



## Marcadores tumorales en el carcinoma broncopulmonar

J.R. Hernández Hernández y A. Ruibal Morell\*

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

\*Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General de Asturias. Oviedo.

El cáncer broncopulmonar (CB) es, en los países industrializados, el tumor diagnosticado con mayor frecuencia en varones, y está afectando a las mujeres de manera creciente. Según datos de la Escuela Europea de Oncología, se registraron en la pasada década, alrededor de 150.000 casos anuales en el ámbito comunitario<sup>1</sup>. En España, quinquenio 1980, el CB ya ocupaba el primer puesto en la tabla de fallecimientos por cáncer en varones y el sexto en mujeres<sup>2</sup>. Estamos, por tanto, ante una enfermedad frecuente que conlleva, además, un mal pronóstico para el paciente, ya que de éstos, únicamente sobreviven alrededor de un 5 o 10 % a los 5 años del diagnóstico.

En la última década, a la vez que parece haberse llegado al techo de los resultados alcanzables mediante tratamiento quirúrgico y quimioterapia, se han producido avances significativos en diferentes aspectos de la biología del CB, íntimamente relacionados entre sí, en los cuales se están depositando serias esperanzas de conseguir en el futuro mayores éxitos terapéuticos (tabla I).

TABLA I  
Avances en la biología del cáncer de pulmón

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Factores de crecimiento</li><li>2. Expresión antigénica en células tumorales</li><li>3. Anormalidades cromosómicas y citogenéticas</li><li>4. Establecimiento de líneas celulares</li><li>5. Marcadores tumorales</li></ol> |
|--|

### Factores de crecimiento

La célula neoplásica tiene capacidad para producir y secretar al espacio extracelular diversas sustancias, conocidas como factores de crecimiento, que pueden a su vez estimular a la propia célula, por existir en ella receptores específicos, hacia un crecimiento desordenado. Como factores de crecimiento, que están siendo relacionados con diferentes oncogenes celulares, se han descrito la transferrina y el factor de crecimiento insulínico (IGF) en distintos CB, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en los carcinomas no microcíticos (CNM), y la bombesina/péptido liberador de

gastrina (B/GRP), en tumores microcíticos (CM) de pulmón.

Se están llevando a cabo estudios encaminados a detener el crecimiento neoplásico mediante el bloqueo de alguno de los factores de crecimiento o sus receptores con la ayuda de anticuerpos monoclonales (AcMo), con escasos resultados positivos. Sin embargo, en algunas líneas de cultivos celulares, se ha objetivado su respuesta a tres factores de crecimiento diferentes por lo que parece necesario actuar sobre ellos simultáneamente. Se han publicado recientemente excelentes revisiones sobre estos temas<sup>3,4</sup>.

### Expresión antigénica en células tumorales

En la actualidad el número de AcMo que se han obtenido frente a diversos antígenos celulares del CB es muy elevado. En función de su patrón de reactividad, los AcMo han sido divididos en 8 grupos, de manera que en cada uno de ellos se incluyen los que reconocen antígenos, de superficie o intracelulares, que guardan cierta relación<sup>5</sup>. Sin embargo, debido a la gran heterogeneidad antigénica de la célula neoplásica y a la carencia de especificidad de estos AcMo frente a las células de los distintos tipos tumorales pulmonares, su uso clínico es todavía limitado. Se están empleando para detectar metástasis microscópicas de CM en medula ósea, que por métodos convencionales hubieran pasado desapercibidas; metástasis que podrían llegar a eliminarse con la ayuda de AcMo preparados con inmunotoxinas o fármacos<sup>5</sup>.

Podría resultar de interés el estudio de otros antígenos de las células tumorales<sup>6</sup>. Se está tratando, por ejemplo, de aumentar la escasa expresión de los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor clase I en los CM, empleando interferón, con la esperanza de evitar que tales células sean capaces de eludir la respuesta inmune contra tumores, algo que parece útil cuando la carga tumoral del organismo es pequeña. Diversos antígenos citoplasmáticos pueden ser de ayuda *a)* en el diagnóstico histológico del CB, la citoqueratina 10, por ejemplo, sólo se encuentra en los de estirpe epidermoide, o *b)* en la comprensión de ciertos aspectos de la fisiología tumoral: los neurofilamentos parecen desempeñar un papel importante en la génesis de algunos síndromes paraneoplásicos visuales.

Recibido: 3-12-1992; aceptado para su publicación: 15-12-1992.

*Arch Bronconeumol* 1992; 29:332-341



### Anormalidades cromosómicas y citogenéticas

Se han encontrado en células de CB diferentes anomalías cromosómicas (translocaciones, deleciones o tinción anormal de regiones cromosómicas específicas) que indican la presencia de genes amplificadas: oncogenes. Estos proceden de la activación de protooncogenes, habitualmente genes celulares normales, a través de varios mecanismos moleculares: mutaciones puntuales, amplificación genética, etc., favorecido por agentes carcinógenos, como el tabaco. Bien por este mecanismo, o a través de la inactivación o mutación de genes supresores (antioncogenes), tiene lugar el crecimiento celular desordenado.

Existen datos para creer que se requiere la expresión de varios oncogenes diferentes dentro de una célula para lograr la producción de un fenotipo maligno<sup>7</sup>. Un oncogén puede codificar factores peptídicos específicos de crecimiento y estos mismos factores pueden a su vez permitir la expresión de un segundo oncogén<sup>8</sup>. En CB se han encontrado amplificados o sobreexpresados diferentes oncogenes: el *c-erb B-1* que codifica el receptor del EGF, se halla altamente expresado en los epidermoides<sup>9</sup>, sobre todo en fumadores. En CNM, adenocarcinomas con mayor frecuencia, los genes de la familia *ras* (*H-ras*, *K-ras* y *N-ras*) codifican una proteína de la membrana conocida como p21, detectable en tejido y suero, que transmite señales de proliferación celular al citoplasma<sup>10</sup>. La proteína de membrana p185, producto del oncogén *Her 2/neu* es muy similar al receptor del EGF<sup>3</sup>. La amplificación de alguno de los 3 genes *myc* característicos (*c-myc*, *n-myc* y *l-myc*) se detecta frecuentemente en líneas celulares de CM y, en menor medida, en las de CNM. Documentar cualquiera de estas anomalías supone para los pacientes en que se originan, un peor pronóstico<sup>11-13</sup>, ya que se han relacionado, con un mayor crecimiento y progresión tumoral. Se está estudiando en la actualidad el significado y prevalencia de la fusión de los genes *myc-L-myc* encontrada en algunas líneas celulares de CM<sup>14</sup>.

El gen *mdr-1*, localizado en el cromosoma 7, califica una proteína de membrana de 170 kDa conocida como glucoproteína P, detectable mediante inmunohistoquímica, que es responsable del fenómeno de resistencia múltiple a fármacos antineoplásicos<sup>15</sup>.

Referente a la pérdida de secuencias cromosómicas que incluyen genes supresores, hay que señalar entre otros<sup>8</sup> la deleción del brazo corto del cromosoma 3, encontrada tanto en CM como en CNM, que incluye habitualmente las bandas cromosómicas 3p14 a 3p23. Recientemente se han identificado antioncogenes específicos, de los cuales del *rb* (gen del retinoblastoma) y el *P 53* han sido asociados al CB. El primero se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 13, y el segundo en el brazo corto del cromosoma 17, en lugares donde se han documentado mutaciones en la casi totalidad de los CM y un menor porcentaje de los CNM<sup>16</sup>.

A través del análisis del ADN por citometría de flujo, se ha observado que su contenido nuclear es

TABLA II  
Propiedades biológicas de las líneas celulares procedentes de carcinomas microcíticos y no microcíticos

	CM		CNM
	Clásica	Variante	
Morfología	ACUF	AFUL	CUCC
Tiempo duplicación (horas)	± 72	± 33	± 50
Radiosensibilidad	Sensible	Resistente	Resistente
Marcadores tumorales			
LDD	++	-	-
B/GRP	++	-	-
NSE	++	+	-
CK-BB	++	++	-
Cromogranina A	+	+	-
Amplificación <i>c-myc</i>	-	++	+
Expresión HLA I	-	-	++

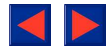
ACUF: agregados celulares unidos firmemente. AFUL: agregados flotantes unidos laxamente. CUCC: cultivos de una capa celular.

heterogéneo en los CB. Aunque varios estudios han asociado aneuploidía y descenso de la supervivencia<sup>13</sup>, en otros los resultados han sido diferentes, especialmente cuando se han analizado tumores poco avanzados<sup>17</sup>. En éstos, sin embargo, no se ha encontrado correlación entre morfometría nuclear y supervivencia<sup>18</sup>.

### Establecimiento de líneas celulares

A través de técnicas de cultivo de células neoplásicas en medios especiales, se han llegado a establecer líneas celulares permanentes, aproximadamente en un 75 % de los CM y un 40 % de los CNM, lo que permite un estudio más profundo de las características propias de las células tumorales, incluyendo su sensibilidad a diferentes formas de tratamiento. La mayoría se originan en muestras tomadas de metástasis y sólo un 10 % en los tumores primarios. En la tabla II se representan las propiedades biológicas de las líneas celulares procedentes de los CNM y de los CM, las de estos últimos subdivididos en líneas clásicas, 70 %, y variantes, 30 %, de características claramente distintas. Algunas sustancias de diferenciación neuroendocrina, como L-dopa decarboxilasa (LDD) o B/GRP, únicamente se detectan en las líneas clásicas.

Se ha documentado una menor supervivencia en pacientes, a partir de cuyos tumores se llegan a establecer líneas celulares, tanto en CNM<sup>19</sup>, como en CM<sup>20</sup>, en éstos, especialmente, cuando se obtiene una línea variante<sup>21</sup>. Se encuentran valores elevados de LDD y B/GRP, junto a un comportamiento celular menos agresivo, en aproximadamente un 15-20 % de las líneas celulares procedentes de enfermos con CNM, con un pronóstico aparentemente mejor que el de los restantes tumores no microcíticos. Esto sugiere la utilidad de evaluar en amplios estudios la existencia de los citados caracteres neuroendocrinos, con independencia del tipo histológico tumoral<sup>22</sup>.



## Marcadores tumorales

Se han conocido como tales las sustancias producidas selectivamente por la célula neoplásica, liberadas al torrente circulatorio en cantidades detectables. Sin embargo, en los últimos años, tras la introducción de modernas técnicas inmunológicas, bioquímicas, y los avances en la biología molecular-celular, el concepto de MT se han ampliado notablemente, incluyendo todas las estructuras de la célula tumoral y los cambios que en ella se van produciendo a lo largo de su evolución, hasta la producción de metástasis.

No es extraño que ciertas técnicas y términos relegados hasta hace poco tiempo a los laboratorios de investigación básica, comiencen a introducirse en la práctica hospitalaria. Estamos empezando a conocer las funciones biológicas de muchos MT y su estrecha correlación con los mecanismos que controlan el normal crecimiento y diferenciación celular, muy alterados en los tumores. Es necesario por tanto un cambio de mentalidad, ampliando el concepto de MT a todo aquello que la célula neoplásica nos ofrece, integrando la información obtenida para intentar comprender la fisiopatología de la célula transformada. El clínico podrá así utilizar unos datos reales para conseguir una acción terapéutica más eficaz. Es imprescindible el estudio y colaboración interdisciplinaria.

Podemos obtener información sobre la célula neoplásica, de acuerdo con lo referido en apartados previos, estudiando cada una de sus partes, de las cuales proceden los marcadores tumorales (tabla III).

Las siguientes características<sup>23</sup> definen el MT ideal:

- 1) Debe ser producido por la célula neoplásica.
- 2) No debe aparecer en ausencia de enfermedad maligna.
- 3) Su detección en líquidos biológicos ha de ser sencilla.
- 4) La cantidad debe reflejar directamente la masa tumoral.
- 5) Su umbral de detección ha de permitir establecer el diagnóstico en ausencia de signos clínicos de cáncer.
- 6) El nivel del MT debe ir en consonancia con los resultados del tratamiento antineoplásico.

Sin embargo, ninguno de los que se emplean habitualmente reúne todos estos criterios, por lo que está justificada la investigación de nuevas sustancias<sup>24</sup>.

La determinación de los MT puede llevarse a cabo en diferentes medios biológicos: suero, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo (LCR) y lavado broncoalveolar (LBA), principalmente. Pueden también analizarse en muestras histológicas, presentando ciertas peculiaridades que escapan de los objetivos de esta revisión. El nivel detectable en líquidos, es fruto de un balance dinámico entre el aporte, número de células que sintetizan el MT y su capacidad de síntesis, y la eliminación del organismo, relacionada con la naturaleza, tamaño y mecanismo de metabolización del marcador. En el laboratorio suelen cuantificarse, habitualmente, mediante radioinmunoanálisis (RIA), análisis inmunoradiométrico (IRMA), o bien por distintos

TABLA III  
Estructuras celulares en las que se originan diferentes marcadores tumorales

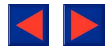
<b>Núcleo</b>
Ácido ribonucleico
Ácido desoxirribonucleico
Antígenos de proliferación
Ciclínas
<b>Citoplasma</b>
Citoesqueleto
Microfilamentos (actina)
Microtúbulos (tubulina)
Filamentos intermedios (queratinas ácidas, queratinas básicas, vimentina, desmina, proteína ácida glial fibrilar, neurofilamentos y láminas)
Reticulo microtubular
<b>Membrana</b>
Receptores de factores de crecimiento (EGF, B/GRP).
Antígenos asociados a tumores (antígeno carbohidratado [CA] 19.9, etc).
Alteraciones bioquímicas responsables de la fluidez y adhesión celular
Receptores de laminina
Proteínas de membrana relacionadas con resistencia a fármacos (P-170 y SQM-1)
<b>Matriz extracelular</b>
Colágenos
Glucoproteínas adhesivas (laminina, fibronectina)
Proteinoglicanos
Otras proteínas (elastina)

métodos de inmunoanálisis no isotópico, todos con una fiabilidad similar, aunque es aconsejable no cambiar el método de cuantificación a lo largo del seguimiento de un paciente determinado. Resulta también conveniente establecer un límite superior de normalidad (LSN), o valor de corte, en el propio laboratorio, para aquellos marcadores usados frecuentemente, mediante sus determinaciones en personas sanas: por lo general se adopta el valor medio del MT más dos desviaciones estándar. Sin embargo, puede estudiarse en cada caso un valor de corte que resulte de máxima utilidad clínica.

Actualmente se pueden plantear las siguientes aplicaciones prácticas:

1. Detección de la neoplasia antes de la aparición de síntomas (*cribaje* en sanos). Tienen poco valor por su falta de especificidad. Parece más factible encontrar marcadores asociados a determinadas condiciones que predispongan al desarrollo de las neoplasias (exposición a agentes mutágenos o anomalías genéticas) con la posibilidad de identificar a las personas de alto riesgo y poner en marcha las medidas preventivas o terapéuticas correspondientes.

2. Como método de diagnóstico para diferenciar las neoplasias de las enfermedades benignas. No se dispone en la actualidad de un MT capaz de elevarse exclusivamente en los procesos malignos. Frecuentemente se detectan valores normales en la fase inicial tumoral y resultados patológicos únicamente en los casos avanzados. Por todo ello, los MT no suelen utilizarse hoy día para establecer el diagnóstico de



neoplasia, aunque pueden resultar de ayuda para determinar un cierto grado de sospecha de malignidad ante un proceso patológico determinado.

3. Seguimiento. Este es un campo en el que los MT pueden ser rentables en la clínica. La normalización de sus cifras tras el tratamiento eficaz de la neoplasia o la elevación de las mismas cuando se produce progresión o recidiva tumoral, sirven para monitorizar bioquímicamente la enfermedad. En ocasiones los marcadores se elevan semanas o meses antes de que las recidivas puedan detectarse por métodos convencionales, lo que posibilita un tratamiento precoz de las mismas.

4. Extensión. Es objeto de estudio habitual, la búsqueda de relación entre la cantidad de tumor existente en el organismo y las cifras de un marcador determinado. Aunque esto se encuentra con relativa frecuencia, no es raro, tal como se ha comentado, que en estadios neoplásicos poco avanzados los valores del MT no se hallen elevados.

5. Pronóstico. Se están buscando métodos de evaluación pronóstica que resulten poco invasivos y poco costosos en los pacientes afectados de CB. Los valores de algunos marcadores determinados en el citosol, se han relacionado con la supervivencia. Ciertos MT procedentes del suero han sido evaluados junto a otros factores pronósticos establecidos (extensión tumoral, índice de Karnofsky, etc.), confirmando un valor similar<sup>25</sup>, por lo que podrían complementarse entre sí. Como se verá posteriormente, encontrar cifras bajas de un determinado MT al diagnosticar la neoformación supone una mayor supervivencia para el paciente, mayor que la esperada en los casos con valores inicialmente elevados.

Procederemos a estudiar la utilidad clínica de diversos marcadores, determinados fundamentalmente en muestras séricas.

#### *Antígeno carcinoembrionario (CEA)*

Fue descrito en 1965 por Gold y Freedman en neoplasias de colon y en la mucosa fetal del intestino, hígado y páncreas. Se ha caracterizado como una glucoproteína (180.000 Da) perteneciente a una familia de macromoléculas de numerosos componentes, que posee reactividad inmunológica cruzada, pero una distribución diferente en los tejidos<sup>26</sup>. En los últimos años se han encontrado los genes que codifican las proteínas de la "familia" CEA, demostrándose que su molécula permanece fija en la membrana celular, próxima a los inositolfosfatos. Por este motivo, es posible que su concentración en sangre sea reflejo de la actividad proliferativa tumoral<sup>27</sup>, y que intervenga en la metastatización al actuar sobre la adhesividad celular.

El aclaramiento del CEA tiene lugar fundamentalmente a nivel hepático, por lo que en ocasiones se encuentran cifras altas en pacientes con cirrosis, hepatitis o ictericia obstructiva. En otros procesos benignos pueden detectarse elevaciones moderadas del antígeno, que frecuentemente coinciden con períodos de

exacerbación de la enfermedad<sup>28</sup>. Dichas elevaciones condicionan la especificidad del marcador que, en general, se considera alta. El LSN adoptado habitualmente se encuentra entre 5 y 6 ng/ml.

Se han documentado cifras elevadas de CEA, en los CM y en los CNM, especialmente en adenocarcinomas<sup>29</sup>, refiriéndose una sensibilidad entre el 30 y el 60 % según diferentes estudios<sup>30-34</sup>. Existe relación entre las cifras de este marcador y la extensión de la neoplasia, sobre todo CM, en el organismo<sup>27,29,32,35,36</sup>. A su vez se ha demostrado, mediante estudios *in vitro*, que en los carcinomas que segregan CEA, sus niveles en el medio de cultivo se correlacionan con el número de células presentes<sup>37</sup>.

Diferentes autores han encontrado útil este antígeno como parámetro de seguimiento de la eficacia terapéutica<sup>35,38-40</sup>, y esto se cumple preferentemente en los pacientes afectados de CM<sup>41</sup> y en aquellos que poseen niveles preterapéuticos altos<sup>30</sup>. La elevación del CEA puede preceder al reconocimiento clínico de las recidivas hasta 3 meses<sup>42,43</sup>. La existencia de cifras superiores al LSN al diagnosticar la neoplasia se ha relacionado en la literatura, con algunas excepciones<sup>44</sup>, con una menor supervivencia o un menor intervalo libre de enfermedad tras la terapéutica, especialmente en CM<sup>35,36,45,46</sup>.

#### *Enolasa neuronal específica (NSE)*

Es un isómero neuronal de la enolasa, enzima glucolítica que convierte el fosfogluconato en fosfopiruvato. Esta enzima se encuentra en las células de todos los órganos en forma de isoenzimas, constituidas por homo o heterodímeros de subunidades alfa, beta o gamma. La isoenzima gamma-gamma, denominada NSE, se expresa fundamentalmente en neuronas y células neuroendocrinas<sup>47</sup>. En tumores de esta estirpe también se ha detectado el marcador: neuroblastomas, retinoblastomas, feocromocitomas, carcinoides y microcíticos de pulmón. En este último resulta, como veremos, de utilidad clínica.

La NSE presenta una alta especificidad para neoplasia, y se han encontrado valores patológicos en procesos respiratorios benignos, como neumonías<sup>48</sup> y bronquitis crónicas, entre el 0 y el 16 % de los enfermos<sup>49-51</sup>. Es preciso tener en cuenta que en la mayor parte de los estudios se aplican valores de corte diferentes. En la tabla IV se reflejan los tantos por ciento de pacientes con valores mayores a los LSN establecidos en cada caso, que oscilan entre 12 y 25 ng/ml. Entre los CNM no suele superarse el 20 %, mientras que en los CM se aprecia una relación entre las cifras del marcador y la extensión de la neoplasia, e incluso en algún estudio se alcanza el 100 % de casos positivos en la enfermedad extendida, con cifras que varían entre el 40 y 70 % en los localizados<sup>48,50-57</sup>. La existencia de metástasis cerebrales o meníngeas, suele cursar con valores séricos normales de NSE, por lo que de ser sospechadas, es conveniente determinar el marcador en el LCR, donde con frecuencia se encuentra elevado<sup>50,59</sup>.



TABLA IV  
Elevaciones séricas de NSE. Porcentajes

Autor	LSN	CM/limitada	CM/Extendida	CNM
Cooper <sup>48</sup>	13	68	87	17
Burghuber <sup>50</sup>	12,3	50	88	18
Romero <sup>51</sup>	13	76	88	28,5
Carney <sup>52</sup>	12	39	87	--
Esscher <sup>53</sup>	25	50	91	8
Mur <sup>54</sup>	18	69	86	17,6
Jorgensen <sup>55</sup>	12,5	67	86	--
Weynants <sup>56</sup>	15	45	90	13
Liippo <sup>57</sup>	12,5	48	100	--

LSN: límite superior de normalidad (ng/ml). CM/limitada: carcinoma microcítico. Enfermedad limitada. CM/extendida: carcinoma microcítico. Enfermedad extendida. CNM: carcinoma no microcítico.

Aunque no puede considerarse útil como método de diagnóstico de neoplasia, documentar valores superiores a 25 ng/ml es muy indicativo de la existencia de un CM, cifra que pueden alcanzar hasta en un 67 % de casos y raras veces lo hacen otros tumores<sup>58</sup>. El empleo del cociente entre NSE y enolasa de origen neuronal, mejora también el valor del marcador, para distinguir entre pacientes con CM y CNM<sup>60</sup>. La evolución de las cifras de NSE suele ir paralela a la actividad neoplásica por lo que se considera un parámetro útil en el seguimiento clínico del CM<sup>50,61-66</sup>. Se ha constatado la disminución de los valores de este marcador entre el 80 y 96 % de los tumores que responden a quimioterapia, así como elevaciones, hasta 3 meses antes de la detección clínica de la recidiva, en un 64 a 86 % de aquellos en los que aparece<sup>52,55,67,68</sup>. Un valor normal al diagnóstico no excluye el ascenso de NSE en las recaídas en un buen número de casos<sup>69</sup>.

Los valores iniciales de enolasa, parecen ser un factor de pronóstico importante, especialmente en los CM. Cifras mayores o iguales a 30 ng/ml en estos tumores<sup>70,71</sup>, y superiores a 12 ng/ml en diferentes tipos de CB<sup>68</sup>, han condicionado una supervivencia significativamente menor de esos pacientes.

#### *Creatinincinasa B-B (CK-BB)*

La creatinofosfocinasa es una enzima que cataliza de forma reversible la transferencia de un fosfato de alta energía, de creatinofosfato a ADP. CK-BB es la isoenzima cerebral de la creatinincinasa, que puede encontrarse elevada en diferentes tumores, incluido al CB<sup>72</sup>, sobre todo en los CM. En cultivos celulares de esta estirpe tumoral, se han detectado valores de 10 a 100 veces superiores que los de tejidos normales o de CNM<sup>21</sup>.

Se suelen adoptar como LSN valores próximos a 10 ng/ml (RIA), que por lo general superan un discreto número de pacientes con procesos benignos, principalmente tuberculosis<sup>73</sup>, pero sobre todo aquellos que presentan un CM con enfermedad extendida: un 41 %, frente al 2 % de los CM localizados<sup>29,70,74,75</sup>. En algunos estudios se refieren porcentajes superiores a éstos, siempre mayores en CM que CNM, debido probablemente a los diferentes valores de corte y mé-

todo de análisis<sup>57,73,76</sup>. La existencia de metástasis parece incrementar las cifras de este marcador<sup>70</sup>. Varios autores han considerado al CB-BB como un factor de pronóstico útil, ya que pacientes con cifras mayores de 25 ng/ml presentaban una supervivencia media de 5,2 meses, frente a los 12 meses de aquellos con cifras inferiores a ese valor de corte<sup>70,74,75</sup>. Las cifras de este marcador en LCR pueden estar en relación con la existencia de metástasis meníngicas<sup>77</sup>. Sus valores en este proceso son significativamente superiores a los hallados en pacientes con metástasis parenquimatosas o carentes de metástasis.

#### *Bombesina/péptido liberador de gastrina (B/GRP)*

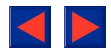
La bombesina, aislada inicialmente de la piel de anfibios, es un péptido de 14 aminoácidos<sup>21</sup>, de los cuales, los siete últimos son idénticos a los del péptido liberador de gastrina, aislado del estómago de mamíferos. En humanos la inmunorreactividad "tipo bombesina" es debida a la presencia de este GRP. Ambas sustancias son capaces de liberar gastrina antral iniciando, por tanto, la secreción ácida. Se ha encontrado B/GRP en tejidos humanos normales (nervios periféricos, cerebro, células bronquiales endocrinas), en neoplasias bronquiales y en pulmón fetal<sup>21,78,79</sup>. Tal como se ha comentado, este B/GRP es un importante factor de crecimiento, tanto para las líneas celulares clásicas del CM, como para células bronquiales humanas y fibroblastos de roedores<sup>80</sup>.

Hasta hace poco años apenas se encontraban elevaciones séricas de este marcador en pacientes con CB. Esta circunstancia se explica por la rápida degradación del marcador en la sangre periférica. Sin embargo, el empleo de nuevos métodos de detección de B/GRP<sup>81-83</sup>, o el análisis de precursores de GRP<sup>84</sup>, han permitido su cuantificación sérica. Scagliotti et al<sup>82</sup> refieren elevaciones de este antígeno (LSN = 170 pg/ml) en un 42 % de los CM (un 50 % de los que se presentaban con enfermedad extendida y un 34 % de las neoplasias localizadas), en un 10 % de los CNM y en un 6 % de los controles sanos. Solamente disminuyeron sus cifras en 3 de los 19 pacientes que respondieron a quimioterapia. Maruno et al<sup>81,85</sup> encontraron valores séricos elevados exclusivamente en los enfermos con CM (76 %) también con mayor frecuencia en sus formas extendidas. Sin embargo, hallaron correlación entre las variaciones del marcador y la respuesta terapéutica.

B/GRP puede también ser útil, determinado en LCR, como marcador de metástasis meníngicas de CB, ya que se encuentra elevada entre un 70 y 80 % de éstas, y sólo en un 3 % de las parenquimatosas<sup>86</sup>. En la actualidad se están desarrollando varios estudios sobre B/GRP que probablemente aportarán nuevos datos de interés para definir mejor su utilidad clínica.

#### *Antígeno asociado al carcinoma de células escamosas (SCC)*

El SCC es una subfracción, de naturaleza proteica, del antígeno asociado a tumor conocido como TA-4.



antígeno tumoral 4, procedente de un carcinoma de células escamosas de cuello uterino humano<sup>87</sup>. Se refieren porcentajes variables de pacientes que diagnosticados de procesos benignos (tuberculosis, EPOC, hepatopatías, insuficiencia renal, eczema o psoriasis), superan el LSN establecido habitualmente entre 2 y 2,7 ng/ml<sup>88-91</sup>. Los valores de SCC se hallan elevados, predominantemente y de manera más específica, en las neoplasias epidermoides<sup>92,93</sup>, que presentan valores patológicos entre el 30 y 60 % de los casos. Los pacientes afectados de adenocarcinomas tienen cifras mayores al LSN entre el 17 y el 44 % y los CM entre el 5 y 18 % de los casos<sup>94,97</sup>.

Resultan contradictorios los resultados de los estudios que evalúan la relación existente entre la extensión neoplásica y los valores de SCC<sup>91,93,94</sup>. Diferentes autores han confirmado la utilidad de este marcador en el seguimiento de las neoplasias epidermoides originadas en cabeza, cuello, esófago, bronquios, etc., ya que se han objetivado descensos en sus cifras coincidiendo con la respuesta terapéutica, o su ascenso, ocasionalmente, con 2 o 3 meses de antelación a la detección clínica de las recidivas<sup>88,91,95,98,99</sup>. Aunque Body et al<sup>93</sup> atribuyen cierto valor pronóstico a este marcador en los tumores epidermoides, esta no es una opinión generalizada.

#### *Antígeno popipeptídico tisular (TPA)*

Es una sustancia polipeptídica de 4.500 Da, producida y liberada por células en proliferación, que se detecta en suero de pacientes afectados de diversos tumores (pulmón, mama, vejiga, hígado, colón, etc.)<sup>100</sup> en diferente cuantía. En los enfermos con procesos respiratorios benignos se encuentra elevado entre un 10 y un 30 % de los casos<sup>34,101,102</sup>. Se han documentado cifras anormales de TPA, LSN = 100 U/l, tanto en los CM como los CNM en un 50-60 % de los pacientes<sup>34</sup>. Bucchieri et al<sup>103,104</sup> han referido valores mayores en los estadios más avanzados de las neoplasias. Piensan, además, que el TPA resulta de interés en el seguimiento del tumor y que puede tener valor pronóstico, ya que los pacientes que se presentaban con cifras iniciales mayores al LSN sobrevivieron un 15 % a los 12 meses frente al 55 % de aquellos con cifras bajas.

En nuestra opinión, la determinación sérica de este marcador puede complementar a la información ofrecida por otras sustancias, aportando datos sobre la actividad proliferativa de la neoplasia: las cifras elevadas son reflejo de una mayor agresividad tumoral.

Otros marcadores tumorales de posible interés clínico son los siguientes:

#### *Hormonas peptídicas*

Fueron las primeras sustancias empleadas como MT. Se incluyen en este grupo ACTH y proACTH, HGC, calcitonina y procalcitonina, neurofisinas como ADH, etc. Suelen alcanzar cifras altas con frecuencia

relativa, mayor en los CM (ACTH elevada en 25-30 % de los casos) que en los CNM. Los dos últimos grupos hormonales son los que han creado mayores expectativas, si bien superan el límite de normalidad en un porcentaje variable de enfermos (25-75 %), y sus incrementos previos a las recidivas tumorales no son muy frecuentes (ADH) o han sido demasiado pequeños (calcitonina). La mayoría de los autores coinciden en que difícilmente podrán ser de utilidad clínica, debido, presumiblemente, a la heterogeneidad tumoral o a la propiedad de diversos tumores de perder con el tiempo su capacidad metabólica para producir las hormonas peptídicas<sup>76,105</sup>.

#### *Sialyl SSEA-1 o Sialyl Lewis X-1 (SLX)*

Es la forma sialilada del antígeno embrionario específico de estadio, SSEA-1, de estructura polilactosaminoglucano tipo II<sup>106</sup>, que posee una alta especificidad para neoplasia: entre un 5 y 8 % de procesos benignos, preferentemente cirrosis avanzadas, presentan valores superiores al de corte, 43 U/ml<sup>33,107</sup>. Se ha encontrado elevado entre un 30 y 70 % de los CB, de manera especial en los adenocarcinomas<sup>33,108,109</sup>. Cifras superiores a 62 U/ml son casi exclusivas de esta histología. Parece útil para el seguimiento de los CM y adenocarcinomas<sup>33</sup>, así como en la evaluación pronóstica del conjunto de los CB<sup>68,110</sup>.

#### *Antígenos carbohidratados CA 19.9 y CA 125*

Se usan en la clínica para la evaluación del carcinoma exocrino de páncreas y los tumores epiteliales de ovario, respectivamente. En procesos benignos respiratorios suelen elevarse entre un 5 y 13 % de casos<sup>111-113</sup>. Determinados por RIA se encuentran valores altos de estos marcadores en torno a un 30 % de los CB, con cierto predominio de los tumores de células grandes y adenocarcinomas<sup>114-116</sup>. Diversos autores han sugerido su utilidad en el seguimiento y análisis del pronóstico de los enfermos afectados de CB<sup>102,112,113,116,117</sup>.

#### *Mucina del cáncer de mama (BCM)*

Se han documentado valores significativamente superiores en pacientes diagnosticados de CB que en procesos respiratorios benignos; además éstos han superado el dintel de 15 U/ml en un 17 % frente al 58 % de los primeros. Las cifras más altas corresponden a los pacientes con adenocarcinomas, en los cuales se ha objetivado relación entre el marcador y la extensión neoplásica. Los pacientes afectados de CB con valores iniciales inferiores a 19 U/ml han sobrevivido un tiempo significativamente mayor que quienes se presentaban con valores más altos<sup>68,118,119</sup>.

#### *Ácido hialurónico (AH)*

Es un polímero de la matriz extracelular, que puede ser sintetizado por células del estroma o tumorales, y



tiene un papel importante en el proceso de progresión neoplásica<sup>120,121</sup>. Se han referido mejores resultados en las determinaciones del BAL que en el suero, ya que en ese medio las cifras de AH se han relacionado con la extensión de los CM, y valores mayores a 1.156 ng/mg de proteína han sido muy específicos de enfermedad tumoral<sup>68,122</sup>.

Los valores séricos de los *receptores de interleucina 2* (Sil-2R) se han encontrado elevados en las neoplasias broncopulmonares, sobre todo en CM<sup>123,124</sup>, y es probable que puedan emplearse en el seguimiento y evaluación pronóstica del conjunto de los CB<sup>125,126</sup>. Referente a pacientes diagnosticados de CM, se puede afirmar que: a) se han documentado elevaciones de *cromogranina A* con mayor frecuencia en los estadios tumorales más avanzados<sup>127</sup>; b) la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) tiene valor pronóstico<sup>100</sup>, independiente según algunos estudios<sup>128</sup>; c) los niveles séricos de *laminina P 1* y *timidincinasa*, parecen estar relacionados con la respuesta al tratamiento<sup>129,130</sup>. Actualmente resulta controvertido el empleo de *ferritina* o *fosfohexosa isomerasa* (PHI) como parámetros de seguimiento o pronóstico en tumores bronquiales<sup>131-133</sup>; sin embargo, la relación Cu/Zn en suero puede servir de ayuda para hacer el diagnóstico, estudio de extensión y evaluación de la supervivencia postoperatoria de estos tumores<sup>134</sup>.

#### Marcadores tumorales en el LBA

A pesar de que algunos autores consideran que la determinación de MT en LBA puede ser de ayuda para el diagnóstico de los CB<sup>135-137</sup>, ciertos problemas metodológicos, o la necesidad de elevar el LSN en busca de una especificidad adecuada, con la consiguiente pérdida de sensibilidad, ponen en duda esa utilidad<sup>138-140</sup>. Carecemos de datos acerca del valor de estas sustancias en el seguimiento y evaluación pronóstica de los enfermos con cáncer<sup>139</sup>. Por todo ello, pensamos que en la actualidad la determinación de MT en el LBA ha de considerarse como objeto de investigación<sup>139,140</sup>.

#### Marcadores tumorales en líquido pleural

Se han empleado diversos marcadores como ayuda para el diagnóstico de enfermedad maligna: CEA, CA 19.9, NSE, etc., aunque únicamente valores muy elevados resultan específicos de estos procesos<sup>141-144</sup>. Sin embargo, se están desarrollando nuevas tecnologías diagnósticas que podrían modificar claramente los resultados actuales. La ausencia de algunos antígenos (CEA)<sup>141,145</sup> o presencia de otros (OV 632)<sup>146</sup> en el tejido tumoral, apoya el diagnóstico de mesotelioma pleural, para el cual se ha puesto en duda la determinación de AH en el líquido<sup>147</sup>. Como sucede en el LBA, desconocemos el valor de los MT en líquido pleural como parámetro de seguimiento y pronóstico de los enfermos afectados de neoplasias.

TABLA V  
Posibles aplicaciones clínicas de los marcadores tumorales en el carcinoma broncopulmonar

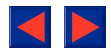
	Extensión	Seguimiento	Pronóstico	LCR
CEA	+	+	+	
NSE	+	+	+	+
CK-BB	+		+	+
B/GRP	±	±		+
SCC		+		
TPA	+	+	+	
CA 125	±		+	
SLX		±	+	
BCM	±		+	

#### Conclusiones

En definitiva, es de esperar que un conocimiento más profundo de la biología del CB pueda desembarcar en un tratamiento más eficaz para los pacientes afectados de estos tumores. Los MT en su concepto más amplio están proporcionando datos importantes para comprender el proceso de transformación celular, además de otra información que puede resultar de gran valor clínico. Ciertas alteraciones cromosómicas están claramente relacionadas con la génesis y el pronóstico de la enfermedad neoplásica. Por otra parte la determinación sérica de diversos MT puede emplearse especialmente (tabla V) como parámetro de seguimiento, ya que algunos pueden detectar recidivas tumorales más precozmente que otras técnicas clínicas, o como factor pronóstico<sup>148</sup>, cuyo valor parece similar al de otros índices establecidos: escala de Karnofsky, clasificación TNM-estadios, etc., a los cuales puede complementar. En opinión de algunos autores, sería interesante considerar una clasificación multifactorial conjunta, que fuera capaz de predecir el pronóstico del paciente con la mayor exactitud posible, para ayudar a tomar las mejores decisiones individuales, ampliando la clasificación anatómica de extensión tumoral (TNM-estadios), a variables clínicas y de biología celular<sup>149,150</sup>, en las cuales habrá que incluir a los marcadores tumorales.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Izarzugaza J. El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. Arch Bronconeumol 1992; 28:311-319.
- Monge V, Fernández G, Quintana JM. Mortalidad por cáncer en España (1953-1982). Fundación para la epidemiología hospitalaria. Madrid, 1992.
- Woll PJ. Growth factors and lung cancer. Thorax 1991; 46:924-929.
- Thatcher N. Haematopoietic growth factors and lung cancer treatment. Thorax 1992; 47:119-126.
- Souhami RL. The antigens of lung cancer. Thorax 1992; 47:53-56.
- Miyake M, Taki T, Hitomi S et al. Correlation of expression of H/Le<sup>y</sup>/Le<sup>b</sup> antigens with survival in patients with carcinoma of the lung. N Engl J Med 1992; 327:14-18.
- Hunter T. Cooperation between oncogenes. Cell 1991; 64:249-270.
- Bergh JCS. Gene amplification in human lung cancer. Am Rev Respir Dis 1990; 142:20-26 (suppl).
- Slebos RJC, Rodenhuis S. The molecular genetics of human lung cancer. Eur Respir J 1989; 2:461-469.
- Nishio H, Nakamura S, Horai T et al. Clinical and histopatho-

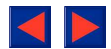


- logic evaluation of the expression of Ha-ras and fes oncogene products in lung cancer. *Cancer* 1992; 69:1.130-1.136.
11. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE et al. P 184neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990; 50:5.184-5.187.
  12. Harada M, Dosaka-Akita H, Miyamoto H et al. Prognostic significance of the expression of ras oncogene product in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1992; 69:72-77.
  13. Miyamoto H, Harada M, Isobe H et al. Prognostic value of nuclear DNA content and expression of the ras oncogene product in lung cancer. *Cancer Res* 1991; 51:6.346-6.350.
  14. Mäkelä TP, Mattson K, Alitalo K. Tumor markers and oncogenes in lung cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27:1.323-1.327.
  15. Casals D, Cerdón-Cardó C. Resistencia a múltiples fármacos. Implicaciones biológicas y clínicas. *Med Clin (Barc)* 1989; 93:181-185.
  16. Gazdar AF. Molecular markers for the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Cancer* 1992; 69:1.592-1.599.
  17. Schmidt RA, Rusch VW, Piantadosi S. A flow cytometric study of non-small cell lung cancer classified as T1 N0. *Cancer* 1992; 69:78-85.
  18. Cagle PT, Langston C, Fraire AE et al. Absence of correlation between nuclear morphometry and survival in stage I non-small lung carcinoma. *Cancer* 1992; 69:2.454-2.457.
  19. Stevenson H, Gazdar AF, Phelps R et al. Tumor cell lines established in vitro: an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer. *Ann Int Med* 1990; 113:764-770.
  20. Masuda N, Fukuoka M, Matsui K et al. Establishment of tumor cell lines as an independent prognostic factor for survival time in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1.743-1.748.
  21. Weynants P, Humblet Y, Canon JL et al. Biology of small cell lung cancer: an overview. *Eur Respir J* 1990; 3:699-714.
  22. Carney DN, De Leij L. Lung cancer biology. *Semin Oncol* 1988; 15:199-214.
  23. Santabárbara P. Marcadores tumorales en el cáncer broncopulmonar. *Arch Bronconeumol* 1988; 24:107-109.
  24. Tockman MS, Gupta PK, Pressman NJ et al. Considerations in bringing a cancer biomarker to clinical application. *Cancer Res* 1992; 52:2.711-2.718 (suppl.).
  25. Gronowitz JS, Bergström R, Nou E et al. Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1990; 66:722-732.
  26. Ruibal A. El antígeno carcinoembrionario. Consideraciones actuales. *Med Clin (Barc)* 1987; 88:541-545.
  27. Ruibal Morell A. Estado actual de los marcadores tumorales. *Oncología* 1990; 13:311-321.
  28. Szklarz E, Gawlikowski W. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the blood serum of patients with bronchogenic carcinoma and selected diseases of the respiratory tract. *Pneumol Pol* 1989; 57:217-221.
  29. Niklinski J, Furman M, Palynyczko Z et al. Carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and creatine kinase-BB as tumor markers for carcinoma of the lung. *Neoplasma* 1991; 38:645-651.
  30. Shinkai T, Saijo N, Tominaga K et al. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement for monitoring patients with advanced lung cancer during chemotherapy. *Cancer* 1986; 57:1.318-1.323.
  31. Zatloukal P, Voslarova Z, Mericka O et al. Carcinoembryonic antigen in bronchogenic carcinoma. *Neoplasma* 1987; 34:73-76.
  32. Kakari S, Stringou E, Toumbis M et al. Five tumor markers in lung cancer: significance of total and "lipid"-bound sialic acid. *Anticancer Res* 1991; 11:2.107-2.110.
  33. Ueoka H, Ohnoshi T, Moritaka T et al. A statistical analysis of serum Sialyl Lewis X-I (SLX), CEA, SCC and NSE levels in patients with lung cancer. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 29:1.022-1.028.
  34. Lee YC, Yang PC, Kuo SH et al. Tissue polypeptide antigen and carcinoembryonic antigen as tumor markers in lung cancer. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih* 1991; 90:631-636.
  35. Buccheri GF, Violante B, Sartoris AM, Ferrigno D, Curcio A, Vola F. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57:2.389-2.396.
  36. Rasmuson T, Bjork GR, Damber L et al. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. An evaluation of carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, placental alkaline phosphatase and pseudouridine. *Acta Radiol (Oncol)* 1983; 22:209-214.
  37. Ellison ML, Lamb D, Rivett J. Qualitative aspects of CEA output by a human lung carcinoma cell line. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59:309.
  38. Goslin RH, Skarin AT, Zamchek N. Carcinoembryonic antigen. A useful monitor of therapy of small cell lung cancer. *JAMA* 1981; 246:2.173-2.176.
  39. Rapellino M, Pecchio F, Baldi S et al. CEA in follow up of lung cancer. XVIIth Meeting of the International Society for Oncodevelopment of Biology and Medicine. Freiburg, Alemania, 18-22 Septiembre, 1989.
  40. Facciolo F, Martelli M, Rendina EA et al. CEA. TPA: Clinical usefulness in resected NSCLS patients. XVIIth Meeting of the International Society for Oncodevelopment of Biology and Medicine. Freiburg, Alemania, 18-22 Septiembre, 1989.
  41. Broder LE, Primack A. Marker substances in Bronchogenic Carcinoma: A review. En: Straus MJ, ed. *Lung Cancer. Clinical diagnosis and treatment*. Nueva York, Brune and Stratton, 1983; 37-61.
  42. Waalkes TP, Abelof MD, Woo KB et al. Carcinoembryonic antigen for monitoring patients with small cell carcinoma of the lung during treatment. *Cancer Res* 1980; 40:4.420-4.427.
  43. Krischke W, Niederle N, Schütte J et al. Is there any clinical relevance of serial determination of serum carcinoembryonic antigen in small cell lung cancer patients? *Cancer* 1988; 62:1.348-1.354.
  44. Walop W, Chrétien M, Colman NC et al. The use of Biomarkers in the prediction of survival in patients with pulmonary carcinoma. *Cancer* 1990; 65:2.033-2.046.
  45. Hino M, Ogasawara H, Yoshii A et al. Clinical significance of serum carcinoembryonic antigen in small cell lung cancer patients. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30:278-284.
  46. Hansen M, Hansen HH. Tumor markers in the clinical management of patients with small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1989; 2:700-701.
  47. Marangos PJ, Zis AP, Clark RL et al. Neuronal and non-neuronal and hybrid form of enolases in brains: Structural, immunological and functional comparison. *Brain Res* 1978; 150:117-133.
  48. Cooper EH, Splinter TAW, Brown DA et al. Evaluation of a radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1985; 52:333-338.
  49. Ruibal A, Encabo G, Genolla J et al. La enolasa específica neuronal sérica en pacientes afectados de patologías no tumorales. *Rev Esp Oncología* 1985; 32:183-186.
  50. Burghuber OC, Worofka B, Scherthaner G et al. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65:1.386-1.390.
  51. Romero S, Padilla I, Mauri M et al. Utilidad diagnóstica de la determinación sérica de la enolasa neuroespecífica en el carcinoma bronquial de células pequeñas. *Med Clin (Barc)* 1990; 95:10-14.
  52. Carney DK, Marangos PJ, Ihde DC et al. Serum neurospecific enolase: A marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1982; 1:583-585.
  53. Esscher T, Steinholtz L, Bergh J et al. Neuron specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1985; 40:85-90.
  54. Mur E, Navarro M, Genolla J et al. Serum neuron-specific enolase levels in lung pathologies. Our experiences. *Int J Biol Markers* 1987; 2:211-212.
  55. Jorgensen LGM, Hansen HH, Cooper EH. Neuron Specific Enolase, Carcinoembryonic Antigen and Lactate Dehydrogenase as indicators of disease activity in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:123-128.
  56. Weynants P, Bauduin M, Majois F et al. Serum level of neuron-specific enolase: value as tumor marker of microcellular bronchial cancer. *Acta Clin Belg* 1989; 44:161-168.
  57. Liippo KR, Terho T. Concomitant monitoring of serum neuron-specific enolase and cratinine kinase BB in small cell lung cancer. *Acta oncológica* 1991; 30:321-324.
  58. Cooper EH. Neuron Specific Enolase. First International





- Workshop on Tumor Markers. Erice, Italia, 9-11 Marzo, 1989.
59. Hansen HH, Hansen M. Tumor markers in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:1.585-1.587.
  60. Viillard JL, Caillaud D, Kantelip B et al. Enzymatic determination of serum Neuron-specific enolase in small cell lung cancers. *Chest* 1988; 93:1.225-1.233.
  61. Splinter TAW, Cooper EH, Kho GS et al. Neuron-specific enolase as a guide to the treatment of small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:171-176.
  62. Fischbach W, Schwarz-Wallrauch C, Jany B. Neuron-specific enolase and thymidine kinase as an aid to the diagnosis and treatment monitoring of small cell lung cancer. *Cancer* 1989; 63:1.143-1.149.
  63. Liippo K, Terho T. Serum neuron-specific enolase and creatine kinase BB in small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 58 (suppl).
  64. Splinter TA, Carney DN, Teeling M et al. Neuron-specific enolase can be used as the sole guide to treat small-cell lung cancer patients in common clinical practice. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989; 115:400-401.
  65. Gasser RW, Herold M, Muller-Holzner E et al. Neuron-specific enolase as a tumor marker in small cell bronchial carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113:1.708-1.713.
  66. Aroney RS, Dermody WC, Aldenderfer P et al. Multiple sequential biomarkers in monitoring patients with carcinoma of the lung. *Cancer Treatment Report* 1984; 68:859-866.
  67. Nou E, Steinholtz L, Bergh J et al. Neuron-specific enolase as a follow-up marker in small cell bronchial carcinoma. *Cancer* 1990; 65:1.380-1.385.
  68. Hernández JR. Marcadores tumorales. Valor diagnóstico y significado pronóstico en el carcinoma broncogénico. Tesis doctoral. Universidad de Oviedo, 1991.
  69. Cooper EH, Splinter TAW. Neuron-specific enolase (NSE): A useful marker in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1987; 3:61-66.
  70. Jaques G, Bepler G, Holle R et al. Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and creatine kinase-BB levels in sera of patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1988; 62:125-134.
  71. Harding M, McAllister J, Hulks G et al. Neurone specific enolase (NSE) in small cell lung cancer: a tumor marker of prognostic significance? *Br J Cancer* 1990; 61:605-607.
  72. Rubery ED, Doran JF, Thompson RJ. Brain-type creatin kinase BB levels as a potential tumor marker-serum levels measured by radio-immunoassay in 1015 patients with histologically confirmed malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1981; 18:951-956.
  73. Usui A, Fujita K, Imaizumi M et al. Determination of creatine kinase isozymes in sera and tissues of patients with various lung carcinomas. *Clinica Chimica Acta* 1987; 164:47-53.
  74. Gazdar AF, Zweig MH, Carney DN et al. Levels of creatine Kinase and its BB isoenzyme in lung cancer specimens and cultures. *Cancer Res* 1981; 41:2.773-2.777.
  75. Carney DN, Zweig MH, Ihde DC et al. Elevated serum creatine kinase BB levels in patients with small cell lung cancer. *Cancer Res* 1984; 44:5.399-5.403.
  76. Hansen M. Serum tumor markers in lung cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 206:93-101 (suppl).
  77. Pedersen AG, Bach FW, Nissen N et al. Creatine kinase BB and beta-2-microglobulin as markers of CNS metastases in patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:1.364-1.375.
  78. Yamaguchi K, Abe K, Kameya T et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. *Cancer Res* 1983; 43:3.932-3.938.
  79. Bostwick DG, Roth KA, Evans CJ et al. Gastrin-releasing peptide, a mammalian analog of Bombesin, is present in human neuroendocrine lung tumors. *Am J Pathol* 1984; 117:195-200.
  80. Willey JC, Lechner JF, Harris CC. Bombesin and the C-terminal tetradecapeptide of gastrin-releasing peptide are growth factors for normal human bronchial epithelial cells. *Exp Cell Res* 1984; 153:245-248.
  81. Maruno K, Yamaguchi K, Abe K et al. Immunoreactive gastrin-releasing peptide as a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1989; 49:629-632.
  82. Scagliotti GV, Piani M, Gatti E et al. Combined measurements of neuron specific enolase and bombesin/gastrin releasing peptide in lung cancer. *Eur Respir J* 1989; 2:746-750.
  83. Vangsted AJ, Schwartz TW. Production of gastrin-releasing peptide-(18-27) and a stable fragment of its precursor in small cell lung carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1.586-1.593.
  84. Holst JJ, Hansen M, Bork E et al. Elevated plasma concentrations of C-flanking gastrin-releasing peptide in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1.831-1.838.
  85. Maruno K. Gastrin-releasing peptide as a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma, compared with neuron-specific enolase. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990; 91:760-765.
  86. Pedersen AG, Becker KL, Bach F et al. Cerebrospinal fluid, bombesin and calcitonin in patients with central nervous system metastases from small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1.620-1.627.
  87. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40:1.621-1.628.
  88. Ebert W, Johnson JT. Tumor markers in the management of squamous cell carcinoma of the head, neck, and lung. En: Ebert W, Johnson JT, ed. *Excerpta Medica*, Princeton, 1987.
  89. Molina R, Filella X, Torres MD et al. SCC antigen measured in malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 1990; 36:251-254.
  90. Upham J, Campbell B. Utility of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) as a tumor marker in pulmonary malignancy. *Respir Med* 1992; 86:201-203.
  91. Mino N, Ilo A, Hamamoto K. Availability of tumor-antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs. *Cancer* 1988; 62:730-734.
  92. Hatakeyama S, Nagai A, Kioi S et al. Clinical evaluation of combination assay of tumor markers in primary lung cancer patients. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1990; 28:1.053-1.058.
  93. Body JJ, Sculier JP, Raymakers N et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990; 65:1.552-1.556.
  94. Pecchio F, Rapellino M, Ricci E et al. TA 4-SCC versus CEA sensitivity for lung cancer. *Tumori* 1988; 74:393-395.
  95. Ebert W, Leichtweis B, Drings P. Significance of SCC antigen determinations for diagnosis and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:218 (suppl).
  96. Lau-Wong MM, Yeung DWC. Evaluation of an SCC monoclonal radioimmunoassay (RIA) for diagnosis of squamous cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1988; 4:A56 (suppl).
  97. Mino-Miyagawa N, Kimura Y, Hamamoto K. Tumor-Antigen 4. Its immunohistochemical distribution and tissue and serum concentrations in squamous cell carcinoma of the lung and esophagus. *Cancer* 1990; 66:1.505-1.512.
  98. Fischbach W, Meyer T, Barthel K. Squamous cell carcinoma antigen in the diagnosis and treatment follow-up of oral and facial squamous cell carcinoma. *Cancer* 1990; 65:1.321-1.324.
  99. Hernández JR, García JM, Martínez MA et al. Antígeno asociado al carcinoma de células escamosas (SCC): un marcador de evolución en las neoplasias bronquiales epidermoides tratadas. *Arch Bronconeumol* 1992; 28:69 (supl. 1).
  100. González M, Espinosa J, Gandara J et al. Utilidad práctica de los marcadores tumorales serológicos en el carcinoma de pulmón. *Med Clin (Barc)* 1991; 96:707-710.
  101. Buccheri GF, Violante B, Sartoris AM et al. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57:2.389-2.396.
  102. Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris AM et al. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. Superiority of tissue polypeptide antigen to carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigenic determinant 19-9. *Cancer* 1987; 60:42-50.
  103. Buccheri GF, Ferrigno D. Usefulness of tissue polypeptide antigen is staging monitoring, and prognosis of lung cancer. *Chest* 1988; 93:565-570.
  104. Buccheri GF, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue poly-



- peptide antigen in lung Cancer. *Chest* 1992; 101:1.287-1.292.
105. Abrams J, Doyle LA, Aisner J. Staging, prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1988; 15:261-277.
  106. Solter D, Knowles BB. Monoclonal antibody defining a stage-specific embryonic antigen (SSEA-1). *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:5.565-5.569.
  107. Allende MT, Roiz MC, Vizoso F et al. Seric SLX levels in patients with non tumoral pathologies. Our experience in 189 cases. *Int J Biol Markers* 1990; 5:153-154.
  108. Shiota T, Matsubara Y, Ikeda S et al. Evaluation of Sialyl SSEA-1 antigen in patients with lung cancer. *Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi* 1989; 24:1.067-1.073.
  109. Hernández JR, García JM, Martínez MA et al. Seric SLX values en patients with lung tumors (letter). *Int J Biol Markers* 1991; 6:35-36.
  110. Hernández JR, García JM, Martínez MA et al. Sialyl SSEA-1 (SLX-1) behaviour in lung diseases. *Eur Respir J* 1991; 4:356 (suppl. 14).
  111. Encabo G, Ruibal A. Seric CA 19-9 levels in patients with non tumoral pathologies. Our experience in 892 cases. *Bull Cancer* 1986; 73:256-259.
  112. Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K et al. Serum CA 125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 62:676-678.
  113. Díez M, Cerdán FJ, Ortega MD et al. Evaluation of serum CA 125 as a tumor marker in non small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67:150-154.
  114. Molina R, Santabárbara P, Filella X et al. Relationship of CA 125 and CA 19.9 with lung carcinoma histological subtype: preliminary study. *Int J Biol Markers* 1989; 4:215-220.
  115. Mizushima Y, Hirata H, Izumi S et al. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 1990; 47:43-48.
  116. Letanche G, Ogier I, Weynants P et al. Valuer diagnostique du dosage de l'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9) chez les patients porteurs de cancer bronchique primitif. *Rev Pneumol Clin* 1985; 41:314-316.
  117. Ratto GB, Capponi G, De Grandi R et al. Tumor markers II. Their significance in the follow-up of patients after radical resection of lung neoplasma. *Minerva Chir* 1990; 45:1.273-1.280.
  118. Allende MT, Hernández JR, Bianco A et al. BCM-RIA levels in patients with lung pathologies. *Int J Biol Markers* 1991; 6:37-38.
  119. Hernández JR, García JM, Martínez MA et al. Utilidad de la mucina del cáncer de mama como marcador del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:67 (supl.1).
  120. Cooper EH, Rathbone BJ. Clinical significance of the immunometric measurements of hyaluronic acid. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:444-451.
  121. Knudson W, Biswas C, Li XQ et al. The role and regulation of tumour-associated hyaluronan. *Ciba Found Symp.* 1989. 143P 150-9; discussion 159-69, 281-5.
  122. Hernández JR, García JM, Martínez MA et al. Utilidad del Ácido Hialurónico determinado en suero y lavado broncoalveolar como marcador tumoral en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:67-68 (supl. 1).
  123. Poulakis N, Sarandakou A, Rizos D et al. Soluble Interleukin-2 receptors and other markers in primary lung cancer. *Cancer* 1991; 68:1.045-1.049.
  124. Yamaguchi K, Nishimura Y, Kiyokawa T et al. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptors in small cell lung carcinoma. *J Lab Clin Med* 1990; 116:457-461.
  125. Tisi E, Lissoni P, Angeli M et al. Postoperative increase in soluble interleukin-2 receptors serum levels as predictor for early recurrence in non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1992; 69:2.458-2.462.
  126. Buccheri G, Marino P, Preatoni A et al. Soluble interleukin 2 receptor in lung cancer. An indirect marker of tumor activity? *Chest* 1991; 99:1.433-1.437.
  127. Sobol RE, O'connor T, Addison J et al. Elevated serum chromogranin A concentrations in small cell lung carcinoma. *Ann Intern Med* 1986; 105:698-700.
  128. Sagman V, Feld R, Evans WK et al. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:954-961.
  129. Nakano T, Iwashashi N, Maeda J et al. Serum laminin P1 in small cell lung cancer: a valuable indicator of distant metastasis? *Br J Cancer* 1992; 65:608-612.
  130. Abbasciano V, Graziano L, Arcudi D et al. Serum thymidine kinase in diagnosis and follow-up of the small cell carcinoma of the lung. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1991; 8:29-34.
  131. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G et al. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. *Chest* 1990; 97:639-644.
  132. Gomm SA, Keevil BG, Thatcher N et al. The value of tumor markers in lung cancer. *Br J Cancer* 1988; 58:797-804.
  133. Milman N, Sengelov H, Dombernowsky P. Iron status markers in patients with small cell carcinoma of the lung. Relation to survival. *Br J Cancer* 1991; 64:895-898.
  134. Díez M, Cerdán FJ, Arroyo M et al. Use of the copper/zinc ratio in the diagnosis of lung cancer. *Cancer* 1989; 63:726-730.
  135. Goldstein N, Lippmann ML, Goldberg SK et al. Usefulness of tumor markers in serum and Bronchoalveolar Lavage of patients undergoing Fiberoptic Bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:60-64.
  136. De Diego A, Compte L, Sanchis J et al. Usefulness of carcinoembryonic antigen determination in bronchoalveolar lavage fluid. A comparative study among patients with peripheral lung cancer, pneumonia, and healthy individuals. *Chest* 1991; 100:1.060-1.063.
  137. Macchia V, Mariano A, Cavalcanti M et al. Tumor markers and lung cancer: Correlation between serum and bronchial secretion levels of CEA, TPA, CanAg CA-50, NSE and ferritin. *Int J Biol Markers* 1987; 2:151-156.
  138. Clerici M, Pollice P, Montinari F et al. Simultaneous serum and bronchial fluids marker determination in primary lung neoplasms. *J Tumor Marker Oncol* 1988; 3/2:175-178.
  139. Rennard SI. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of cancer. *Lung* 1990; Suppl:1.035-1.040.
  140. Rennard SI. Assessment of the clinical value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of cancer in the lung. *Eur Respir Rev* 1992; 2:100-105.
  141. Ruibal A, Genollá J. Marcadores tumorales y derrames pleurales. *Med Clin (Barc)* 1986; 86:457-460.
  142. Romero S, Izquierdo M, Mauri M et al. Utilidad diagnóstica de la determinación de la enolasa neuroespecífica en líquido pleural. *Med Clin (Barc)* 1989; 93:568-571.
  143. Ferroni P, Szpak C, Greiner JW et al. CA 72-4 radioimmunoassay in the diagnosis of malignant effusions. Comparison of various tumor markers. *Int J Cancer* 1990; 46:445-451.
  144. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. *Chest* 1985; 87:351-355.
  145. Mezger J, Lamerz MD, Permanetter W. Diagnostic significance of carcinoembryonic antigen in the differential diagnosis of malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:860-866.
  146. Delahaye M, Hoogsteden HC, Van der Kwast TH. Immunocytochemistry of malignant mesothelioma: OV632 as a marker of malignant mesothelioma. *J Pathol* 1991; 165:137-143.
  147. Hillerdal G, Lindqvist U, Engström-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and serum. *Cancer* 1991; 67:2.410-2.414.
  148. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991; 115:623-638.
  149. Lee JS, Hong WK. Prognostic factors in lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:47-48.
  150. López-Encuentra A. La clasificación TNM del carcinoma broncogénico, seis años después. *Arch Bronconeumol* 1992; 28:360-364.