

Asociación de los biomarcadores con el cáncer pulmonar en pacientes de un servicio de neumología

Association of biomarkers with lung cancer in patients of a pneumology service

Dra. Justa Carmen Columbié Regüeiferos, Dra. Yomaidis Araujo Durán, Dr. Ernesto Arias Beatón, Dra. Brenda Quintero León y Dra. Adriana Cabo García

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 199 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón, atendidos en el Servicio de Neumología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, de enero del 2014 a diciembre del 2017, con vistas a determinar la asociación de los marcadores tumorales con el proceso neoplásico. En la serie predominaron el sexo masculino y las edades de 50 a 69 años, así como los estadios IIIB y IV de la enfermedad. De igual modo resultó más frecuente la localización en el pulmón derecho y el tipo histológico cáncer de pulmón células no pequeñas, del cual fue más representativo el adenocarcinoma. Por su parte, el CYFRA 21.1 y el CA 72.4 fueron los dos marcadores asociados con los procesos tumorales pulmonares y fueron ratificados como tal.

Palabras clave: neoplasias pulmonares, biomarcadores de tumor, carcinoma pulmonar de células pequeñas, Servicio de Neumología.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study of 199 patients diagnosed with lung cancer, assisted in the Pneumology Service of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital was carried out in Santiago de Cuba, from January, 2014 to December, 2017, aimed at determining the association of tumoral markers with the neoplastic process. In the series there was a prevalence of the male sex and patients aged 50 to 69, as well as the IIIB and IV stages of the disease. In a same way it was more frequent the localization in the right lung and the histologic type non small cells lung cancer, from which adenocarcinoma was more representative. On the other hand, CYFRA 21.1 and CA 72.4 were the two markers associated with lung tumoral processes and were confirmed as such.

Key words: lung neoplasms, tumor biomarkers, small cells lung carcinoma, Pneumology Service.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la neoplasia que representa mayor mortalidad, con 1,18 millones de fallecidos anualmente. En Cuba es la segunda causa de muerte, con 120 decesos por

cada 100 000 habitantes, y en la provincia de Santiago de Cuba constituye la quinta parte de la mortalidad por cáncer, con 19,47 %. La incidencia bruta ajustada de cáncer pulmonar en el sexo masculino fue de 40,2 por 100 000 pobladores y en el femenino de 21,2 por 100 000.¹

Aproximadamente 85 % de los afectados con esta neoplasia maligna presentan el tipo histológico denominado carcinoma de pulmón de células no pequeñas, el que incluye los subtipos hísticos: adenocarcinoma, carcinomas escamosos y carcinomas de células grandes.²

Su prevalencia es de 1 040 000 nuevos casos diagnosticados cada año, para 12,8 % en todo el mundo, y se prevé que para el 2030 lo presentarán 17 millones de habitantes.³

En otro orden de ideas, los marcadores tumorales son sustancias biológicas o bioquímicas que aparecen como respuesta del organismo ante ciertos tipos de tumores, las que reflejan su crecimiento y actividad. Se detectan en el torrente sanguíneo y pueden ser proteínas específicas producidas por el tumor o sustancias relacionadas con las células malignas, también glicoproteínas, generalmente aumentadas en tumores, o proteínas expresadas en las propias células malignas.⁴

La medición de los marcadores únicamente no es suficiente para diagnosticar un cáncer. En la actualidad se usan principalmente para evaluar la reacción del cáncer al tratamiento y controlar la recaída; se estudia su función en la detección y el diagnóstico precoz del proceso maligno.⁵

De los marcadores tumorales, la cifra 21,1 constituye un fragmento de la citoqueratina-19 y, por tanto, un marcador tumoral en el cáncer de pulmón no microcítico, pues aproximadamente 80 % de los afectados con carcinomas pulmonares no microcíticos presentan niveles elevados, sobre todo si es el subtipo adenocarcinoma. Por su parte, el CA 72.4 es un antígeno asociado al adenocarcinoma, con una estructura similar a la mucina y un alto peso molecular, el cual es considerado un buen marcador en este tipo de tumor, especialmente para evaluar los efectos de la terapéutica y seguir la recurrencia; se ha demostrado que sus niveles séricos se correlacionan con la progresión y la regresión del carcinoma pulmonar.⁶

También es necesario resaltar que en este estudio se efectuó solo una determinación inicial, y quedó como motivación la realización de determinaciones posteriores, puesto que el verdadero valor de los marcadores tumorales radica en el seguimiento clínico del paciente y la detección de las recaídas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 199 pacientes, mayores de 40 años, con el diagnóstico de cáncer de pulmón, atendidos en la consulta de Sombras Pulmonares del Servicio de Neumología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, de enero del 2014 a diciembre del 2017, con vistas a determinar los marcadores tumorales asociados a esta neoplasia.

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes y a través del examen físico, fueron recogidos en una planilla elaborada a los efectos y procesados estadísticamente mediante el cálculo porcentual. Los valores de las variables

de los marcadores tumorales fueron estimados a partir de las determinaciones en el Laboratorio de Sistema Ultramicroanalítico (SUMA) de esta institución hospitalaria.

RESULTADOS

Del total de la serie, 123 eran del sexo masculino (61,8 %) y 76 del femenino (38,2 %). El grupo etario de 50-59 años fue el más representativo, con 63 pacientes, para 31,6 %, seguido del grupo de 60-69 años, con 59, para 29,6 % (tabla 1).

Tabla 1. Pacientes con cáncer de pulmón según grupo etario y sexo

Grupo etario (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
40-49	21	10,5	16	8,0	37	18,6
50-59	42	21,1	21	10,5	63	31,6
60-69	35	17,6	24	12,1	59	29,6
70-79	18	9,0	12	6,0	30	15,1
80 y más	7	3,5	3	1,5	10	5,0
Total	123	61,8	76	38,2	199	100,0

Fuente: historia clínica

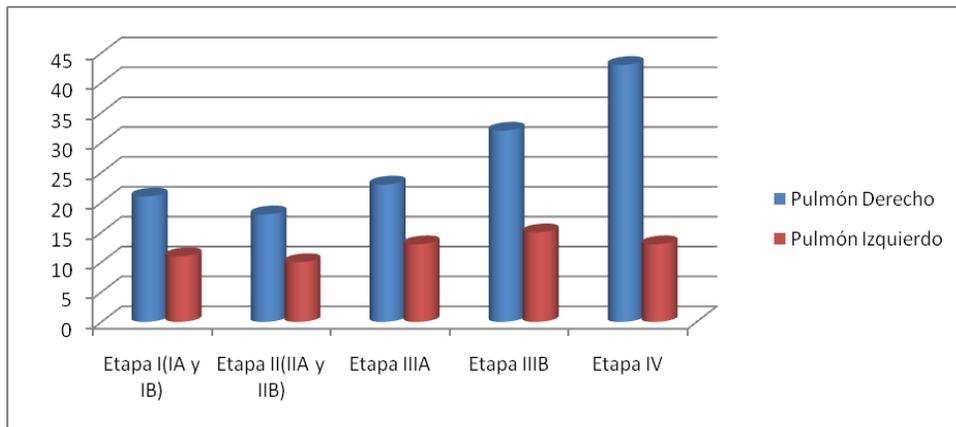
Se comprobó una mayor frecuencia de los estadios avanzados de la enfermedad en el momento del diagnóstico, lo cual representó una sobrevida menor; así, preponderaron las etapas IV y IIIB, con 73 y 39 pacientes, para 36,7 y 19,6 %, respectivamente (tabla 2).

Tabla 2. Pacientes con cáncer de pulmón según etapa clínica

Etapa clínica	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
I (IA y IB)	18	9,0	7	3,5	25	12,5
II (IIA y IIB)	17	8,5	9	4,5	26	13,1
IIIA	19	9,5	17	8,5	36	18,1
IIIB	21	10,5	18	9,0	39	19,6
IV	48	24,1	25	12,6	73	36,7
Total	123	61,8	76	38,2	199	100,0

Fuente: historia clínica

La localización del tumor en el pulmón derecho fue predominante, con 137 pacientes (68,8 %), como lo muestra la figura 1.

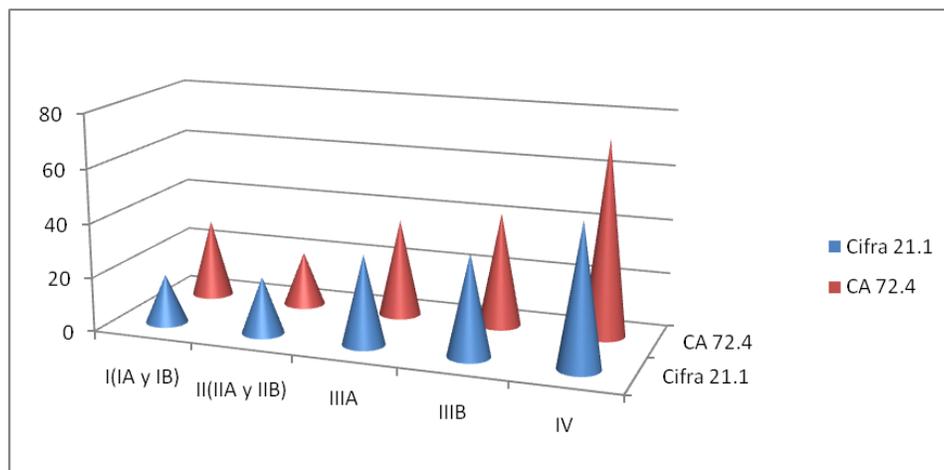


Fuente: historia clínica

Fig. 1. Pacientes según localización del cáncer de pulmón y estadio clínico

El tipo histológico se determinó principalmente a través de la broncoscopia como medio diagnóstico. Se observó una mayor frecuencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas, con 176 pacientes con carcinoma de células no pequeñas, de los cuales 98 pacientes presentaban adenocarcinoma y 68, carcinoma epidermoide; del resto de las variedades histológicas se halló el cáncer pulmonar de células pequeñas y el de células grandes, con 21 y 2 pacientes en cada caso.

En cuanto a los marcadores tumorales, solo se realizó una determinación inicial, pero fueron ratificados el CYFRA 21.1 y el CA 72.4 como los asociados al cáncer de pulmón (figura 2), puesto que se encontraban duplicando o triplicando su valor normal en los pacientes estudiados al momento del diagnóstico de la enfermedad.



Fuente: historia clínica y registros del Laboratorio SUMA

Fig. 2. Marcadores tumorales asociados al cáncer de pulmón según estadios clínicos

DISCUSIÓN

A escala mundial el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar en incidencia. En relación con la mortalidad, en el año 2012 resultó la primera causa de muerte en el mundo para el sexo masculino (tasas ajustadas de mortalidad: 30,0) y la segunda para el sexo

femenino (tasas ajustadas de mortalidad: 11,1). El número de fallecidos por esta causa para ambos sexos fue de 1 589 925 casos.⁷

En Cuba, de acuerdo al Anuario Estadístico de Salud del 2015, en el año 2012 se registraron 5 603 casos nuevos, de los cuales 63,5 % correspondió al sexo masculino, y se estima que para el 2030 se incremente esta cifra a 9 804. Constituye la primera causa de muerte, con una tasa superior para el sexo masculino de 62,7 por 100 000 habitantes, mientras que en el femenino resulta de 34,9. Se pronostica que para el año 2030 el número de fallecidos por esta causa aumentará a 9 295.⁸

Cabe destacar que en el país las tasas específicas de incidencia por grupo etario se incrementaron notablemente a partir de los 60 años, con tasas de incidencia más altas en las provincias occidentales, incluido el municipio especial de la Isla de La Juventud. De los pacientes notificados al Registro Nacional de Cáncer, 64 % tuvieron confirmación microscópica, con una mayor frecuencia de la variedad histológica carcinoma de células escamosas, y solo en 38 % se estableció el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, de los cuales 54 % correspondió a la etapa IV.⁹

Durante ese mismo año 2015 se produjeron más de 4 500 defunciones como consecuencia de neoplasias pulmonares en aproximadamente 85 % de los pacientes afectados por estas, sobre todo de la variedad carcinoma de pulmón de células no pequeñas, que incluían los subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes.¹⁰

La mayoría de los pacientes de esta serie presentaron el proceso tumoral en el pulmón derecho. El cáncer de pulmón es una enfermedad que se desarrolla predominantemente en el pulmón derecho (relación 6:4), en los lóbulos superiores, principalmente en el segmento anterior; en segundo lugar afecta a los lóbulos inferiores y en tercero al lóbulo medio y la lingula. El tumor de Pancoast aparece en el ápex pulmonar en 4 % de los casos.¹¹

De igual manera se ha documentado un mayor riesgo de presentar cáncer de pulmón en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis y neumoconiosis. Las cicatrices pulmonares figuran en un elevado número de casos (25 %), según lo registrado por diferentes autores.¹²

Respecto a lo anterior puede decirse que el factor de riesgo más importante para la aparición del cáncer de pulmón, es el hábito de fumar. Para los adictos al cigarro, ese riesgo resulta, como promedio, 10 veces más alto desde el punto de vista vitalicio que para los no fumadores (definidos como personas que fumaron menos de 100 cigarrillos en toda su vida).¹³

El riesgo aumenta con la cantidad de cigarrillos, la duración y la edad inicial del hábito; no obstante, el abandono de esa toxicomanía redundará en una disminución de las lesiones precancerosas y de la probabilidad de contraer cáncer de pulmón, aunque vale aclarar que los exfumadores siguen teniendo un riesgo elevado de padecerlo durante años después de haber dejado de fumar.¹⁴

Los cambios se muestran en las características bioquímicas del paciente, tanto por las células del tumor, que se propagan a través de diferentes fluidos corporales, como por las sustancias producidas por el propio tumor o por el propio paciente (tejidos), en respuesta al desarrollo del proceso morboso. Estas sustancias, que se denominan marcadores tumorales pueden aparecer en la sangre, en el líquido cefalorraquídeo, en la

orina y en otros fluidos. Durante más de tres décadas, el uso de estos marcadores ha constituido una potente herramienta en el diagnóstico y el establecimiento de pronósticos en personas con enfermedades neoplásicas. Son muy valiosos en el seguimiento clínico y su determinación posibilita conocer la evolución del paciente, la detección temprana de las recaídas y la respuesta a una nueva conducta terapéutica cuando ha fracasado la anterior.¹⁵

Se plantea que entre los marcadores tumorales más importantes relacionados con el pulmón se encuentra el CYFRA 21.1, que constituye un fragmento de la citoqueratina-19; por tanto, este es un marcador tumoral en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Aproximadamente 80 % de los carcinomas de pulmón no microcíticos presentan niveles elevados de este marcador. La combinación de CYFRA 21.1 y carcinoma embrionario (CEA) puede incrementar significativamente la sensibilidad para la detección del adenocarcinoma de pulmón. Sin embargo, el CA 72.4 es un antígeno asociado al adenocarcinoma humano con una estructura similar a la mucina y un alto peso molecular (> 106 kDa). Está considerado como el marcador más útil en la detección del carcinoma de células escamosas, especialmente para evaluar los efectos de la terapéutica y determinar si hay recurrencia. También se ha demostrado que sus niveles séricos se correlacionan con la progresión y la regresión del carcinoma epidermoide de pulmón.¹⁶

Por último, debe destacarse que existen otros marcadores tumorales asociados al pulmón, como la fosfohexosa isomerasa, que no es más que una enzima glucolítica que cataliza de forma reversible el paso de glucosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato; la elevación de esta enzima en el suero de pacientes con cáncer de pulmón ha sido demostrada principalmente en el carcinoma microcítico de pulmón y se sugiere que puede ser utilizada como marcador precoz. Se conoce también el SCC (*squamous cell carcinoma*), que es una fracción purificada del antígeno tumoral TA-4, útil en la determinación del carcinoma de células escamosas. Entre otros se encuentran el antígeno carbohidratado circulante CA 50, que se ha correlacionado con la supervivencia de estos pacientes.¹⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. 2015. La Habana: ONEI; 2016 [citado 10 Dic 2017]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
2. Benítez González Y, Díaz Cabrera JI. Radioterapia en las principales localizaciones del cáncer en ancianos. CCM. 2015 [citado 10 Dic 2017]; 19(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000100003
3. Amorín Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2013 [citado 10 Dic 2017]; 30(1): 85-92. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100017

4. Ocampo Molano LF, Ocampo Molano L, Martínez Oviedo A, García Dinbier A, Gallardo Ganuza MC. Marcadores Tumorales: Revisión de la situación actual. Boletín Oncológico. 2007 [citado 10 Dic 2017]; 24. Disponible en: <http://www.boloncol.com/boletin-24/marcadores-tumorales-revision-de-la-situacion-actual.html>
5. Vachani C. Guía del paciente a los marcadores tumorales. Oncolink. 2016 [citado 10 Dic 2017]. Disponible en: https://es.oncolink.org/print/pdf/2271?print_2271.pdf
6. Martínez E, Marcos M, Domínguez MA, Arias F, Villafranca E, Dueñas MT. Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico. ANALES Sis San Navarra. 2000 [citado 10 Dic 2017]; 24(Supl.1): 53-61. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/5835/4724>
7. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin M, et al. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. 3 ed. Washington, D.C.: OPS; 2003.
8. Cuba. Registro Nacional del Cáncer. Sección independiente para el control del cáncer (SICC). La Habana: RNC; 2015.
9. Manual de prácticas médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. 4 ed. T I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 1-20.
10. Lima Guerra A, Gassiot Nuño C, Ramos Quevedo A, Rodríguez Vázquez JC, Cabanes Varona L, Morales Sánchez L, et al. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. Rev Cubana Med. 2012 [citado 10 Dic 2017]; 51(1):15-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000100003
11. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2016. Madrid: SEOM; 2016 [citado 12 Oct 2017]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
12. Ribeiro Barbosa I, Bernal Pérez MM, Costa IC, Jerez-Roiga J, Souza DL de. Supervivencia del cáncer de pulmón en pacientes tratados en un hospital de referencia en Zaragoza (España). Semergen. 2016; 42(6):380-7.
13. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J, Moolgavkar S. Lung cancer in never smokers epidemiology and risk prediction models. Risk Anal. 2012; 32(Suppl 1): 69-84.
14. Del Barco E, Vidal R. Prevención del cáncer. Madrid: SEOM; 2017 [citado 12 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer?showall=1>
15. Páez Prats IA, Pino Alfonso PP, Rodríguez Vázquez JC, Gassiot Nuño. Derrame pleural: marcadores bioquímicos en el enfoque diagnóstico. Rev Cubana Méd. 1998 [citado 10 Dic 2017]; 37(2): 93-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231998000200006

16. López-Ríos F, de Castro J, Concha A, Garrido P, Gómez-Román J, Isla D, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev Esp Patol. 2015 [citado 10 Dic 2017]; 48(2). Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/118752/1/660521.pdf>
17. González Cámpora R. Consenso Nacional SEAP-SEOM sobre biomarcadores en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Rev Esp Patol. 2013; 45(1): 76-85.

Recibido: 27 de enero de 2018.

Aprobado: 8 de marzo de 2018.

Justa Carmen Columbié Regüíferos. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: jcarmen@infomed.sld.cu



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)