorial de *Journal of Hepatology* justament titulat "Alphafetoprotein: an obituary", afirmava de forma concloent que "*I believe that time has come to bid a fond adieu to AFP as a test for HCC diagnosis and particularly for HCC surveillance*" (27). Per la seva banda, la concentració de CA-125 en el plasma s'utilitza en el cribratge del càncer d'ovari hereditari (28), encara que no s'aconsella la seva utilització en la població general, segons recomanació de 1995 del NIH Consensus Statement (29). L'ampli programa de cribratge aleatoritzat que, amb participació de 200 000 dones, es va iniciar al Regne Unit l'any 2001 contribuirà a respondre a la qüestió de si la concentració d'antigen CA-125 en el plasma pot contribuir a disminuir la mortalitat causada pel càncer d'ovari (30).

d. Marcadors tumorals relacionats amb magnituds de baixa especificitat diagnòstica. En aquest grup s'inclouen les citoqueratines (TPA, TPS i CYFRA 21-1), alguns enzims de la via glicolítica (lactat-deshidrogenasa i fosfohexosa-isomerasa) i el vast nombre de substàncies produïdes per l'hoste en resposta al tumor (ferritina, citocines, β_2 -microglobulina i proteïnes de fase aguda). L'elevació de la seva concentració en el plasma és usual en diverses malalties no canceroses, en les quals no són infreqüents les concentracions molt elevades.

Finalment, els marcadors tumorals es poden tipificar en relació a la seva especificitat tissular. En general, aquestes substàncies no són específiques de teixit, sinó que són expressades per teixits —i tumors— molt diversos. Així, per exemple, malgrat que l'antigen carcinoembriogènic va ser identificat a partir d'un càncer de còlon, la seva concentració en el plasma pot elevar-se en diverses neoplàsies incloent, entre altres, els tumors de mamella, estómac, endometri, pulmó i pàncrees. Tampoc, altres marcadors utilitzats de forma característica en un tumor determinat, com l'antigen CA-125 en càncer d'ovari, l'antigen CA 15.3 en càncer de mamella i l'antigen CA 19.9 en càncer de pàncrees, són organospecífics, per la qual cosa no ha d'estranyar que la seva concentració en plasma pugui també estar elevada en pacients amb altres tumors.

Únicament poden considerar-se com a marcadors tumorals molt específics de teixit la tiroglobulina (sintetitzada per les cèl·lules fol·liculars de la tiroide), la calcitonina, (produïda per les cèl·lules C del tiroides) i l'antigen específic de la pròstata (produït per les cèl·lules epitelials de la pròstata). Tanmateix, com ja s'ha comentat, tant la calcitonina com l'antigen específic de la pròstata poden ser produïts per altres cèl·lules i, per tant, la seva organoespecificitat no és absoluta.

Factors que determinen la concentració plasmàtica dels marcadors tumorals en malalts amb càncer

La concentració d'un marcador tumoral en el plasma ve delimitada per un seguit de variables pròpies del tumor, entre les quals s'inclouen la mida, l'estadi, la diferenciació cel·lular i el grau de vascularització. La diferenciació cel·lular és un factor clau en la síntesi d'un marcador, fet que, al cap i a la fi, determina la seva presència en el plasma. A aquest respecte, s'ha de considerar que els marcadors tumorals no són, com ja s'ha assenyalat, substàncies específiques de càncer. Al contrari, són substàncies que formen part dels teixits sans, per la qual cosa no ha d'estranyar que siguin precisament els tumors més indiferenciats —aquells que s'allunyen més del teixit sa— els que expressen una menor quantitat de marcador —o que, fins i tot, no l'expressen— i que, per tant, cursen amb una baixa concentració del marcador en el plasma. D'altra banda, els tumors en estadi avançat i de mida gran es relacionen amb una concentració elevada dels marcadors que expressen, d'igual manera que un grau elevat de vascularització facilita l'accés del marcador a la circulació general i, per tant, també es relaciona amb una concentració elevada d'aquest marcador.

Dins d'un mateix tipus de tumor existeixen també diferències en l'expressió tissular dels marcadors tumorals en relació al subtipus histològic. Aquestes diferències són especialment notables en els càncers de pulmó, ovari i testicle. Així, en el càncer de pulmó, l'expressió de γ , γ -fosfopiruvat-hidratasa s'associa amb els carcinomes de cèl·lules petites, la de l'antigen SCC amb els carcinomes escatosos i la d'antigen carcinoembriogènic i de l'antigen CA-125 amb els adenocarcinomes i carcinomes de cèl·lules grans. En el càncer d'ovari, l'antigen CA-125 s'associa amb els tumors serosos, mentre que en els tumors mucinosos predomina l'antigen CA 19.9. En el càncer de testicle, finalment, l' α -fetoproteïna i la cadena β de la coriogonadotropina s'associen amb els tumors no seminomatosos.

Per a què serveixen els marcadors tumorals?

En general, els marcadors tumorals són poc eficients en el cribratge i diagnòstic precoç del càncer (1, 2). Tot i això, com veurem, alguns marcadors, com la cadena β de la coriogonadotropina i l'antigen específic de la pròstata, s'utilitzen, amb més o menys avals científics, amb aquesta finalitat. D'altra banda, és evident que una concentració suficientment elevada d'un marcador tumoral suggereix, amb una alta probabilitat, l'existència d'un tumor, encara que, en ocasions, algunes malalties no canceroses poden causar també elevacions substancials de les concentracions de marcadors tumorals en el plasma. Finalment, alguns autors (31) sostenen, encara que amb grans limitacions, la mesura de magnituds relacionades amb marcadors tumorals per orientar sobre la localització del tumor primari en malalts diagnosticats de metàstasis d'origen desconegut. Molina *et al.* (32), en canvi, suggereixen una utilització més àmplia d'aquestes magnituds en aquest grup de malalts amb tumors d'origen desconegut amb l'objectiu de reduir tant el temps d'hospitalització com el

nombre d'exàmens complementaris necessaris per efectuar el diagnòstic.

Les magnituds relacionades amb els marcadors tumorals també ofereixen informació sobre el pronòstic i l'estadi de la malaltia, però és en el seguiment dels malalts ja diagnosticats on tenen la seva major utilitat. En primer lloc, amb l'objecte de detectar precoçment la recidiva del tumor i, en segon lloc, amb la finalitat de monitoritzar els efectes del tractament en el curs de la malaltia.

Cribratge i diagnòstic precoç del càncer

El valor diagnòstic d'un marcador tumoral ve definit per la seva sensibilitat diagnòstica (probabilitat de classificar correctament un individu amb càncer) i especificitat diagnòstica (probabilitat de classificar correctament a un individu sense càncer), així com pel valor predictiu obtingut en la població examinada (33). El valor predictiu positiu d'una magnitud indica la probabilitat que hi hagi un tumor en la població amb càncer quan la concentració està per sobre del valor discriminant, mentre que el valor predictiu negatiu indica la probabilitat que no hi hagi tumor en la població sense càncer quan la concentració del marcador està per sota del valor discriminant.

Una valoració correcta d'aquestes variables ha de considerar, però, la població inclosa en el seu càlcul. Així, per exemple, poden observar-se notables diferències en la sensibilitat diagnòstica d'un marcador tumoral en relació a la composició de la població estudiada, de manera que obtindrem una major sensibilitat diagnòstica si els malalts en estadis avançats estan sobrerrepresentats en el nostre estudi. De la mateixa manera, podem trobar importants disparitats en l'especificitat diagnòstica en funció del grup de malalties benignes estudiat, doncs els falsos positius poden concentrar-se en determinades malalties, com succeeix, per exemple, amb les magnituds relacionades amb l'antigen CA 19.9 en la icterícia obstructiva o amb l'antigen SCC en la insuficiència renal.

Els marcadors tumorals, com ja s'ha comentat a bastament en aquest article, no són específics de càncer, sinó que també són expressats per les cèl·lules normals de l'organisme. És normal, doncs, trobar petites concentracions dels marcadors tumorals en el plasma dels subjectes sans, de manera que cal establir uns valors discriminants a partir dels quals un resultat serà considerat com a suggeriu de càncer (34).

L'establiment a partir d'una població de referència d'un valor discriminant pot tenir, quan el marcador no s'utilitza amb finalitat diagnòstica, un interès merament orientatiu. Tanmateix, és un fet essencial quan el marcador tumoral s'utilitza en el diagnòstic del càncer. En aquests casos és necessari que cada laboratori contrasti estrictament els valors discriminants bibliogràfics i, a causa de les notables diferències que es poden observar entre els diferents procediments de mesura, els adequi a la metodologia utilitzada.

La majoria dels marcadors biològics de càncer no són útils per al seu cribratge ni diagnòstic precoç. Per una banda, podem observar una certa concentració

de la majoria de marcadors tumorals en els subjectes sans, i són freqüents els falsos positius en malalts amb malalties benignes i, per altra banda, els malalts amb tumors en estadis encara curables tenen concentracions fisiològiques o extremament baixes dels marcadors tumorals. A la falta d'especificitat diagnòstica de les magnituds relacionades amb els marcadors tumorals s'uneix, doncs, una baixa sensibilitat diagnòstica i una precocitat insuficient. Nogensmenys, l'avaluació de la utilitat de les magnituds relacionades amb en el cribratge i diagnòstic dels marcadors tumorals ha de considerar no tan sols la seva exactitud diagnòstica, sinó també la seva incidència en la supervivència i mortalitat deguda al tumor. La dificultat de realitzar estudis acurats en aquest sentit fa que no sempre disposem de dades definitives sobre la seva exactitud diagnòstica.

La concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma ofereix un exemple paradigmàtic sobre les dificultats d'utilitzar les magnituds relacionades amb els marcadors tumorals en el cribratge i diagnòstic precoç del càncer. En primer lloc, sabem que té una sensibilitat diagnòstica prou adequada, però també és ben coneguda la seva falta d'especificitat diagnòstica, de manera que s'observen valors elevats d'aquesta magnitud en un important percentatge de malalts amb hiperplàsia benigna de pròstata. En segon lloc, sabem que la seva utilització en el diagnòstic del càncer de pròstata permet augmentar la supervivència, però no disposem de dades definitives que la relacionin amb una disminució de la mortalitat o simplement amb un avenç en el moment del diagnòstic de la malaltia degut, precisament, a la utilització de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma com a eina de cribratge (Figura 1).

Monitoratge del tractament i diagnòstic precoç de la recidiva

La principal aplicació dels marcadors tumorals consisteix en el control evolutiu de la malaltia una vegada realitzat el tractament del tumor primari. Després de la realització d'un tractament amb finalitat curativa ha d'observar-se una disminució en la concentració del marcador en el plasma fins a arribar a l'interval fisiològic. La persistència d'una concentració elevada d'un marcador tumoral després d'un tractament realitzat amb finalitat curativa és indicatiu de tumor residual.

La mesura seriada de la concentració d'un marcador tumoral en el plasma permet detectar precoçment una recidiva local o a distància. L'elevació de la concentració d'un marcador tumoral en el plasma ha de ser interpretada, però, amb precaució doncs també una malaltia benigna intercurrent pot causar el seu increment. Pot millorar-se la seva especificitat diagnòstica tenint en compte no tan sols una concentració puntual, sinó valorant sobretot la cinètica evolutiva i observant la creixent elevació de la concentració en el plasma en el curs de 15-30 dies.

Els marcadors tumorals relacionats amb magnituds de molt elevada especificitat diagnòstica permeten un seguiment més senzill de la malaltia. Així, per exemple, la concentració de cadena β de la coriogonadotropina permet

realitzar el seguiment de la malaltia trofoblàstica amb gran certesa. De la mateixa manera, marcadors tumorals relacionats amb magnituds d'elevada especificitat diagnòstica com la tiroglobulina i l'antigen específic de la pròstata permeten efectuar amb gran fiabilitat el seguiment de pacients tractats amb tiroidectomia o prostatectomia radical. En aquests casos, una vegada realitzat el tractament, la concentració del marcador tumoral ha de ser indetectable. La detecció del marcador tumoral i, particularment, l'observació de concentracions creixents suggereix la recidiva del tumor.

La cinètica d'augment de la concentració d'un marcador tumoral en el plasma, d'altra banda, pot orientar sobre el lloc en què es produeix la recidiva i pot permetre distingir si el tumor recidiva a nivell local o a distància i, en definitiva, aplicar el tractament més adequat a cada cas. D'aquesta manera, per exemple, la velocitat d'ascens de la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma en pacients amb càncer de pròstata tractat amb una prostatectomia radical orientarà cap a una recidiva a distància si el seu valor es duplica en l'interval de 6 mesos. En canvi, si l'increment és menor caldrà pensar en una recidiva local.

Així doncs, la mesura seriada de la concentració d'un marcador tumoral permet seguir l'evolució de la malaltia una vegada realitzat el tractament del tumor primari. El desenvolupament dels sistemes de mesura immunomètrics automatitzats en facilita la seva mesura i, juntament amb la seva sensibilitat diagnòstica, els converteixen en un excel·lent mètode per a detectar precoçment l'aparició de recidives. Per una correcta interpretació, tanmateix, cal considerar la possibilitat d'increments causats per malalties benignes intercurrents, així com tenir en compte que canvis en la metodologia utilitzada en les successives mesures poden dificultar, o fins i tot fer impossible, la interpretació de l'evolució dels seus resultats. L'absència de tractaments eficaços en el tractament de la recidiva tumoral limita, en part, la utilitat clínica de les magnituds relacionades amb els marcadors tumorals, per la qual cosa la seva eficàcia ha de ser valorada no tan sols en relació a la seva sensibilitat i especificitat diagnòstiques, sinó també tenint en compte les seves conseqüències en la mortalitat i qualitat de vida dels pacients (35).

En els tumors disseminats, finalment, les magnituds relacionades amb els marcadors tumorals ofereixen informació sobre l'eficàcia del tractament aplicat. Un descens de la concentració del marcador tumoral respecte al valor previ a l'inici del tractament es relaciona amb una bona resposta, mentre que l'observació de concentracions creixents del marcador suggereix el seu fracàs i, per tant, en aquells casos en què sigui possible, la necessitat modificar la teràpia emprada.

Conclusions

La disponibilitat de sistemes de mesura automatitzats per mesurar magnituds relacionades amb marcadors tumorals ha generalitzat el seu ús, de manera que, actualment, poden ser mesurades no únicament en centres especialitzats, sinó també en laboratoris petits i mitjans. Paral·lelament, s'ha detectat en els

últims anys un augment significatiu en el nombre de peticions relacionades amb els marcadors tumorals que, recentment, McGinley i Kilpatrick (36) quantificaven en un increment del 125 % entre els períodes compresos entre 1997-98 i 2001-02.

Aquests dos fets fan imprescindible l'establiment de guies de pràctica clínica que defineixin unes línies bàsiques sobre la utilització de les magnituds relacionades amb els marcadors tumorals, tumor per tumor (2). Tan sols així, els facultatius no especialitzats en la utilització dels marcadors tumorals disposaran d'unes orientacions vàlides per fer-ne un ús ajustat a la seva naturalesa.

Per altra banda, els avenços en bioinformàtica i en biologia molecular han fet possible el desenvolupament de noves tècniques de proteòmica. Aquestes tècniques, que permeten l'anàlisi múltiple de proteïnes en una mostra biològica, defineixen patrons específics i reproduïbles de pèptids que podrien ser de gran utilitat a l'hora d'identificar nous marcadors tumorals que millorin les conegudes deficiències en sensibilitat i especificitat diagnòstiques de les magnituds relacionades amb els marcadors tumorals clàssics (37, 38). Probablement, en el futur, aquesta haurà de ser la via per realitzar un diagnòstic precoç del càncer amb una sensibilitat i especificitat diagnòstiques que no hem pogut assolir amb les magnituds relacionades amb els marcadors tumorals disponibles fins al moment.

Bibliografia

1. Filella X. Els marcadors tumorals en el diagnòstic del càncer. A: Nicolau Costa J, dir. Actes del VII Congrés de Ciències de Laboratori Clínic. Barcelona: ACCLC; 2006:51-5.
2. Juan Pereira L, Alsina Donadeu M, Bedós Balsach M, Trapé Pujol J, Filella Pla X. Guies de pràctica clínica: recomanacions respecte a la utilització dels marcadors tumorals. *In vitro veritas* 2007;8, art. 93:<www.acclc.cat/>.
3. Clamp JR. Some aspects of the first recorded case of multiple myeloma. *Lancet* 1967;1354-6.
4. Ascheim S, Zondek B, Das Hormon. Der hypophysenvorderlappens: testobjekt zum nachweis des hormons. *Klin Wochensche* 1927;6:248-52.
5. Gutman AB, Gutman EB. An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 1938;17:473-8.
6. Berstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from human fetus. *Scand J Clin Lab Investig* 1956;8:1070-7.
7. Abelev GI, Perova SD, Kharmkova NI, Postnikova ZA, Irlin IS. Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1963;1:174-80.
8. Abelev GI, Assecritova IG, Kraevsky NA, Perova SD, Perevodchikova NI. Embryonal serum alpha-globulin in cancer patients. Diagnostic value. *Int J Cancer* 1967;15:551-8.

9. Tatarinov IS. Detection of embryo specific a globulin in the blood serum of a patient with primary cancer of the liver. *Vopr Med Khim* 1964;10:218-9.
10. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439-62.
11. Von Kleist S, Burtin P. Isolation of a fetal antigen from human colonic tumors. *Cancer Res* 1969;29:1961-4.
12. Winters WD. New techniques for detecting tumor markers. A prospective. A: Nieburgs HE, Birkmayer GD, Klavins JV, dir. *Human tumor markers: biological basis and clinical relevance*. Nova York: Alan R. Liss; 1983:21-31.
13. Ballesta AM, Molina R. Tumor markers: definition and classification. A: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M i Molina R, dir. *Up dating on tumors markers in tissues and in biological fluids*. Turí: Edizioni Minerva Medica; 1993:75-88.
14. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Marcadores biológicos de cáncer. *Jano* 2003;65:86-92.
15. Stenman UH, Aila Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Human Reproduction Update* 2006;12:769-84.
16. Mulder H. Ectopic secretion of calcitonin as a tumor marker. *Anticancer Res* 1983;3:247-50.
17. Pacini F, Fugazzola L, Elisei R, Pinchera A. Thyroglobulin and calcitonin as tumor markers for malignant tumors of the thyroid. A: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, dir. *Up dating on tumors markers in tissues and in biological fluids*. Turí: Edizioni Minerva Medica; 1993:445-54.
18. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:301-10.
19. Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique, *J Urol* 1995;153:1004-8.
20. Filella X, Molina R, Alcover J, Casals E, Carmona F, Ballesta AM. Prostate specific antigen in non-serum samples from women. *Int J Biol Markers* 1995;10:238-9.
21. Wernert N, Albech M, Sesterhenn I, Goebbels R, Bonkhoff H, Seitz G, et al. The "female prostate": location, morphology, immunohistochemical and significance. *Eur Urol* 1992;22:64-9.
22. Ablin RJ. Prostate specific antigen and the female prostate. *Clin Chem* 1989;35:507-8.
23. Harish K, Thyroglobulin: current status in differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine Regulations* 2006;40:53-67.
24. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
25. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.

26. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
27. Sherman, M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-5.
28. Hermsen B, von Mensdorff-Pouilly, Berkhof SH, van Diest PJ, Gille J, Menko F, *et al.* Serum CA-125 in Relation to Adnexal Dysplasia and Cancer in Women at Hereditary High Risk of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1383-9.
29. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995;273:491-7.
30. UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. <<http://www.ukctocs.org.uk/index.html>>.
31. Greco FA, Hainsworth JD: Cancer of unknown primary site. A: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, dir. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:2423-43.
32. Molina X, Filella X, Giménez N. Utilidad de los marcadores tumorales en neoplasias de origen desconocido. A: Molina R i Ballesta AM, dir. *Biología y utilidad clínica de los marcadores tumorales*. Barcelona, 1999:233-9.
33. Torre GC, Domínguez MJ, Pecchio F, Aimo G, Barbetti V, Rembado R. Establishment of protocols for tumoral biomarker research and clinical application. A: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M i Molina R, dir. *Updating on tumors markers in tissues and in biological fluids*. Turí: Edizioni Minerva Medica; 1993:141-65.
34. Alsina Donadeu M, Bedós Balsach A, Filella Pla X, Juan Pereira L, Trapé Pujol J. Consideracions sobre la utilitat diagnòstica dels marcadors tumorals. *In vitro veritas* 2004;5, art. 66: <www.acclc.cat/>.
35. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers *in* breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
36. McGinley, PJ, Kilpatrick ES. Tumour markers: their use and misuse by clinicians. *Ann Clin Biochem* 2003;40:643-7.
37. Zapico E, Mora J, Blanco F. Diagnóstico precoz del cáncer mediante análisis proteómicos del suero: ¿ficción o realidad? *Med Clin* 2005;124:181-5.
38. Bachs Valldeneu O. Proteòmica: estratègia per a la identificació de nous marcadors tumorals. A: Nicolau Costa J, dir. *Actes del VII Congrés de Ciències de Laboratori Clínic*. Barcelona: ACCLC; 2006:57.

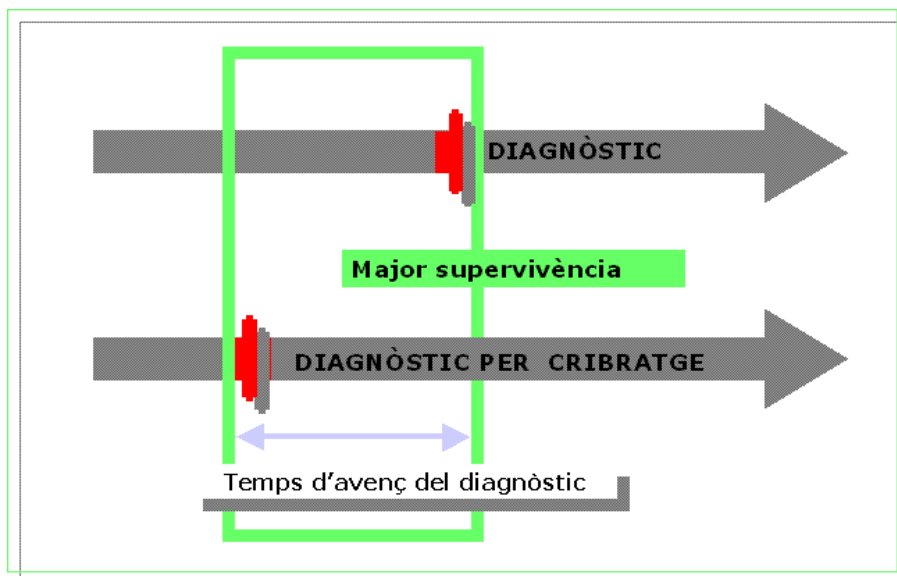
Taula 1. Relació dels marcadors tumorals més utilitzats en la pràctica clínica.

Marcador tumoral	Tumors en què està indicada la seva dosificació
a-Fetoproteïna	Tumors germinals, càncer de fetge
Antigen associat a les cèl·lules escamoses (SCC)	Càncer de cervix, càncer de laringe
Antigen CA 15.3	Càncer de mamella
Antigen CA 19.9	Càncer de pàncreas, càncer d'estómac, càncer de pulmó
Antigen CA 72-4	Càncer d'estómac
Antigen CA-125	Càncer d'ovari, càncer d'endometri, càncer de pulmó
Antigen carcinoembriogènic	Càncer de còlon i recte, càncer de mamella, càncer de pulmó, càncer d'estómac
Antigen específic de la pròstata	Càncer de pròstata
β_2 -Microglobulina	Mieloma múltiple
Calcitonina	Càncer medul·lar de la tiroide
CYFRA 21-1	Càncer de pulmó
Cadena β de la coriogonadotropina	Tumor trofoblàstic, tumor de cèl·lules germinals
γ , γ -Fosfopiruvat-hidratasa ("enolasa neuronal específica")	Càncer de pulmó
Proteïna de l'oncogen Her-2/neu	Càncer de mamella
Tiroglobulina	Càncer de la tiroide

Taula 2. Classificació dels marcadors tumorals en funció del seu origen.

Origen	Tipus	Marcador
Produït per les cèl·lules tumorals	Antígens oncofetsals	a-Fetoproteïna, antigen carcinoembriogènic
	Antígens oncoplacentaris	Cadena β de la coriogonadotropina, fosfatasa alcalina placentària, glicoproteïna específica de l'embaràs β -1
	Mucines	Antígens CA 15.3, CA 19.9 i CA 72-4
	Antígens tissulars	Antígens CA-125 i SCC, tiroglobulina
	Hormones i substàncies relacionades	Tiroglobulina, calcitonina, corticotropina, vasopressina
	Enzims	γ , γ -Fosfopiruvat-hidratasa, fosfatasa àcida prostàtica, antigen específic de la pròstata, metaloproteinases de la matriu, lactat-deshidrogenasa, fosfohexosa-isomerasa
	Oncoproteïnes	Her-2-neu
	Proteïnes específiques	Immunoglobulines
	Citoqueratines	CYFRA 21-1, antigen polipeptídic tissular, antigen polipeptídic tissular específic
Produït en resposta a la presència del tumor	Resposta de l'hoste	Ferritina, citocines, β_2 -microglobulina, proteïnes de fase aguda

Figura 1. Avenç del diagnòstic del càncer de pròstata sense modificacions en la mortalitat per cribratge amb la concentració d'antigen específic de la pròstata en el plasma.



Citació recomanada per a aquest document:

Filella Pla X. Els marcadors tumorals: què són i per a què serveixen. *In vitro veritas* 2007;8, art. 100: <www.acclcat.com>