

## Importancia y significado de los marcadores tumorales en neumología

J.R. Hernández Hernández

Sección de Neumología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

Los marcadores tumorales (MT) pueden definirse, según un concepto cada vez más amplio, como sustancias o cambios celulares relacionados con el proceso de transformación neoplásica. Son detectables en líquidos orgánicos (suero, líquido pleural, lavado broncoalveolar, etc.), y en tejidos, en los que se identifican alteraciones de distintas estructuras celulares o de la matriz extracelular como respuesta al tumor. Se incluyen, por tanto, marcadores genéticos, antígenos tumorales o anticuerpos, además de los marcadores clásicos como el antígeno carcinoembrionario (CEA), la enolasa neuronal específica (NSE), etc. Tras casi 20 años de estudios sobre estos MT con resultados, en ocasiones, contradictorios, es buen momento para detenerse a reflexionar sobre su relevancia y utilidad en aspectos de investigación o clínicos, referidos al carcinoma broncopulmonar (CB), la enfermedad en que se halla su principal campo de aplicación dentro de nuestra especialidad.

Los avances que se están produciendo en las técnicas de laboratorio y biología molecular nos permiten un estudio más amplio y profundo de los MT. Con ello podemos obtener datos importantes sobre la conducta biológica de los CB. Se sabe, por ejemplo, que el CEA y los antígenos carbohidratados (CA 125, CA 19.9, etc.) están localizados en la membrana celular, donde podrían influir sobre la adhesividad, interacciones, capacidad metastásica, o de diferenciación de las células portadoras<sup>1,2</sup>. También sabemos que los receptores y los propios factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la bombesina/péptido liberador de gastrina (B/GRP), etc., relacionados con procesos genéticos, son, así mismo, susceptibles de estudio en tejidos o líquidos orgánicos.

Dependiendo de cuanto se aproxime cada una de estas sustancias al concepto de MT ideal, puede resultarnos de mayor utilidad clínica. Esencialmente deberían ser: a) producidas de manera selectiva por la célula neoplásica, y b) mostrar unos valores proporcionales al tamaño o

cantidad de tumor existente en el organismo. Desafortunadamente, tal como se comentaba en estas mismas páginas en 1988<sup>3</sup>, todavía no hemos logrado encontrar MT alguno capaz de ajustarse fielmente a dichas premisas. Veremos, sin embargo, en qué medida pueden ser útiles en el tratamiento cotidiano de los pacientes con CB. Según el primer punto podrían usarse como método de cribado poblacional, diagnóstico precoz, diagnóstico de enfermedad o modalidad terapéutica. Si se cumple el segundo, podrían emplearse para la estadificación, seguimiento y evaluación pronóstica de estos tumores.

Se ha comprobado que la sensibilidad y especificidad de los MT es insuficiente para poder utilizarlos como sistema de cribado en la población general<sup>4,5</sup>, aunque está por determinar su valor en personas con alto riesgo de padecer CB<sup>5</sup>. Con el objetivo de hacer un diagnóstico precoz del tumor han sido evaluados diferentes MT, principalmente de carácter genético. En este sentido se han detectado concentraciones séricas altas de la oncoproteína *C-erbB-2*<sup>6</sup>, anticuerpos anti-p53<sup>7</sup> o TNF-alfa<sup>8</sup>, así como cambios genéticos en otras muestras<sup>9-12</sup>, a veces hasta 3 años antes del diagnóstico tumoral. Sin embargo, el todavía escaso número de enfermos evaluados y el hecho de que algunos de éstos sin patología neoplásica también presenten dichas alteraciones, hace precisos nuevos trabajos para definir su verdadero valor en este campo. Los MT no parecen útiles como método de diagnóstico del CB. En los análisis realizados en suero, se ha comprobado que para un nivel común de especificidad del 95% los marcadores más sensibles son el antígeno polipeptídico tisular (TPA) y CYFRA 21.1 en los CB no microcíticos, en torno al 50-55%, y la NSE, alrededor del 60-70%, en los microcíticos<sup>13-18</sup>. Estas cifras son, generalmente, mejores a las encontradas en otros medios biológicos<sup>19-21</sup>, aunque claramente inferiores a las de los métodos clínicos de diagnóstico citohistológico habitual<sup>22</sup>. Como modalidad terapéutica se está planteando la posibilidad de interferir algunos mecanismos de crecimiento autocrino en los que están implicados ciertos MT, corregir las anomalías genéticas, o enviar algunos productos tóxicos contra marcadores de la célula neoplásica. Pero la expresión parcial de los citados MT en tejidos sanos y un buen número de problemas técnicos están dificultando actualmente estas posibles formas de tratamiento<sup>2,10</sup>.

Correspondencia: J.R. Hernández Hernández.  
Sección de Neumología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles.  
Ctra. de Madrid, km 109. 05004 Ávila.

Recibido: 5-5-97; aceptado para su publicación: 13-5-97.

*Arch Bronconeumol* 1997; 33: 485-487

Distintos MT (CYFRA 21.1, TPA, CA125, etc.) han mostrado valores proporcionales a la masa tumoral, lo que resulta interesante para su posible empleo en la estadificación, seguimiento y evaluación pronóstica de los CB. Referente al primer apartado, se ha publicado algún trabajo en el que, definiendo adecuadamente las cifras de TPA para los distintos grados de extensión de la enfermedad, concluye que dicho marcador puede predecir la resecabilidad del tumor con una seguridad diagnóstica similar a la de la TAC<sup>23</sup>. El mismo grupo de trabajo desaconseja, como método de estadificación, utilizar anticuerpos marcados isotópicamente frente a MT (CEA), para la localización de ganglios mediastínicos tumorales<sup>24</sup>. También se está investigando la importancia clínica que puede tener una estadificación "supramicroscópica" basada en los MT. Los estudios más interesantes se han realizado en CB no microcíticos mediante anticuerpos monoclonales para detectar enfermedad neoplásica, en ganglios o médula ósea que se habían considerado normales según criterios anatomopatológicos convencionales, en el momento de la intervención quirúrgica. Se encontraron micrometástasis en un 15% (ganglios) y un 59,7% (médula ósea) de los casos, en pacientes que posteriormente tuvieron un pronóstico desfavorable<sup>25,26</sup>.

En el seguimiento de los enfermos con CB no microcítico, los MT pueden servir para detectar las recidivas tumorales tras la cirugía, ya que se ha referido al respecto una sensibilidad con CEA, SCC, CA125 o CYFRA 21.1, cercana al 60-70%<sup>5,27,28</sup>, y una especificidad en torno al 90%<sup>27</sup>. Este método, capaz de hacer el diagnóstico 2 o 3 meses antes que con los estudios clínicos habituales<sup>5,28</sup>, resulta poco invasivo, barato y rápido, pero tiene también importantes limitaciones: carecemos de un criterio uniforme para definir las recidivas según las cifras de los MT, y éstos tienen, todavía, una sensibilidad y especificidad insuficientes. Además, el tratamiento de las recidivas de los CB, es, por el momento, muy poco eficaz. Por otra parte, se está tratando de identificar precozmente a los enfermos que pueden, o no, responder a la quimioterapia para emplearla intensamente o evitarla según el caso. Aunque las publicaciones disponibles al respecto son escasas, se ha indicado que algunos cambios genéticos sobre el oncogén *K-ras*, *C-myc*, etc.<sup>10,29</sup>, conllevan una mayor resistencia a quimioterápicos, y también que distintos valores o los cambios de algunos marcadores, como TPA, NSE, CA242, etc.<sup>30-33</sup>, tienen relación con la respuesta a este tratamiento.

Diferentes estudios han demostrado la utilidad de algunos MT para evaluar el pronóstico de los distintos tipos de CB. Los valores séricos elevados de NSE<sup>34</sup> o la molécula de adhesión de las células neurales (NCAM)<sup>35</sup> condicionan de manera independiente una menor supervivencia en los pacientes con CB microcítico. En el grupo de los CB no microcíticos, se han alcanzado los mismos resultados al considerar, especialmente: a) los valores altos de TPA<sup>14,36</sup>, CYFRA 21.1<sup>14,37</sup>, CA125<sup>38</sup>; b) la pérdida de antígenos de los grupos sanguíneos A o B en las células tumorales<sup>39-41</sup>; c) la referida positividad de anticuerpos monoclonales en ganglios linfáticos o

médula ósea<sup>25,26</sup>, y d) la existencia en tejido tumoral de la mutación del oncogén *K-ras*<sup>10,42-44</sup>. Sería deseable llegar a emplear toda esta información de carácter biológico como complemento de la capacidad pronóstica que proporciona el sistema anatómico TNM-estadios.

En resumen, a la espera de conseguir MT más específicos, necesitamos nuevos trabajos para definir mejor su valor como método de diagnóstico precoz, tratamiento, detección de recidivas o previsión de respuesta a quimioterapia en los CB. Se están dando pasos que pueden ser importantes en el empleo de MT para detectar enfermedad tumoral microscópica. Esto, junto a su probada relación con la supervivencia, que se debería tener en cuenta para elaborar un índice pronóstico más fiable que los actualmente disponibles, puede llegar a ser de gran utilidad en la valoración cotidiana de los pacientes afectados de CB.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners C. Carcinoembrionico antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989; 57: 327-334.
2. Vangsted AJ. Serological tumor markers for small cell lung cancer and their therapeutic implications. *APMIS* 1994; 102: 561-580.
3. Santabárbara P. Marcadores tumorales en el cáncer broncopulmonar. *Arch Bronconeumol* 1988; 24: 107-109.
4. Järvisalo J, Hakama M, Knekt P, Stenman UH, Leino A, Teppo L et al. Serum tumor markers CEA, CA 50, TATI and NSE in lung cancer screening. *Cancer* 1993; 71: 1.982-1.983.
5. Ebert W, Muley TH, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process? *Anticancer Res* 1996; 16: 2.161-2.168.
6. Brandt-Rauf PW, Luo JC, Carney WP, Smith S, DeVivo I, Milling C et al. Detection of increased amounts of the extracellular domain of the *C-erbB-2* oncoprotein in serum during pulmonary carcinogenesis in humans. *Int J Cancer* 1994; 56: 383-386.
7. Lubin R, Zalcman G, Bouchet L, Trédaniel J, Legros Y, Cazals D et al. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. *Nature Medicine* 1995; 1: 701-702.
8. Partanen R, Koskinen H, Hemminki K. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in patients who have asbestosis and develop cancer. *Occup Environ Med* 1995; 52: 316-331.
9. Boers JE, Ten Velde GPM, Thunnissen BJM. P53 in squamous metaplasia: a marker for risk fo respiratory tract carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 411-416.
10. Hernández Hernández JR. Genética y cáncer de pulmón. En: Caminero Luna, Fernández Fau L, editores. Actualizaciones SEPAR. Volumen 2. Barcelona: Prous/SEPAR; 1996; 71-96.
11. Pinkham JM, Strange RC, Pantin C. Examination of bronchoalveolar wash fluid for *ras*, *myc*, and *fos* oncoproteins and glutathione S-transferase isoenzymes: an attempt to improve the accuracy of lung cancer diagnosis. *Clin Chim Acta* 1994; 227: 211-215.
12. Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Tockman M, Sidransky D. Detection of oncogene mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer. *Cancer Res* 1994; 1.634-1.637.
13. Hernández Hernández JR, Tapias JA, Garcinuño MA, Barragán JM, Gómez A, Navarro E et al. Marcadores tumorales en el carcinoma broncogénico. Utilidad diagnóstica y relación con la extensión neoplásica. *Arch Bronconeumol* 1996; 32 (Supl 1): 63.
14. Pujol JL, Grenier J, Parrat E, Lehmann M, Lafontaine T, Quantin X et al. Cytokeratins as serum markers in lung cancer: a comparison of CYFRA 21.1 and TPS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 725-733.
15. Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, Scheulen M, Konietzko N, Schleich T et al. Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembrionico antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 189-199.

16. Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, Thirion B. CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumor marker for squamous cell lung cancer. Report of the first european multicentre evaluation. *Eur J Cancer* 1994; 30: 601-606.
17. Pastor A, Menéndez R, Cremades MJ, Pastor V, Llopis R, Aznar J. Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA 21.1 in lung cancer; a bayesian analysis. *Eur Respir J* 1997; 10: 603-609.
18. Huang MS, Jong SB, Tsai MS, Lin MS, Chong IW, Lin HC et al. Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor markers in bronchogenic carcinoma. *Respir Med* 1997; 91: 135-142.
19. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. *Cancer* 1996; 78: 736-740.
20. Hernández Hernández JR, García García JM, Martínez Muñoz MA, Allende Monclus MT, Ruibal Morell A. Clinical utility of hyaluronic acid values in serum and bronchoalveolar lavage fluid as tumor marker for bronchogenic carcinoma. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 149-155.
21. Trevisani L, Putinati S, Sartori S, Abbasciano V, Bagni B. Cytokeratin tumor marker levels in bronchial washing in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 1996; 109: 104-108.
22. Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuin J. Diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR N.º 21. Barcelona: Doyma, 1996.
23. Buccheri G, Ferrigno D. The tissue polypeptide antigen serum test in the preoperative evaluation of non-small cell lung cancer. *Chest* 1995; 107: 471-476.
24. Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D, Quaranta M, Leone A, Vassallo G et al. Anti-CEA immunoscintigraphy and computed tomographic scanning in the preoperative evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Thorax* 1996; 51: 359-363.
25. Passlick B, Izbicki JR, Kuboschok B, Nathrath W, Thetter O, Pichlmeier U et al. Immunohistochemical assessment of individual tumor cells in lymph nodes of patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1.827-1.832.
26. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, Angstwurm M, Häussinger K, Thetter O et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumor cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347: 649-653.
27. Díez M, Gómez A, Hernando F, Ortega MD, Maestro ML, Torres A et al. Serum CEA, CA 125, and SCC antigens and tumor recurrence in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 5-10.
28. Niklinsky J, Furman M, Rapellino M, Chyczewski L, Laudanski J, Oliaro A et al. CYFRA 21-1 determination in patients with non-small cell lung cancer: clinical utility for the detection of recurrences. *J Cardiovasc Surg* 1995; 36: 501-504.
29. Johnson BE, Ihde DC, Macuch RW, Gazdar AF, Carney DN, Oie H et al. *Myc* family oncogene amplification in tumor cells lines established from small cell lung cancer patients and its relationship to clinical status and course. *J Clin Invest* 1987; 79: 1.629-1.634.
30. Buccheri G, Ferrigno D. Monitoring lung cancer with tissue polypeptide antigen: an ancillary, profitable serum test to evaluate treatment response and posttreatment disease status. *Lung Cancer* 1995; 13: 155-168.
31. Spinazzi A, Soresi E, Boffi R, Nonis A, Nosedà A, Cobelli S et al. Evaluation of neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen as markers for staging and monitoring response to therapy of lung cancer. *Cancer Detection and Prevention* 1994; 18: 209-220.
32. Schleusener JT, Tazelaar HD, Jung S, Cha SS, Cera PJ, Myers JL et al. Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1.284-1.291.
33. Pujol JL, Cooper EH, Lehmann M, Purves DA, Dan-Aouta M, Midander J et al. Clinical evaluation of serum tumour marker CA 242 in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 1.423-1.429.
34. Jorgensen LGM, Osterlind K, Genollá J, Gomm SA, Hernández JR, Johnson PWM et al. Serum neuron-specific enolase and the prognosis in small-cell lung cancer: a combined multivariable analysis on data from nine centres. *Br J Cancer* 1996; 74: 463-467.
35. Jaques G, Auerbach B, Pritsch M, Wolf M, Madry N, Havemann K. Evaluation of serum neural cell lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 418-425.
36. Buccheri G, Ferrigno D, Vola F. Carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA) and other prognostic indicators in squamous cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10: 21-33.
37. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R, Gries P, Kreisman H et al. CYFRA 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity and prognostic role. *Chest* 1995; 108: 163-169.
38. Díez M, Torres A, Maestro ML, Ortega MD, Gómez A, Pollán M et al. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA 125 and SCC antigens in resectable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1.248-1.254.
39. Lee JS, Ro JI, Sahin AA, Hong WK, Brown BW, Mountain CF et al. Expression of blood group antigen A. A favorable prognostic factor in non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.084-1.090.
40. Matsumoto H, Muramatsu H, Shimotakahara T, Yanagi M, Nishijima H, Mitani N et al. Correlation of expression of ABH blood group carbohydrate antigens with metastatic potential in human lung carcinomas. *Cancer* 1993; 72: 75-81.
41. Miyake M, Thoshihiko T, Hitomi S, Hakomori S. Correlation of expression of H/Ley/Leb Antigens with survival in patients with carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1992; 327: 14-18.
42. Slebos RJC, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJLM et al. *K-ras* oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323: 561-565.
43. Rosell R, Li S, Skacel Z, Mate JL, Maestre J, Canela M et al. Prognostic impact of mutated *K-ras* gene in surgically resected non-small cell lung cancer patients. *Oncogene* 1993; 8: 2.407-2.412.
44. Cho JY, Kim JH, Lee YH, Chung KY, Kim SK, Gong SJ et al. Correlation between *K-ras* gene mutation and prognosis of patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 462-467.