

# MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER BRONCOPULMONAR

P. SANTABARBARA

Servicio de Coordinación Oncológica  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Se han investigado numerosos marcadores tumorales con la esperanza de encontrar una prueba serológica del cáncer. Algunos han adquirido carta de naturaleza en clínica y su empleo es generalizado (aunque muchas veces indiscriminado). Las definiciones de marcador tumoral son diversas, ya que la delimitación del concepto no está exenta de dificultades. Para el propósito de este artículo, se entiende como marcador tumoral a la sustancia producida por un tumor o en estrecha relación con el mismo y que puede ayudar al diagnóstico y a la valoración de la masa tumoral<sup>1</sup>.

En teoría, los marcadores pueden ser útiles para el diagnóstico y el pronóstico, en la valoración de la masa tumoral, como medio de predecir las recidivas antes de que se detecten clínicamente y como guía en la elección del tratamiento y en la valoración de las respuestas<sup>2</sup>. Varias características definen al marcador ideal. Este debe ser producido por la célula tumoral y su detección en los humores debe ser sencilla. No debe aparecer en ausencia de enfermedad neoplásica. Su cantidad debe reflejar directamente la masa tumoral y su umbral de detección debe permitir el diagnóstico en ausencia de signos clínicos de cáncer. Por último, el nivel del marcador ideal debe ir en consonancia con los resultados del tratamiento antineoplásico<sup>3</sup>. Ningún marcador descrito hasta la fecha reúne todos estos criterios, pero la contribución de algunos marcadores al diagnóstico y manejo clínico de determinados tipos de cáncer, en especial coriocarcinoma y tumores gonadales, es manifiesta. Por desgracia esta situación favorable no se aplica al cáncer broncopulmonar (CP) aunque en los últimos 15 años se han llevado a cabo numerosas investigaciones destinadas a encontrar marcadores útiles en este grupo heterogéneo de enfermedades. Entre ellos, el antígeno carcinoembrionario (CEA) ha sido el más estudiado. A pesar de su baja especificidad y sensibilidad, algunos autores consideran a este antígeno útil para el control evolutivo de los pacientes intervenidos con propósito radical, para valorar la eficacia de la quimioterapia en los casos avanzados o incluso para orientar el pronóstico del paciente individual<sup>4-7</sup>.

A pesar de sus limitaciones, el CEA es considerado como el patrón frente al que evaluar la eficacia de los nuevos marcadores tumorales que se describen en los cánceres broncopulmonares<sup>7,8</sup>.

Puesto que el enfoque clínico actual de los enfermos con cáncer broncopulmonar es básicamente distinto en los casos de cáncer de células pequeñas (CPCP) que en los restantes tipos histológicos (CPNCP), las cuestiones suscitadas en los estudios sobre marcadores tumorales en uno y otro caso son distintas. En los CPNCP el tratamiento local, especialmente la cirugía, ha constituido hasta ahora la única modalidad con posibilidades curativas. De ahí que la mayoría de estudios de marcadores tumorales hayan abordado la utilidad de los mismos en la predicción de la supervivencia. Las células del CPCP son sensibles a la quimioterapia y pueden liberar diversas hormonas, enzimas y otras sustancias que se han estudiado como marcadores tumorales (como el CEA). El enfoque de los estudios clínicos sobre estos productos en el CPCP se ha orientado hacia el control de la respuesta y la predicción del pronóstico.

Los estudios *in vitro* han demostrado la producción de enzimas (L-Dopa decarboxilasa, histaminasa, enolasa neuronal específica, creatín-kinasa BB), hormonas de naturaleza peptídica (ADH, ACTH, calcitonina, péptido liberador de gastrina) y otras sustancias (CEA) por parte de líneas celulares de cáncer de pulmón humano, así como por los tejidos tumorales. La expresión de enzimas y la producción de hormonas peptídicas en cultivos de tejidos ha sido relacionada con el CPCP pero no con los CPNCP. Por ello se pensó que el examen de estos marcadores *in vivo* permitiría distinguir entre ambos grupos de cánceres de pulmón. Aunque el contenido en marcadores de especímenes quirúrgicos y sueros de enfermos con CP confirma su expresión prevalente en el CPCP, existe un considerable solapamiento de valores entre ambos grupos histológicos<sup>7</sup>. Por ello no existe aún el marcador que permita distinguirlos con certeza.

De entre las sustancias con mayor especificidad para el CPCP destacan L-Dopa decarboxilasa, bombesina, enolasa neuronal específica y la isoenzima BB de la creatín-kinasa<sup>9</sup>. La mayoría de líneas celulares de CPCP expresan los 4 marcadores, lo que permite la distinción *in vitro* de esta variedad histológica. Además existe un subgrupo de líneas celulares de CPCP, que representan un 30 % de todas las líneas establecidas, que no expresan inmunorreactividad para bombesina ni L-Dopa decarboxilasa y muestran niveles



bajos de enolasa neuronal específica. Estas líneas corresponderían a una variante histológica de CPCP, que desde el punto de vista morfológico guarda semejanza con el carcinoma de células grandes. Esta variante presenta un tiempo de doblamiento más breve, muestra expresión del proto-oncogén *c-myc* y ha resultado ser radiorresistente *in vitro*<sup>10</sup> pero sensible al tratamiento con interferón<sup>11</sup>. Sin embargo, la aplicación de todos estos hallazgos a la clínica aún no ha podido ser demostrada.

Diversos trabajos ponen de relieve la utilidad de las determinaciones del CEA en el CPCP<sup>6,8,12</sup>. Parece existir acuerdo en el hallazgo de niveles elevados de este antígeno en el 30-50 % de pacientes, en general en mayor proporción de casos con enfermedad extendida. Se ha correlacionado la respuesta completa a la quimioterapia con la normalización de los niveles séricos de CEA<sup>6,13</sup>, sobre todo en los casos con nivel inicial mayor que 20 ng/ml. El significado pronóstico de las determinaciones preterapéuticas de CEA en el CPCP ha sido puesto de manifiesto por Sculier et al<sup>12</sup>, en 180 pacientes. Los que presentaban CEA elevado alcanzaron una supervivencia más breve, a igualdad de otros factores pronósticos. También se demostró en este trabajo la relación entre el nivel cuantitativo de CEA y la probabilidad de supervivencia, menor cuanto más elevado era el nivel sérico inicial del antígeno. Todos los enfermos que sobrevivieron libres de enfermedad más allá de 2,5 años habían presentado CEA inicial por debajo del límite superior de normalidad.

La enolasa neuronal específica es un enzima glicolítico detectado en tejidos nerviosos y neuroendocrinos. En los últimos 5 años se han publicado varios estudios de los niveles séricos de la misma en pacientes con CPCP, donde se demuestra la presencia de niveles elevados en un 70 % de los casos, en relación directa con la extensión tumoral<sup>14-16</sup>. En 71 pacientes con CPCP, Navarro et al<sup>16</sup>, observan niveles superiores a 25 ng/ml en el 71 % de casos con enfermedad limitada. Ninguno de los enfermos con respuesta positiva al tratamiento mostró niveles superiores a 25 ng/ml. Sólo un 2 % de enfermos con patología respiratoria benigna presentó niveles superiores a este límite. El 18 % de enfermos con CPNCP mostraron enolasa superior a 18 ng/ml pero sólo el 0,4 % de ellos presentaron cifras superiores a 25 ng/ml.

A medida que se extienda la disponibilidad de la determinación de enolasa neuronal específica, será posible establecer de un modo más definitivo su papel en el pronóstico y el manejo clínico de los enfermos de CPCP.

En los CPNCP, el marcador tumoral mejor caracterizado hasta la fecha es el CEA, pero se encuentra elevado sólo en una tercera parte de los enfermos<sup>2,5,7,8</sup>. Se ha asociado la presencia de niveles elevados de CEA por encima de 20 ng/ml a peor pronóstico, y la persistencia de valores postoperatorios elevados indicaría enfermedad residual. En un estudio llevado a cabo en nuestro centro<sup>8</sup> se encontraron niveles de CEA más elevados en adenocarcinomas

que en casos de carcinoma de células escamosas o células grandes. Los niveles de CEA conllevaron significado pronóstico en los CPNCP, pero su utilidad en el seguimiento clínico fue limitada a los enfermos con niveles preterapéuticos elevados.

Recientemente, tras el desarrollo de las técnicas de hibridación que han permitido disponer de anticuerpos monoclonales, se han descrito varios nuevos antígenos, algunos de los cuales pueden resultar útiles en el CP. Entre ellos se incluyen el antígeno asociado al carcinoma de células escamosas (SCC), el CA 12,5 y el CA 19,9<sup>17-20</sup>. La sensibilidad del SCC en los CPNCP oscila entre el 33 % y el 61 %. La proporción de pacientes con SCC elevado es mucho más elevada en los casos avanzados (73 %) que en los localizados (22 %) y parece que la información proporcionada por las determinaciones de SCC complementa a la del CEA<sup>21</sup>.

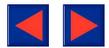
En un estudio reciente hemos abordado la investigación de la utilidad clínica de la determinación simultánea de CA 12,5 y CA 19,9 en el suero de enfermos con CP. Los niveles séricos de ambos fueron normales en los sujetos sanos y en los afectados de patología pulmonar benigna. El 40 % de casos de CP en fase avanzada mostraron elevación del CA 19,9, frente al 23 % para el CA 12,5. Sin embargo, la presencia de niveles elevados de CA 12,5 ocurrió en el 60 % de casos de carcinoma de células grandes, lo que puede indicar cierta predilección por esta variedad anatomopatológica<sup>20</sup>.

En síntesis, en el momento actual las determinaciones de CEA y enolasa neuronal específica pueden considerarse útiles como ayuda al pronóstico y al seguimiento clínico de los enfermos con CPCP. Queda por establecer el papel de los restantes marcadores mencionados en apartados precedentes en esta variedad histológica. Aunque algunos pueden en el futuro contribuir al mejor manejo clínico de estos enfermos, aún se deben resolver problemas prioritarios de índole diagnóstica y terapéutica.

En los CPNCP no existe un marcador tumoral estándar. La combinación de las determinaciones de CEA y de los nuevos antígenos orientados según la variedad histológica, como SCC, CA 12,5 y CA 19,9, puede representar una ayuda a considerar en este contexto clínico.

¿Qué nos va a deparar el próximo futuro?. Los avances en el conocimiento de los oncogenes pueden permitir a medio plazo su utilización en el diagnóstico y el control evolutivo de los enfermos de CP. Ya es conocida la presencia de oncogenes *c-myc*, *N-myc* y *L-myc* amplificados en asociación al CPCP, y se han identificado algunos miembros de la familia *ras* de oncogenes en líneas celulares de cáncer de pulmón<sup>21</sup>. Pero es necesario establecer el valor clínico de la información derivada de los oncogenes y disponer de pruebas sencillas al alcance de la mayoría de laboratorios para su utilización rutinaria.

El laboratorio de investigación básica nos proporcionará nuevos anticuerpos frente a hormonas responsables de la producción aumentada de marcadores,



como péptido liberador de gastrina u otras sustancias que regulan el crecimiento tumoral<sup>22</sup>. Algunas de estas hormonas pueden actuar de forma autocrina sobre las células tumorales, por lo que puede concebirse la obtención de anticuerpos frente a ellas o sus receptores de forma que se inhiba el crecimiento tumoral *in vivo*<sup>23</sup>. Además, es necesario identificar nuevos marcadores, como factores de crecimiento o estructuras de membrana como la GP 90-135, reconocida por el anticuerpo LAM8, que se expresan específicamente en el CPCP pero no en el epitelio normal, pueden servir como marcadores tumorales útiles no sólo en el diagnóstico, sino como blanco de nuevas terapéuticas de tumor<sup>24</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Waldman TA, Herberman RB. Tumor markers in diagnosis and in monitoring therapy. En: Holland JF, Frei III E (eds): Cancer Medicine. Philadelphia, Lea & Febiger, 1982; 1068-1089.
2. Malkin A. Tumor markers. En: Tannock EF, Hill RP (eds): The basic science of Oncology. New York, Pergamon Press, 1987; 192-203.
3. Bates SE, Longo DL. Tumor markers: value and limitations in the management of cancer patients. Cancer Treat Rev 1985; 12:163-207.
4. Concannon JP, Dalbo MH, Hodgson SE et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen plasma levels with bronchogenic carcinoma. Cancer 1978; 42:1477-1487.
5. Ford CHJ, Stokes HJ, Newman CE. Carcinoembryonic antigen and prognosis after radical surgery for lung cancer. Br J Cancer 1981; 44:145-153.
6. Shinkai T, Saijo N, Tominaga K et al. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement for monitoring patients with advanced lung cancer during chemotherapy. Cancer 1986; 57:1318-1323.
7. Stahel RA, Martz G. Prognostic and diagnostic usefulness of serum markers in lung cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23:893-894.
8. Santabábara P. Fosfohexosa isomerasa y antígeno carcinoembriionario en el cáncer de pulmón. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1984.
9. Bepler G, Jaques G, Koehler A et al. Markers and characteristics of human SCLC cell lines. J Cancer Res Clin Oncol 1987; 113:253-259.
10. Carney DN, Mitchell JB, Kinsella TJ. In vitro radiation and chemotherapy sensitivity of established cell lines of human small cell lung cancer and its large cell morphological variant. Cancer Res 1983; 43:2806-2811.
11. Bepler G, Carney DN, Nau MM et al. Additive and differential biologic activity of alpha-interferon A, difluoromethylornithine, and their combination on established human lung cancer cell lines. Cancer Res 1986; 46: 3413-3419.
12. Sculier JP, Feld R, Evans WK, et al. Carcinoembryonic antigen: a useful prognostic marker in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1985; 3:1349-1354.
13. Dent PB, McCulloch PB, Wesley-James O, et al. Measurements of carcinoembryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma. Cancer 1978; 42:1484-1491.
14. Carney DN, Ihde DC, Cohen MH et al. Serum neurospecific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. Lancet 1982; 1:583-585.
15. Johnson DH, Marangos Pj, Forbes JT et al. Potential utility of serum neuron-specific enolase levels in small cell carcinoma of the lung. Cancer Res 1984; 44:5409-5414.
16. Navarro A, Mur E, Genollá J et al. Neuron specific enolase serum levels in small cell lung cancer. Proc ECCO 1987; 4:16 (abstr).
17. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer 1985; 56:302-308.
18. Molina R, Ballesta AM, Letang E et al. Tumor markers CA 12,5 and CA 19,9 in patients with lung cancer. Tumor Biology 1985; 6:394 (abstr).
19. Ballesta AM, Molina R, Casals E et al. Value of CA 19,9 antigen as tumor marker: preliminary results. En: Peeters H (Ed): Protides of the biological fluids. 32, Oxford, Pergamon Press 1985; 627-630.
20. Molina R, Santabábara P, Filella X et al. CA 12,5 and CA 19,9 in primary lung cancer. Int J Biol Markers 1988 (en prensa).
21. Barbacid M. Oncogenes humanos. En: De Vita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds.): Avances en Oncología 1986. Barcelona, Espaxs SA, 1987; 17-38.
22. Sausville EA, Lebacqz-Verheyden AM, Spindel ER et al. Expression of the gastrin-releasing peptide gen in human small cell lung cancer. J Biol Chem 1986; 261:2451-2457.
23. cuttita F, Carney DN, Mulshine J et al. Bombesinlike peptides can function as autocrine growth factors in human small cell lung cancer. Nature 1985; 316:823-826.
24. Stahel RA, O'Hara CJ, Mabry M et al. Cytotoxic monoclonal antibody LAM8 with specificity for human small cell carcinoma of the lung. Cancer Res 1986; 46:2077-2087.