

# Estado Actual de las Pruebas Inmunológicas en el Diagnóstico del Cáncer del Tracto Digestivo

Dr. Simón Beker G.\*

## INTRODUCCION

El concepto actual en el diagnóstico del cáncer digestivo ha ampliado su espectro. De la historia clínica y la radiología, procedimientos convencionales, se ha pasado a la endoscopia moderna, utilizando la biopsia y la citología dirigidas como auxiliares fundamentales. Numerosos investigadores han continuado estudiando los aspectos bioquímicos que reflejan las alteraciones metabólicas de las células tumorales para lograr en un futuro una prueba diagnóstica del cáncer. Con la aparición de la teoría inmunológica del cáncer (1) se ha abierto un nuevo horizonte en la investigación experimental y clínica del proceso tumoral, dando lugar a la aparición de métodos que se encuentran en período de efervescencia.

La presente comunicación tiene por objeto revisar los aportes más importantes que han promovido una nueva etapa en el diagnóstico inmunológico del cáncer digestivo. Teóricamente la reacción inmune contra un tumor es más o menos similar a la dirigida contra un trasplante de tejidos normales, que eventualmente resulta en la destrucción de las células reconocidas como antígenas. La efectividad de la respuesta inmune para "rechazar" el tumor, depende de las diferencias entre las estructuras antigénicas de la neoplasia y el huésped; mientras mayor sea la diferencia, más efectiva será la reacción de rechazo. En un sistema definido el antígeno tumoral específico, demostrado en la superficie de la membrana celular, es lo que distingue la célula tumoral de la célula normal; el origen de este antígeno todavía no se conoce. La demostración de la presencia de anticuerpos circulantes y neoplasia en el mismo paciente no es tarea fácil, sin embargo, ha sido reconocido en pacientes con sarcoma osteogénico, melanoma maligno, neuroblastoma, hepatoma y carcinoma de colon.

---

\* Profesor Titular de la Cátedra de Clínica Gastroenterológica, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas.

La inmunología tumoral ha planteado cuatro aspectos importantes que tendrán repercusiones en el futuro: 1. Inmunovigilancia; 2. Inmunodiagnóstico; 3. Inmunoterapia y 4. Inmunoprolifaxis. Los dos últimos no serán contemplados en esta exposición por la orientación del tema que nos ocupa. Se emplea el término de "inmunovigilancia" (2) para describir el mecanismo por el cual los animales vertebrados reconocen y contrarrestan células malignas recién formadas, contribuyendo por lo tanto a la homeostasis; la existencia de un sistema de inmunovigilancia débil puede ser una de las razones para la aparición de una neoplasia franca. Para reconocer y contrarrestar los tumores, el organismo reacciona con el sistema inmunitario mediante una respuesta humoral o celular.

## **PRUEBAS INMUNOLOGICAS PARA EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DIGESTIVO**

En la última década se han realizado aportes en la metodología para lograr identificar los antígenos tumorales, y es por ello que se han desarrollado una serie de reacciones inmunológicas para la detección ya sea del cáncer en general, o bien, específica, para un tipo particular de tumor maligno. Aunque los mecanismos de defensa contra los tumores son mediados fundamentalmente por la inmunidad celular, se conocen ahora mejor ciertas reacciones de tipo humoral. Como nuestro interés se circunscribe al tracto digestivo, nos limitaremos a revisar las pruebas que tienen potencialmente valor en el diagnóstico de los tumores digestivos, dando lugar a la posibilidad de que puedan ser en un futuro útiles en el diagnóstico precoz.

### **A. DETECCION DE ANTIGENOS TUMORALES**

#### **1. Sangre: a) Sin especificidad de localización (órgano o sistema)**

**Globulina T (3).** En la membrana de varios tipos de células tumorales existe un hapteno glicolípido (seramido-lactosido) o citolipina H, receptor específico de la globulina T, con el cual forma un complejo antigénico que solamente se ha demostrado en el suero de pacientes con cáncer y de mujeres embarazadas a término. Esta globulina T se determina por método inmunoelectroforético, usando suero antiglobulina T (no absorbido). Esta prueba fue practicada en 350 pacientes con diferentes tipos de cáncer, siendo positiva en todos los casos, llamando la atención el que doce de ellos, diagnosticados serológicamente (falsos positivos para ese entonces), se les confirmó el cáncer en el período de un año. Es necesario esperar una simplificación de la técnica y que dicha experiencia inicial sea reproducible para que se convierta en una prueba de importancia fundamental en el diagnóstico precoz del cáncer.

#### **b) Con especificidad de localización (órgano o sistema)**

**Alfa-etoglobulina (AFG).** Es una alfa-1-globulina con un peso molecular de 64.000, con un coeficiente de sedimentación de 4.5 S y su tenor de glúcidos de un 3%. La AFG aparece en el suero del embrión de dos meses y su nivel aumenta progresivamente hasta cuatro meses, período en que representa el 6% de las proteínas séricas. Posteriormente parece ser que la síntesis de esta proteína continúa aumentando y luego decrece cerca del parto. Esta globulina no atraviesa la barrera placentaria en condiciones normales. En el recién nacido se puede encontrar hasta las tres semanas. La persistencia o reaparición de la AFG des-

pués de un mes de nacido es un hecho patológico, observado sobre todo en carcinoma primario del hígado (4, 5). La comparación entre la AFG fetal y la de los sueros de hepatomas no muestran ninguna diferencia. Las reacciones inmunológicas demuestran por otra parte una identidad antigénica completa entre las AFG humanas de procedencia diferente. Por lo tanto, la determinación de la AFG es un procedimiento que ayuda al diagnóstico de un hepatoma. La AFG se puede determinar por inmunodifusión simple de Ouchterlony, inmunoelectroforesis, autorradiografía e inmunofluorescencia. Los más usados son los dos primeros.

Una revisión aparecida en 1970 sobre la aplicabilidad de la AFG (6) analiza los resultados de 5.301 pacientes examinados (correspondientes a diferentes series); de éstos, 380 tuvieron el diagnóstico de hepatoma, la mayoría confirmando anatomopatológicamente, y sólo 259 dieron una reacción positiva, representando un 68%; tres casos solamente fueron falsos positivos. Recientemente se compilaron los resultados comparativos de la positividad de la AFG sobre 1.914 casos de hepatomas de diferentes países (7), obteniéndose una variación entre 28 y 87%, con un promedio de 60%. Los teratocarcinomas y el carcinoma de células embrionales del testículo pueden dar también positividad (8). Se han descrito algunos casos con metástasis hepáticas con positividad de la alfa-fetoglobulina, lo que disminuye su especificidad en el diagnóstico del hepatoma. La presencia de falsos negativos no son infrecuentes y esto puede ser debido: a) Las técnicas de inmunodifusión utilizadas no son lo suficientemente sensibles; b) La existencia de hepatomas que no producen alfa-fetoglobulina (experimentalmente, en el hepatoma producido por alfaxina B<sub>1</sub>; los pacientes con hepatoma de origen caucásico tienen menor tendencia a producir alfa-fetoglobulina que los de origen no caucásico; asimismo los pacientes del sur y oeste de Africa tienen mayor positividad que los del este africano. Con respecto a la técnica se ha logrado mejorar la sensibilidad del método, utilizando la inmunoelectroforesis (9) obteniéndose un 20% de mayor positividad en relación a los grupos étnicos: Con inmunodifusión el 29,2% de 41 pacientes de origen caucásico en hepatoma de los E.U.A. fueron positivos, mientras que el 67,2% de 64 pacientes de origen no caucásico (E.U.A., Uganda y Taiwan) fueron positivos; en cambio, usando la inmunoelectroforesis, la frecuencia de AFG positiva aumentó a un 51,2% en los pacientes caucásicos y a un 84,3% en los pacientes no caucásicos.

En resumen, la detección de la alfa-fetoglobulina es de gran ayuda en el diagnóstico del hepatoma. La positividad dada por esta reacción inmunológica es comparable a la suministrada por la biopsia hepática. Se debe indicar esta prueba: 1. En toda tumoración de etiología no conocida, y 2. En toda cirrosis que sufre un cambio de evolución clínica.

#### **ANTIGENO CARCINOEMBRIONICO (ACE)**

Este término fue introducido en 1965 para designar al constituyente encontrado en todos los adenocarcinomas del tracto digestivo y que también se encuentra normalmente presente en los tejidos digestivos embrionarios y fetales en los dos primeros trimestres de gestación (10). La demostración inicial del antígeno carcinoembriónico fue el resultado de una serie de investigaciones sobre el adenocarcinoma de colon (11); todos los adenocarcinomas de colon contenían un antígeno idéntico y cualitativamente "tumor-específico" que no se encontró

en los tejidos colónicos normales. Este antígeno no sólo fue demostrado en el colon sino también en todos los adenocarcinomas que provenían del endodermo. El antígeno carcinoembrionario se caracteriza químicamente por ser una glicoproteína hidrosoluble localizada en la superficie de la célula tumoral, que se moviliza con la beta-globulina en inmunoelectroforesis usando agar gel. Se puede determinar por el método de inmunodifusión o radioinmunoensayo, siendo ésta la más sensible, permitiendo detectar niveles hasta de 2.5 ng/ml de suero. En el estudio inicial de los autores (12) sobre 36 carcinomas de colon y recto, 35 (97%) resultaron positivos ( $>2.5$  ng/ml); el caso negativo se trataba de un pólipo con un carcinoma muy localizado, en el transversal, con un proceso de invaginación y trastornos circulatorios locales; siete pacientes fueron examinados en el pre y postoperatorio; todos tenían el antígeno carcinoembrionario antes de la intervención; 48 horas después de la intervención, uno solo quedó positivo y se debía a metástasis. En otra serie de 26 casos con resección satisfactoria del tumor de colon, no se encontró el antígeno. En 32 pacientes con carcinoma del tracto digestivo diferentes del de colon y recto (ADC), de páncreas, estómago, ampolla de Vater, etc., sólo tres fueron positivos.

Varios centros han reportado sus experiencias de la positividad del antígeno carcinoembrionario, usando modalidades diferentes del mismo método por radioinmunoensayo. En este sentido, de un 97% de positividad inicialmente obtenido por Gold (12), se ha llegado a un 58% en un estudio reciente de Boston (13).

Estas diferencias de positividad en las series presentadas deben analizarse de acuerdo con la extensión del tumor y con la existencia o ausencia de metástasis. La serie de Boston (13) demuestra que el valor diagnóstico de la prueba aumenta con invasión pericólica o metástasis a distancia; de un 19% de positividad, cuando el tumor está circunscrito a la pared, se eleva a un 100% cuando hay metástasis a distancia, indicando las posibilidades pre y postoperatoria del paciente que presenta un carcinoma del colon.

Puede encontrarse positividad de ACE en otros cánceres gastrointestinales como del páncreas (14), siendo diagnóstica en 15 de 16 casos (83.8%), así como también en tumores del estómago, vesícula, apéndice y órganos con tejidos no endodérmicos (bronquios), lo cual ha permitido pensar en la heterogeneidad de la reacción antígeno-anticuerpo al usar diferentes métodos (15).

El anticuerpo carcinoembrionario se observa en el 70% de pacientes que no tienen metástasis, y no se encuentra cuando ya las presenta; en mujeres embarazadas en el segundo trimestre y en el postoperatorio también es positivo. Es posible que la absorción del anticuerpo por niveles altos de antígeno carcinoembrionario sea la explicación de la negatividad de los casos estudiados; no debe sorprender el hecho de que los anticuerpos carcinoembrionarios no protegen aparentemente contra el crecimiento tumoral, ya que existen evidencias sugestivas de que la inmunidad celular sea la encargada de la "inmunovigilancia".

La aplicación clínica de esta prueba es evidente por lo dicho anteriormente: a) Detección del cáncer del colon y recto; b) Detección de otros cánceres gastrointestinales, p. ej. páncreas, c) Para estudiar la evolución postoperatoria de una resección del tumor maligno del colon y recto.

La positividad de esta reacción sin comprobación radiológica debe interpretarse como una detección precoz, y en este caso deberá observarse de cerca el paciente y seguirse cuidadosamente para decidir su conducta. Un estudio prospectivo de esta positividad podría indicarnos si esta prueba puede tener valor en el diagnóstico precoz.

## **2. Jugo gástrico. Antígeno sulfoglicoproteína fetal**

Este antígeno ha sido demostrado por el método de la inmunodifusión doble en el jugo gástrico de 75 de los 78 pacientes (96%) examinados que tenían comprobación histológica de cáncer gástrico (16). Este antígeno fue encontrado también en 14 de los 148 casos que eran normales, o tenían patología gástrica no tumoral. El antígeno del cáncer gástrico ha sido identificado últimamente en un 90% de los jugos gástricos de enfermos con adenocarcinoma gástrico (17). Esta prueba se encuentra en fase experimental y no se ha aplicado todavía en clínica.

## **3. Tisular. Glicolípidos tumorales**

La citolipina G fue encontrada en los tejidos y tumores del tracto gastrointestinal (18); fue aislada de un depósito de lípidos extraídos de cánceres de estómago, colon y recto. Hasta el presente, las investigaciones con este antígeno han sido de tipo experimental y no se ha realizado todavía ningún estudio clínico.

Para finalizar, se debe hacer una distinción entre los "antígenos tumor-específicos"; Alfa-fetoglobulina y carcinoembrionario, y los "antígenos tumor-asociados": Sulfoglicoproteína fetal y glicolípidos tumorales. El hallazgo de estos antígenos sólo representa el comienzo de un nuevo camino para descubrir otros que podrían ayudar en el diagnóstico y pronóstico de esta terrible enfermedad.

## **B. ALTERACION DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA CELULAR**

### **Actividad de la adenosinatrifosfato linfocitario (19).**

La interacción entre linfocitos y las células tumorales es un componente esencial en la defensa contra el crecimiento de las células tumorales. La habilidad de los linfocitos para actuar contra las células tumorales forma parte de una inmunovigilancia adecuada. Este contacto linfocito-tumoral produjo un aumento de la actividad de la adenosinatrifosfato (ATP-asa) de la membrana linfocitaria en 12 de los 14 casos con carcinomas digestivos, comprobándose que tiene valor diagnóstico en este tipo de patología.

## **CANCER DEL COLON**

### **Hipersensibilidad retardada cutánea**

Reacciones cutáneas del tipo de hipersensibilidad retardada fue observada en 17 de los 19 pacientes con carcinoma de colon y recto cuando ellos fueron expuestos, intradérmicamente, con fracciones membranas-solubles obtenidos de células tumorales autólogas. Reacciones negativas se observaron cuando se usaron fracciones membrana-solubles de tejidos normales (20).

## IN VITRO

### Reacción citotóxica linfocitaria

Se ha demostrado que los linfocitos periféricos de pacientes con cáncer del colon poseen **propiedades citotóxicas** no sólo contra sus propias células tumorales sino también contra células tumorales colónicas de otros pacientes (21).

### Transformación linfocitaria

La incubación de linfocitos de sangre periférica de pacientes con cáncer digestivo en presencia del antígeno carcinoembrionario, no produce una transformación linfocitaria apreciable, como ha sido determinada por la incorporación de H<sup>3</sup>-timidina en DNA (21).

Lo anteriormente expuesto corresponde sólo a uno de los aspectos de aplicación clínica en este inmenso campo de la inmunología tumoral, en pleno apogeo investigativo, y no sólo de interés en el diagnóstico, sino también en la etiología, en la evolución, en la terapéutica y en la prevención de los tumores. El futuro es halagador, las posibilidades imprevisibles y la esperanza de lograr una perspectiva favorable será en beneficio de los enfermos que padecen de esta grave enfermedad.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.—Green H. N.: Brit. Med. J. 2: 1374, 1954.
- 2.—Keast D.: Lancet 11: 710, 1970.
- 3.—Tal Ch., Halperin M.: Israel J. Med. Sci. 6: 708, 1970.
- 4.—Tatarinov Y.: Vop. Med. Khim. 10: 90, 1964.
- 5.—Uriel J., de Nachaud B., Stanislawski-Birenewaj M.: CR. Acad. Sci. Paris 265: 75, 1967.
- 6.—Stillman A., Zamacheck N.: Am. J. Dig. Dis. 15: 1003, 1970.
- 7.—Sankale M.: Am. Gast. et d'Hepat 7: 551, 1971.
- 8.—Smith J. B. O'Neil, R. T.: Am. J. Med. 51: 767, 1971.
- 9.—Alpert E., Hershberg R., Schur R., Isselbacher K.: Gastroenterology 61: 137, 1971.
- 10.—Gold P., Freedman S.: J. Exp. Med. 122: 467, 1965.
- 11.—Gold P., Freedman S.: J. Exp. Med. 121: 439, 1965.
- 12.—Thomson D., Krupey J., Freedman S., Gold P.: Proc. Nat. Acad. Sci. 64: 161, 1969.
- 13.—Dhar P, Moore, T. L., Zamachek N.: Dig. Dis. Week, Dallas, A-26, 1972.
- 14.—Nugent F. W., Hansen E.: Dig. Dis. Week, Dallas, A-168, 1972.
- 15.—Reynoso G., Chu M. T., Holyoke D., Cohen E., Nemoto T., Wang J. J. Chuang J., Guinan P., Murphy G. P.: JAMA 220: 361, 1972.
- 16.—Hakkinen I., Viikari S.: Ann. Surg. 169 277. 1969.
- 17.—Deustch E., Apffel C. A., Mori H.: Dig. Dis. Week, Dallas, A-25, 1972.
- 18.—Graf., Rapport M., Brandt R.: Cancer Res. 21: 1532, 1961.
- 19.—Dimitrov N. V., Ellegaard J.: New Eng. J. Med. 286: 353, 1972.
- 20.—Hollinshead A., Glew D., Bunnag B., Gold P., Herberman R.: Lancet 1: 1191, 1970.
- 21.—Gold P.: Annual. Rev. Med. 22: 85, 1971.