

Marcadores tumorales y su utilidad en el cáncer de pulmón.

Introducción

Los marcadores tumorales (MT) son moléculas con estructuras bioquímicas y funciones diversas producidas por las células tumorales o inducidas en respuesta a un tumor que reflejan el crecimiento o actividad del mismo (1).

Son útiles tanto para el diagnóstico del cáncer como para la monitorización de la respuesta al tratamiento y la detección de recaídas (1). Sin embargo, su uso no está indicado para el cribado de población asintomática que no pertenezca a grupos de riesgo, ya que se pueden obtener resultados falsos positivos y falsos negativos (2).

Los MT no son específicos de cáncer y su concentración puede estar elevada en procesos benignos produciendo falsos positivos. Esto puede deberse tanto a una producción incrementada (en casos de inflamación o necrosis) como a defectos en el aclaramiento, como ocurre en la insuficiencia renal o hepática (1).

Otra causa frecuente de falsos positivos son las interferencias analíticas como la hemólisis, la presencia de anticuerpos heterófilos o la falta en la especificidad de los anticuerpos utilizados en los inmunoensayos.

Los MT no son específicos de un tipo de tumor (3). Un MT puede estar elevado en distintos tipos de cáncer y puede haber distintos MT elevados en un mismo tipo de cáncer. Por este motivo, para aumentar la sensibilidad y la especificidad, se deben utilizar paneles de MT.

Para realizar una correcta interpretación de los resultados de los MT se propusieron tres criterios, conocidos como los criterios de Barcelona de 1994 (1):

1. Establecer puntos de corte a partir de los cuales existe riesgo alto de malignidad.
2. Identificar posibles causas de falsos positivos.
3. Monitorizar los cambios en la concentración del marcador. Si la causa del aumento es un proceso benigno, la concentración del MT se mantendrá en el tiempo o se reducirá una vez resuelto el episodio. Si el aumento de la concentración es causado por un proceso maligno, ésta incrementará con el tiempo.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de las muertes por cáncer en el mundo y tiene las mayores tasas de mortalidad en hombres y mujeres (4).

En 2022, se diagnosticaron más de 2,4 millones de casos de cáncer de pulmón en el mundo y se notificaron más de 1,8 millones de muertes, lo que supone una incidencia de 23,6 casos por cada 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 16,8 por cada 100.000. En España, se diagnosticaron más de 30.000 casos (tasa 27,8 por cada 100.000) con más de 23.000 muertes (tasa 20,3 cada 100.000) (5).

El cáncer de pulmón se clasifica según la OMS en los siguientes tipos histológicos (6):

Catlab Informa

1. Carcinoma de célula no pequeña (CPCNP). El tipo más común, de crecimiento lento, a su vez se clasifica en:
 - a. Adenocarcinoma
 - b. Carcinoma de células escamosas
 - c. Carcinoma de células grandes
2. Carcinoma de célula pequeña (CPCP). Menos común, pero de rápido crecimiento.

Marcadores tumorales en el cáncer de pulmón

El uso de MT séricos para el diagnóstico del cáncer de pulmón aún no está generalizado. Sin embargo, existe evidencia que respalda la asociación de seis MT con la presencia de esta enfermedad y su tipo histológico (7).

Estos marcadores son: antígeno carcinoembionario (CEA), antígeno carbohidratado 15.3 (CA-15.3), fragmento de la citoqueratina-19 (CYFRA 21-1), antígeno asociado a carcinoma de células escamosas (SCC), enolasa neuronal específica (NSE) y péptido liberador de pro-gastrina (ProGRP) (6).

A continuación, se resumen algunas características de los mismos, así como algunas causas de falsos positivos y su utilidad en el diagnóstico del cáncer de pulmón (7-14).

- **CEA**

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína de elevado peso molecular que pertenece al grupo de los antígenos carcinofetales producidos durante el periodo embrionario y fetal. Se cree que tiene funciones en la adherencia celular, la inmunidad y la apoptosis.

Las principales causas de falsos positivos son las enfermedades hepato-renales y el tabaquismo. También se observan discretos incrementos en procesos benignos del intestino, el páncreas y los pulmones.

Es el MT más utilizado, produciéndose incrementos en numerosos tumores epiteliales, como pulmón, mama, cabeza y cuello y neoplasias digestivas, entre otros.

- **CA 15.3**

Es una proteína mucínica de alto peso molecular que se encuentra en las células mamarias y se libera al torrente sanguíneo cuando estas células se transforman en tumorales y aumenta su permeabilidad. De ahí su utilidad en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama.

La principal causa de falsos positivos son las enfermedades hepato-renales y los derrames. También se pueden producir incrementos en anemias megalobásticas.

Además del mencionado cáncer de mama, el CA 15.3 se eleva también en el CPCNP.

- **CYFRA 21-1**

Las citoqueratinas son proteínas estructurales que forman las subunidades de los filamentos epiteliales intermedios. CYFRA 21-1 es un fragmento de la citoqueratina 19, la más conocida, expresado sobre todo en el pulmón.

Catlab Informa

Las principales causas de falsos positivos son la insuficiencia renal y las enfermedades pulmonares benignas como la neumonía o la sepsis.

El CYFRA 21-1 es marcador de neoplasias epiteliales y mesenquimales.

- **SCC**

El carcinoma de células escamosas es un tumor maligno del epitelio escamoso que afecta a distintos tejidos, incluidos pulmones, cuello uterino, vagina, labios, boca y esófago.

Estos tumores expresan el antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC), una glicoproteína con función biológica de inhibidor enzimático que puede medirse en suero.

Las principales causas de falsos positivos son la insuficiencia renal y los trastornos dermatológicos como la psoriasis o el eccema.

El SCC es un biomarcador de CPCNP, en concreto del tipo de carcinoma de células escamosas. Es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del tratamiento y la detección de recidivas.

- **NSE**

La enolasa es una enzima glucolítica que cataliza la transformación de 2-fosfo-D-glicerato a fosfoenolpiruvato. Existen cinco isoenzimas formadas por la combinación de tres subunidades (alfa, beta y gamma). La enolasa neuronal específica (isoenzima gamma) se sintetiza principalmente en las neuronas y células neuroendocrinas.

La principal causa de falsos positivos es la hemólisis, puesto que la enzima está presente en el interior de los hematíes. Además, se pueden dar falsos positivos en pacientes con hepatopatía, insuficiencia renal y derrames. Por último, también se producen incrementos importantes de este marcador en pacientes con hemorragias cerebrales, traumatismos y otras patologías neurológicas.

- **ProGRP**

El péptido liberador de gastrina (GRP) es una molécula reguladora implicada en diversos procesos fisiopatológicos. Está ampliamente distribuido en el sistema nervioso, y el tracto gastrointestinal y pulmonar en mamíferos.

El proGRP es un fragmento que se escinde al romperse una preproproteína de la que se libera el GRP. El GRP tiene una vida media de 2 minutos, por lo que se mide el ProGRP, más estable en sangre.

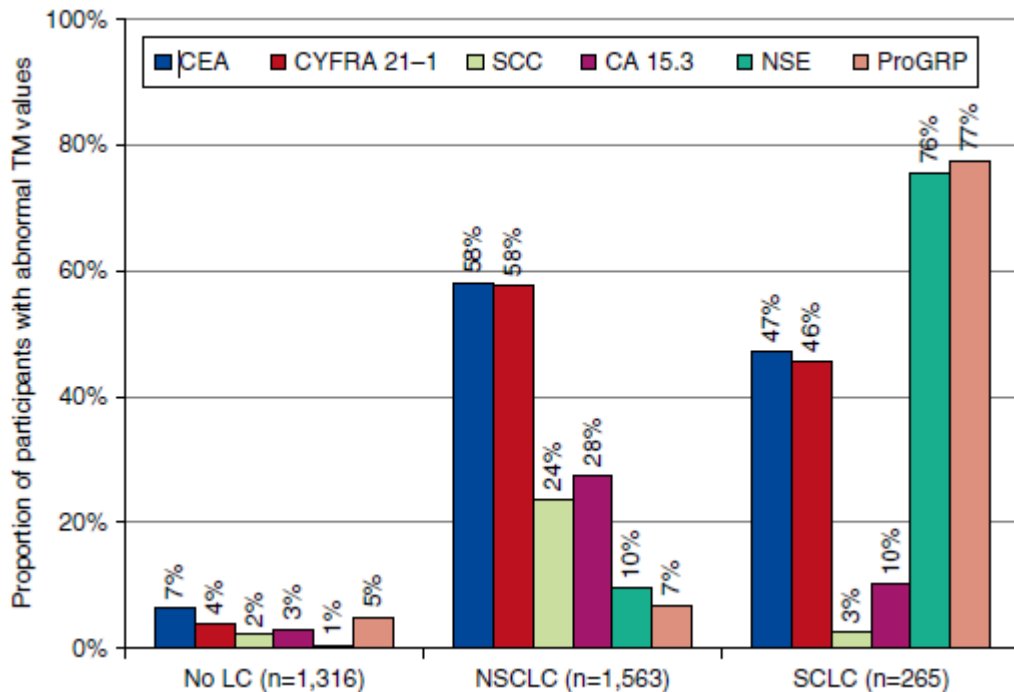
Las principales causas de falsos positivos son la insuficiencia renal y hepática.

El ProGRP junto con la NSE son moléculas que se expresan en tejidos y tumores de origen neuroendocrino y se pueden utilizar como biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento del CPCP.

Diversas publicaciones han evaluado la utilidad de estos seis marcadores en la detección del cáncer de pulmón, tanto de forma individual como en combinación. Los resultados indican que

Catlab Informa

un panel que combine todos los marcadores ofrece una mayor precisión diagnóstica que el uso individual de cada uno para detectar cáncer de pulmón en pacientes remitidos a las unidades especializadas por sospecha clínica (ver imagen).



Tomado de 7. No LC: pacientes sin cáncer de pulmón. NSCLC: Cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP). SCLC: cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP)

Conclusiones

Los marcadores tumorales ofrecen información complementaria que ayuda a estimar con mayor precisión el riesgo de presencia de cáncer en los pacientes, constituyéndose como una herramienta útil para el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico de la enfermedad.

Salvo algunas excepciones, los marcadores tumorales no deben utilizarse como estrategia para el cribado de cáncer en la población general, sino como complemento al diagnóstico en pacientes con síntomas compatibles o pertenecientes a grupos de riesgo.

En el caso específico del cáncer de pulmón, la combinación de distintos marcadores tumorales puede orientar el diagnóstico, anticipándose a los resultados de la biopsia.

Bibliografía

1. Trapé J, Fernández-Galán E, Auge JM, Carbonell-Prat M, Filella X, Miró-Cañís S, González-Fernández C; Oncology Biomarkers Section of the Catalan Association of Clinical Laboratory Science. Factors influencing blood tumor marker concentrations in the absence of neoplasia. *Tumour Biol.* 2024;46(s1):S35-S63. doi: 10.3233/TUB-220023. PMID: 38517826.

Catlab Informa

2. Cámara V, González N. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. Madrid: AEBM-ML; 2ª edición 2021.
3. Hermida I, Sanchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. *Rev Clin Med Fam*. 2016;9(n1):31-42. ISSN 2386-8201.
4. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer#:~:text=GLOBOCAN%202020%20estimates%20of%20cancer,deaths%20\(18%25\)%20in%202020](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer#:~:text=GLOBOCAN%202020%20estimates%20of%20cancer,deaths%20(18%25)%20in%202020) (consultado el 15/07/2025).
5. https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&types=1 (consultado el 15/07/2025).
6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer> (consultado el 15/07/2025).
7. Molina R, Marrades RM, Augé JM, Escudero JM, Viñolas N, Reguart N, Ramirez J, Filella X, Molins L, Agustí A. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 15;193(4):427-37. doi: 10.1164/rccm.201404-0603OC. PMID: 26465739.
8. Molina R, Filella X, Augé JM, Escudero JM. Utilidad clínica de los marcadores tumorales (Estado actual y perspectivas de futuro III). Barcelona: Roche; 2011.
9. Elecsys CEA [insert]. 04/2024, v 7.0: Roche Diagnostics; 2024.
10. Elecsys CA 15-3 II [insert]. 03/2025, v 8.0: Roche Diagnostics; 2023.
11. Elecsys CYFRA 21-1 [insert]. 03/2024, v 9.0: Roche Diagnostics; 2024.
12. Elecsys SCC [insert]. 11/2021, v 5.0: Roche Diagnostics; 2021.
13. Elecsys NSE [insert]. 10/2023, v 6.0: Roche Diagnostics; 2023.
14. Elecsys ProGrp [insert]. 01/2022, v 4.0: Roche Diagnostics; 2022.

Amaia Fernández Uriarte

Facultativa Bioquímica

CATLAB

Tel. 93.748.56.00 - ext. 35040 / 681342975

afuriarte@catlab.cat

Dra. Catrina Colomé

Facultativa Bioquímica

CATLAB

Tel. 93.748.56.00 - ext. 35039 / 628.19.28.41

ccolome@catlab.cat

Gemma Ferrer Orihuel

Facultativa Bioquímica

CATLAB

Tel. 937485600 ext. 35007/ 628599821

gferrer@catlab.cat

Dr. Ángel Beteta Vicente

Facultativo Bioquímica

CATLAB

Tel. 93.748.56.00 - ext. 60749 / 650850749

abeteta@catlab.cat

Dra. Eva Guillén

Coordinadora Bioquímica-Immunología

CATLAB

Tel. 93.748.56.00 - ext. 35040 / 660676790

eguillen@catlab.cat