



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

NEUMOLOGÍA

**EXPRESIÓN DE SCD26, ACE Y EGF EN CÁNCER
PULMONAR**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. ENRIQUE LÓPEZ JIMÉNEZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE NEUMOLOGÍA

**DIRECTOR DE TESIS
DR. ALEJANDRO HERNÁNDEZ SOLÍS**
RESPONSABLE DEL ÁREA DE INVESTIGACIÓN DEL SERVICIO DE
NEUMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. CATALINA CASILLAS SUÁREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESPONSABILIDAD

Los conceptos vertidos en este trabajo
son de exclusiva responsabilidad del autor

Enrique López Jiménez

ÍNDICE GENERAL

1	Antecedentes.....	2
2	Planteamiento del problema.....	4
3	Justificación.....	5
4	Hipótesis.....	5
5	Objetivos.....	5
6	Metodología.....	5
7	Aspectos éticos y de bioseguridad.....	13
8	Relevancia y expectativas.....	13
9	Recursos disponibles.....	14
10	Recursos necesarios.....	14
11	Resultados.....	15
12	Discusión.....	18
13	Conclusiones.....	19
14	Referencias.....	20
15	Anexos.....	22

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo incondicional durante el largo camino que ha significado perseguir el sueño de la especialidad. El esfuerzo se ve el día de hoy recompensado.

EXPRESION DE SCD26, ACE Y EGF EN CANCER PULMONAR

**Tipo de investigación
Retrospectivo**

**Tipo de financiamiento
Recursos propios**

**Tipo de apoyo que se solicitará
Recursos existentes en el Hospital**

EXPRESION DE SCD26, ACE Y EGF EN CANCER PULMONAR.

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES: El cáncer de pulmón se refiere a tumores originados del parénquima pulmonar o dentro del bronquio. En la clasificación histológica se pueden identificar distintos tipos histológicos, sin embargo las lesiones cancerígenas dentro de las cuales el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma son los más comunes. Dentro de los marcadores proteicos que se han propuesto como marcadores diferenciales se encuentran SCD26 esta proteína funge como marcador en la activación celular, por otra parte, el factor de crecimiento epidérmico es una proteína liberada por la célula cancerígena y después reconocida por ella misma o por sus células vecinas estimulando su propio crecimiento así como su capacidad para dividirse. El antígeno carcinoembrionario es una proteína oncofetal que frecuentemente se encuentra elevada en diversas neoplasias malignas.

OBJETIVO: El objetivo del estudio es determinar la expresión de SCD26, EGF y ACE en tejido tumoral así como establecer diferencias de expresión con tejido pulmonar sano.

METODOLOGÍA: Es un estudio retrospectivo, en la que se realizará la revisión de expedientes clínicos de los pacientes a quienes se realizó diagnóstico de cáncer pulmonar en el servicio de neumología del Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga. Igualmente se revisarán bases de datos existentes de pacientes en quienes se realizaron búsqueda de SCD 26, ACE Y EGF. Las variables se reportarán como medias aritméticas, y desviaciones estándar con intervalos de confianza de 95%, se tomarán como valor de significancia estadística valores de error iguales o menores de 0.05.

Palabras clave:

Cancer, Pulmonar, sCD26.

EXPRESION DE SCD26, ACE Y EGF EN CANCER PULMONAR.

1. ANTECEDENTES

El cáncer pulmonar (CP) se refiere a tumores originados del parénquima pulmonar o dentro del bronquio. (1) En la clasificación histológica se pueden identificar: 1) lesiones pre invasivas indicativas de cáncer pulmonar como displasia escamosa/carcinoma in situ, hiperplasia adenomatosa atípica, así como hiperplasia idiopática de células neuroendocrinas pulmonares; 2) lesiones cancerígenas dentro de las cuales el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma son los tipos histológicos más comunes. Los carcinomas bronquio-alveolares incluyen exclusivamente tumores no invasivos mucinosos bien diferenciados como el carcinoide típico; con grado de diferenciación intermedia como el carcinoma atípico y con un grado pobre de diferenciación como el carcinoma neuroendócrino de células grandes y carcinoma de células pequeñas los cuales se caracterizan por ser muy agresivos.(2)

El CP es una de las principales causas de letalidad en todo el mundo, se estimó que hubo 1.8 millones de nuevos casos y 1.6 millones de muertes por esta neoplasia maligna, lo que representa casi una quinta parte del total de muertes por cáncer en el 2013; (3) de igual forma se ha estimado que el número de casos de cáncer de pulmón ha aumentado en un 51% desde 1985 con un aumento en el sexo masculino de 44% y del 76% en mujeres; (4) de acuerdo a lo publicado por Didkowska J y col, menciona que los países con mayor índice de mortandad son aquellos ubicados en la región del pacífico occidental seguidos por la región europea (5). En estados unidos se estima que cerca de 222, 500 casos fueron diagnosticados para el 2017 (6), en México no se cuentan con datos actualizados acerca de cuál es la incidencia o mortalidad del CP, sin embargo Mohar-Betancourt. A. y col reportaron el número absoluto de muertes entre el año 2000 y 2013 siendo el cáncer pulmonar el responsable de 6,678 defunciones en promedio por año, (7) por otra parte en el 2016 se analizó la incidencia y mortalidad del cáncer en México durante el periodo de tiempo 1990-2013 mencionando que el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar de mortandad en nuestro país. (8) En el Hospital General de México se llevó a cabo un estudio en el cual se determinó la frecuencia de pulmón en los años 1999 a

2009 reportando un total de 479 casos de los cuales el 45% se presentó en mujeres y el 65% en hombres. (9)

Aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan un cuadro clínico en el que se identifica tos, hemoptisis, disnea, dolor torácico y neumonía, ocasionalmente se presenta dolor óseo, así como signos neurológicos indicativos de metástasis. Menos del 10% son asintomáticos y el diagnóstico se limite a hallazgos accidentales. La radiografía de tórax es el primer estudio clínico que se realiza en casos de sospecha de patología pulmonar y aunque este estudio es de gran utilidad para proveer datos preliminares carece de especificidad (10) y así lo demostró Toyada Y y col al reportar una sensibilidad del 78.3%. Por otra parte, la tomografía computarizada (CT) ha demostrado tener mayor sensibilidad y especificidad con un 88.9 y 92.6% respectivamente (11). Si bien estas son las principales herramientas con las que se cuenta en centros hospitalarios, ambas carecen de suficiente especificidad como para discernir entre neoplasias benignas y malignas.

Dentro de los múltiples marcadores proteicos que se han propuesto como marcadores diferenciales en el cáncer de pulmón se encuentran SCD26 que es una glucoproteína ligada a la membrana y funge como marcador en la activación celular, esta proteína tiene una función importante pero compleja en el comportamiento tumoral, siendo que su función depende tanto del tipo de tumor como del microambiente (12), por otra parte el factor de crecimiento epidérmico (EGF) forma parte de un complejo de factores y receptores que intervienen en la modulación del crecimiento celular, esta proteína es liberada por la célula y después reconocida por ella misma o por sus células vecinas estimulando su propio crecimiento así como su capacidad para dividirse (13). El antígeno carcinoembrionario (ACE) es una proteína oncofetal que se expresa normalmente en las células de la mucosa y frecuentemente su expresión se encuentra elevada en diversas neoplasias malignas (14). Blanco-Prieto y col en 2015 llevaron a cabo un estudio en el cual propusieron una serie de marcadores proteicos en pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón a partir de muestras de suero de 76 casos y 56 controles concluyendo que el EGF y el sCD26 mostraron una alta capacidad discriminatoria entre ambos grupos con una sensibilidad y especificidad de 83% y 87%

respectivamente (15). De la misma forma esta misma autora en conjunto con sus colaboradores en el 2017 ratificaron dichos resultados en una población más grande (N=140) en donde estos mismo marcadores mostraron una sensibilidad del 94.7% para el estadio I de carcinoma de células no pequeñas y del 100% para el carcinoma de células pequeñas (16). Por otra parte, Chen y col analizaron la expresión del ACE en muestras de suero de 236 pacientes con cáncer de pulmón y 44 pacientes con enfermedades benignas pulmonares reportando una sensibilidad de 22% y una especificidad del 90% (17).

En población mexicana son limitados los estudios que analicen los marcadores proteicos como diferenciadores de procesos neoplásicos pulmonares por lo que nos planteamos el siguiente proyecto de investigación.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer pulmonar es una patología cuya incidencia ha ido en aumento en los últimos años, siendo nuestra población de trabajo cada vez más joven; en la actualidad hay un claro diagnóstico tardío de dicha entidad, así como la ausencia de elementos moleculares consensuados que sirvan como auxiliares diagnósticos con los métodos imagenológicos actuales, a lo anterior se añade que la toma de biopsia en casos avanzados de la enfermedad se torna en un procedimiento complejo debido a las propias complicaciones del procedimiento por la que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Las proteínas sCD26, antígeno carcinoembrionario así como el factor de crecimiento endotelial de forma individual o conjunta podrán presentar una expresión diferencial significativa en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón??

3. JUSTIFICACIÓN

El llegar a identificar la expresión diferencial de proteínas antes propuestas permitirá corroborar el diagnóstico del cáncer pulmonar en nuestra población de estudio.

4. HIPÓTESIS

Habrá expresión positiva de sCD26, EGF, y ACE en tejido de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar en comparación con tejido de pacientes sin la enfermedad.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Determinar la expresión de SCD26, EGF y ACE en pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar.

5.2. Objetivos específicos

1.- Identificar diferencias en la expresión de SCD26, EGF y ACE de forma individual y conjunta.

2.- Identificar diferencias de expresión de SCD26, EGF y ACE entre tejido tumoral y tejido pulmonar sano

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio

Descriptivo, retrospectivo

6.2. Población

Tamaño de la muestra no probabilístico por conveniencia

Se utilizaran expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar del Hospital General de México comprendido entre los años 2017 a 2018 quienes hayan requerido toma de biopsia pulmonar y en los que se hayan realizado determinaciones SCD26, EGF y ACE durante su protocolo de estudio.

6.3. Tamaño de la muestra

Se utilizó el Software G*Power (v. 3.1.9.2, Universität Kiel, Germany) para estimar el tamaño de muestra con una prueba estadística basada en la bondad de ajuste (pruebas de contingencia) con un análisis de poder estadístico a priori. Para un tamaño del efecto $\eta^2 = 0.5$, con un error alfa permitido de 0.05 y un poder estadístico de 0.80, para 6 grados de libertad, el tamaño de la muestra requerida es de 32, por lo que se realiza un muestreo no probabilístico de 32 expedientes con el diagnóstico de cáncer pulmonar.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

1.-Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma pulmonar o carcinoma epidermoide, determinación de SCD 26, ACE, Y EGF.

Exclusión:

2.-Expedientes que no cuenten con información clínica completa, resultados de estudios histopatológico y determinación de SCD 26, ACE Y EGF.

3.-Eliminación.

No aplica.

6.5. Definición de las variables

Variables independientes: edad, sexo, tipo histológico de cáncer, comorbilidades, tabaquismo, biomasa, estado nutricional, estado nutricional, estado nutricional.

Variables dependientes: Expresión de SCD26 en tejido pulmonar, Expresión de antígeno carcinoembrionario en tejido pulmonar, Expresión de factor de crecimiento epidérmico en tejido pulmonar.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Discreta Cuantitativa	Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento hasta la actualidad	Número de años vividos	Números enteros
Sexo	Nominal Cualitativa	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Características fisiológicas del individuo que sean indicativos de masculino o femenino	Masculino Femenino
Tipo histológico de cáncer	Nominal Cualitativa	Crecimiento anormal de las células con capacidad de invasión y características propias de un tejido determinado	Características celulares propias de cada subtipo tumoral	Carcinoma epidermoide. Adenocarcinoma
Estadio clínico	Ordinal Cualitativa	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo	Clasificación dentro del TMN que	IA IB IIA IIB



			presente el paciente	IIIA IIIB IV
Presencia de metástasis	Nominal cualitativa	Presencia de células tumorales en tejidos diferentes al sitio primario	Diseminación del cáncer de un aparte del cuerpo en donde se originó a otra parte del cuerpo	Si No Sitio anatómico de la metástasis.
Cuadro clínico	Nominal Cualitativo	Presencia de signos y síntomas propios de la enfermedad actual	Presencia de signos y síntoma al momento del diagnóstico	Tos Hemoptisis Disnea Astenia Adinamia Dolor torácico
Tabaquismo	Nominal Cualitativo	Exposición intencional a los químicos generados por el consumo del tabaco	Antecedentes positivos del consumo de tabaco	Si No
Biomasa	Nominal Cualitativo	Exposición a los químicos generados por la	Antecedentes de exposición a biomasa	Si No



		combustión de madera		
Comorbilidades	Nominal Cualitativo	Presencia de uno o mas trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario	Presencia de enfermedades sistémicas o crónico degenerativas al momento del diagnóstico.	Tipo de enfermedad sistémica o crónico degenerativa que haya presentado al momento del diagnóstico.
Ocupación	Nominal Cualitativa	Actividad habitual de una persona, generalmente para lo que se ha preparado.	Trabajo que desempeñó el individuo de forma rutinaria	Tipo de trabajo que desempeñó.
Expresión de sCD26 en tejido pulmonar.	Nominal Cualitativa	Positividad de sCD26 en estudio tisular	Determinación positiva o negativa de SCD26	Si No
Expresión de antígeno carcinoembrionario en tejido pulmonar.	Nominal Cualitativa	Positividad de antígeno carcinoembrionario en estudio tisular.	Determinación positiva o negativa de ACE	Si No
Expresión de factor de	Nominal Cualitativa	Positividad factor de crecimiento	Determinación positiva o	Si No

crecimiento epidérmico en tejido pulmonar.		epidérmico en estudio tisular	negativa de factor de crecimiento epidérmico.	
--	--	-------------------------------	---	--

6.6. Procedimiento

Se revisará la base de datos de servicio de patología del Hospital General de México para la identificación de posibles casos y controles que puedan entrar en la investigación, una vez identificados se procederá a la identificación de los bloques de parafina.

Se realizarán cortes histológicos de 4 µm para llevar a cabo la tinción con HE para la corroboración diagnóstica por dos patólogos previamente estandarizados.

Obtención de cortes histológicos a partir de bloques de parafina:

Se realizarán 10 cortes de 10µm de grosor con micrótomo (equipo) los cuales serán depositados en tubos de eppenderfor de 2 ml.

Procesamiento de muestras:

Precipitación de proteínas: 1) Los cortes histológicos serán desparafinados con xilol con un periodo de incubación de 10 minutos, posteriormente se realizará un proceso de centrifugado a 12,000x por 3 minutos, este proceso se repetirá en tres ocasiones. Una vez desparafinado el tejido, este será rehidratado con etanol en concentraciones ascendentes 70 % y 96%. Posteriormente será agregado un buffer de extracción (20% w/v radio en 20 mM Tris HCL, Ph 8.8, 2% SDS, 200 mM DTT) se colocará a 100 °C por 20 minutos y posteriormente a 80 °C por 2 horas en agitación. Los extractos serán clarificados a 12,000x g a 4 °C.

Se utilizarán kits Invitrogen™ Human EGF, sCD26 y ACE ELISA para lo cual se seguirá el protocolo descrito por el proveedor. Se realizarán los estándares indicados por el fabricante y se procederá a colocar 100µl de muestras todas a una misma concentración de proteínas en los pozos correspondientes en la placa de 96 pozos y se dejaran incubar por dos horas a temperatura ambiente, posteriormente se retirará la muestra y se realizaran 4 lavados con buffer de lavado. Finalmente se añadirá a cada pozo 100µl de la solución estreptavidina-HRP y se dejara incubar 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se llevaran a cabo 4 lavados. Se colocarán 100µl de cromógeno estabilizado incubando la placa 30 minutos sin presencia de luz y se agregarán 100µl de la solución STOP para proceder a la lectura de la placa a una longitud de absorbanza de 450 nm.

Se revisará la base de datos y expedientes de servicio de Neumología del Hospital General de México para la identificación de posibles casos que puedan entrar en la investigación. Se llenará una hoja de recolección de datos con la información presente en el expediente del individuo donde se recabará información como edad, sexo, antecedentes personales patológicos, estadio del cáncer, presencia de comorbilidades, así como signos y síntomas relacionados con el proceso neoplásico maligno pulmonar.

Los datos obtenidos serán incluidos en una base datos para su posterior análisis.



6.7. Análisis estadístico

Para determinar los niveles de proteínas con mayor significancia estas serán analizadas de forma cualitativa y cuantitativa en las que se determinarán la expresión positiva o negativa de SCD26, ACE y Factor de crecimiento epidérmico y se determinará su relación con el subtipo histológico.

Con fines descriptivos, las variables se reportarán como medias aritméticas, y desviaciones estándar con intervalos de confianza de 95%, se tomaran como valor de significancia estadística valores de error iguales o menores de 0.05.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	febrero 2019	marzo 2019	abril. 2019	mayo 2019	Junio 2019	julio 2019	agosto. 2019	Septiembre e 2019	octubre 2019	noviembre e 2019	diciembre 2019
Elaboración del protocolo											
Presentación y aprobación por el comité											
Análisis de los resultados											
Redacción de manuscrito											
Envío a revisión para publicación											

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se da testimonio que la información consignada dentro de los expedientes clínicos sometidos a revisión será manejada cumpliendo con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad además la información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio se realizarán publicaciones de dichos resultados en revistas científicas, presentación del proyecto en congresos

nacionales e internacionales, realización de trabajo de tesis a nivel especialidad y maestría, así como el desarrollo de nuevos proyectos de investigación.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

El servicio de Neumología cuenta con los recursos materiales necesarios para llevar a cabo este trabajo de investigación.

Recursos humanos: investigadores principales (recolección de datos, creación de base de datos, análisis de datos, redacción del trabajo de investigación, publicación de resultados)

Dr. Alejandro Hernández Solís.

Responsable del proyecto

Actividades: Participará en la elaboración de artículos de divulgación científica así como en la identificación de variables de interés para el cáncer pulmonar dando una aportación clínica a la investigación.

Dr. Enrique López Jiménez

Investigador Principal

Actividades: Participará en la elaboración de artículos de divulgación científica así como en la identificación de variables de interés para el cáncer pulmonar dando una aportación clínica a la investigación.

Recursos materiales: expedientes clínicos y bases de datos del servicio de Neumología del Hospital General de México.

Recursos financieros: Autofinanciado

11. RECURSOS NECESARIOS

Hojas de recolección, programa Excel, Base de datos SPSS, lápiz, borrador, calculadora.

12. RESULTADOS

La medida de la concentración de los biomarcadores se hizo por medio de un ensayo de ELISA comercialmente disponible, de acuerdo a las sugerencias del fabricante, con respecto a la detección de proteínas en suero, y se modificó para poder ser utilizado en muestras embebidas en parafina. Tanto las muestras, y los estándares del kit se sometieron al ensayo por duplicado. Las lecturas de las absorbancias se recolectaron con un lector de placas.

Tabla1: Expresión general de marcadores en tejido tumoral

Marcador	Determinación	Media	Rango
EGF	Positiva	0.1822	0.141-0.227
CEA	Positiva	0.1323	0.048-0.647
sCD26	Positiva	0.0993	0.0745-0.1235

Fuente: base de datos
Elaborado por: López E.

Preliminarmente, se detectaron concentraciones de los tres marcadores con los tejidos examinados. En general, el marcador EGF fue el que mejor se pudo detectar en tejidos embebidos en cera, comparado con el marcador CEA, y el sCD26.

Expresión de Biomarcadores en cáncer broncogénico

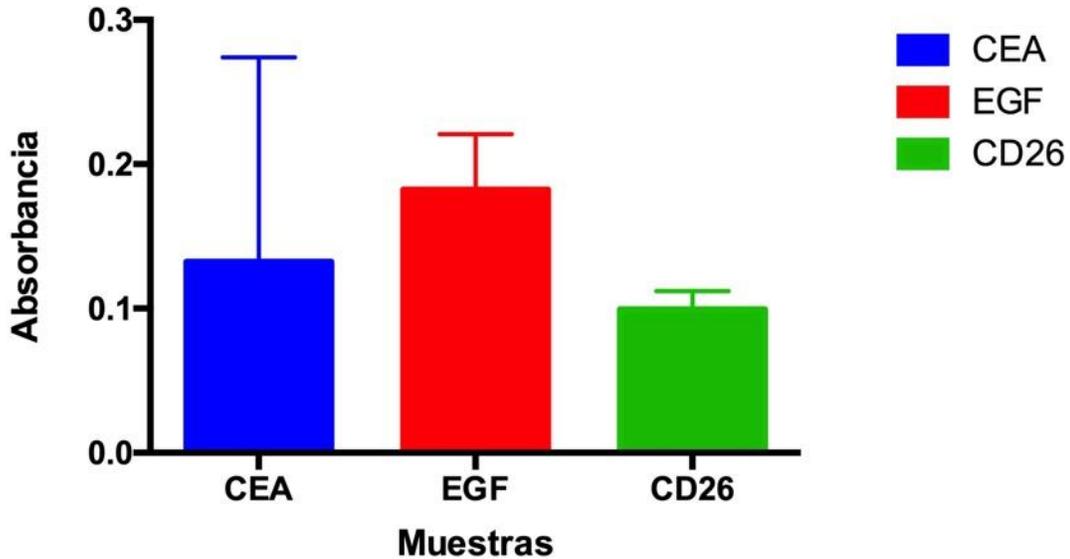


Gráfico 1.

Fuente: base de datos

Elaborado por: López E.

Las concentraciones de los marcadores, en conjunto con el análisis estadístico para comparar el tejido normal contra el tejido tumoral de pacientes con cáncer de pulmón mostraron un aumento del CEA tanto en tejido normal, como en el tumoral, comparado el control, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Probablemente por el tamaño de la muestra.

Por otro lado, la expresión del marcador sCD26, disminuyó comparado con el control; en ambos tejidos. Sin diferencias estadísticamente significativas, entre grupos.

En el caso de la expresión del marcador EGF, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, también presentó una disminución en su expresión, siendo mayor su disminución en tejido sano, que en el tumoral.

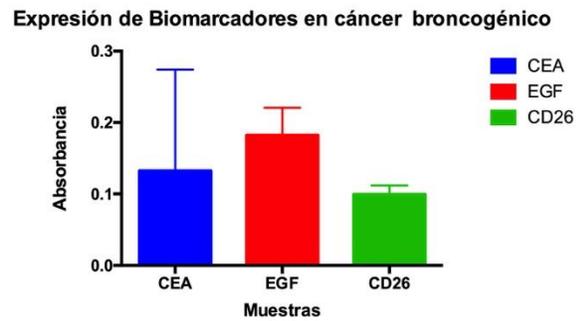
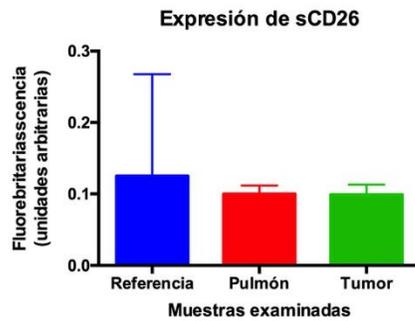
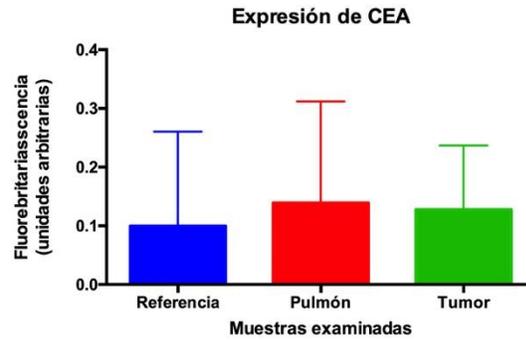
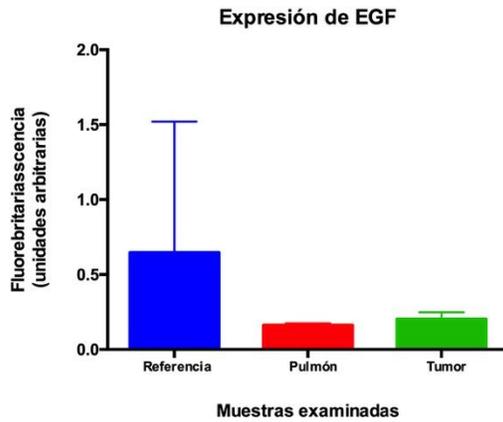


Gráfico: 2. Esquina superior izquierda

Gráfico 3. Esquina superior derecha

Gráfico 4. Esquina inferior izquierda

Nota. Se incluye grafico 1 para realizar la comparación general e individual.

Fuente: base de datos

Elaborado por: López E.

Se pudo observar, que casos donde disminuía significativamente la expresión de CEA, incrementaba la expresión de EGF. Mientras que una baja expresión de sCD26 correlacionaba con una baja expresión de CEA.

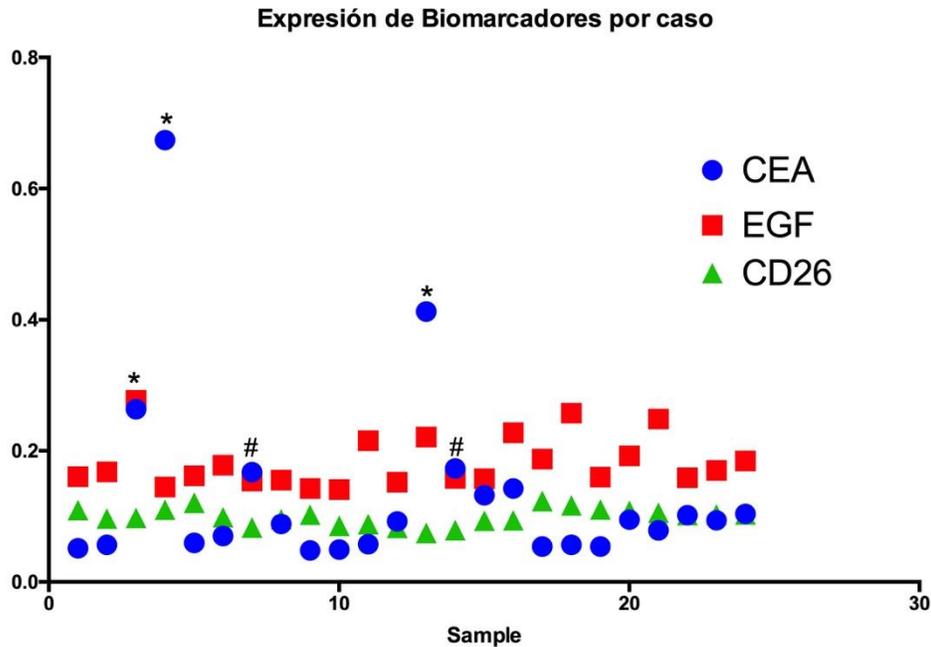


Gráfico 5.

Fuente: base de datos

Elaborado por: López E.

13. DISCUSIÓN

De manera general se observó en primera instancia una expresión positiva de los biomarcadores en tejido tumoral, misma que resulto mayormente positiva en determinación de EGF, posteriormente CEA y en menor medida CD26 como se muestra en la tabla 1, sin embargo al realizar la comparativa individual contra la referencia marcada en los kits utilizados y así como la expresión de biomarcadores en muestras de tejido pulmonar sano se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la expresión entre

tejido sano y tejido tumoral, incluso, como se muestra en el gráfico 3 para determinación específica de CEA, existe una mayor expresión del biomarcador en tejido pulmonar sano en comparación con tejido tumoral, sin embargo se deberá recordar que los estudios previamente realizados por Blanco-Prieto y col en su último estudio del 2017 (15) donde se alcanzó una sensibilidad de hasta 94.7% para SCD26 y EGF para cáncer pulmonar de células no pequeñas fueron analizadas muestras sanguíneas en comparativa con nuestro estudio en el que se estudiaron muestras de tejido incluidas en parafina, por lo que consideramos necesaria una nueva realización de mediciones en suero así como muestras de biopsias en fresco que podrían mostrar resultados comparables con las investigaciones realizadas por otros autores.

14. CONCLUSIONES

Se demostró que en muestras de tejido tumoral existe una expresión positiva para los biomarcadores estudiados, sin embargo, en el análisis comparativo versus tejido sano no existen diferencias significativas para considerar la realización de estas pruebas dentro de la rutina. Como se comentó anteriormente se considera realizar esta medición posteriormente en tejido de biopsias en fresco así como muestras séricas para establecer una comparativa y determinar el tipo de tejido que presente mediciones estadísticamente significativas y realizar una correlación de acuerdo a estadio clínico, tipo histológico e inclusive supervivencia.

15. REFERENCIAS

1. Sidiqqi F, Sidiqqi AH. Cancer lung. StatPearls. 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmed/29493979>.
2. Maggiore C, Mulé A, Fadda G, Rossi ED, Lauriola L, Vecchio FM, et al. Histological classification of lung cancer. Rays 2004 ;29(4):353-5
3. Wang L, Huang M, Ding H, Jin G, Chen L, Chen F, et al. Genetically determined height was associated with lung cancer risk in East Asian population. Cancer Med 2018; 7(7): 3443-3452
4. De la Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer; epidemiology, etiology and prevention. Clinic Chest Med. 2011;32 (4):605-44.
5. Didkowska J, Wojciechowska U, Mancsuk M, Lobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. Ann Transl Med. 2016; 4(8):150.
6. DeRouen MC, Hu L, McKinley M, Gali K, Patel M, Clarke C, et al. Incidence of lung cancer histologic cell types according to neighborhood factors: A population based study in California. Zeeb H, editor. PLoS One. 2018; 13 (5) e0197146.
7. Mohar-Betancourt A, Reynoso-Noveron N, Armas-Texta D, Gutiérrez-Delgado C, Torres-Dominguez JA. Cancer Trends in Mexico: Essential data for the creation and follow-up of public policies: J Glob Oncol . 2017;3(6):740-8.
8. Gomes Dantés H, Lamadrid Figueroa H, Cahuana Hurtado L, Silverman Retana O, Montero P, Gonzalez Robledo MC, et al. The burden of cancer in Mexico. 1990-2013. Salud Publica Mex. 2016;58(2):118-31.
9. Hernández Solís A, Onofre Borja M, Reding Bernal A, García Hernández C, Cruz Ortiz H, Cisero Sabido R. Cancer pulmonar en mujeres mexicanas. Rev Med Hosp Gen Mex. 2013;76:118-24.
10. Purandare NC, Randarajan V. Imaging of lung cancer: Implications on staging and management. Indian J radiol Imaging. 2025,25(2):109-20.

11. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cáncer screening using chest low dose computed tomography. Br J Cancer. 2008;98(10):1602-7.
12. Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Honoso O, Yamada T, Kishimoto T, et al. Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesotelioma. PLoS One.2014;9(12):e115647.
13. Goodsell DS. The molecular perspective: epidermal growth factor. Oncologist. 2003;8(5):496-7.
14. Asad Ur Ranhman F, Saif MW. Elevated level of serun carcinoembryonic antigen (CEA) and search for a malignancy: A case report. Cureus. 2016;8(6):e648.
15. Blanco Prieto S, Vázquez Iglesias L, Rodriguez Gironde M, Barcia Castro L, Fernandez Villar A, Botana Rial MI, et al. Serum cal protectin, CD 26 and EGF to establish a panel for the diagnosis of lung cáncer. Rota R, editor. PLoS One. 2015;10(5):e0127318.
16. Blanco Prieto S, De Chiara L, Rodríguez Gironde M, Vázquez Iglesias L, Rodriguez Berrocal FJ, Fernandez Villar A, et al. Highly sensitive marker panel for guidance in lung cáncer rapid diagnostic units. Sci Rep. 2017;7(1):41151.
17. Chen F, Li J, Qi X, Qi J. Diagnostic Value of CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cáncer from bening lung disease. J Cancer Res Ther. 2018;14(9):400.
18. Lee CH, Ko YC, Goggins W, Huang JJ, Huang MS, Kao EL & Wang HZ. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non smoking Taiwanese women. Int J Epidemiol 2000; 29: 224-31.
19. Abdullah AS, Husten CG. Promotion of smoking cessation in developing countries: a framework for urgent public health interventions. Thorax. 2004; 59: 623-30.
20. <http://www.radiologyassistant.nl/en/p58ef5eeb172c8/lung-cancer-tnm-8th-edition.html>

16.ANEXOS

HOJA DE VARIABLES CLÍNICAS

Escala TNM 8 Clasificación para Ca de
pulmón –HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS									
Nombre:							ECU:		
Edad:	Sexo:			Ocupación:					
Comorbilidades							Tipo histológico:		
Biomasa:	Si		No		Índice horas/año:				
Antecedente familiar de CA pulmonar	Si			No			Valor:		
ACE positivo	Si	No	Valor:	SCD26 Positivo			Si	No	Valor:
Factor de crecimiento epidérmico positivo:									
IMC:				Estado nutricional:					
Cuadro Clínico:	Tos		Disnea		Hemoptisis		Dolor torácico		Pérdida de peso
Metástasis:	Si		No		Sitio:				
Estadificación TNM 8:									

TNM 8th - Primary tumor characteristics

T_x	Tumor in sputum/bronchial washings but not be assessed in imaging or bronchoscopy
T₀	No evidence of tumor
T_{is}	Carcinoma in situ

T₁ ≤ 3 cm surrounded by lung/visceral pleura, not involving main bronchus

T_{1a(mi)} **Minimally invasive carcinoma**

T_{1a} ≤ 1 cm

T_{1b} > 1 to ≤ 2 cm

T_{1c} > 2 to ≤ 3 cm

T₂ > 3 to ≤ 5 cm *or* involvement of main bronchus without carina, regardless of distance from carina *or* invasion visceral pleural *or* atelectasis *or* post obstructive pneumonitis extending to hilum

T_{2a} >3 to ≤4cm

T_{2b} >4 to ≤5cm

T₃ >5 to ≤7cm in greatest dimension *or* tumor of any size that involves chest wall, pericardium, phrenic nerve *or* satellite nodules in the same lobe

T₄ > 7cm in greatest dimension *or* any tumor with invasion of mediastinum, **diaphragm**, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, oesophagus, spine *or* separate tumor in different lobe of ipsilateral lung

N₁ Ipsilateral peribronchial and/or hilar nodes and intrapulmonary nodes

2 Ipsilateral mediastinal and/or subcarinal nodes

3 Contralateral mediastinal or hilar; ipsilateral/contralateral scalene/supraclavicular

M₁ Distant metastasis

M_{1a} Tumor in contralateral lung or pleural/pericardial nodule/malignant effusion

M_{1b} **Single extrathoracic metastasis, including single non-regional lymphnode**

M_{1c} **Multiple extrathoracic metastases in one or more organs**

Tomado de: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p58ef5eeb172c8/lung-cancer-tnm-8th-edition.html>

	No	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Tomado de: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p58ef5eeb172c8/lung-cancer-tnm-8th-edition.html>