

MARCADORS TUMORALS EN PEDIATRIA

J. CUBELLS i RIERÓ, N. PARDO i GARCIA*

El concepte de marcador tumoral es remunta a les investigacions de Warburg en 1930 sobre les diferències en les activitats enzimàtiques dels teixits normals i els neoplàsics del mateix òrgan. Weber ha treballat també per trobar les diferències enzimàtiques entre la cèl·lula normal i la cancerosa¹. Aquestes diferències intracel·lulars poden donar lloc a canvis en les concentracions biomoleculars en els fluids fisiològics.

Definiríem un marcador tumoral com qualsevol substància, la presència de la qual o l'elevació per damunt de les xifres de concentracions normals, es relacioni amb l'existència d'un tumor. Un marcador tumoral perfecte seria el que estigués present o elevat, per damunt dels nivells fisiològics, en tots els pacients amb el tumor en qüestió, i estigués absent o dintre d'unes xifres de concentracions normals en tots els pacients sense tumor, que fos detectable precoçment i que pogués investigar-se en fluids orgànics fàcilment abordables en l'exploració².

En l'avaluació de la utilitat d'un marcador tumoral s'han de tenir en compte aquests quatre paràmetres:

Especificitat, és la fracció d'individus sense malaltia que dona resultats negatius.

Sensibilitat, és la fracció de pacients amb la malaltia que dona resultat positiu.

Valor predictiu d'un resultat positiu, és la fracció de tots els resultats positius obtinguts que corresponen a pacients amb malaltia.

Eficàcia, és la fracció de tots els resultats que són correctes.

Un test preliminar molt sensible eliminaria la majoria d'individus lliures de malaltia. Un segon test que fos altament específic, eliminaria la majoria de falsos positius obtinguts en el primer estudi, si aquest s'efectuava només en els pacients que varen donar resultats positius en el test preliminar.

Amb aquests paràmetres s'intenta diagnosticar el tumor i, si és possible, aportar dades sobre la resposta terapèutica i l'activitat de la malaltia neoplàsica en estudi.

Un prototipus de test diagnòstic en el càncer és la gonadotrofina coriònica en la malaltia trofoblàstica³. Utilitzant el radioimmunoassaig, la gonadotrofina coriònica és molt més sensible que les dades aportades per les tècniques clíniques i radiogràfiques més sofisticades per detectar malaltia residual després de la teràpia.

Un fet a tenir en compte és que el nen té unes especials característiques en relació amb les taxes de determinades substàncies que són utilitzades com marcadors tumorals. Així la α -fetoproteïna (A.F.P.) en els dos primers mesos

de vida es troba en unes concentracions que, de no tenir en compte l'edat, induïrien a sospitar la presència d'hepatoblastoma o tumor embrionari.

També les determinacions hormonals han de ser observades tenint en compte l'edat del pacient abans de donar-les valor diagnòstic, tal com succeeix en les taxes d'excreció de diferents hormones hipofisiàries i esteroides en l'evolució dels tumors endocrins.

Igualment, certs enzims sèrics com les fosfatases alcalines, es troben elevats fisiològicament en el nen, en relació amb els valors normals de l'adult.

Els marcadors tumorals es poden classificar:

A) segons la metodologia analítica utilitzada per la seva quantificació, en immunològics, activitat enzimàtica i propietats fisicoquímiques.

B) segons la funció dels seus components, en hormones, altres propietats dependents de la seva estructura molecular i per la seva normal ontogènia en antigens fetals, hormones placentàries i components relacionats amb el creixement.

L'antigen carcinoembrionari (CEA) és el marcador tumoral més àmpliament utilitzat en el control de malalties tumorals en l'adult. En el nen té menys valor, donades les característiques especials dels tumors en aquesta etapa de la vida⁴. La seva major sensibilitat es manifesta de manera especial davant la presència de neoplàsies de còlon i recte, així com de pàncreas. Això no obstant, tenen poca especificitat ja que també es detecten nivells sèrics elevats en altres afectacions no neoplàsiques, com succeeix en la cirrosi alcohòlica i en la pancreatitis⁵.

Si bé les fosfatases àcides, de manera especial la fracció prostàtica, són de gran valor en el control del càncer de pròstata de l'adult, en el nen són les fosfatases alcalines les que representen un factor important com a paràmetre evolutiu del sarcoma osteogènic.

Sense pretendre una enumeració exhaustiva dels paràmetres que d'una o altra manera poden tenir una relació amb la presència d'un tumor, anem a citar les que tenen una importància contrastada en el diagnòstic, control evolutiu o pronòstic de les malalties neoplàsiques en la infància.

Pel fet d'ésser la malaltia cancerosa de més incidència en la infància, ens referim en primer lloc a la leucèmia i als seus marcadors.

La leucèmia limfoblàstica aguda (L.L.A.) és la leucèmia més freqüent en els nens. És una malaltia heterogènia que ve definida per unes característiques clíniques i unes dades aconseguïdes per tècniques immunològiques. Es classifiquen en leucèmia T, leucèmia B, i no T no B; gràcies a les tècniques esmentades se subdivideixen en molts subgrups dependent de la presència o absència de determinats marcadors immunològics. Aquests subgrups representen probablement clons cel·lulars parats en diferents

* Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Unitat Docent de la Universitat Autònoma de Barcelona
Servei de Pediatria, Av. Sant Antoni M.ª Claret, 167. 08035 Barcelona.

estadis de maduració, que experimenten una transformació maligna. Els marcadors de superfície més utilitzats són^{6,7}:

— Els receptors de superfícies per hematies de moltó, amb la formació espontània de rosetes, Test de Rosetes (ER), és d'interès per a la identificació de cèl·lules T.

— Receptors de superfície pel complement, de valor per a la identificació dels precursors T (C_3 — R).

— Immunoglobulines de superfície de membrana (IgSM), que es troben principalment en la LLA tipus B, si bé les LLA no T no B poden tenir un petit nombre de cèl·lules proliferants positives per a aquests marcadors.

— Immunoglobulina citoplasmàtica (IgC): és un marcador de cèl·lules de la LLA pre B.

Antigens de superfície. Són de particular importància els següents:

a) antigen immune (Ia): Es troben en els limfoblasts del 80% dels nens amb LLA.

b) antigen timocític humà (HTA): la positivitat denunciació la presència d'antígens específics de limfòcits T.

La negativitat del Test de Rosetes, conjuntament amb la positivitat del HTA suggereix una leucosi de cèl·lules preT.

c) antigen comú de la LLA (CALLA): aquest antigen s'ha detectat en cèl·lules de LLA, limfoma i leucèmia mieloide crònica en crisis blàstica. No es troben en cèl·lules hematopoietiques normals.

Dóna positiu en el 70 - 85% de les LLA no T no B i en rares ocasions en les T o B⁸.

Aquests marcadors immunològics donen un important criteri de risc del pacient leucòtic, cosa que permet l'adequació d'uns protocols terapèutics segons la presumible malignitat evolutiva de la leucèmia.

Així, la leucèmia limfoblàstica aguda no T - no B, varia la seva malignitat segons sigui CALLA +, de millor pronòstic o CALLA - amb un pitjor pronòstic.

La Taula I mostra la classificació immunològica de la leucèmia limfoblàstica aguda infantil i la relaciona amb el criteri de gravetat previsible.

Com a marcadors enzimàtics en la leucèmia cal destacar la deoxinucleotidil transferasa terminal (Tdt) que es troba en la LLA, de manera especial en la leucèmia T, encara que un petit nombre de leucèmies no T no B poden ser també Tdt positiu.

Si bé és molt típic de les LLA, una petita quantitat de leucèmies no limfoblàstiques poden ser Tdt positives i això té un pronòstic pitjor especial. Els limfoblasts amb gran activitat Tdt són més sensibles a la Vincristina i Prednisona que els de poca activitat⁹. Altres marcadors enzimàtics són l'hexosaminidasa, fosfatasa-alcalina, la 5'-nucleotidasa i l'adenosindeaminasa.

Aquests marcadors descrits i altres estudis com els citomètrics i els citogenètics (el cromosoma Filadelfia en la L.M. Crònica) serveixen, alhora, per aprofundir en l'estudi d'aquesta malaltia, i per clarificar el grup heterogeni de les leucèmies amb la corresponent transcendència clínica que això comporta.

El Neuroblastoma té unes dades bioquímiques específiques de gran valor en el diagnòstic i la monitorització de la malaltia.

En una revisió de 113 pacients afectats de neuroblastoma, en estudiar diferents productes urinaris es troben

TAULA I

CLASSIFICACIONS IMMUNOLÒGIQUES I GRAU DE RISC EN LES LLA INFANTILS
(Adaptat de FOON, K.A. et al)⁸.

GENOTIPUS										GRAU DE RISC	
GRUP	%	SUB GRUP									
			FENOTIPUS	IgSM	IgC	ia	CALLA	ER	HTA	C3-R	
No T 80 No B		I	NullLLA	-	-	-	-	-	-	-	ALT
		II		-	-	+	-	-	-	-	ALT
		III	c-LLA	-	-	+	+	-	-	-	ESTÀND.
T 17		IV	c/T-LLA	-	-	+	+	-	+	+	ESTÀND.
		V		-	-	-	+	-	+	+	(probable)
		VI	pre-T-LLA	-	-	+	-	-	+	+	
		VII	Thy-LLA	-	-	-	-	-	+	+	
		VIII		-	-	-	-	+	+	+	ALT
		IX		-	-	+	-	+	+	-	
		X	T-LLA	-	-	-	-	+	+	-	
B 3		XI	Pre-B-LLA	-	+	+	+	-	-	-	ESTÀND.
		XII	B-LLA	+	-	+	+	-	-	-	ALT
		XIII		+	-	+	-	-	-	-	ALT

IgSM: Immunoglobulines de superfície de membranes.

IgC: Immunoglobulina intracitoplasmàtica.

ia: Antigen de resposta immune.

CALLA: Antigen comú de la LLA.

ER: Test rosetes (hematia moltó).

HTA: Antigen leucèmia tímica.

C3-R: Receptor de complement de superfície de membrana.

LLA: Leucèmia limfoblàstica aguda.

c-LLA: Leucèmia limfoblàstica aguda comuna.

catecolamines metabolitzades elevades en el 80% dels casos, àcid vanilmandèlic (VMA) en el 96%, àcid homovanílic (HVA) en el 93%, 3 metoxi-4 hidroxi-feniletilenglicol en el 97% i metanefrina en el 86%. Almenys un d'aquest metabolits fou anormal en el 98% i tres d'ells en el 97%¹⁰.

La taxa d'eliminació d'aquests metabolits té relació amb l'efectivitat de la terapèutica emprada i amb les taxes de supervivència. GITLOW descriu que el 86% de pacients en què les xifres d'aquests metabolits urinaris tornaven a la normalitat tenen supervivències prolongades, mentre que aquells en què no hi tornaven morien precoçment¹¹.

L'eliminació de catecolamines i llurs derivats en orina de 24 hrs. és un mètode de molt interès en el diagnòstic i el control evolutiu dels neuroblastomes en l'edat infantil.

S'han trobat altres marcadors tumorals per al neuroblastoma, com l'eliminació urinària de cistationina, que es troba en aquests pacients en el 50% de casos. També s'ha detectat cistationina a l'orina de malalts amb hepatoblastoma¹².

Investigacions recents han demostrat el valor com a marcador tumoral del neuroblastoma dels nivells sèrics de l'enolasa específica del sistema nerviós, la qual és elevada en aquests malalts. Les determinacions seriades suggereixen una bona correlació entre l'enolasa sèrica i el curs de la malaltia, cosa per la qual pot ser un marcador valuós per al control terapèutic d'aquests malalts^{13,14}.

Els principals Tumors hepàtics infantils per ordre de freqüència són l'hepatoblastoma i l'hepatocarcinoma.

L' α -fetoproteïna, α_1 globulina produïda pels hepatòcits embrionaris del fetus, no és normalment detectada en el sèrum dels nens i adults. En canvi, nivells alts de α -fetoproteïna en sèrum es troben en el 40% de nens amb carcinomes hepatocel·lulars i en el 70% de nens amb hepatoblastomes¹⁵.

Si bé l'elevació de l' α -fetoproteïna sèrica no és totalment específica d'aquests tumors hepàtics, ja que es pot donar també en teratomes malignes, carcinomes no hepàtics i tumors germinals, la realitat és que la presència d'aquest marcador tumoral és d'una extraordinària vàlua en el diagnòstic, així com en el control evolutiu de la malaltia tumoral hepàtica en la infància¹⁶.

Hi ha situacions en les quals l' α -fetoproteïna està elevada en forma transitòria, com succeeix en l'hepatectomia parcial, en la necrosi hepàtica per tòxics químics i en l'hepatitis vírica²⁰.

En els teratomes malignes l' α -fetoproteïna també és un paràmetre de vàlua tant per al diagnòstic com per al control evolutiu, ja que en el 71 per cent dels casos és elevada¹⁷.

Es també un marcador tumoral important d'altres tumors germinals com és el Yolk-sac tumor^{19,20}.

Els limfomes No Hodgkin són un grup heterogeni i exhibeixen una àmplia varietat de morfologia i troballes citoquímiques, immunològiques i bioquímiques. En base als resultats obtinguts s'han trobat grans semblances entre les cèl·lules blàstiques de la leucèmia infantil i les dels limfomes no Hodgkin, si bé es necessiten més estudis per poder concloure que ambdós processos siguin diferents estadis d'una mateixa malaltia.

De la mateixa manera molts dels marcadors immunològics i enzimàtics que hem descrit per la leucèmia tenen també aplicacions en el limfoma.

En el limfoma tipus Burkitt la LDH és un paràmetre que, tot i tenint en compte la seva inespecificitat, és d'interès en el control evolutiu de la malaltia i s'ha trobat una important elevació de la seva taxa sèrica quan el limfoma està en fase activa, essent la normalització la regla quan la malaltia es troba estabilitzada o guarida.

Cal destacar el valor de la classificació immunològica atès que, a diferència del que succeeix en els limfomes de l'adult, en el nen els null o no T no B són els de millor pronòstic, seguit pels L i T, i essent B els de pronòstic més dolent²¹.

Els tumors de S.N.C. són els tumors sòlids més freqüents en la infància. La dificultat diagnòstica que de vegades plantegen, pot ser resolta per la presència de marcadors tumorals específics. Certs tipus de localitzacions tumorals inaccessibles per a cirurgia, o en els que el risc de la intervenció pot ser massa elevat, poden ser classificats si existeix un marcador detectable en L.C.R. La gonadotrofina coriònica i l' α -fetoproteïna tenen valor quan són elevades en L.C.R., com paràmetre suggestiu de tumor embrionari del S.N.C.

En l'actualitat s'està estudiant un grup de substàncies de nom genèric Poliamines, amb llurs subgrups: espermidina, espermina i putresceïna. Els nivells elevats d'aquestes substàncies al L.C.R. s'associen a tumors de S.N.C. en creixement ràpid, com glioblastoma, medul·loblastoma, i

astrocitoma²². Hi ha treballs concloents que demostren una clara significació estadística de les diferències entre els nivells de Poliamines en L.C.R. en els pacients amb tumor S.N.C. i els individus normals²³.

Hi ha tres tests diagnòstics per mesurar les Poliamines en L.C.R.:

- Nivells de putresceïna.
- Nivells d'espermidina.
- Nivells de poliamines globals.

En la Taula II es mostra la sensibilitat de les Poliamines com a marcador dels tumors de S.N.C.

Com podem veure, la sensibilitat enfront dels medul·loblastomes és d'un 100 per cent. Això és de gran importància per la valoració dels casos que es consideren inaccessibles quirúrgicament, en els quals un augment de poliamines seria suficient per instaurar un tractament quimioteràpic o radioteràpic, encara sense comptar amb la confirmació anatomo-patològica²⁵.

La proteïna bàsica de la mielina (MBP), que pot ser també mesurada per un mètode de radioimmunoassaig, és una altra possibilitat per al diagnòstic d'algunes malalties desmielinitzants i tumors de S.N.C.

TAULA II
SENSIBILITAT DE LES POLIAMINES COM MARCADORS
TUMORALS DEL S.N.C.
(MARTON, L.J.)²⁴

Grup pacients	N.º	Marcador	Posit. veritab.	Negat. falsos	Sensib.
* Tumors Cerebrals	63	Putresceïna	42	21	66,7%
		Espermidina	39	24	61,9%
		Poliamines	51	12	81%
		Combinades			
Medul·loblastoma	33	Putresceïna	30	3	90,9%
		Espermidina	27	6	81,8%
		Poliamines	33	0	100%
		Combinades			

* Nombre total de malalts estudiats 63, dels que 33 són Medul·loblastomes.

BIBLIOGRAFIA

- WEBER, G., Enzymology of Cancer cells. *N. Eng. J. Med.* 1977; 296:486-493 and 541-555.
- GALEN, R.S., GAMBINO, S.R.: Beyond normality: The productive value and efficiency of medical diagnosis. Nova York: John Wiley, 1975.
- BASHAW, K.D.: Tumor associated antigens. *Br. Med. Bull* 1974; 30: 68-73.
- HOLYOKE, E.D. and COOPER, E.H.: CEA and tumor markers. *Semin. Oncol.* 1976; 3:377-385.
- MANN, J.R., LAKIN, G.E., LEONARD, J.C. i cols.: Clinical application of serum carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein levels in children with solid tumors. *Arch. Dis. Child*; 1978; 59: 366-374.
- WAGNER, H.P. i HIRT, A.: Sequential surface marker and cytokinetic studies on individual cells from children with acute lymphoid leukemia. *Blood*; 1979; 54, 210.
- MELVIN, S.: Comparison of techniques for detecting T-cell ALL. *Blood*; 1979; 54, 210.
- FOON, K.A., HERZOG, P., BILLING, R.J. et al: Immunologic classification of childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 1981; 47: 280-284.

9. BRADSTOK, K.F.: The expression in acute non lymphoid leukemia: an analysis by immunofluorescence. *Br. J. Haematol.* 1981; 47, 133.
10. NEVILLE, A.M. i COOPER, E.H.: Biochemycal monitoring of Cancer. A revue. *Ann. Clin. Biochem.* 1976; 13: 238-305.
11. GITLOW, S.E., DZIEDAIC, L.B. i DZIEDAIC, S.W.: Catecholamine metabolism in neuroblastoma. In *Pochedly C, Ed: Neuroblastoma*.
12. GEISER, C.F. i EFROM, M.L.: Cystathioninuria in patients with neuroblastoma or ganglioneuroblastoma. Its correlation to vanilmandelic acid excretion and its value in diagnosis and therapy. *Cancer* 1968; 22:856-880.
13. ISHIGURO, Y., KATO, K. IKO, T, et al.: Nervous system-specific enclase in serum as a marker for neuroblastoma. *Pediatrics*, 1983; 16, 5, 696-701.
14. SIMPSON, S. VINIK, A.I., MARANGOS, P.J. i LLOYD, R.V.: Immunohistochemical localization of neuron - specific Enclase in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 1984; 54: 1364-69.
15. EXELBY, P.R., FILLER, R.M., i GODFELD, J.L.: Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *J. Pediatr. Surg.* 1975; 10: 329-334.
16. GEISER, C.E., BAEZ, A., SHINDER, A.M. i SHIH, V.: Epithelial hepatoblastoma associated with congenital hemihypertrophy and cystathioninuria. *Pediatrics* 1970; 46: 66-68.
17. SILVER, H.K.B., DENEALT, J. i GOLD, P.: The detection of fetoprotein in patients with viral hepatitis. *Cancer Res.* 1974; 314: 244-247.
18. NAWAS, C., BUFFE, P., SCHWEISGUTH, O. i BURTIN, P.: Foetoprotein and Children's cancer. *Rev. Europ. Etudes. Clin. et Biol.*, 1971; XVI, 430-435.
19. COPPACK, S., NEWLANDS, E.S., DEUT, J. et al.: Problems of interpretation of serum concentrations of alpha-fetoprotein (AFP) in patients receiving cytotoxic chemotherapy for malignant germ cell tumours. *Br. J. Cancer* 1983; 48, 325-340.
20. TALERMAN, A. i HAIJE W.G.: Alpha-fetoprotein and germ cell tumors: A possible role of yolk sac tumor in production of alpha-fetoprotein.
21. MURPHY, S.B.: Classification, staging and end results os treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Disimilarities from lymphomas in adults. *Semin. Oncol.* 1980; 7: 332-343.
22. JANNE, J., POSO, H. i RAINA, A.: Polyamines in rapid growth and cancer. *Biochim. Biophys Acte* 1978; 473: 241-293.
23. MARTON, L.J., HEBY, O., LEVIN, V.A. i cols.: The relations ship of polyamines in cerebrospinal fluid to the presence of central nervous system tumors. *Cancer Res.* 1976; 36: 973-977.
24. SEIDENFELD, J. i MARTON, L.J.: In *Pediatric Oncology I*, pgs. 117-163, Martinus Nighoff, Londres, 1981.
25. BACHRACH U., RECHES, B.: Enzymatic assay for spermine and spermidine. *Anal Biochem.* 1966; 17: 38-48.

Ann Med (Barc), 1985, 71: 231-234