

Marcadores tumorales

Héctor Ramírez, Jorge Enrique Rodríguez, Helena María Palacio,
Enrique Ardila, Armando Enrique López Trujillo, Esperanza Fuentes

En la última década el concepto de la oncología ha cambiado debido al estudio del comportamiento biológico de los tumores, que ha permitido plantear estrategias para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Como consecuencia de este estudio se han encontrado una serie de sustancias, de alteraciones morfológicas y estructurales relacionadas con algunas neoplasias, que no se están utilizando en forma adecuada ya que no se les está dando el valor que realmente tienen. En nuestro trabajo nos proponemos aclarar algunos conceptos sobre este tema.

Hay una serie de compuestos químicos y estructuras celulares que se han utilizado como ayuda para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de algunos tumores, los denominados marcadores tumorales. Estas sustancias, generalmente proteicas, son producidas o inducidas directamente por el tumor.

Dentro de las estructuras celulares más comúnmente estudiadas están los receptores, los cuales pueden ser de membrana, citoplasmáticos o nucleares (1,2) y nos ayudan a identificar o tipificar determinados grupos celulares y tumores. Estos marcadores biológicos, aunque se pueden producir en situaciones normales, se han correlacionado con algunos tumores. En algunos casos el tumor aumenta la producción de sustancias propias de las células de donde se origina, pero en otras se

sintetizan sustancias que no se ha demostrado que sean producidas por las células que dieron origen al tumor.

La presencia de estas sustancias es debida al genoma tumoral y deben tener alguna utilidad para el tumor. Algunas de ellas son diferentes bioquímicamente a las que se producen en condiciones normales en el organismo, pero tienen actividad biológica similar, como sucede con algunas hormonas en casos de síndrome paraneoplásico (3).

Los marcadores más utilizados son: receptores hormonales, antígeno carcinoembrionario, alfa fetoproteína, gonadotropina coriónica humana, fosfatasa ácida y el antígeno específico de próstata, calcitonina, complejos inmunes y las catecolaminas con sus productos de degradación (ácido vanilmandélico, ácido homovanílico y metanefrina).

Receptores hormonales

Los receptores son estructuras moleculares con grado de afinidad variable por una determinada sustancia (hormonas, complejos inmunes, etc.) dado bien sea por su configuración estereométrica, o por cargas electroquímicas o electromagnéticas (4).

Los receptores de las hormonas esteroideas han mostrado utilidad como marcadores tumorales, ya que su presencia permite determinar el manejo y predecir la respuesta al tratamiento antitumoral.

Estos receptores, por ser proteínas, son lábiles al calor, si no se van a analizar dentro de la hora siguiente a la toma de la muestra, se deben conservar a -4°C , o a -86°C en N_2 líquido si se van a almacenar por más tiempo. Después de un mes se pierde hasta 30% del número total de receptores. No se debe utilizar electro-bisturí para la toma de la muestra porque el calor desnaturaliza las proteínas.

Dr. Héctor Ramírez Zarate: Jefe de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Profesor Asistente de Medicina Interna, Universidad Nacional. Dr. Jorge Enrique Rodríguez Riveras: Profesor Asistente de Medicina Interna, Universidad Nacional, Sección de Medicina Interna Integral. Dra. Helena María Palacio Palacio: Médico Cirujano, Universidad Nacional. Dr. Enrique Ardila Ardila: Profesor Asistente de Medicina Interna, Universidad Nacional, Sección de Endocrinología. Dr. Enrique López Trujillo: Médico Cirujano, Universidad Nacional, Colombia, Bogotá, Residente de Urología, Jackson Memorial Hospital, USA. Dra. Esperanza Fuentes Torres: Médico Cirujano, Universidad Nacional.

Solicitud de separatas al Dr. Héctor Ramírez.

Cuando la muestra se obtiene mediante biopsia por punción, la cantidad de material no es suficiente para una determinación fiable de receptores. Debe evitarse la contaminación de la muestra con sangre porque las hormonas circulantes pueden unirse a los receptores dando un dato bajo falso. Para estabilizar los receptores se puede utilizar glicerol pero es preferible el molibdato de sodio.

En la interpretación de los datos se debe ser cuidadoso porque los valores se pueden expresar como sitios específicos de unión por: a) gramo de tejido, b) miligramo de proteína, o c) miligramo de DNA, siendo esta última la forma probablemente más segura.

Las hormonas de mayor interés para este propósito son los andrógenos, estrógenos y progesterona. Todas son derivadas del colesterol; los pasos para su síntesis están resumidos en la Figura 1. Todas estas hormonas se metabolizan a nivel hepático; la conjugación a este nivel las hace hidrosolubles, pudiéndose determinar sus metabolitos en orina (5).

Las hormonas sexuales esteroideas tienen el mismo mecanismo de acción (1,4). La entrada a la célula es libre sin receptores de membrana. En el citoplasma cada hormona se une con su receptor específico formando el complejo hormona-receptor (H-R), el cual es inactivo y para su activación requiere elevación de la temperatura. Una vez activado se desplaza al núcleo donde se une a receptores específicos a nivel del DNA, además se produce una interacción con las proteínas nucleares no histonas. La interacción con el DNA hace que

se exprese un segmento de éste y la interacción con las enzimas nucleares inicia la síntesis de RNAm siguiendo la cadena de formación de proteínas hasta RNAr, dando como producto final la síntesis de una enzima (6) (Figura 2).

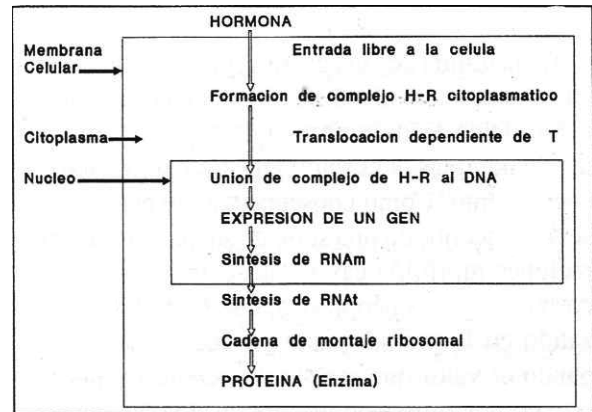


Figura 2. Mecanismo de acción de hormonas esteroideas.

Estrógenos. Los principales estrógenos son estriol, estrona y estradiol. Se producen en el ovario, la glándula suprarrenal, el testículo y en la placenta, a partir de andrógenos. Existen receptores para estrógenos en el útero, el ovario, el seno y en menor cantidad en el cerebro y el pulmón.

La respuesta clínica de algunos tumores de seno a la supresión hormonal (ooforectomía, adrenalectomía y tratamiento con hormonas exógenas), llevó a la búsqueda de estos receptores en tumores de seno (7). Hay poblaciones tumorales con mayor o menor número de receptores estrogénicos. Este hallazgo es factor pronóstico y permite seleccionar el tratamiento más adecuado, orientándolo hacia la quimioterapia en ausencia de receptores y a la terapia hormonal en presencia de ellos. La concentración alta de estos receptores se correlaciona con buena respuesta a la terapéutica hormonal (4, 7, 8-10). En ausencia de éstos el periodo libre de enfermedad y supervivencia son menores.

Los antiestrógenos como el tamoxifén han sido utilizados en el cáncer de seno siendo efectivos en presencia de receptores. En cultivos celulares de cáncer de seno humano, la adición de antiestrógenos disminuye el crecimiento celular proporcio-

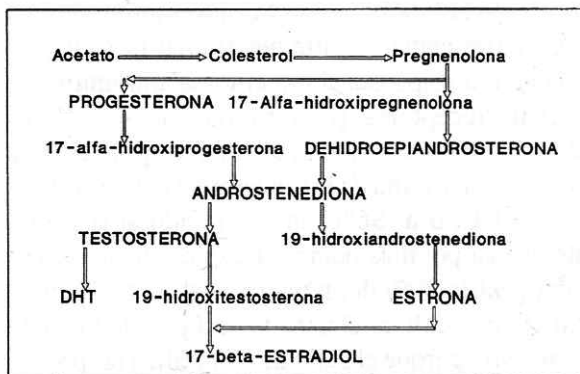


Figura 1. Síntesis de hormonas esteroideas.

nalmente a la cantidad de receptores estrogénicos. Con técnicas de centrifugación se ha demostrado que los antiestrógenos tienen un sitio de unión intracitoplasmático, en el receptor, diferente al sitio de unión de los estrógenos.

Hay múltiples técnicas para determinar receptores estrogénicos (4). El método de carbón cubierto con dextrano (DCC) es muy utilizado por su bajo costo y sencillez, con sensibilidad comparable a la técnica de centrifugación en gradientes de sucrosa, método éste que tiene la ventaja de especificar la forma molecular del receptor, pero es más lento y costoso. La mínima concentración detectable de receptores estrogénicos es tres fmol/mg de proteína del citosol.

Los niveles críticos de receptores en que se aumenta la respuesta a la hormonoterapia son, en mujeres postmenopáusicas, 750 fmol/gr de tumor y en premenopáusicas de 300 fmol/gr de tumor (7). La correlación con el estudio de receptores para progesterona da mayor exactitud en el pronóstico de estos pacientes. No hay correlación entre la presencia o no de receptores hormonales y la respuesta a quimioterapia en carcinoma avanzado de seno.

Progesterona. Se produce principalmente en el folículo ovárico en forma de 17 alfa-hidroxiprogesterona y en el cuerpo lúteo como 20 alfa-hidroxiprogesterona y 20 betahidroxiprogesterona. Hay producción también en la placenta y en pequeñas cantidades en el testículo y las glándulas suprarrenales (11, 12).

Su función principal es estimular el desarrollo

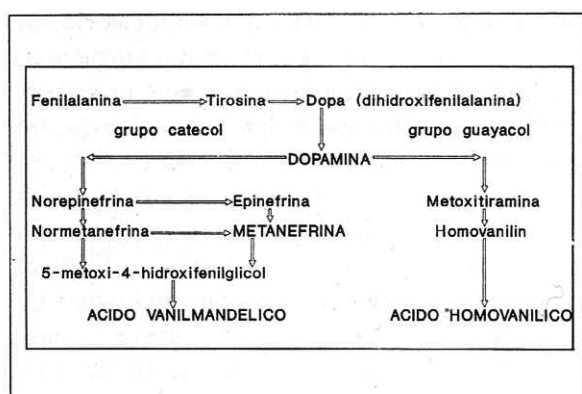


Figura 3. Síntesis de catecolaminas.

de lóbulos y alveolos en la glándula mamaria. El receptor de progesterona ha sido estudiado en el oviducto de pollo donde se han identificado dos subunidades (13). La subunidad A tiene peso molecular de 70.000 daltons y la B de 117.000. La subunidad A puede estimular la transcripción en ausencia de la B aunque se requieren concentraciones mucho mayores para lograrlo.

Este receptor se puede determinar por la técnica de centrifugación en gradientes de sucrosa. El estudio se ha dificultado por la alta capacidad de unión de la hormona a la globulina ligadora de esteroides y la fácil disociación de la progesterona de su receptor. Sin embargo, tiene alta afinidad por el receptor de tal forma que no se producen reacciones cruzadas. El receptor de progesterona se encuentra en ovario, útero, vagina, tejido mamario, hipófisis y próstata (6). El valor normal es de 10 fmol/mg de tejido.

La principal utilidad de su titulación es la de establecer el pronóstico en casos de carcinoma de seno (4, 7). Sin embargo, el estudio aislado del receptor no es de tanto valor como su correlación con el nivel de receptores estrogénicos. Se ve que en casos de carcinoma de seno con altos niveles de ambos receptores, la respuesta a la hormonoterapia es de 78%, y cuando sólo hay receptores estrogénicos la respuesta es de 34%. Cuando únicamente hay receptores progestágenos la respuesta es de 33% y cuando no hay receptores, la respuesta a la hormonoterapia es de 10%.

Se ha visto que los altos niveles de progestágenos endógenos pueden dar falsos negativos en el estudio de los receptores ya que éstos estarían "ocupados" y no habría unión de la sustancia marcada que permite la titulación.

Aunque se encuentran receptores de progesterona aumentados en casos de carcinoma de próstata, no está claro el papel que éstos puedan tener en la determinación del pronóstico de los pacientes (14).

Andrógenos. Se encuentran normalmente receptores androgénicos en la próstata, el epidídimo, el testículo, el músculo elevador del ano, las glándulas sebáceas, la pituitaria y el hipotálamo (9). Los andrógenos se producen en las células in-

tersticiales de Leydig del testículo y en menor cantidad en la zona reticular de la corteza suprarrenal (14). Su producción es controlada por la adenohipófisis. Los principales andrógenos son: testosterona, dehidrotestosterona (que es la más activa), dehidroepiandrosterona, androstenediona y androsterona; estas dos últimas producidas en la glándula suprarrenal.

En la próstata, fuera de receptores androgénicos, se pueden determinar receptores de progestágenos y en algunos casos patológicos, receptores para estrógenos y corticoides. La técnica más fiable para determinar los receptores androgénicos es el análisis de saturación. Otra técnica es el uso de hormonas marcadas con ligandos, que sirve también para determinar receptores de estrógenos y progesterona, pero que se puede alterar por reacciones cruzadas con otras hormonas.

El número de receptores de andrógeno obtenido normalmente ha sido de 150 a 500 fmol/mg de DNA. Es importante la temperatura de incubación ya que el número de receptores varía con ella, siendo mayor cuando se hace a 15°C que cuando se hace a 2°C.

No se han encontrado diferencias en el número de receptores androgénicos en tejido prostático normal o hipertrofia benigna, pero en esta última se ha encontrado mayor número de receptores de progesterona (400 fmol/mg de DNA).

En estudios hechos sobre metástasis de carcinoma de próstata a tejidos blandos, se ha encontrado un amplio rango de títulos de receptores androgénicos, de progestágenos y de glucocorticoides, desde bajos hasta muy elevados. Esta determinación puede tener implicación terapéutica ya que tumores con receptores de progesterona responderán a agentes antiprogestágenos; lo mismo sucede con los glucocorticoides en donde se ha probado alguna respuesta a ellos en carcinoma avanzado, probablemente debido a un freno androgénico suprarrenal.

Se han encontrado receptores androgénicos en 75% de los casos de carcinoma de próstata, más de 85% de los cuales respondieron a la terapia hormonal. La mejor respuesta se obtuvo con niveles superiores a 110 fmol/mg de DNA, cifra aparente-

mente límite para el pronóstico y la respuesta.

La determinación de los receptores en carcinoma de próstata nos permite correlacionarlos con el grado de diferenciación tisular; el mejor pronóstico nos ayuda en la planificación terapéutica hormonal.

Antígeno carcinoembrionario

El antígeno carcinoembrionario (ACE) es una glicoproteína con un peso molecular aproximado de 200.000 daltons (15, 16), en la cual varía la relación carbohidrato-proteína. Los determinantes antigénicos están en la porción proteica. La heterogeneidad bioquímica demostrada por las moléculas se debe a diferencias de carga y contenido de ácido siálico de la porción carbohidrato.

Se han aislado varios antígenos de reacción cruzada con el ACE como el NCA (normal cross reacting antigen o antígeno normal de reacción cruzada), ACE-S (especie homogénea isomérica del ACE) y TEX (antígeno asociado a tumor). Estos no tienen aplicación como marcadores tumorales porque tienen aún menos correlación que el ACE en cuanto a la existencia de tumor y su tipo histológico (17).

El ACE es un antígeno oncofetal, ya que se produce principalmente en el feto en los dos primeros meses de gestación y en pacientes con neoplasias. Normalmente está presente en cantidades muy pequeñas que requieren técnicas muy sensibles para su detección. No se le ha determinado una función específica a esta molécula.

El ACE es producido por tejidos de origen endodérmico. Se ha encontrado en tumores benignos y malignos, tejido normal e inflamatorio, en varios líquidos corporales como el líquido pleural, jugo gástrico, jugo pancreático, en orina y en personas sanas y enfermas, lo que nos indica que no tiene especificidad de órgano ni de tumor (15). El nivel normal de ACE, en suero o plasma es de 2.5 a 5 ng/mL. Los niveles superiores a 25 ng/mL son indicativos de enfermedad metastásica. El nivel de ACE se encuentra elevado en carcinomas de colon, páncreas, vejiga, pulmón, próstata, seno, ovario, cérvix carcinoma medular de tiroides y en el neuroblastoma (15, 16, 18). No se encuentra

sólo en el tumor sino también en secreciones como líquido pleural, moco cervical y secreciones de seno (19-21).

El porcentaje de positividad varía según el estado tumoral, o sea, el tamaño y viabilidad del tumor primario y la presencia de metástasis. El tipo histológico del tumor influye en el grado de positividad; es así como los tumores más indiferenciados pueden no producir éste ni ningún otro marcador. En algunos casos de enfermedad de Hodgkin ha habido ligera elevación de los niveles de ACE, aunque también puede encontrarse dentro de límites normales.

El ACE se encuentra elevado en entidades no neoplásicas como la cirrosis hepática, colestasis, obstrucción de vías biliares, enfermedad hepatocelular, hepatitis, pancreatitis, colitis ulcerosa, poliposis colorrectal, diverticulitis, infección urinaria, EPOC, gastritis, úlcera duodenal, y en fumadores (15, 16, 18, 22). Una posible explicación para este hallazgo es la alteración de la depuración (23). Los fumadores pueden tener niveles hasta 10 ng/mL. En enfermedades inflamatorias como la pancreatitis se pueden encontrar niveles de 40 ng/mL (24).

Como muchos otros marcadores tumorales, y por su amplia distribución, la utilidad del ACE se ha visto en la determinación del pronóstico y en el seguimiento de pacientes con neoplasias más que en el diagnóstico de éstas. Los niveles superiores a 25 ng/mL son de mal pronóstico ya que indican la existencia de enfermedad metastásica. Se ha visto caída de los niveles de ACE después de la resección quirúrgica de una masa tumoral; una nueva elevación indica recurrencia de la enfermedad (15, 16, 18, 25). Se ha intentado utilizar la determinación de ACE como método de tamizaje, pero aún es muy inespecífico (15, 16, 22).

Para determinar los niveles de ACE se tiene la técnica de inmunoperoxidasa en que se valora el grado de positividad según la intensidad de la tinción (26) y las técnicas de radioinmunoanálisis (RIA). El RIA puede hacerse mediante tratamiento previo con ácido perclórico tratando de minimizar la posibilidad de falsos positivos con NCA o

directamente con triple-isótopos doble-anticuerpos (19). Este último es menos dispendioso y aunque los niveles normales son de 10 a 15 ng/mL parece haber buena correlación con los métodos convencionales.

Alfa fetoproteína

La alfa fetoproteína es una glicoproteína con peso molecular aproximado de 70.000 daltons (27). Se considera un antígeno oncofetal ya que con métodos de estudio poco sensibles se encuentra sólo en pacientes con neoplasias y en fetos. Los métodos de estudio más sensibles han permitido su detección en condiciones normales (28). En el feto, esta glicoproteína tiene función transportadora y oncótica semejante a la albúmina (16, 29).

La alfa fetoproteína (AFP) alcanza el nivel plasmático máximo fetal de 3 ng/mL en la semana 12 de la gestación y vuelve a los valores normales del adulto hacia el final del primer año de vida. La difusión transplacentaria hace que se pueda detectar AFP en la madre en las semanas 6 a 38 de la gestación, con un pico en las semanas 28 a 32 (16). La AFP es sintetizada por las células del saco vitelino y el hígado en regeneración. Tiene una vida media plasmática de cinco días (27, 29). El método de determinación más sensible actualmente es RIA que permite detectar niveles del orden de 16 ng/mL, mientras que la precipitación agar-gel detecta niveles del orden de 3000 ng/mL. El nivel normal de AFP es de 5-30 ng/mL (2-10 ug/L) (27).

La AFP se encuentra elevada en 70% de los casos de tumor de saco vitelino, hepatoma, hepatoblastoma, carcinoma embrionario y más raramente en carcinomas de tracto gastrointestinal y renal que no se originen en células germinales (27, 29, 30). También se eleva en 30% de los casos de hepatitis viral aguda o crónica con títulos del orden de 20 ng/mL, mientras que en el hepatoma se pueden alcanzar niveles del orden de 1.000 ng/mL (31). Se ha visto elevación de los niveles de AFP después de la terapia citotóxica con cisplatino (27). Hay correlación entre los niveles séricos de AFP y la masa tumoral tanto primaria como metastásica (30). Las células productoras no son siempre aquellas de donde se originó la neoplasia.

La AFP es utilizada como factor pronóstico, siendo de mal pronóstico un nivel superior a 500 ug/L. La combinación de la determinación de AFP y gonadotrofina coriónica humana da un buen indicio de pronóstico en el seguimiento del tumor de saco vitelino, hepatoma, carcinoma embrionario, etc.

La persistencia de niveles séricos elevados después del tratamiento indica la existencia de una masa tumoral remanente importante. La nueva elevación de los niveles séricos de AFP en el curso del seguimiento de un paciente tratado adecuadamente es indicador de recaída tumoral; sin embargo, debe tenerse en cuenta que otras entidades intercurrentes como la hepatitis viral pueden elevar el nivel de AFP sérico (16,27).

Gonadotrofina coriónica humana (GCH)

Es una glicoproteína con peso molecular aproximado de 45.000 daltons, constituida por dos subunidades denominadas, respectivamente, alfa y beta (27,28). La subunidad alfa tiene peso molecular de 14.000-16.000 daltons y en su estructura es semejante a las hormonas hipofisarias LH, FSH y TSH (27, 28, 29). La subunidad beta, con peso molecular de 16.000-24.000 daltons, es considerada responsable de la actividad biológica específica de la GCH; los 28 a 30 aminoácidos c-terminales son específicos de ella. La unión entre las dos subunidades es no covalente. Ambas subunidades tienen un alto contenido de ácido siálico, sin el cual pierden su actividad biológica (27).

La GCH es producida y secretada por células sincitiotrofoblásticas, y su vida media promedio es de 24 horas. La principal función de la GCH es mantener el estado trófico del cuerpo lúteo durante las primeras semanas de gestación. En el feto masculino estimula el desarrollo y funcionamiento de las células intersticiales del testículo (32). Se detecta elevación de GCH muy precozmente (seis horas), estos niveles aumentan hasta 200.000 mUI/mL en las semanas 8 a 10 de gestación. Los niveles normales de GCH son 1 ng/mL (33).

La GCH se eleva en el 100% de los casos de coriocarcinoma, encontrando generalmente niveles superiores a 300.000 mUI/mL. Se eleva tam-

bién en pacientes con carcinoma embrionario (60%), teratocarcinoma (57%), teratoma, tumor de saco vitelino (25%) y en el seminoma puro (7.7%) (33). El nivel sérico de la GCH se correlaciona con el número de células sincitiotrofoblásticas; estas pueden ser una fracción variable de la carga tumoral. En grandes metástasis el nivel de GCH se relaciona con el estado clínico y el volumen tumoral (31).

Los métodos utilizados para detectar GCH son la técnica de inmunoperoxidasa y el RIA. El RIA utiliza un anticuerpo contra la subunidad beta, ya que si es contra la molécula total son muy frecuentes las reacciones cruzadas sobre todo con la LH. Mediante RIA se detecta un nivel de GCH inferior a 1 ng/mL (27).

La GCH es de utilidad en el pronóstico. Los niveles superiores a 50.000 IU/L son de mal pronóstico (27). El mayor uso de la determinación de GCH está en el seguimiento de los pacientes. La persistencia de niveles elevados después de tratamiento puede deberse a la existencia de metástasis y la nueva elevación de los niveles indica recurrencia de la enfermedad (27). Se usa la determinación de GCH como prueba diagnóstica de embarazo debido a la elevación precoz antes mencionada, pero debe recordarse que durante el embarazo normal el nivel no excede 200.000 mUI/mL y los niveles superiores a 300.000 sugieren enfermedad trofoblástica.

Fosfatasa ácida

La fosfatasa ácida (FA) pertenece al grupo de enzimas llamadas fosfotransferasas que tienen como función hidrolizar los enlaces fosfóricos a todo nivel, como sucede en la degradación de nucleótidos a nucleósidos.

Se encuentra normalmente en el epitelio prostático, hígado, hueso, placenta, eritrocitos, leucocitos y plaquetas, contenida principalmente dentro de los lisosomas. Actúa óptimamente a un pH de 5.5 y se encuentra en forma de múltiples isoenzimas, pudiéndose aislar varias de ellas incluso en una misma célula (34). La diferencia entre las isoenzimas radica en el número de residuos de ácido neuramínico unidos a una proteína esencial; esto

le da a las moléculas las características electroquímicas que permiten su identificación.

La determinación de FA se puede realizar mediante técnicas enzimáticas y de RIA, variando con ellas los valores normales y las unidades en que se informa. Por esta razón cada laboratorio debe estandarizar su técnica y establecer sus propios valores normales. Como referencia presentamos los siguientes valores normales: FA fracción prostática por RIA, máximo 3.35 ng/mL; FA total método enzimático, 3-14 UI/L; FA prostática método enzimático, 0-3.5 UI/L (35).

Las técnicas de RIA son más costosas y sofisticadas, su mayor sensibilidad detecta mínimas variaciones que no tienen utilidad en la práctica clínica. Lo mismo puede decirse de las determinaciones en médula ósea comparadas con las determinaciones en plasma (36,37).

Se puede encontrar elevación de la fracción prostática de la FA en cualquier proceso inflamatorio o traumático de la próstata como paso de sonda vesical, tacto rectal, masaje prostático y prostatitis. La hiperplasia benigna de la glándula también produce aumento significativo debido posiblemente a liberación de la enzima hacia la sangre (35).

Procesos fuera de la próstata de diversa índole como la enfermedad de Gaucher, las enfermedades mieloproliferativas, las trombocitosis, el hiperparatiroidismo, la enfermedad de Paget y los tumores metastásicos a hígado y riñón pueden dar elevaciones leves a moderadas de la FA total.

En el carcinoma de próstata en estados C y D (cuando el tumor se extiende a través de la cápsula y da metástasis a distancia, respectivamente) se ve elevación frecuente (60%) (38) y significativa de la FA prostática. Esto no sucede en los carcinomas limitados a la glándula (39). El tipo histológico del tumor también influye, pues la producción de enzima es escasa o nula en los tumores anaplásicos (40).

La utilidad clínica de la determinación de la fosfatasa ácida es la búsqueda de metástasis de adenocarcinoma de próstata, el estudio de primarios desconocidos con evidencia de metástasis óseas, y el seguimiento del carcinoma avanzado de próstata (41).

Otro marcador que se está usando en forma semejante a la FA es el antígeno específico de próstata. Es más específico para próstata que la FA, ya que se produce únicamente en este tejido. Se eleva en entidades benignas como la hipertrofia prostática y aún con los procedimientos que involucran manipulación de la próstata como el tacto rectal y el masaje prostático, por lo tanto no es específico para tumor (38,42,43).

Calcitonina

La calcitonina es una sustancia hormonal hipocalcemiante compuesta de una cadena de 32 aminoácidos unidos por un puente sulfhidrilo (44,45). Se produce principalmente en las células parafoliculares de tiroides, llamadas también células C, las cuales hacen parte del sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) (46). Estas células tienen la capacidad de captar de la sangre los precursores de las monoaminas.

La calcitonina ejerce sus acciones especialmente a nivel óseo aumentando la actividad osteoblástica, a nivel digestivo disminuyendo la absorción de calcio y a nivel renal disminuyendo la reabsorción tubular de calcio. No se conoce el mecanismo de acción exacto. Su acción final es disminuir la calcemia y la fosforemia.

La calcitonina puede encontrarse en diferentes formas, tanto en la circulación como en los tejidos. En el tejido tiroideo se encuentra especialmente en forma monómera intacta, no oxidada, inactiva inmunológicamente. En la circulación podemos encontrar adicionalmente la hormona oxidada, que es inmunológicamente activa. Como en la generalidad de las hormonas polipeptídicas, la actividad inmunológica no es equivalente a la actividad biológica. Esto lleva al concepto de calcitonina inmunorreactiva con o sin actividad biológica, lo cual se aplica en general a todas las hormonas polipeptídicas.

La dosificación de la calcitonina se realizó en un principio por el método de análisis de su actividad biológica (47-50). Actualmente se lleva a cabo por RIA (51-54), dando como valor normal en plasma concentración de 60 pg/ml. También es posible identificar calcitonina en los tejidos por

medio de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa. Hay diferencias en sus valores según el sexo y los valores disminuyen con la edad.

La primera entidad tumoral maligna relacionada con la hipersecreción de calcitonina fue el carcinoma medular de tiroides (55) originado en las células C. Este tipo de carcinoma comprende 6 a 10% de todos los tumores malignos de la tiroides. Pensamos que en nuestro medio la frecuencia sea más baja pero carecemos de estadísticas. Los niveles altos de calcitonina pueden ser diagnósticos de carcinoma medular de tiroides. Debido a la incidencia familiar de la entidad, se deberán practicar pruebas dinámicas en los familiares de los pacientes que la padecen. Estas pruebas están basadas en la acción estimulante de la secreción de calcitonina de sustancias como el calcio, la pentagastrina, el glucagón y la administración oral de whiskey (56-58).

Otros tipos de tumores en los cuales se han encontrado niveles altos de calcitonina son los tumores derivados del sistema APUD, carcinoma bronquial, carcinoma de seno, carcinoma renal de células claras, melanoma, hepatoma, mieloma múltiple, cáncer esofágico, cáncer de colon, cáncer gástrico y leucemias mieloides aguda y crónica.

Causas de hipercalcitoninemia no tumorales son el hiperparatiroidismo primario y la insuficiencia renal aguda y crónica, en donde están disminuidos su metabolismo y excreción más que aumentada su producción. También se encuentra discretamente elevada en ciertos estados fisiológicos como el embarazo.

Complejos inmunes

Los complejos inmunes (CI) son las moléculas formadas por la unión de antígeno y anticuerpo, con o sin consumo de complemento. Se encuentran en la circulación sistémica o se pueden fijar a tejidos produciendo enfermedad. Casi cualquier sustancia extraña al organismo puede actuar como antígeno (59); generalmente son proteínas o polisacáridos de alto peso molecular.

Los anticuerpos que constituyen los complejos inmunes son las diferentes inmunoglobulinas (A,

G, M, D, E) (60). Las inmunoglobulinas G y M fijan complemento y son las más frecuentemente encontradas en los complejos inmunes. La formación de complejos inmunes es una respuesta normal de defensa del organismo ante infecciones y sustancias extrañas (61).

Los complejos inmunes son degradados en el sistema retículo-endotelial, principalmente a nivel hepático y esplénico. La degradación de los CI puede ser bloqueada por drogas como los corticoides (62, 63). Como ya se dijo, sólo son patógenos cuando se depositan en los tejidos, pudiendo actuar como antígeno partes del órgano afectado o bien sustancias circulantes. Los CI solamente producen enfermedad cuando el organismo presenta una alteración en su degradación o una sobrecarga de material antigénico.

Los métodos actuales de determinación son muy imprecisos, dada la gran variabilidad de antígenos y anticuerpos con los que se produce reacción cruzada. Se han utilizado métodos que determinan CI unidos a complemento o a sus productos de degradación, e incluyen: test de unión de CIq, RIA, crioprecipitación y células raji, que son células capaces de fijar complemento (64).

Muchas entidades se han correlacionado con los complejos inmunes, pero en algunas de éstas no está claro el papel fisiopatológico (65). Donde más se ha profundizado es en las enfermedades autoinmunes, siendo la enfermedad del suero el prototipo de entidad fisiopatológica estudiada (66) y el factor reumatoideo el prototipo de complejo inmune.

En gran número de tumores se ha tratado de utilizar los CI como marcador; algunos son: carcinoma de seno, carcinoma de pulmón, carcinoma de colon, neuroblastoma, melanoma, linfomas, leucemia mieloide aguda y leucemias linfoides agudas y crónicas (59, 63, 67). Se ha encontrado que los títulos están elevados cuando hay tumor activo y descienden cuando se extirpa o controla el tumor. En algunos casos se ha encontrado elevación de CI meses antes de demostrarse la recidiva. En linfomas y leucemias se ha utilizado como antígeno componentes de retrovirus, pero existe el inconveniente de reacciones cruzadas con otros virus.

Catecolaminas

Las catecolaminas son hormonas que actúan como neurotransmisores del sistema nervioso simpático. Las dos principales son la epinefrina y la norepinefrina (adrenalina y noradrenalina). Su principal sitio de producción es la médula suprarrenal, derivada embriológicamente de la cresta neural. Se sintetizan a partir de los aminoácidos fenilalanina y tirosina siguiendo los pasos esquematizados en la Figura 3 (68).

En reposo el plasma contiene 0.5 ug/dL de epinefrina y 0.1-0.2 ug/dL de norepinefrina. Se excretan en orina de 24 horas 10ug de epinefrina y 50ug de norepinefrina. El principal metabolito es el ácido homovanílico del cual se excretan 0.44 ug/mg de creatinina. La proporción varía de acuerdo con la edad, siendo mayor en niños.

Se elimina como derivado meta (metanefrina y normetanefrina) hasta 50% de las catecolaminas, en forma libre o como glucuronidos; una tercera parte como ácido vanilmandélico y el resto como mezcla de 3, 4 hidroximandélico (69). Estos productos finales de la degradación de las catecolaminas sirven como marcadores para determinados grupos de tumores malignos y benignos que son capaces de producirlos y debido a ello podrían presentar sintomatología especial.

Entre los tumores en que tienen mayor importancia como marcadores para su diagnóstico y seguimiento de la respuesta terapéutica están los derivados de la cresta neural: neuroblastoma y retinoblastoma. Hay que tener en cuenta que 90% de tumores de este tipo producen estas sustancias, pero hay un grupo restante que, probablemente por su grado de indiferenciación, no las producen (69).

Este grupo de sustancias se determinan en orina, teniendo en cuenta que se debe correlacionar con la función renal, por lo cual se debe determinar creatinina en estos pacientes. Con la edad disminuye la cantidad de excreción de ácido vanilmandélico sin que se sepa la causa exacta (70-72). La determinación de estas sustancias se realiza por diferentes métodos: cromatografía en gel, cromatografía en capa fina, electroforesis en membrana de acetato de celulosa, colorimétricos, etc. (73). La multiplicidad de técnicas demuestra que nin-

gún método es óptimo para la determinación.

Teniendo en cuenta la variación en la determinación urinaria de los productos finales, se sugiere determinar productos intermedios o precursores con los cuales se ha visto mayor especificidad. Este es el caso del feocromocitoma, en el cual la metanefrina tiene alto grado de especificidad. Es importante tener en cuenta que los feocromocitomas generalmente producen norepinefrina o epinefrina, por lo tanto sus marcadores serán de la vía de los catecoles, mientras que el neuroblastoma puede producir desde dopamina siguiendo ambas vías, catecol y guayacol, por lo tanto puede producir ácido homovanílico.

CONCLUSIONES

Los marcadores tumorales aumentan el costo del manejo de los pacientes con cáncer cuando se utilizan mal. Es por esto necesario resaltar que su utilidad en el diagnóstico es mínima, por su baja especificidad para lesiones tumorales. En algunos casos de metástasis con primario desconocido, con citología e histología dudosas, podrían ser un buen complemento diagnóstico.

La utilidad básica de los marcadores tumorales está en la determinación del pronóstico y en el seguimiento de tumores con diagnóstico ya establecido. Por ejemplo, los receptores hormonales nos permiten evaluar, teniendo en cuenta la edad, la respuesta que tendrá el paciente con carcinoma de seno a la quimioterapia y/u hormonoterapia. En otros casos nos ayuda a determinar la extensión del tumor y la masa tumoral. Esto sucede con la gonadotropina coriónica en el coriocarcinoma y con la fosfatasa ácida en el carcinoma de próstata. También nos ayudan a detectar precozmente las recidivas después de tratamiento, como es el caso del antígeno carcino-embriónico en el carcinoma de colon y de la gonadotropina coriónica humana y alfa feto-proteína en los tumores de células germinales.

Una utilidad anexa, desde el punto de vista patológico, es poder saber el grado de diferenciación celular, ya que las células mal diferenciadas generalmente no son capaces de producir marcadores tumorales.

ABSTRACT

Tumor markers are substances, detected in patients with neoplasms, that belong to various chemical groups. Their main use is the follow up of treated patients. These substances' concentration is directly related to tumor mass and/or presence of metastases; however, their absence do not imply that no neoplastic disease is present because their production also depends upon the degree of tumor differentiation. In breast cancer, estrogen and progesterone receptors allow prognostic and therapeutic decisions. Androgen receptors, carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, acid phosphatase, calcitonin, immune complexes and catecholamines are minutely discussed.

It should be emphasized that in non-neoplastic conditions there can also be a rise in tumor maker levels.

In conclusion, tumor markers do not replace histological diagnosis. They are useful in prognosis and follow up but it should be remembered that patients with neoplasms can simultaneously present non-neoplastic conditions which can cause elevation of these substances.

REFERENCIAS

1. **Harper HA.** Manual de Química Fisiológica. 7a. edición, México, Editorial El Manual Moderno; 1980:589.
2. **Smith LH, Thier SO.** Fisiopatología: principios biológicos de la enfermedad. Buenos Aires, Editorial Panamericana; 1983:386.
3. **Chan L, O'Malley B.** Mechanism of action of the sex steroid hormones. *N Eng J Med* 1976; **294**:1322-1328.
4. **Seibert K, Lippman M.** Hormone receptors in breast cancer. *Clin Oncol* 1982; **1**:735-794.
5. **Smith LH, Thier SO.** Fisiopatología: principios biológicos de la enfermedad. Buenos Aires, Editorial Panamericana; 1983:551.
6. **Chan L, O'Malley B.** Mechanism of action of the sex Steroid hormones. *N Eng J Med* 1976; **294**:1372-1381.
7. **DeSombre ER.** Breast cancer: Hormone receptors, prognosis and therapy. *Clin Oncol* 1982; **1**:191-213.
8. **Fisher B, et al.** A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor negative tumors. *N Eng J Med* 1989; **320**:473-478.
9. **Chan L, O'Malley B.** Mechanism of action of the sex steroid hormones. *N Eng J Med* 1976; **294**:1430-1437.
10. **Blamey RW, Bishop HM, Blake JRS, Doyle PJ, Elston CYV, Haybittle JL, Nicholson RI, Griffiths K.** Relationship between Primary Breast Tumor Receptor Status and Patient Survival. *Cancer* 1980; **46**:2765-2769.
11. **Harper HA.** Manual de Química Fisiológica. 7a. edición, México, Editorial El Manual Moderno; 1980:605-606.
12. **Ganong WF.** Review of Medical Physiology. 9th Edition Los Altos California: Lange Medical Publications; 1979:347.
13. **Chan L, O'Malley Bert W.** Steroid hormone action recent advances. *Ann Intern Med* 1978; **89**:694-701.
14. **Laguna J.** Bioquímica. 2a. edición. México, Editorial La Prensa Médica; 1968:73?.
15. **Wagener, C. Breuer H.** Diagnostic significance and clinical application of tumour associated antigens in man with special reference to the carcinoembryonic antigen. *J Clin Chem Clin Biochem* 1977; **15**:529-543.
16. **Shuster J, Freedman SO, Gold P.** Oncofetal antigens increasing the specificity of the CEA radioimmunoassay. *Am J Clin Pathol* 1977; **68**(suppl):679-687.
17. **Sun NCJ, Edgington TD, Carpentier CL, et al.** Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen (CEA), CEA-S and nonspecific cross-reacting antigen (NCA) in carcinoma of the lung. *Cancer* 1983; **52**:1632-1641.
18. **Tailly G, Cornelissen RL, Verduy P, Devos P, Deloo M.** Urinary carcinoembryonic antigen in the diagnosis and follow-up of bladder carcinoma. *Br J of Urol* 1983; **55**:501-507.
19. **Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, et al.** Analysis of the levels of CA125, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in the cervical mucus for a detection of cervical adenocarcinoma. *Cancer* 1988; **62**:54-57.
20. **Inaji H, Yayoi E, Maeura Y, et al.** Carcinoembryonic antigen estimation in nipple discharge as an adjunctive tool in the diagnosis of early breast cancer. *Cancer* 1987; **60**:3008-3013.
21. **Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al.** Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; **61**:298-302.
22. **Berardi R, Ruiz R, Becknell Jr WE, Keoni Y.** Carcinoembryonic antigen: aspects of clinical application. *Southern Medical J* 1977; **70**:1196-1198.
23. **Torosian MH.** The clinical usefulness and limitations of tumor markers. *Surg Gyn and Obst* 1988; **166**:567-579.
24. **Fritsche HA, Tashima CK, Romodahl MM, Holoye P, Geitner A.** A Clinical Evaluatin of the Triple-isotope double antibody radioimmunoassay for CEA. *Am J Clin Pathol* 1978:140-146.
25. **Lokich J, Ellenberg S, Gerson B, Knox WE, Zamcheck N.** Plasma clearance of CEA following hepatic metastatectomy. *J Clin Onc* 1984; **2**:462-465.
26. **Mori M, Ambe K, Adachi Y, et al.** Prognostic value of immunohistochemically identified CEA, SC, AFP and S-100 protein-positive cells in gastric carcinoma. *Cancer* 1988; **62**:534-540.
27. **Bagshawe KD, Begent RHJ.** Staging markers and prognostic factors. *Clin Oncol* 1983; **2**:159-181.
28. **Heyderman E.** Immunocytochemistry. *Clin Oncol* 1983; **2**:51-75.
29. **Hainsworth JD, Greco FA.** Testicular germ cell neoplasms. *Am J Med* 1983; **75**:817-832.
30. **Marimoto H, Nanigawa N, Inoue H, et al.** Alpha-feto-protein producing renal cell carcinoma. *Cancer* 1988; **61**:84-88.
31. **Medical Research Council Working Party on Testicular Tumours.** Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ cell testicular tumours: results of a multicentre study. *Lancet* 1985; **1**:8-11.
32. **Smith LH, Thier SO.** Fisiopatología: Principios biológicos de la enfermedad. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana; 1983:557.
33. **Javadpour N.** The role of biologic tumour markers in testicular cancer. *Cancer* 1980; **45**(suppl):1755-1761.
34. **Bodansky O.** Biochemistry of human cancer. New York; Academic Press; 1975:61-71.
35. **Fossa SD, Skinninxrud A.** Prostatic acid phosphatase in serum and bone marrow in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol*; 1983:55.
36. **Fossa SD, Sokolowski J.** The significance of bone marrow acid phosphatase in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978; **50**:185-189.
37. **Belville WD, Mahan DE.** Bone marrow acid phosphatase by RIA: 3

- years of experience. *J Urol* 1981; **125**:809-811.
38. **Ercole CJ, Lang PH, Mathisen M, et al.** Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987; **138**:1181-1184.
 39. **Bruce AW, Mahan DE.** The significance of prostatic acid phosphatase in adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1981; **125**:357-359.
 40. **Pontes JE, Rose NR, Ercole C, Pierce Jr JM.** Immunofluorescence for prostatic acid phosphatase: clinical applications. *J Urol* 1981; **126**:187-189.
 41. **Paulson DF.** Carcinoma of the prostate: the therapeutic dilemma. *Ann Rev Med* 1984; **35**:341-372.
 42. **Williams RD.** Prostatespecific antigen (editorial). *J Urol* 1988; **140**:1030-1031.
 43. **Guinan P, Bhatti R, Ray P.** An evaluation of prostate specific antigen in prostatic cancer. *J Urol* 1987; **137**:686-689.
 44. **Copp DH, Cameron EC.** Demonstration of a hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract. *Science* 1961; **134**:2038.
 45. **Neher R, Rinker B, Rittel, et al.** Struktur von calcitonin. *M and D Helv Chim Acta* 1968; **51**:1900.
 46. **Pearse AGE.** Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranquial C cells and calcitonin. *Pro Roy Soc (biol)* 1968; **170**:71.
 47. **Milhaud G, Tubiana M, Parmentier, et al.** Epithelioma de la thyroïde secrétant de la thyrocalcitonine. *C R Acad Sci (D) Paris* 1968; **266**:608.
 48. **Cunliffe WJ, Black MM, Hall R, et al.** A calcitonin secreting thyroid carcinoma. *Lancet* 1968; **2**:63.
 49. **Meyer JS, Abdel W.** Granules and thyrocalcitonin-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *N Eng J Med* 1968; **278**:253.
 50. **Tashjian AH, Melvin KEW.** Medullary carcinoma of the thyroid gland: studies of calcitonin in plasma and tumor extracts. *N Eng J Med* 1968; **279**:279.
 51. **Clarck MB, Byfield PGH, Boyd CW, et al.** A radioimmunoassay for calcitonin M. *Lancet* 1969; **2**:74.
 52. **Tashjian AH, Howland BG, Melvin KEW, et al.** Immunoassay of human calcitonin: clinical measurement, relation to serum calcium and studies in patients with medullary carcinoma. *N Eng J Med* 1970; **283**:890.
 53. **Defos LJ.** An immunoassay for human calcitonin, the method. *Metabolism* 1976; **20**:1122.
 54. **Hennessy JF, Gray TK, Cooper, et al.** Stimulation of thyroid calcitonin secretion by pentagastrin and calcium in two patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; **36**:200.
 55. **Ardila E.** La calcitonina. *Acta Med Colomb* 1981; **6**:33.
 56. **Calmettes C, Moukhtar MS.** Immunoassay of human calcitonin in health and disease. En: Parsons JA, editor. *Comprehensive Endocrinology. Endocrinology of calcium metabolism.* New York: *Raven Press*: 1982c: 211.
 57. **Melvin KEW, Voelkel EF, Tashjian AH.** Medullary carcinoma of the thyroid: stimulation by calcium and glucagon of calcitonin secretion. En: Taylor S, editor. *Calcitonin.* London: Heinemann; 1970:487.
 58. **Cohen SL, MacIntyre I, Grahame-Smith, et al.** Alcohol stimulated calcitonin release in medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet* 1973; **2**:1172.
 59. **Fudenberg HH, Stires DP, Caldwell JL, Wells JV.** Manual de Inmunología clínica. 2a. edición. Buenos Aires: Editorial El Manual Moderno SA; 1980.
 60. **Rojas W.** Inmunología. Medellín: Editorial Colina; 1983.
 61. Gilliland B. Serum sickness and immune complexes. *N Eng J Med* 1984; **311**:1435-1436.
 62. **Dinman R.** Immune Complex in SLE. *Clin Rheum Disease* 1982; **3**:49-61.
 63. **Inman RD, Day NK.** Immunologic and clinical aspects of immune complex disease. *Am J Med* 1981; **70**:1097-1106.
 64. **Theofilopoulos AN, Dixon FJ.** Immune complexes in human disease: a review. *Am J Pathol* 1980; **100**:531-591.
 65. **Laville M, Blanc PL, Robert D, Lamelin JP.** Complejos inmunes circulantes en el curso de las polirradiculoneuritis, frecuencia y significado. *La Nouvelle Presse Medicate* 1982; **4**:195-199.
 66. **Lawley TJ, Blelory L, Gascon P, et al.** A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness. *N Eng J Med* 1984; **311**:1407-1413.
 67. **Rohmer H, Schettters H, Luz A, Hehlmann R, Erfle V.** Detection of antigen specific circulating immune complexes in mice with lymphomas. En: *Modern trends in human leukemia.* New York: Editorial Springer, 1983:493-497.
 68. **Rogers CE, Lyon GM, Porter FS.** Spot test for vanilylmandelic acid and other guaiacols in urine of patients with neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 1972; **58**:383-387.
 69. **Gltlow SE, Bertaris LM, Rausen A, Gribetz D, Dziedzic SW.** Diagnosis of neuroblastoma by qualitative and quantitative determination of catecholamine metabolites in urine. *Cancer* 1970; **25**:1377-1383.
 70. **McGregor RF, et al.** Quantitative analysis of 4-hydroxi3-methoxymandelic acid by dual photometric scanning of urinary extracts separated by thin-layer chromatography. *Am J Clin Pathol* 1966; **46**:163-171.
 71. **Haymond RE, Knight JA, Bilis AC.** Normal values for urinary 3-methoxy 4-hydroxymandelic acid in children. *Clin Chem* 1978; **24**:1853-1854.
 72. **Gruchow HW.** Age-related changes in urinary excretion of vanilylmandelate by adults. *Clin Chem* 1979; **25**:193.
 73. **Brown WG, et al.** Vanilmandelic acid screening test for pheochromocytoma and neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 1966; **46**:599-602.