

Marcadors tumorals i la seva utilitat al càncer de pulmó.

Introducció

Els marcadors tumorals (MT) són molècules amb estructures bioquímiques i funcions diverses produïdes per les cèl·lules tumorals o induïdes en resposta a un tumor que reflecteixen el seu creixement o activitat (1).

Són útils tant per al diagnòstic del càncer com per al monitoratge de la resposta al tractament i la detecció de recaigudes (1). No obstant això, el seu ús no està indicat per al cribratge de població asimptomàtica que no pertanyi a grups de risc, ja que es poden obtenir resultats falsos positius i falsos negatius (2).

Els MT no són específics de càncer i la concentració pot estar elevada en processos benignes produint falsos positius. Això pot ser degut tant a una producció incrementada (en casos d'inflamació o necrosi) com a defectes a l'aclariment, com passa en la insuficiència renal o hepàtica (1).

Una altra causa freqüent de falsos positius són les interferències analítiques com l'hemòlisi, la presència d'anticossos heteròfils o la manca en l'especificitat dels anticossos utilitzats en els immunoassajos.

Els MT no són específics per a un tipus de tumor (3). Un MT pot estar elevat en diferents tipus de càncer i pot haver-hi diferents MT elevats en un mateix tipus de càncer. Per aquest motiu, per augmentar la sensibilitat i l'especificitat, cal utilitzar panells de MT.

Per fer una interpretació correcta dels resultats dels MT es van proposar tres criteris, coneguts com els criteris de Barcelona de 1994 (1):

1. Establir punts de tall a partir dels quals hi ha risc alt de malignitat.
2. Identificar possibles causes de falsos positius.
3. Monitoritzar els canvis a la concentració del marcador. Si la causa de l'augment és un procés benigne, la concentració del MT es mantindrà en el temps o es reduirà una vegada resolt l'episodi. Si l'augment de la concentració és causat per un procés maligne, s'incrementarà amb el temps.

Càncer de pulmó

El càncer de pulmó és la causa més freqüent de les morts per càncer al món i té les majors taxes de mortalitat en homes i dones (4).

El 2022, es van diagnosticar més de 2,4 milions de casos de càncer de pulmó al món i es van notificar més d'1,8 milions de morts, fet que suposa una incidència de 23,6 casos per cada 100.000 habitants i una taxa de mortalitat de 16,8 per cada 100.000. A Espanya, es van diagnosticar més de 30.000 casos (taxa 27,8 per cada 100.000) amb més de 23.000 morts (taxa 20,3 cada 100.000) (5).

El càncer de pulmó es classifica segons l'OMS en els tipus histològics següents (6):

Catlab Informa

1. Carcinoma de cèl·lula no petita (CPCNP). El tipus més comú, de creixement lent, que es classifica en:
 - a. Adenocarcinoma
 - b. Carcinoma de cèl·lules escamoses
 - c. Carcinoma de cèl·lules grans
2. Carcinoma de cèl·lula petita (CPCP). Menys comú, però de ràpid creixement.

Marcadors tumorals al càncer de pulmó

L'ús de MT sèrics per al diagnòstic del càncer de pulmó encara no està generalitzat. Tot i això, hi ha evidència que dona suport a l'associació de sis MT amb la presència d'aquesta malaltia i el seu tipus histològic (7).

Aquests marcadors són: antigen carcinoembionari (CEA), antigen carbohidratat 15.3 (CA-15.3), fragment de la citoqueratina-19 (CYFRA 21-1), antigen associat a carcinoma de cèl·lules escamoses (SCC), enolasa neuronal específica (NSE) i pèptid alliberador de pro-grastrina (ProGRP) (6).

A continuació, se'n resumeixen algunes característiques, així com algunes causes de falsos positius i la seva utilitat en el diagnòstic del càncer de pulmó (7-14).

- **CEA**

L'antigen carcinoembrionari (CEA) és una glicoproteïna d'elevat pes molecular que pertany al grup dels antígens carcinofetals produïts durant el període embrionari i fetal. Es creu que té funcions en l'adherència cel·lular, la immunitat i l'apoptosi.

Les principals causes de falsos positius són les malalties hepatorenals i el tabaquisme. També s'observen discrets increments en processos benignes de l'intestí, el pàncrees i els pulmons.

És el MT més utilitzat, produint-se increments en nombrosos tumors epitelials, com pulmó, mama, cap i coll i neoplàsies digestives, entre d'altres.

- **CA 15.3**

És una proteïna mucínica d'alt pes molecular que es troba a les cèl·lules mamàries i s'allibera al torrent sanguini quan aquestes cèl·lules es transformen en tumorals i n'augmenta la permeabilitat. D'aquí la seva utilitat en el diagnòstic i el seguiment del càncer de mama.

La principal causa de falsos positius són les malalties hepatorenals i els vessaments. També es poden produir increments en anèmies megalobàstiques.

A més de l'esmentat càncer de mama, el CA 15.3 també s'eleva al CPCNP.

- **CYFRA 21-1**

Les citoqueratines són proteïnes estructurals que formen les subunitats dels filaments epitelials intermedis. CYFRA 21-1 és un fragment de la citoqueratina 19, la més coneguda, expressada sobretot al pulmó.

Les principals causes de falsos positius són la insuficiència renal i les malalties pulmonars benignes com la pneumònia o la sèpsia.

Catlab Informa

El CYFRA 21-1 és marcador de neoplàsies epitelials i mesenquimals.

- **SCC**

El carcinoma de cèl·lules escamoses és un tumor maligne de l'epiteli escatós que afecta diferents teixits, inclosos pulmons, coll uterí, vagina, llavis, boca i esòfag.

Aquests tumors expressen l'antigen del carcinoma de cèl·lules escamoses (SCC), una glicoproteïna amb funció biològica d'inhibidor enzimàtic que es pot mesurar en sèrum.

Les causes principals de falsos positius són la insuficiència renal i els trastorns dermatològics com la psoriasi o l'eczema.

El SCC és un biomarcador de CPCNP, en concret del tipus de carcinoma de cèl·lules escamoses. És útil tant per al diagnòstic com per al seguiment del tractament i la detecció de recidives.

- **NSE**

L'enolasa és un enzim glucolític que catalitza la transformació de 2 fosfo-D-glicerat a fosfoenolpiruvat. Hi ha cinc isoenzims formades per la combinació de tres subunitats (alfa, beta i gamma). L'enolasa neuronal específica (isoenzim gamma) se sintetitza principalment en les neurones i cèl·lules neuroendocrines.

La causa principal de falsos positius és l'hemòlisi, ja que l'enzim és present a l'interior dels hematies. A més, es poden donar falsos positius en pacients amb hepatopatia, insuficiència renal i vessaments. Per acabar, també es produeixen increments importants d'aquest marcador en pacients amb hemorràgies cerebrals, traumatismes i altres patologies neurològiques.

- **ProGRP**

El pèptid alliberador de gastrina (GRP) és una molècula reguladora implicada en diversos processos fisiopatològics. Està àmpliament distribuït al sistema nerviós, i el tracte gastrointestinal i pulmonar en mamífers.

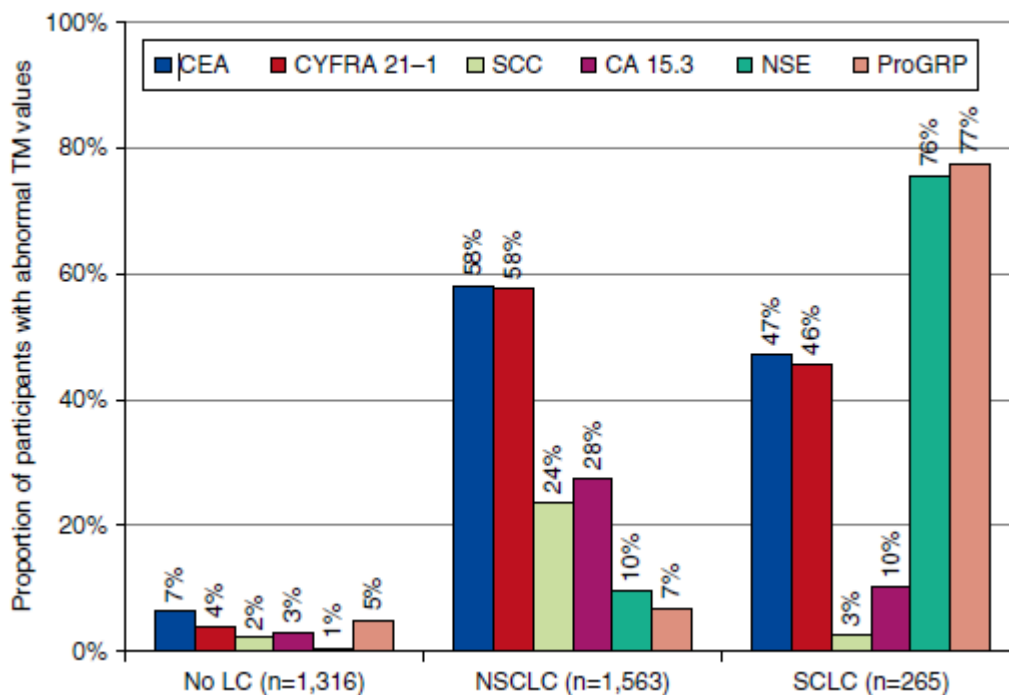
El proGRP és un fragment que s'escindeix en trencar una preproteïna de la qual s'allibera el GRP. El GRP té una vida mitjana de 2 minuts, per la qual cosa es mesura el ProGRP, més estable a la sang.

Les causes principals de falsos positius són la insuficiència renal i hepàtica.

El ProGRP juntament amb la NSE són molècules que s'expressen en teixits i tumors d'origen neuroendocrí i es poden utilitzar com a biomarcadors per al diagnòstic i el seguiment del CPCP.

Diverses publicacions han avaluat la utilitat d'aquests sis marcadors en la detecció del càncer de pulmó, tant individualment com en combinació. Els resultats indiquen que un panell que combini tots els marcadors ofereix una major precisió diagnòstica que l'ús individual de cadascú per detectar càncer de pulmó en pacients remesos a les unitats especialitzades per sospita clínica (veure imatge).

Catlab Informa



Pres de 7. No LC: pacients sense càncer de pulmó. NSCLC: Càncer de pulmó de cèl·lula no petita (CPCNP). SCLC: càncer de pulmó de cèl·lula petita (CPCP)

Conclusions

Els marcadors tumorals ofereixen informació complementària que ajuda a estimar amb més precisió el risc de presència de càncer en els pacients, i es constitueix com una eina útil per al diagnòstic, el seguiment i el pronòstic de la malaltia.

Tret d'algunes excepcions, els marcadors tumorals no s'han d'utilitzar com a estratègia per al criatge de càncer a la població general, sinó com a complement al diagnòstic en pacients amb símptomes compatibles o pertanyents a grups de risc.

En el cas específic del càncer de pulmó, la combinació de diferents marcadors tumorals pot orientar el diagnòstic, anticipant-se als resultats de la biòpsia.

Bibliografia

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.
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.

Catlab Informa

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

Facultatiu 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