

Marcadores tumorales del urotelio: estado actual

F. de Castro* / D. Rosell* / L. G. Agüera* /
W. Isa* / P. Sánchez de la Muela* / J. E. Robles* /
J. J. Zudaire* / J. M. Berión*

RESUMEN

Se revisa la evolución seguida en la búsqueda de marcadores tumorales de las neoplasias de origen urotelial. Aunque actualmente se han identificado algunas sustancias con utilidad como marcadores (especialmente antígenos de superficie), la complejidad técnica y difícil aplicación a gran escala han dificultado su uso rutinario. La utilización de nuevos anticuerpos monoclonales en la detección y seguimiento de las neoplasias uroteliales, inicia una nueva y prometedora etapa en la búsqueda de marcadores tumorales de mayor sensibilidad y especificidad.

Durante los últimos años se han realizado numerosos estudios bioquímicos e inmunológicos de marcadores tumorales, disponiéndose en la actualidad de algunas sustancias útiles en el diagnóstico precoz y seguimiento de determinados tumores.

En la monitorización de los carcinomas uroteliales la mayor parte de los ensayos disponibles dirigen su atención a la presencia de elementos anormales en la orina. La predicción del comportamiento biológico de estos carcinomas, es uno de los principales objetivos aún no completamen-

te alcanzados. Diversas enzimas, antígenos y proteínas que han sido catalogadas como marcadores tumorales han demostrado falta de sensibilidad y especificidad, a más de no ser detectables durante el período silente de la neoplasia.

El marcador ideal debe reunir ciertas características imprescindibles²⁶:

— Ser producido casi exclusivamente por las células neoplásicas a detectar.

— Distribuirse homogéneamente por los fluidos orgánicos en fases precoces de la enfermedad.

— Ser capaz de reflejar la cantidad de tumor presente en un momento determinado, y de las variaciones que sufre con el tratamiento realizado.

— Tener vida media corta, para no producir falsos positivos tras la ablación tumoral.

En el diagnóstico y seguimiento de los tumores uroteliales se han utilizado marcadores aislados en orina, sangre y directamente en el tejido tumoral. Los marcadores más utilizados se pueden clasificar en (Tabla I):

Antígenos

Antígenos normales

Son antígenos normalmente presentes en las células adultas y maduras. Entre ellos tenemos:

Isoantígenos ABH en el epitelio transicional

Los antígenos ABH son glicoproteínas que se expresan en la membrana de la mayoría de las células en condiciones normales. Su estructura básica es el antígeno H, habitualmente oculto. Sobre él se ramifican los antígenos A y B mediante un proceso enzimático mediado por una gliciltransferasa terminal que enlaza carbohidratos a la estructura básica. Esta enzima pierde su función de forma progresiva durante el proceso de diferenciación celular, por lo que no es extraño el cambio secuencial de la expresividad antigénica durante la carcinogénesis, llegando por último a la desaparición del antígeno⁶.

Desde el punto de vista clínico, estos cambios celulares tienen dos características que los hacen especialmente útiles:

— Son alteraciones bioquímicas que preceden a cambios morfológicos celulares⁶.

— Existe una estrecha relación entre el grado de delección antigénica y el grado de anaplasia, o lo que es lo mismo, el potencial biológico del tumor³⁴.

Actualmente se acepta que el estudio de la delección de los antígenos ABH es especialmente útil para definir aquellos tumores de bajo grado que podrían progresar²⁴.

Se ha observado que entre los tumores superficiales de vejiga de alto grado, que mantienen sus antígenos, sólo un 5% progresan en estadio, en tanto que el 84% de los tumores que los pierden, llegarán a infiltrar la capa muscular^{24, 25, 28}.

* Departamento de Urología. Facultad de Medicina. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

Tabla I. MARCADORES TUMORALES DEL UROTELIO

Marcador	Localización	Referencia
Antígenos		
Antígenos normales:		
Isoantígenos ABH	No presentes en tejido tumoral	Johnson, 1980
Antígeno T		Springer, 1977
Antígenos de histocompatibilidad		Herring, 1979
Reactantes de fase aguda	Orina, Plasma	O'Quigley, 1981
Antígenos tumorales:		
URO 9	Orina	Fradet, 1984
URO 10	Orina	Fradet, 1984
Otros (Tabla II)		
Antígenos embrionarios:		
Antígeno carcinoembrionario	Orina, Tejido	Walton, 1986
Alfa feto-proteína	Orina, Tejido	Lange, 1982
Gonadotropina Coriónica Humana	Orina, Tejido	Iles, 1989
Enzimas		
B-Glucuronidasa	Orina	Schwartz, 1973
LDH		Cooper, 1976
Lisozima		Posev, 1977
Arilsulfatasas A y B		Morgan, 1977
Fosfatasa alcalina		
Poliaminas	Orina	DL Longo, 1987
Marcadores cromosómicos	Tejido	FA Klein, 1988

El desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica, con la utilización de anticuerpos policlonales o monoclonales marcados, ha disminuido considerablemente la proporción de falsos negativos, consiguiendo tinciones de alta resolución que son fácilmente cuantificables²⁴.

De todos modos, un test positivo en pacientes con tumor transicional superficial, no tiene poder predictivo como para indicar un tratamiento radical. Sin embargo, puede definir un grupo de pacientes de alto riesgo que requerirá de un seguimiento cercano.

Antígeno de Thomsen-Fridenreich

Este antígeno, también denominado antígeno T, está presente en la superficie de los eritrocitos y de las células uroteliales normales. El antígeno T es detectable tras la división del ácido siálico por la enzima neuraminidasa³¹.

Se ha relacionado la expresión de antígeno T con el pronóstico y evolución de los carcinomas vesicales⁸. Las células tumorales con la expresión del antígeno T tras ser tratadas con neuraminidasa se asocian a un buen pronóstico, en tanto que si el antígeno T es detectable sin dicha enzima el pronóstico es más sombrío. La ausencia de antígeno T se asocia al peor pronóstico.

Antígenos de histocompatibilidad

Aunque el contenido de antígenos de histocompatibilidad no ha sido directamente descrito, existe evidencia

indirecta de que pueden disminuir, al igual que los antígenos de grupo sanguíneo³³.

Herring (1979) en una serie de 101 pacientes con tumores transicionales de vejiga encontró que el porcentaje de pacientes con antígeno HLA B5 y CW4, era más alto que en la población general¹⁸. Otros estudios²⁷ han encontrado que el antígeno DR4 está presente en el 39 % de los pacientes con tumores uroteliales, comparado con el 28 % de la población general. Este estudio no pudo relacionar la presencia del antígeno DR4 con el estadio o grado tumoral.

Otros antígenos normales

Otras sustancias antigénicas normalmente presentes en el organismo, pueden estar elevadas en pacientes con neoplasias uroteliales. La haptoglobina, inmunoglobulinas, PCR (reactantes de fase aguda) y productos de degradación de la fibrina han sido aislados en cantidades mayores a lo normal en la orina de pacientes con tumores vesicales de alto grado y estadio¹⁰.

Gozzo (1977) encontró que el análisis de un panel de dichas proteínas urinarias, estaba considerablemente alterado en el 64 % de papilomas vesicales y el 77 % de carcinomas vesicales, con un 7 % de falsos positivos en las muestras de orina de control. No obstante, este mismo grupo encontró niveles elevados de IgG, IgA, transferrina, haptoglobina, fibrinógeno y α 1-antitripsina en pacientes con infección del tracto urinario, por lo

que la utilización de dichas sustancias como marcadores debe realizarse con mucha cautela¹⁶.

Antígenos tumorales

Según su definición inicial, son sustancias antigénicas que no se encuentran en las células normales, siendo producidas únicamente por las células tumorales²⁵.

La utilización de la técnica del hibridoma²² y la posibilidad de producir anticuerpos monoclonales en cantidades suficientes, ha permitido el desarrollo de una nueva etapa en la búsqueda de marcadores tumorales específicos, recogidos en la tabla II^{3,4}.

Fradet (1984) describió los antígenos URO 9 y URO 10 (OM5, T43) por medio de anticuerpos monoclonales, encontrando que el 80 % de los pacientes con tumor urotelial superficial expresan el antígeno URO 9 pero no el URO 10, en tanto que el 90 % de pacientes con tumores uroteliales infiltrantes expresan el antígeno URO 10 y no el URO 9¹¹. No se ha informado sobre la evolución del 20 % de pacientes con tumor transicional superficial y antígeno URO 10 asociado.

Antígenos embrionarios

Está formado por un grupo de antígenos producidos por células normales durante un período del desarrollo, pero que en ocasiones persisten en etapas más tardías.

Antígeno carcinoembrionario (CEA)

El CEA es un antígeno oncofetal presente normalmente en el intestino embrionario y fetal, siendo producido también por algunas células tumorales. Es una glucoproteína con un peso molecular de 200.000 y se localiza en la superficie de la membrana celular, difundiendo a todos los líquidos orgánicos¹⁵.

Hall (1980) estudió los niveles de CEA en la orina de pacientes con tumores vesicales, encontrando una alta tasa de falsos negativos. Simultáneamente, demostró falsos positivos en la orina de pacientes con infección urinaria, especímenes contaminados con secreción vaginal y en pacientes con derivación urinaria con vejiga ileal. Basándose en estos hallazgos, dicho autor no aconseja la utilización del CEA con fines diagnósticos, quedando por establecer su utilidad en el seguimiento de los pacientes ya diagnosticados¹⁷.

Tabla II. ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILIZADOS EN TUMORES UROTELIALES^{3,4}

Anticuerpos monoclonales	Antígeno	Tracto urinario			Ca "in situ"	Otras localizaciones
		Normal	Bajo grado	Alto grado		
Om5 (δ)	?	47/81	32/37	4/24	21/24	?
T43 (δ)	gp85	0/22	4/19	18/19	3/8	Epitelio estratificado Linfocitos
T138	gp25	0/22	3/19	15/19	2/8	Endotelio vascular
T23	?	0/22	0/19	6/19	0/8	Astrocitos, melanocitos fibroblastos, linfocitos T
G4	gp80	0/16	0/4	8/8	3/3	
E7	?	0/16	0/4	8/8	3/3	
SK4H12	p100	0/3		7/8		
P7A5-4	p92/23/17	0/3		7/8		Endotelio, hiperplasia prostática, Ca próstata
3G2-C6 (δ)	p90	0/4	Neg.	Pos.	Pos.	?
HB4A	gp130/78	0/3		3/5		?
HBE10	Glicolípido	0/3		3/5		?
GA7	?	0/4	4/4	3/3	2/2	?
2E1	?	0/3	2/2	2/2	2/2	?
2A6	?	0/3	2/2	1/1	1/1	?

Alfa feto-proteína (AFP)

Al igual que el CEA es un antígeno oncofetal. En 1963 Abelev encontró una elevación de la AFP sérica en el hepatoma del ratón y posteriormente en el hepatoma humano. La AFP está formada por una única cadena de aminoácidos con un peso molecular de 70.000 y es producida por el hígado fetal, seno endodérmico y tracto gastrointestinal, elevándose fisiológicamente durante el embarazo. Aunque ha demostrado utilidad en otras neoplasias urológicas (tumor de testículo), carece de interés en el diagnóstico y seguimiento de los tumores uroteliales²⁵.

Gonadotropina Coriónica Humana (HCG)

La HCG es una hormona glicoproteica secretada por la placenta y que está fisiológicamente presente durante la gestación. La HCG tiene un peso molecular de 45.000 y se produce en las células del sincitiotrofoblasto placentario. Está formado por 2 cadenas denominadas α y β . La subunidad α tiene la misma estructura primaria que la hormona luteinizante (LH), por lo que la determinación de niveles debe dirigirse a la subunidad β . Su vida media es de 12 a 20 horas^{1,30}.

La β -HCG es un excelente marcador de los tumores trofoblásticos, con casi un 100 % de sensibilidad y especificidad, siendo de utilidad en diagnóstico, valoración de respuesta al tratamiento, detección de metástasis ocultas y recidivas en este tipo de tumores³⁶. Se han apreciado variaciones en la composición de carbohidratos de la HCG circulante en pacientes tumorales, lo que explica la baja

actividad biológica y la disminución en su vida media³⁵.

En 1972, Civantos y Rywlin informaron sobre la presencia de niveles elevados de β -HCG en sangre y orina de pacientes con tumores uroteliales infiltrantes, lo que fue confirmado posteriormente por otros investigadores^{7,12,23}.

En 1990, Jenkins y colaboradores publican un estudio de 125 pacientes con carcinoma vesical en estadios T2-T3, tratados con radioterapia radical. De estos pacientes 63 respondieron a la radioterapia y 62 no lo hicieron. Al revisar las preparaciones histológicas, encontraron tinciones positivas para β -HCG en 36 pacientes, 27 de los cuales no habían respondido a la radioterapia. Los resultados de este estudio sugieren que la actividad de β -HCG pueden relacionarse directamente con la radio-resistencia del tumor²¹.

Con respecto a la presencia de β -HCG en el suero y la orina de pacientes con tumores uroteliales infiltrantes, estudios recientes¹⁹ han detectado niveles elevados de β -HCG en el suero del 76 % de los pacientes con metástasis clínicamente detectables, en contraste con el 4 % de los que tenían enfermedad local, sin evidencia clínica de metástasis. Estos resultados difieren de los publicados por otros autores, que no han encontrado una relación directa entre la presencia de β -HCG y presencia de enfermedad metastásica, ploidía celular o respuesta a la radioterapia²⁰.

Estos informes contradictorios ponen de manifiesto la necesidad de realizar nuevos estudios, para establecer el lugar exacto que puede ocupar la β -HCG como marcador del carcinoma transicional de vejiga.

Enzimas

La elevación de las cifras urinarias de numerosas enzimas, ha sido observada en los tumores de vejiga. Entre estas enzimas y sus isoenzimas han sido citadas la B-glucuronidasa, LDH, arilsulfatasas A y B y fosfatasa alcalina entre otras. Su ubicuidad y el gran número de factores no neoplásicos que pueden determinar su liberación, han restado importancia a su utilización como marcadores tumorales²⁹.

Poliaminas

Las poliaminas son cationes orgánicos presentes fisiológicamente durante el crecimiento y la gestación. En 1971, Russel describió la elevación de poliaminas (putrescina, espermidina y espermina) en la orina de pacientes neoplásicos. Posteriormente se observó que las poliaminas se encuentran elevadas en numerosas alteraciones no neoplásicas como la anemia perniciosa, anemia hemolítica, artritis reumatoide, polimiositis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras⁹.

Marcadores cromosómicos

El tumor transicional de vejiga es probablemente uno de los mejores ejemplos de la utilidad clínica de realizar cariotipos del tejido tumoral.

Algunos estudios han demostrado que la presencia de ciertos marcadores cromosómicos en el tumor vesical superficial y papilar, tienen valor predictivo en cuanto al potencial biológico y el pronóstico de dicho tumor³².

La identificación de la anomalía cromosómica presente en el tejido tu-

moral, aún no está del todo clara, variando en las diferentes series publicadas. Algunos han identificado alteraciones en los cromosomas 1 y 11 en los tumores vesicales profundos^{2, 13, 14}.

Otras alteraciones como la monosomía del cromosoma 9, isocromía 5p y trisomía del cromosoma 7, también han sido observadas^{5, 13}.

Actualmente, el estudio cromosómico tiene muchas limitaciones, ya que es necesario realizarlo en tejido fresco, lo que imposibilita su evaluación de manera retrospectiva en las series ya existentes.

Conclusiones

Actualmente, aunque disponemos de medios para predecir al menos aproximadamente el potencial biológico de los tumores uroteliales, carecemos de un marcador que reúna los requisitos indispensables para su uso en diagnóstico, pronóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento.

La utilización de diversos marcadores tumorales ha seguido un camino similar: Optimismo inicial con los primeros informes, utilización en series más amplias y abandono por presentar una sensibilidad y especificidad menores a las esperadas, o por ser técnicamente complejos y difícilmente reproducibles.

El gran avance en el campo de la Ingeniería Genética y la utilización de una segunda generación de hibridomas y anticuerpos monoclonales, permite predecir que en un futuro cercano los marcadores tumorales en urotelio serán desarrollados por esta técnica.

Bibliografía

- Anderson T, Waldmann TA, Javadpour N et col. *Testicular germ cell neoplasm: Recent advances in diagnosis and therapy*. Ann Intern Med 90: 373-385, 1979.
- Atkin NB y Baker MG. *Cytogenetic study of ten carcinomas of the bladder. Involvement of chromosomes 1 and 11*. Cancer Genet Cytogenet 15: 253-268, 1985.
- Bander NH. *Monoclonal antibodies in urologic oncology*. Cancer 60: 658-662, 1987.
- Bander NH. *Monoclonal antibodies: State of the art*. J Urol 137: 603-615, 1987.
- Berger CS, Sandberg AA, Todd IAD et al. *Chromosomes in kidney, ureter and bladder cancer*. Cancer Genet Cytogenet 234: 1-24, 1986.
- Borgstrom E y Wahren B. *Cuantitativa analysis of the AB and H isoantigens in single transitional carcinoma*. J Urol 134: 199-202, 1985.
- Civantos F y Rywlin AM. *Carcinomas with trophoblastic differentiation and secretion of chorionic gonadotrophins*. Cancer 29: 789-798, 1972.
- Coon JS, Weinstein RS y Summer JL. *Group precursor T antigen expression in human bladder carcinoma*. Am J Clin Pathol 77: 692-699, 1982.
- Duric BGM, Salmon SE y Russell DH. *Polyamines as markers of response and disease activity in cancer chemotherapy*. Cancer Res 37: 214-221, 1977.
- Ewing R, Tate GM y Hetherington JW. *Urinary fibrin, fibrinogen degradation products in transitional cell carcinoma of the bladder*. Br J Urol 59: 53-55, 1987.
- Fradet Y, Cordon Cardo C, Thompson T, Daly M, Withmore WF y Lloyd KO. *Cell surface antigens of human bladder cancer defined by mouse monoclonal antibodies*. Proc Natl Acad Sci 81: 224, 1984.
- Fukutani L, Libby JM, Panko WR et col. *Human chorionic gonadotrophin detected in urinary concentrates from patients with malignant tumors of the testis, prostate, bladder, ureter and kidney*. J Urol 129: 74-77, 1983.
- Gibas Z, Prout GR, Conolly JG et al. *Non-random chromosomal changes in transitional cell carcinoma of the bladder*. Cancer Res 44: 1.257-1.264, 1984.
- Gibas Z, Prout GR, Pontes JE et al. *A possible specific chromosome change in transitional cell carcinoma of the bladder*. Cancer Genet Cytogenet 19: 229-238, 1986.
- Gold P, Shuster J y Freedman SO. *Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine: Historical perspectives, pitfalls and projection*. Cancer 42: 1.399-1.405, 1978.
- Gozzo JJ, Gottschalk R, O'Brien P et col. *Use of heterogenous and nonspecific antisera for the diagnosis of bladder cancer*. J Urol 118: 748-752, 1977.
- Hall RR. *Carcinoembryonic antigen and urological carcinoma: A review after 7 years*. Br J Urol 53: 324-330, 1980.
- Herring DW, Cartwright RA y Williams DDR. *Genetic associations of transitional cell carcinoma*. Br J Urol 51: 73-76, 1979.
- Iles RK, Jenkins BJ, Oliver RTD, Blandy JP y Chard T. *Beta human chorionic gonadotrophin in serum and urine. A marker for metastatic urotelial cancer*. Br J Urol 64: 241-244, 1989.
- Jacobsen AB, Nesland JM, Fossa SD y Pettersen EO. *Human chorionic gonadotrophin, neuron specific enolase and deoxyribonucleic acid flow cytometry in patients with high grade bladder carcinoma*. J Urol 143: 706-709, 1990.
- Jenkins BJ, Martin JE, Baithun SI et col. *Prediction of response to radiotherapy in invasive bladder cancer*. Br J Urol 65: 345-348, 1990.
- Kohler G y Milsten C. *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. Nature 265: 493, 1975.
- Lange PH, McEntire KR, Waldman TA et col. *Serum alphafetoprotein and human chorionic gonadotrophin in the diagnosis and management of nonseminomatous germ-cell testicular cancer*. N Eng J Med 295: 1.237-1.240, 1976.
- Lange PN, Limas C y Fraley EE. *Tissue blood antigens in prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder*. J Urol 119: 52-55, 1978.
- Lange PH. *Tumor immunology: A review of basic concepts with special reference to bladder cancer*. P 119 in Bomey WW, Prout GR Jr (eds). *Bladder Cancer AUA. Monographs*. Vol Williams & Wilkins, Baltimore 1982.
- Lange PN y Howard NW. *Biological markers in urologic cancer*. Cancer 60: 464-472, 1987.
- Lytton B, O'Toole C, Tiptaft R et col. *Histocompatibility testing in patients with carcinoma of the bladder*. Cancer 52: 645-648, 1983.
- Nelson RD. *New concepts in staging and follow up of bladder carcinoma*. Urology 21: 105-112, 1983.
- Posey LE y Morgan LR. *Urine enzyme activities in patients with transitional cell carcinoma of the bladder*. Clin Chim Acta 74-77, 1977.
- Rosen SW, Weintraub BD, Vaitukaitis JL et col. *Placental proteins and their subunits as tumor markers*. Ann Intern Med 82: 71-83, 1975.
- Springer GF, Desai PR, Murthy MS et col. *Precursors of the blood group MN antigens as human carcinoma associated antigens*. Transfusion 19: 233-249, 1979.
- Summers JL, Falor WH y Ward R. *A 10-year analysis of chromosomes in non-invasive papillary carcinoma of the bladder*. J Urol 125: 177-178, 1981.
- Walton GR, McCue PA y Graham SD. *Beta 2-microglobulins as a differentiation marker in bladder cancer*. J Urol 136: 1.197-1.200, 1986.
- Weinstein RS, Alroy J, Farrow GM et al. *Blood groups isoantigens deletion in carcinoma "in situ" of the urinary bladder*. Cancer 43: 661-668, 1979.
- Yoshimoto Y, Wolfsen AR y Odell WD. *Glycosylation: A variable in the production of HCG by cancers*. Am J Med 67: 414-420, 1979.
- Zarate A y McGregor C. *β -subunit HCG and the control of trophoblastic disease*. Semin Oncol 9: 187-190, 1982.

MARKERS OF UROTELIC TUMOURS: A REVIEW

Summary

The story of the search for tumoral markers of urotelial neoplasias is reviewed. Its routine use is at present difficult due to its technical complexity. The use of new monoclonal antibodies is a promising aspect.