



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO**

Caracterización clínica y marcadores tumorales para el diagnóstico de
cáncer de pulmón

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico**

Autor:

Tovar Calderón Karla Gabriela

Tutor:

PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, Karla Gabriela Tovar Calderón, con cédula de ciudadanía 0604382457, autora del trabajo de investigación titulado: "Caracterización clínica y marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de pulmón", certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 19 de enero de 2024.



Karla Gabriela Tovar Calderón

C.I: 060438245-7

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro, catedrático adscrito a la **Facultad de Ciencias de la Salud**, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **Caracterización clínica y marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de pulmón**, bajo la autoría de **Karla Gabriela Tovar Calderón**; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 12 días del mes de Diciembre de 2023



PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro
C.I: 175687759-1

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación "Caracterización clínica y marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de pulmón, presentado por Karla Gabriela Tovar Calderón, con cédula de identidad número 060438245-7, bajo la tutoría de PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 19 de enero de 2024.

Mgs. Mercedes Balladares Saltos
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Yisela Ramos Campi
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Félix Falconí Ontaneda
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADEMICO



UNACH-RGF-01-04-08.17
VERSIÓN 01: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, **TOVAR CALDERÓN KARLA GABRIELA** con CC: **0604382457**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MARCADORES TUMORALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN**", cumple con el **3%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 12 de diciembre de 2023

Ph.D. Morella Guillén
TUTORA

DEDICATORIA

A Dios por concederme la vida para culminar con éxito mis estudios, por darme la fortaleza necesaria para superar cualquier dificultad presentada a lo largo de mi vida.

A mis amados padres Soraida y Carlos, quienes son las personas más importantes en mi vida, que durante estos años de formación académica me han brindado su amor, apoyo y paciencia para lograr culminar esta meta tan anhelada.

A mi hermano Carlos que siempre ha confiado en mí y en mis aptitudes.

A mi abuelito Marco en el cielo, que ha sido mi fuente de inspiración para culminar esta etapa, que, aunque no pueda ver este logro sé que estará muy orgulloso de mi.

Con amor y gratitud.

Karla Gabriela Tovar Calderón

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a Dios por la salud y la vida que me ha dado durante esta etapa universitaria.

A la Universidad Nacional de Chimborazo y a la carrera de Laboratorio Clínico por abrirme sus puertas del saber llenándome de conocimiento durante mi formación académica, a mis docentes por su entrega y dedicación al brindarme conocimientos científicos actuales y valiosos, los cuales han sido un pilar fundamental para el alcance de mi anhelado objetivo.

Especialmente a mi tutora PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro, quien fue mi guía y mi apoyo para el desarrollo de la presente investigación, aportando sus conocimientos y tiempo para la elaboración y culminación de este proyecto de investigación.

Con gratitud.

Karla Gabriela Tovar Calderón

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
Definición de cáncer de pulmón.....	17
Factores de riesgo.....	18
Epidemiología del cáncer de pulmón.....	19
Características clínicas (Signos y síntomas).....	21
Clasificación histológica del cáncer de pulmón y estadios.....	23
Marcadores tumorales.....	27
Historia de los marcadores tumorales.....	28
Clasificación de los marcadores tumorales.....	29
Marcadores tumorales y biológicos del cáncer de pulmón.....	33
Utilidad de los marcadores tumorales en el cáncer de pulmón.....	38
Métodos para dosificar marcadores tumorales.....	39
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	45
Tipo de investigación.....	45
Población:.....	46
Muestra:.....	46
Criterios de inclusión:.....	47
Criterios de exclusión:.....	47
Método de estudio.....	47
Variables de estudio.....	47
Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	47
Proceso de recolección de información:.....	48
Proceso de registro.....	49
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	51
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	75
BIBLIOGRAFÍA.....	77
ANEXOS.....	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo del cáncer pulmonar .	18
Tabla 2. Clasificación según el tumor primario	25
Tabla 3. Clasificación según los ganglios afectados	26
Tabla 4. Clasificación de la metástasis a distancia.	27
Tabla 5. Estadios por agrupación .	27
Tabla 6. Clasificación tradicional de los marcadores tumorales .	30
Tabla 7. Clasificación de los marcadores tumorales de acuerdo a la sensibilidad y especificidad	32
Tabla 8. Características clínicas y epidemiológicas del cáncer pulmonar.....	52
Tabla 9. Variedades histológicas más frecuentes en la neoplasia maligna de pulmón.....	60
Tabla 10. Marcadores tumorales utilizados en la actualidad en el diagnóstico y seguimiento de cáncer pulmonar.....	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. ELISA directo	40
Figura 2. ELISA indirecto	41
Figura 3. ELISA sandwich	42
Figura 4. Reacción quimioluminiscente	42
Figura 5. Reacción electroquimioluminiscente	44
Figura 6. Reacción del radioinmunsayo	44

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una neoplasia maligna que afecta al sistema respiratorio principalmente a los pulmones, posee una alta tasa de incidencia y mortalidad en todo el mundo, afectando mayoritariamente al sexo masculino, sin embargo, los casos en el sexo femenino van en aumento. Esta investigación se realizó mediante revisión bibliográfica, con el objetivo de recopilar información científica sobre la caracterización clínica y marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de pulmón. Es un estudio de tipo descriptivo, documental y no experimental, retrospectivo, donde se revisaron 74 artículos científicos y quedaron seleccionados 40 artículos por medio de los criterios de inclusión y exclusión. La información utilizada fue mediante una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos como Science Direct, PubMed, Medigraphic, Scielo, Redalyc, eLibro, Portal Regional da BVS, Journal of Cell Biology (JCB), Journal of Contemporary Medicine y libros. Mediante el análisis y discusión de los diferentes estudios consultados, se concluyó la investigación, lográndose los objetivos propuestos, de manera que la edad promedio para el diagnóstico de cáncer de pulmón fue en el sexo masculino de 60 ± 10 años y en el sexo femenino 58 ± 12 años, el sexo masculino tiene mayor incidencia de padecer esta neoplasia, el factor de riesgo más común es el tabaquismo y el síntoma más frecuente fue la tos. Con respecto a la variante histológica más frecuente fue el adenocarcinoma que se presentó en la mayoría de pacientes. Los marcadores tumorales utilizados para el diagnóstico y seguimiento de este tipo de cáncer fueron SCC, CEA, CYFRA 21-1, CA.125, NSE y ProGRP los mismos que son sensibles y específicos para cada subtipo histológico de cáncer pulmonar.

Palabras claves: Cáncer de pulmón, marcadores tumorales, sensibilidad

Abstract

Lung cancer is a malignant neoplasm that primarily affects the respiratory system, specifically the lungs. It has a high incidence and mortality rate worldwide, predominantly impacting males. However, there is an increasing number of cases in females. This research was conducted through a literature review to gather scientific information on the clinical characterization and tumor markers for lung cancer diagnosis. It is a descriptive, documentary, non-experimental, retrospective study where 74 scientific articles were reviewed, and 40 articles were selected based on inclusion and exclusion criteria. The information was gathered through an exhaustive search in various databases such as Science Direct, PubMed, Medigraphic, Scielo, Redalyc, eLibro, Portal Regional da BVS, Journal of Cell Biology (JCB), Journal of Contemporary Medicine, and books. The research was concluded through the analysis and discussion of the different studies consulted, achieving the proposed objectives. The average age for lung cancer diagnosis was 60 ± 10 years in males and 58 ± 12 years in females. Males have a higher incidence of this neoplasm, with smoking being the most common risk factor and cough being the most frequent symptom. Regarding the most common histological variant, adenocarcinoma was observed in most patients. The tumor markers used to diagnose and monitor this type of cancer included SCC, CEA, CYFRA 21-1, CA.125, NSE, and ProGRP, which are sensitive and specific for each histological subtype of lung cancer.

Keywords: Lung cancer, tumor markers, sensitivity, specificity



Reviewed by:
Lic. Jenny Freire Rivera
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 0604235036

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La expresión “cáncer” comprende un grupo de enfermedades, su característica principal es el desarrollo continuo de células anormales, dichas células se dividen y crecen sin control en cualquier parte del cuerpo, pudiendo aparecer en los pulmones, en la glándula mamaria, en el colon o en la sangre. Estos cánceres tienen algunas similitudes, pero son diferentes en la manera en que se desarrollan y se propagan ¹.

El cáncer de pulmón hace referencia a tumores malignos que se originan en las vías aéreas o del parénquima pulmonar, usualmente inicia en el epitelio que recubre los bronquios, los bronquiolos y/o los alvéolos ².

Se clasifica en dos grupos: de células pequeñas y de células no pequeñas; en este último subgrupo, se encuentran el adenocarcinoma, el cáncer de pulmón epidermoide o de células escamosas y el cáncer de pulmón de células grandes ³.

Se considera al tabaquismo como el primer factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de pulmonar, sin embargo, existen otros factores como los ambientales, laborales, genéticos y los antecedentes familiares ⁴.

Anualmente un 13% de los casos nuevos de cáncer surgen en el pulmón (1,3 millones de casos/año), de estos el 85% se dan en adultos mayores, cuya mortalidad es del 60% por progresión de la enfermedad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que en aproximadamente dos décadas la incidencia de cáncer en el mundo aumente a 22 millones por año y que el incremento en la mortalidad, para el mismo período, sea de 13 millones anuales ⁴.

Actualmente en las Américas el cáncer pulmonar es el tercer tipo de carcinoma con mayor frecuencia y es la primera causa de muerte, con aproximadamente 324.000 casos nuevos y alrededor de 262.000 fallecimientos cada año. Las tasas más altas en el sexo masculino se registran en países como Uruguay, Estados Unidos, Cuba, Centroamérica y Bolivia. Para el año 2030 según las proyecciones, se presentarán más de 541.000 casos nuevos y cerca de 445.000 defunciones por cáncer de pulmón en las Américas ⁴.

En Ecuador el riesgo de que se desarrolle esta neoplasia es de 6,3 casos por 100.000 hombres, y de 5,7 casos por 100.000 mujeres, la relación hombre mujer es de 1.1 a 1 ⁵.

Sin embargo, en el Ecuador, de acuerdo al Registro Nacional de Tumores de Solca el cual ha analizado información de los nuevos casos de cáncer de pulmón en Quito-Ecuador en los últimos años, las tasas de incidencias son más bajas en relación a otros países ⁴.

Como parte del diagnóstico y seguimiento de este tipo de cáncer se utilizan los marcadores tumorales, sustancias biológicas o bioquímicas que cuando se detectan en el organismo de una persona en cantidades superiores al valor de referencia, suelen hacer pensar en la presencia de algún tipo de cáncer. Se encuentran en la sangre, la orina, otros fluidos corporales o en el propio tumor. En la actualidad existen numerosos marcadores tumorales, algunos asociados a un determinado tipo de cáncer y otros que pueden estar presentes indistintamente en diferentes tipos de cáncer ⁶.

La identificación de los marcadores tumorales se realiza mediante análisis de sangre, orina o tras la realización de una biopsia del tumor. El análisis de los marcadores tumorales tiene diversas utilidades, como la detección precoz de algún cáncer, sin embargo, el uso más frecuente se da en el estudio, pronóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer ⁶.

El carcinoma pulmonar o broncogénico es la principal causa de muerte por neoplasia maligna a nivel mundial provocando aproximadamente 1,8 millones de muertes cada año, es una enfermedad heterogénea con diferentes y numerosas variables clínicas que establecen el pronóstico y la supervivencia. La mayoría de pacientes presenta manifestaciones clínicas en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que el tratamiento es netamente paliativo y solo entre 10-25% tienen la oportunidad de una intervención quirúrgica con intención curativa ⁷.

Múltiples carcinógenos y promotores tumorales derivados principalmente de los alquitranes, como el benzopireno y la nicotina, presentan implicaciones directas a través de sus metabolitos en la patogenia del carcinoma de pulmón ⁸.

El diagnóstico de cáncer de pulmón es un reto debido a que está relacionado con la caracterización histológica, molecular y con el desarrollo de terapias personalizadas. De acuerdo con esta premisa los marcadores tumorales son muy importantes en el diagnóstico y seguimiento de esta patología. Los marcadores tumorales son componentes biológicos, bioquímicos, inmunológicos o cualquier otro componente celular o molecular que se puede utilizar en el laboratorio para diferenciar el estado del paciente normal del patológico ⁹.

La cuantificación de los marcadores tumorales permite la identificación precoz y eficaz del cáncer de pulmón ⁹. Por lo tanto, la identificación del tipo y subtipo histológico; y la cuantificación de los marcadores séricos es uno de los puntales importantes de apoyo del laboratorio clínico para el adecuado diagnóstico, pronóstico, implantación de tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón ⁹.

Respecto a los múltiples problemas que acarrea esta enfermedad en la Constitución del Ecuador del 2008 sección cuarta de la salud Art. 32 se garantiza el derecho a la salud.

Ante las consecuencias que causa este tipo de cáncer se utilizan como pruebas diagnósticas los marcadores tumorales, tales como el antígeno carcinoembrionario (CEA), el CYFRA 21.1, la enolasa neuronal específica (NSE), péptido relacionado con la progastrina ProGRP, antígeno carbohidrato 125 (CA-125) y el antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC).

Surge entonces la interrogante ¿Son de utilidad los biomarcadores tumorales en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón?

Con la elaboración de esta investigación se busca identificar cuáles son los marcadores tumorales más útiles respecto a su sensibilidad y especificidad para la detección y seguimiento de cáncer de pulmón, además serviría como fuente secundaria de información para futuras investigaciones, con el propósito de construir un conocimiento eficaz y confiable orientado al buen manejo de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Investigar los diferentes tipos de marcadores tumorales utilizados en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón, mediante la investigación bibliohemerográfica, realizada en bases de datos científicas del área de la salud.

Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas y epidemiológicas del cáncer pulmonar mediante la revisión de publicaciones científicas.
- Determinar las variedades histológicas más frecuentes en la neoplasia maligna de pulmón.
- Analizar los marcadores tumorales utilizados en la actualidad en el diagnóstico y seguimiento de cáncer pulmonar.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Los pulmones son órganos pares, los cuales realizan la hematosis, es decir, el intercambio de gases entre la sangre y el aire inspirado. Tienen forma de cono de base amplia y ápice, que alcanza por delante 2 cm por arriba de la primera costilla y por detrás a nivel de la séptima vértebra cervical ¹⁰.

Los pulmones están alojados en los espacios pleuropulmonares de la cavidad torácica, recubiertos por la pleura pulmonar o visceral. Las membranas pleurales producen líquido pleural, secreción serosa resbaladiza, que actúa como lubricante y permite a los pulmones deslizarse sobre la pared torácica durante los movimientos respiratorios ^{10,11}.

Ambos pulmones tienen una cisura oblicua; y el pulmón derecho posee, además, una cisura horizontal. El pulmón izquierdo está dividido en dos lóbulos superior e inferior y el pulmón derecho posee tres lóbulos superior, medio e inferior ¹⁰. (Anexo 1)

El peso de cada pulmón en el adulto oscila entre 500 y 600 gramos, el peso del pulmón derecho es mayor que el peso del pulmón izquierdo en condiciones normales. En el recién nacido el pulmón pesa alrededor de 60 a 70 gramos ¹⁰.

Las enfermedades del pulmón constituyen una parte importante de la medicina y la salud humana, el cáncer de pulmón (cuya relación con el tabaco está ampliamente demostrada) es la principal causa de muerte por cáncer en el hombre y está aumentando su incidencia en la mujer ¹⁰.

Definición de cáncer de pulmón

El término “cáncer” es utilizado para indicar a un conjunto de enfermedades que pueden originarse en cualquier órgano o tejido del organismo, cuando células anormales se desarrollan de manera, sobrepasan sus límites habituales e invaden partes adyacentes del cuerpo y/o se propagan a otros órganos. Este último proceso se denomina “metástasis” y es una importante causa de muerte por cáncer ¹².

Los tipos de cáncer más comunes son: pulmonar, prostático, colorrectal, estomacal, hepático, mamario, colorrectal, cervical y tiroideo ¹².

Con respecto al cáncer de pulmón se hace referencia a un tipo de neoplasia maligna, que se origina en las células epiteliales de las estructuras del tracto respiratorio, como la tráquea, los bronquios, los bronquiolos o alvéolos y a su vez puede diseminarse a los ganglios linfáticos y a otros órganos del cuerpo ⁹.

Factores de riesgo

Este cáncer de origen respiratorio es aún la principal causa de muerte a nivel mundial, por tumores malignos y es una de las enfermedades de mayor incidencia en pacientes del sexo masculino. La disminución de su incidencia se ve afectada por el aumento del tabaquismo, el envejecimiento poblacional, la predisposición genética, la exposición laboral, los factores inmunológicos y la contaminación atmosférica; a lo cual se suma también la presentación clínica, la decisión terapéutica, los riesgos de la intervención quirúrgica, la supervivencia global y los tiempos de espera ¹³. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo del cáncer pulmonar ^{8,14}.

Factor de riesgo	Datos
Tabaquismo y exposición al humo de segunda mano	<ul style="list-style-type: none"> • El humo del tabaco contiene más de sesenta reconocidos cancerígenos, los más conocidos son las nitrosaminas, los benzopirenos y los radioisótopos del radón, estos tienen la capacidad de alterar el ADN y contribuir a la carcinogénesis. • Los fumadores tienen mayor riesgo de contraer cáncer de pulmón que las personas no fumadoras. • La exposición pasiva al humo del tabaco aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón entre un 20% y un 30% comparado con los no expuestos.
Combustión de biomasa	<ul style="list-style-type: none"> • De acuerdo a estudios epidemiológicos, se vincula al humo de leña doméstico con el cáncer de pulmón.

	<ul style="list-style-type: none"> • La combustión de biomasa libera partículas como fenoles, acroleína, cresoles, acetaldehído, benceno, formaldehído.
Exposición al gas radón	<ul style="list-style-type: none"> • Es un cancerígeno y se origina cuando el uranio se descompone de manera natural en el suelo, piedra y agua.
Exposición al asbesto	<ul style="list-style-type: none"> • La exposición laboral al asbesto y a otras sustancias como el arsénico, el cromo y el níquel.
Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none"> • Las personas con una madre, padre, hermano o hijo con cáncer de pulmón tienen un riesgo mayor de padecer.

Epidemiología del cáncer de pulmón

Es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial (11,6 % del total de casos) y la principal causa de muerte por cáncer (18,4 % del total de fallecimientos). Comúnmente se desarrolla en los hombres, en las mujeres es el tercero respecto a la incidencia y la segunda más letal ¹⁵.

En el caso del hombre, el cáncer de pulmón está en segunda posición, estando en primera posición el cáncer de próstata; seguidamente se encuentra el de colon y recto, estomago e hígado; en el caso de las mujeres, la primera posición lo ocupa el cáncer de mama y le siguen el cáncer de cuello uterino y de ovario, pulmón, colon y recto ¹⁶. Las tasas de incidencia y mortalidad son aproximadamente 2 veces más altas en los hombres que en las mujeres ⁵.

Alrededor del 80% de los casos diagnosticados con cáncer de pulmón en todo el mundo se atribuye tabaquismo. Diferentes factores que pueden aumentar las probabilidades de desarrollar esta neoplasia son: antecedentes familiares de cáncer de pulmón, exposición al asbesto, al gas radón y la combustión de la biomasa ⁵.

Esta patología tiene asociación directa con el envejecimiento, con tasas crecientes entre los 50 y 80 años. La supervivencia global a los 5 años es de alrededor del 20 %, debido a que gran parte de los casos son diagnosticados tardíamente, por la inespecificidad de los

síntomas, sin embargo, mediante estudios adicionales como el de imagen, se pueden observar alteraciones en el pulmón ¹⁵. (Anexo 1)

Cabe destacar que la mayoría de los casos son diagnosticados en etapas III y IV de la enfermedad ¹⁷.

A nivel mundial en el año 2012 se presentó en aproximadamente 1,8 millones de pacientes y provocó un cerca de 1,6 millones de decesos. En Estados Unidos de América, suele presentarse en aproximadamente 225.000 pacientes y provoca alrededor de 160.000 defunciones al año, superando al cáncer de colon, de mama y de próstata juntos ¹⁷. La incidencia de esta enfermedad en el año 2020 fue de 2.206.771 nuevos casos y la mortalidad fue de 1.796.144 personas ¹⁶.

El cáncer pulmonar actualmente, es el tercer tipo de cáncer que posee mayor frecuencia y también la primera causa de muerte en las Américas, con un aproximado de 324.000 nuevos casos y cerca de 262.000 muertes cada año. Se prevé que en el año 2030 se presentarán más de 541.000 nuevos casos y aproximadamente 445.000 defunciones por cáncer de pulmón en las Américas ⁴.

La prevalencia de esta patología en Ecuador es de 6,3 casos por 100.000 hombres y de 5,7 casos por 100.000 mujeres, en una relación hombre mujer de 1.1 a 1. Este tumor se sitúa en el séptimo puesto entre los tumores más frecuentes en hombres y en el octavo puesto en mujeres ⁵.

Las tasas de incidencia en la ciudad de Quito del carcinoma de pulmón son más altas que el promedio nacional. En los 34 años de análisis, las tasas de incidencia se incrementaron en el sexo femenino debido a que al transcurrir los años hay más mujeres fumadoras y a otros factores como la exposición al humo de leña, a los contaminantes del aire, algunas infecciones o enfermedades pulmonares, la historia familiar de cáncer y recientemente se ha reportado su relación con los estrógenos, para el desarrollo del adenocarcinoma pulmonar. El crecimiento es significativo y alcanza en promedio 2,6% anual, pasando de 2,1 casos en 1985 a 7,8 casos por 100000 mujeres en 2017. En el caso de los hombres las tasas de incidencia se mantuvieron estables, bordeando los 9 casos por 100000 habitantes a lo largo de todo el período ⁵.

Características clínicas (Signos y síntomas)

El cáncer pulmonar en etapas tempranas rara vez da síntomas, durante los diferentes estadios el 80% de los pacientes presenta síntomas generales e inespecíficos como disnea, astenia, hiporexia y pérdida de peso ¹⁸.

Los pacientes acuden a consulta médica cuando se encuentran en estadios avanzados; los motivos de consulta son por lo general tos, disnea, disfonía, hemoptisis y el dolor torácico, sin embargo, en ocasiones se pueden encontrar presentaciones específicas como el síndrome oclusivo de vena cava superior, el síndrome de Pancoast o el síndrome de Claude-Bernard-Horner. Los pacientes con enfermedad metastásica sienten molestias y éstas están determinadas principalmente por los sitios específicos afectados tales como hueso, cerebro, hígado y glándulas adrenales ¹⁸.

Manifestaciones intratorácicas

Las más frecuentes son: tos, hemoptisis, dolor torácico y disnea ¹⁹.

Tos: está presente entre el 50 - 75% y suele aparecer en el cáncer de células pequeñas y en el cáncer de células escamosas, debido a que tienden a localizarse en la vía aérea central ¹⁹.

Hemoptisis: es la expectoración de sangre o de esputo sanguinolento procedente de las vías respiratorias, en los pacientes que tienen afectación endobronquial, aparece en el 25-50%. En pacientes fumadores debe ser un signo de alarma, aunque la radiografía de tórax sea normal ¹⁹.

Dolor torácico: aproximadamente lo presentan el 20% de los pacientes. Suele localizarse típicamente en el mismo lado del tumor, como consecuencia de la extensión pleural o mediastínica, neumonitis obstructiva, neumotórax, derrame pericárdico con taponamiento o embolismo pulmonar ¹⁹.

Disnea: es la dificultad respiratoria o falta de aire, está presente en el 25% de los pacientes, debido a obstrucción extrínseca o intrínseca de la vía aérea, derrame pleural, atelectasia,

parálisis diafragmática y otras. Pueden existir sibilancias, las sibilancias localizadas se deben a la obstrucción parcial de un bronquio y el estridor puede ser debido a obstrucción de la tráquea o bronquio principal ¹⁹.

Otras manifestaciones: aparecen con menos frecuencia y suelen ser efectos metastásicos como la disfonía, afectación pleural, neumonitis postobstructiva, síndrome de Vena Cava Superior (SVCS), síndrome de Pancoast o linfangitis carcinomatosa ¹⁹.

Manifestaciones extratorácicas

Los sitios afectados más frecuentes son el hígado, glándulas suprarrenales, cerebro y hueso, ocurren por extensión directa, vía linfática o hematológica, en cualquier órgano ²⁰.

- En las metástasis óseas el síntoma principal es el dolor y las fracturas patológicas. Frecuentemente aparece en ambos tipos de cáncer, el de células pequeñas y el de células no pequeñas ²⁰.
- En las metástasis hepáticas el síntoma principal es el dolor en el hipocondrio derecho, que cursa con anorexia, pérdida de peso, hepatomegalia y raramente obstrucción biliar o disfunción hepática. Comúnmente ocurre en el cáncer epidermoide o escamoso y en el cáncer de células pequeñas ²⁰.
- Las metástasis suprarrenales suelen ser asintomáticas, aunque pueden tener síntomas localizados como el dolor abdominal y de espalda, excepcionalmente ocasiona un cuadro de insuficiencia suprarrenal ²⁰.
- Las metástasis cerebrales comprenden síntomas como cefalea, convulsiones, náuseas, vómitos, somnolencia, cambios de la personalidad y alteraciones neurológicas focales variadas ²⁰.

Síndromes paraneoplásicos

Se caracterizan por ser manifestaciones clínicas independientes a los efectos clínicos locales derivados de un tumor maligno y/o sus metástasis. Suelen ser detectados antes del diagnóstico o durante el progreso de una neoplasia confirmada ²¹.

Los síndromes pueden ser sistémicos (cuadro constitucional, fiebre, etc.), neurológicos (degeneración cerebelosa subaguda, mononeuritis múltiples, síndrome de Eaton-Lambert, encefalomiелitis), renales (síndrome nefrótico, glomerulonefritis), hematológicos (estados de anemia, reacción leucemoide, leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia e hipercoagulabilidad.), endocrinos (síndrome por secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing, hipercalcemia), esqueléticos (dedos en palillos de tambor, osteoartropatía hipertrófica), cutáneos (dermatomiositis, acantosis nigricans) y metabólicos (acidosis láctica, hipouricemia) ²⁰.

Generalmente estos síndromes desaparecen cuando se ha administrado el tratamiento correcto y eficaz para el cáncer de pulmón.

Clasificación histológica del cáncer de pulmón y estadios

La clasificación histológica se define como la descripción de un tumor según cuán anormales se observan las células y los tejidos cancerosos en el microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar las células cancerosas. Las células cancerosas de bajo grado son más parecidas a las células normales y suelen multiplicarse y diseminarse de manera más lenta que las células cancerosas de alto grado. Los sistemas de clasificación para cada tipo de cáncer son diferentes. Son útiles para ayudar a planificar el tratamiento y determinar el pronóstico. También se llama grado del tumor ²².

Histológicamente se divide en dos grupos: cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer microcítico (10 al 15 % del total de casos) y el cáncer de células no pequeñas (85 a 90 %). Este se subdivide en tres subtipos histológicos: adenocarcinoma (40 a 45 %), carcinoma de células escamosas o epidermoide (25 a 30 %), carcinoma de células grandes (10 %) ¹⁵.

Cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer microcítico

El carcinoma microcítico de pulmón (CMP) o carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) es un tumor neuroendocrino que abarca aproximadamente el 15% de todos los cánceres de pulmón. Su etiología se encuentra relacionada con el consumo de cigarrillo, estando asociado el 95% de los casos a este factor y a la exposición pasiva y acumulada al humo del cigarrillo ²³.

Desde el punto de vista histológico, se trata de un tumor epitelial maligno compuesto por células pequeñas con escaso citoplasma, con límites celulares mal definidos, con cromatina nuclear finamente granular en configuración de sal pimienta y nucleolo pequeño o poco aparente. Las células son redondas, ovales o fusiformes, la necrosis es extensa y el conteo mitótico elevado ²³. (Anexo 2)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer no microcítico

Se distinguen 3 grandes variantes como:

Adenocarcinoma (ADC): es el subtipo histológico más frecuente con (45-50% de los casos) y está experimentando una elevación significativa en los últimos años debido al incremento del cáncer de pulmón en mujeres y al consumo de cigarrillos con filtro. La principal particularidad de este tipo de cigarrillos es la presencia de "agujeros de ventilación" cerca del filtro para que el humo del tabaco se diluya con el aire. Dichos agujeros no "benefician" a los fumadores, estos se asocian a un mayor riesgo de desarrollar un tumor en el pulmón. De hecho, la mayor incidencia de adenocarcinoma pulmonar se atribuye a estos agujeros de ventilación, que hacen que los fumadores inhalen una mayor cantidad de humo que, además, contiene mayores niveles de carcinógenos, mutágenos y otras toxinas. Y, además, permiten que el humo alcance las zonas más profundas del pulmón, en las que por lo general se desarrollan los adenocarcinomas.

Es el tipo histológico más frecuente en mujeres y en no fumadores de ambos sexos. Ha sido relacionado con la existencia de cicatrices y enfermedades pulmonares previas tales como fibrosis y esclerodermia, también los factores genéticos, influencia de los estrógenos y

factores ambientales. Se caracteriza por tener una diferenciación glandular y producir mucina, suele localizarse regularmente en la periferia del pulmón, provocando un engrosamiento focal de la pleura con retracción de la misma. Histológicamente se caracterizan por la formación de glándulas o de mucina intracitoplasmática ²⁴. (Anexo 3)

Carcinoma epidermoide: es el segundo subtipo más frecuente, suponiendo entre el 25% y el 30% de las neoplasias de pulmón, es el más relacionado con el tabaco (el 90% se desarrolla en pacientes fumadores), afectan habitualmente a bronquios lobares o segmentarios desarrollándose de forma menos frecuente en la periferia del parénquima. Histológicamente muestra células poligonales con puentes intercelulares con o sin queratinización, se caracterizan por la formación de perlas queratósicas, la producción de queratina y de puentes intercelulares con o sin queratinización ²⁴. (Anexo 4)

Carcinoma de células grandes: suma aproximadamente 5%-10% de todos los cánceres de pulmón, su incidencia está en descenso debido a la mejoría de las técnicas de inmunofenotípicas que permiten una mejor clasificación del adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y el cáncer de células pequeñas poco diferenciados. El diagnóstico es por exclusión e histológicamente consisten en nidos o placas grandes de células poligonales con un núcleo vesiculoso con gran nucleolo ²⁴. (Anexo 5)

Sistema de estadificación internacional para el cáncer de pulmón

Clasificación del cáncer de pulmón según la invasión o no del tumor primario, ganglios afectados y la existencia de metástasis a distancia. (Ver Tablas 2, 3, 4 y 5)

Tabla 2. Clasificación según el tumor primario ^{25, 26}.

Categoría	Descripción
Tumor primario	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm sin invasión más proximal que el bronquio lobar
T1mi	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
T1a	Tumor ≤ 1 cm

T1b	Tumor > 1 pero ≤ 2 cm
T1c	Tumor > 2 pero ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm, pero ≤ 5 cm o con cualquiera de las características siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Afecta el bronquio principal ≥ 2 cm distal a la carina • Invade la pleura visceral • Asociado con neumonía obstructiva o con atelectasia que se extiende a la región hilar, involucra parte del pulmón o todo el pulmón.
T2a	Tumor > 3 pero ≤ 4 cm
T2b	Tumor > 4 pero ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm o con cualquiera de las características siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Invade la pared torácica (incluidos los tumores del surco superior), el nervio frénico, el pericardio parietal. • Nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo.
T4	Tumor > 7 cm o con cualquiera de las características siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Invade el diafragma, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral o la carina. • ≥ 1 tumor satélite en un lóbulo homolateral diferente.

Tabla 3. Clasificación según los ganglios afectados ^{25, 26}.

Ganglios linfáticos regionales (N)	
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en el ganglio linfático peribronquial homolateral o hilar homolateral o ambos y en los ganglios linfáticos intrapulmonares, por extensión directa del tumor primario.
N2	Metástasis al ganglio linfático homolateral mediastínico, subcarinal o ambos.

N3	Metástasis a los ganglios linfáticos mediastínico contralateral, hiliar contralateral, escaleno homolateral o contralateral, o supraclavicular o una combinación de ellos.
----	--

Tabla 4. Clasificación de la metástasis a distancia ^{25, 23}.

Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Tumor con cualquiera de las características siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 nódulo tumoral en el pulmón contralateral • Nódulos pleurales o pericárdicos • Derrame pleural o pericárdico maligno o pericárdico maligno
M1b	Metástasis extratorácica única en un solo órgano.
M1c	Múltiples metástasis extratorácicas en uno o varios órganos.

Tabla 5. Estadios por agrupación ^{22, 23}.

• Estadio 0: Tis N0 M0
• Estadio IA1: T1mi–T1a N0 M0
• Estadio IA2: T1b N0 M0
• Estadio IA3: T1c N0 M0
• Estadio IB: T2a N0 M0
• Estadio IIA: T2a N0 M0
• Estadio IIB: T1a–T2b N1 M0 o T3 N0 M0
• Etapa IIIA: T1a–T2bN2 M0 o T3 N M0 o T4 N0–N1 M0
• Estadio IIIB: T1a–T2b N3 M0 o T4 N2–N3 M0
• Estadio IVA: T (cualquiera) N (cualquiera) M1a–M1b
• Estadio IV: T (cualquiera) N (cualquiera) M1c

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales (MT) son moléculas que suelen elevarse en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio

tumor. Los MT no son específicos de las neoplasias y se encuentran en concentraciones apreciables en un gran número de situaciones fisiológicas o patológicas tumorales. Tienen una utilidad importante en la detección precoz de un cáncer, para establecer el estadiaje, respuesta a la terapia, predecir recurrencias, presentar una variada sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y ser órgano-específicos y tumor-específicos ²⁷.

Los marcadores tumorales:

1. Pueden estar elevados también en personas con enfermedades no cancerosas ²⁸.
2. No se elevan en todas las personas con cáncer, lo que es especialmente relevante en las etapas tempranas de la enfermedad ²⁸.
3. Algunos no son específicos de un tipo particular de cáncer, el valor de un marcador tumoral puede incrementar como consecuencia de más de un tipo de cáncer ²⁸.
4. La disminución de un marcador tumoral a su nivel normal puede indicar que el cáncer ha reaccionado favorablemente al tratamiento. Si el nivel del marcador tumoral se incrementa es indicativo de que el cáncer sigue desarrollándose. Por último, se pueden medir los niveles de los marcadores tumorales después de que finaliza el tratamiento para controlar la recaída ²⁸.

Historia de los marcadores tumorales

Los marcadores tumorales no son nuevos en la práctica médica, su historia se remonta a mediados del siglo XIX, cuando Henry Bence-Jones anunció la precipitación de una proteína en la orina acidificada de un paciente con mieloma múltiple, así describió el primer marcador identificado como proteína de Bence-Jones ²⁹.

Entre 1927 y 1963 los científicos describieron numerosas hormonas, entre ellas la producción de hormonas ectópicas y la gonadotropina coriónica, enzimas, como la fosfatasa alcalina y otras proteínas que alteran sus concentraciones séricas en presencia de neoplasias

malignas; por ejemplo, la fosfatasa ácida fue el primer marcador tumoral para el cáncer de próstata, descubierta a finales de la década del 30 del siglo pasado y utilizada hasta 1990, fue sustituida por la fosfatasa ácido prostática y finalmente reemplazadas por el antígeno específico de próstata (PSA) descubierto en 1979 por Wang y colaboradores ²⁹.

En 1927 fue descubierta la gonadotropina coriónica humana (HCG), en 1963 se descubrió la alfafetoproteína (AFP), en 1965 el antígeno carcinoembrionario (CEA) y posteriormente en 1975 los antígenos carbohidratados CA125, CA19.9 y CA15.3 y el antígeno PSA, marcadores que aún continúan vigentes en la práctica médica ²⁹.

En 1958 Berson y Yalow ganaron los Premios Nobel por el descubrimiento del radioinmunoanálisis y en 1975 ganaron dichos premios Köhler y Milstein por el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, quienes con la introducción de esta metodología abrieron espacio para otros marcadores tumorales como el antígeno carbohidrato 125 (CA 125), el antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3) y el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) para el cáncer de ovario, cáncer de mama y cáncer digestivo, respectivamente ²⁹.

En las décadas de los 70 y de los 80 se incorporaron con características de marcador tumoral los conceptos de oncogenes y genes supresores de tumor y otras alteraciones cromosómicas, y a partir del siglo XXI los conceptos de *microarray* (dispositivo que se utiliza para determinar cómo los genes interactúan unos con otros y cómo una célula es regulada mediante la expresión de un vasto número de genes), espectrometría de masa, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), secuenciación, microarreglos y la bioinformática ²⁹.

Clasificación de los marcadores tumorales

De acuerdo al origen se clasifican en dos grupos:

1. Los derivados del tumor
2. Los asociados al tumor.

Los primeros corresponden a los producidos por las células tumorales, mientras que los segundos son aquellos inducidos por la presencia del tumor y producidos por el paciente ²⁸.

En la Tabla 6 se presenta la clasificación tradicional de los marcadores tumorales:

Tabla 6. Clasificación tradicional de los marcadores tumorales ³⁰.

Clase	Tipo		Marcadores
Derivadas del tumor	Antígenos oncofetales		<ul style="list-style-type: none"> • Alfafetoproteína (AFT) • Antígeno Carcinoembrionario (CEA)
	Antígenos oncoplacentarios		<ul style="list-style-type: none"> • Gonadotropina coriónica humana (β- HCG) • Beta- 1 glicoproteína (SP-1)
	Antígenos tisulares	• Glucoproteínas	<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC) • Antígeno prostático específico (PSA) • S-100 • Péptido liberador de progastina (pro-GRP)
		• Mucinas	<ul style="list-style-type: none"> • Antígenos carbohidratados CA-125, CA-15.3, CA-19.9, CA-50, CA-72.4
		• Hormonas	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroglobulina, calcitonina, catecolaminas, adrenocorticotropa, hormona antidiurética, hormona paratiroidea.
		• Enzimas	<ul style="list-style-type: none"> • Enolasa neural específica (NSE)

Derivadas del tumor	Antígenos tisulares		<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa acida prostática (PAP) • Lactato deshidrogenasa (LDH) • Gamma glutamil transferasa (GGT) • Fosfatasa alcalina (FA)
		• Citoqueratinas	<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno polipeptídico tisular (TPA) • Fragmento de la citoqueratina 21-1 CYFRA 21-1 • Antígeno polipeptídico tisular específico (TPS)
		• Proteínas oncogénicas y oncogenes	<ul style="list-style-type: none"> • P53 • HER2/neu • RAS • MYC • BRCA-1
		• Inmunoglobulinas	<ul style="list-style-type: none"> • Componentes monoclonales
Asociados al tumor	Proteínas de fase aguda		<ul style="list-style-type: none"> • Proteína C reactiva (PCR) • Ferritina
	Moduladores del sistema inmune		<ul style="list-style-type: none"> • Citoquinas (interleucinas, TNF)

Otra manera de clasificación es en función de su utilidad, según la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales ³⁰.

Para que un análisis sea útil, debe tener una sensibilidad alta (capacidad para identificar correctamente a los sujetos que tienen la enfermedad, es decir pacientes con tumor y que den resultados positivos) y especificidad (capacidad para identificar correctamente las personas

que no tiene la enfermedad, es decir personas sanas con resultado negativo). Son dos características intrínsecas de las pruebas diagnósticas que informan de su validez antes de conocer el resultado ³⁰.

Sabiendo que los marcadores tumorales no son sustancias producidas solo por células cancerosas sino también en patologías malignas y benignas se debe tener en consideración la concentración de los marcadores tumorales es decir una diferencia cuantitativa, con este segundo enfoque se pueden diferenciar tres grupos de marcadores ³⁰.

Los de alta sensibilidad y especificidad, los de sensibilidad y especificidad variable y los de sensibilidad variable y baja especificidad ³⁰. (Ver Tabla 7)

Tabla 7. Clasificación de los marcadores tumorales de acuerdo a la sensibilidad y especificidad ³⁰.

De muy elevada sensibilidad y especificidad	De sensibilidad y especificidad variable	De sensibilidad variable y baja especificidad
β -HCG	PSA, tiroglobulina	LDH
Calcitonina	AFT, CEA	TPA
	CA 19-9, CA-125	TPS
	CA 15-3, CA-72-4	CYFRA 21-1
	S-100, Pro-GRP	
	NSE, SCC, CA-50	

β -HCG: gonadotropina coriónica humana. PSA: antígeno prostático específico. AFT: alfafetoproteína. CEA: antígeno carcinoembrionario. CA 19-9: antígeno carbohidratado 19-9. CA -125: antígeno carbohidratado 125. CA 15-3: antígeno carbohidratado 15-3. CA 72-4: antígeno carbohidratado 72-4. S-100: proteína S-100. Pro-GRP: péptido liberador de progastina. NSE: enolasa neural específica. SCC: Antígeno del carcinoma de células escamosas. CA-50: antígeno carbohidratado 50. LDH: lactato deshidrogenasa. TPA: antígeno polipeptídico tisular. TPS: antígeno polipeptídico específico tisular. CYFRA 21-1: fragmento de la citoqueratina 21-1.

Los marcadores tumorales de alta sensibilidad y muy alta especificidad son marcadores que, pueden presentarse y detectarse en diferentes situaciones fisiológicas, pero en ausencia de estas situaciones o cuando existen incrementos importantes, su manifestación es indicativa

de la presencia de un tumor maligno. Dentro de este grupo se encuentra la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica beta β -HCG, que en condiciones normales es producida por la placenta durante el embarazo, mientras que valores anormales de β -HCG pueden ayudar en el diagnóstico de ciertos tumores testiculares, de ovario o del sistema nervioso central y la calcitonina que es producida en condiciones normales por las células C de la tiroides sin embargo sus niveles pueden estar elevados en el cáncer medular de tiroides ^{29,30}.

Los marcadores tumorales de sensibilidad y especificidad variable son aquellos cuyos niveles varían sustancialmente en función del estadio del tumor, es decir, presentan una sensibilidad y especificidad baja en los estadios iniciales, mostrando concentraciones apenas perceptibles y similares a personas sanas o con patologías benignas. Sin embargo, en estadios avanzados, las concentraciones de los marcadores tumorales muestran valores compatibles con tumores malignos, mostrando una especificidad intermedia o elevada. Este grupo incluye la mayoría de marcadores tumorales usados en la práctica clínica, entre ellos se encuentran la AFP, CEA, CA 19-9, CA-125, CA 15-3, CA 72-4, la enolasa neuronal específica (NSE), el antígeno asociado a células escamosas (SCC), el péptido asociado a la gastrina (Pro-GRP), el antígeno específico de la próstata (PSA) y la tiroglobulina ^{29,30}.

Los marcadores tumorales con sensibilidad variable y baja especificidad son aquellos cuya sensibilidad varía dependiendo del estadio de la enfermedad, pero su especificidad es baja y no cambia ni en las fases avanzadas de la enfermedad, siendo indistinguibles, a pesar de su elevada actividad, puede encontrarse en diversas enfermedades como la hepatitis, neumonías o infarto agudo de miocardio. Dentro de este grupo se incluyen las enzimas glucolíticas (PHI, LDH) o citoqueratinas (TPA, TPS y CYFRA 21-1). La principal aplicación de este tipo de marcadores es el pronóstico de la enfermedad y su evolución terapéutica ^{29,30}.

Marcadores tumorales y biológicos del cáncer de pulmón

Antígeno carcinoembrionario (CEA)

Es una glucoproteína oncofetal descubierta por Gold y Freedman en 1965 ³¹. En los estadios tempranos del adenocarcinoma presenta un valor pronóstico, numerosas investigaciones señalan que niveles elevados de CEA se relacionan con un mal pronóstico (menor

supervivencia a los 5 años) ³². Algunos estudios concluyeron que el CEA presenta una sensibilidad del 74,7% y una especificidad del 69,8% para predecir la respuesta al tratamiento con quimioterapia, sin embargo, la sensibilidad general del CEA fue de 40,9% con una especificidad de 99,2% ⁹.

La muestra de elección es sangre venosa recogida en tubo de tapón rojo sin anticoagulantes para bioquímica, se pueden utilizar diferentes métodos para su determinación como ELISA o electroquimioluminiscencia (ECLIA) o quimioluminiscencia (CLIA) ³⁰.

Son considerados valores normales por debajo de 2,5 ng/ml en no fumadores y por debajo de 5 ng/ml en fumadores. Los niveles de elevación del CEA pueden correlacionarse con el estadio del tumor, de manera que valores superiores a 20 ng/dl son indicativos de enfermedad avanzada ³³.

Se realizan mediciones de este marcador antes y después de la cirugía de resección del tumor. Se ha evidenciado una supervivencia mayor a los 5 años en pacientes con niveles normales de CEA pre y post-operatorios. En pacientes con CEA post operatorio elevado podría resultar beneficiosa una quimioterapia adyuvante ³².

En ocasiones, si se sospecha que el cáncer se ha diseminado a distancia (metástasis) el médico suele solicitar la determinación de CEA en líquidos biológicos diferentes a la sangre como: el líquido cefalorraquídeo, el líquido peritoneal o el líquido pleural.

Las causas más frecuentes de falsos positivos son: la cirrosis hepática, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonías, tuberculosis, enfermedades digestivas como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o pancreatitis diverticulitis, poliposis colónica, pacientes con quistes ováricos, hipertiroidismo, trastornos mamarios benignos. También se muestran valores incrementados de CEA en sujetos con hábito tabáquico ³⁰.

CYFRA 21-1

El antígeno del fragmento de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1) pertenece a la familia de las citoqueratinas y forman los filamentos del citoesqueleto de las células epiteliales. CYFRA

21-1 es útil como marcador tumoral, especialmente en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) sobre todo en el subtipo histológico adenocarcinoma, también es un factor de mal pronóstico después de una resección quirúrgica completa ³⁴.

Esta elevación en los tumores suele deberse a la lisis celular, a través de la cual se libera material del interior de la célula al torrente sanguíneo, incluido el CYFRA 21-1, mediante la acción de las proteasas que degradan los filamentos de citoqueratina ³³.

Su expresión se puede observar en el epitelio respiratorio normal, se sobreexpresa en células cancerosas y es detectable en el citoplasma de varios tumores epiteliales, incluido el cáncer de pulmón ³⁰.

Por dicha razón, es muy importante establecer un punto de corte apropiado para diferenciar un diagnóstico y pronóstico efectivo temprano del cáncer, de las enfermedades benignas ³³.

La muestra de elección es sangre venosa recogida en tubo de tapón rojo sin anticoagulantes para bioquímica, se pueden utilizar diferentes métodos para su determinación como ELISA, electroquimioluminiscencia (ECLIA) o quimioluminiscencia (CLIA) ³⁰.

Se consideran valores normales por debajo de 3,3 ng/ml un valor de análisis sobre los del valor de referencia indica que existe algún tipo de anomalía en las células ³⁵, lo que puede indicar la presencia de un cáncer, este marcador tiene una sensibilidad de 41.5% y una especificidad de 97.9% ⁹.

CYFRA 21-1 presenta menor porcentaje de falsos positivos respecto a CEA y a NSE, sin embargo, los niveles pueden estar incrementados en sangre en algunas patologías no cancerosas, dando lugar a falsos positivos. Algunas de estas son enfermedades agudas (neumonías, sepsis, etc.) y crónicas (colestasis, enfermedad de Crohn), derrames, algunas patologías cutáneas sistémicas como el pénfigo y la psoriasis, enfermedades hepáticas como cirrosis hepática ³⁰.

Los pacientes con valores séricos preoperatorios altos de CYFRA 21-1 deben controlarse cuidadosamente y frecuentemente para detectar metástasis oculta o recurrencia ³⁴.

Enolasa neuronal específica (NSE)

La enolasa neuroespecífica (NSE) fue descubierta por Moore y McGregor en 1965 en extractos de tejido cerebral bovino, también es conocida como enolasa 2 (ENO2) o gamma enolasa⁹. Es la isoenzima gamma de la enolasa o fosfopiruvato hidratasa, que cataliza la transformación de 2 fosfo-D-glicerato a fosfoenolpiruvato, está formada por dos subunidades gamma, llamada neurona específica por ser propia de las neuronas y de células neuroendocrinas³⁶.

La expresión de la ENO2 en condiciones fisiológicas se produce sólo en tejidos específicos como las neuronas y los tejidos neuroectodermicos, mientras que, su sobreexpresión y la elevación de las concentraciones séricas puede estar relacionado con neoplasias malignas, por lo que es útil como marcador tumoral en el diagnóstico, estadificación, tratamiento y el pronóstico, especialmente en el cáncer de pulmón. La expresión de γ enolasa en el tejido tumoral de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas era 35 veces más alto que la del tejido normal⁹.

Para su determinación partimos de una muestra de sangre venosa, extraída en tubo de tapón rojo sin anticoagulantes para bioquímica, de la que utilizaremos el suero y los métodos más habituales que se utiliza son el radioinmunoanálisis (RIA) y quimioluminiscencia (CLIA)⁹.

Los valores normales son inferiores a 15 ng/ml, los hematíes contienen enolasa, por lo que no se puede analizar una muestra que presente hemólisis. La sensibilidad de la NSE individual para detectar cáncer de pulmón de células pequeñas fue de 23.3% con una especificidad del 97.9%⁹.

Podemos encontrar niveles elevados en afectaciones benignas, como traumatismos craneales y septicemia³⁶.

Péptido relacionado con la progastrina (proGRP)

El pro-GRP es una hormona gastrointestinal que pertenece a la familia de la bombesina, es el precursor del péptido relacionado con la gastrina (GRP). Este compuesto fue descrito y

aislado en las fibras nerviosas gástricas porcinas en 1978 y se ha encontrado expresión en células tumorales en el 62%, 59%, 60%, 39%, 74% y 42% de pacientes con cáncer de colon, adenocarcinoma pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinoide pulmonar respectivamente ⁹.

Normalmente pro-GRP y NSE han sido considerados marcadores tumorales de diagnóstico y pronóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas ⁹.

Para su determinación se utiliza una muestra de sangre venosa, recogida en un tubo de tapón rojo sin anticoagulantes, los métodos utilizados con más frecuencia son la quimioluminiscencia (CLIA) y la electroquimioluminiscencia (ECLIA) ⁹.

El valor normal es de <65 pg/ml, posee una sensibilidad de 72.3% y una especificidad de 91.2%.

Antígeno carbohidrato CA-125

Es una glicoproteína con un peso molecular superior a 3.200 kDa ha sido aislada en adenocarcinomas ováricos y producida en condiciones normales por los mesotelios y estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérvix, y fondo vaginal) así como en mesotelios: pleura, peritoneo, pericardio ³⁶.

Se asocia a enfermedad avanzada habitualmente irresecable en el cáncer de pulmón especialmente en el adenocarcinoma, cuando hay el incremento de CA 125 ³¹.

Se determina en suero obtenido de sangre venosa extraída en tubo tapón rojo para bioquímica y se utilizan técnicas de inmunoensayo como ELISA y quimioluminiscencia (CLIA) para su determinación ³⁶.

El valor normal es de hasta 35 U/ml y tiene una sensibilidad del 44% y una especificidad del 97%.

En conclusión, encontramos que CA 125 es un buen indicador de la extensión de la enfermedad y un indicador pronóstico en el cáncer de pulmón. Por lo tanto, CA 125 debe ser considerado como un marcador tumoral en el cáncer de pulmón, y si es anormal, puede ayudar en el seguimiento terapéutico ³⁶.

Antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC)

El antígeno del carcinoma de células escamosas (Ag-SCC), es una subfracción del antígeno tumoral TA-4, glucoproteína de la familia de las serpinas, regulan eventos proteolíticos asociados a la apoptosis e inflamación. Está presente en el epitelio normal de los tejidos que forman la superficie de la piel, las vías de los aparatos respiratorio y digestivo, y el revestimiento de los órganos huecos del cuerpo (como la vejiga, los riñones y el útero, incluso el cuello uterino), pero tiene una sobreexpresión en el tejido tumoral, útil en la determinación del carcinoma de células escamosas ³⁷.

La utilidad práctica de este marcador tumoral SCC es el monitoreo de la respuesta a la quimioterapia y también como un valor pronóstico para pacientes no tratados con cáncer de pulmón de células no pequeñas ⁹.

Se cuantifica en suero obtenido de sangre venosa extraída en tubo tapón rojo para bioquímica y se utilizan técnicas de inmunoensayo como ELISA y quimioluminiscencia (CLIA) para su determinación ²⁹.

Los valores normales se sitúan por debajo de 2,5 ng/ml y tiene una sensibilidad de 56% y especificidad del 90% ²⁹.

Utilidad de los marcadores tumorales en el cáncer de pulmón

El carcinoma pulmonar tiene síntomas inespecíficos o tardíos, lo que imposibilita en muchas ocasiones un tratamiento erradicativo. El tipo histológico es un factor determinante asociado al tratamiento y a la supervivencia. Los tumores de células pequeñas (CPCP) se consideran inoperables por lo que la quimioterapia es el tratamiento de elección y en los tumores de no células pequeñas (CPCNP) la cirugía es el tratamiento de elección.

Los marcadores tumorales séricos siguen siendo una gran alternativa diagnóstica ante los diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón. La diferenciación entre CPCP y CPCNP es importante para el pronóstico y seguimiento de las neoplasias y los marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA), enolasa neuroespecífica (NSE), antígeno de carcinoma de células escamosas (SCCA), CA-125, citoqueratina 19 fragmento 21-1 (CYFRA 21-1), pro-GRP, pueden ayudar en la orientación diagnóstica y pronóstico en las unidades de salud de los países donde no se dispone de la infraestructura y tecnología de vanguardia⁹.

En conclusión, la determinación de marcadores tumorales en pacientes con síntomas de sospecha de cáncer de pulmón es de gran importancia y ayuda diagnóstica al permitir discriminar un grupo de alto riesgo y poder sugerir el tipo histológico con una buena correlación con el diagnóstico anatomopatológico.

Métodos para dosificar marcadores tumorales

La determinación de los marcadores tumorales se realiza a partir de diferentes tipos de muestras como sangre, orina, tejidos o fluidos biológicos. Actualmente, las técnicas que se emplean son quimioluminiscencia (CLIA), enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), radioinmunoanálisis (RIA) y electroquimioluminiscencia (ECLIA) estos representan un modo importante de detectar y cuantificar estos biomarcadores³⁸.

ELISA

ELISA es un ensayo inmunoenzimático utilizado en la detección antígeno inmovilizado sobre una fase sólida, empleando anticuerpos. Se fundamenta en el reconocimiento específico antígeno-anticuerpo conjugado a una enzima, cuyo producto de reacción da lugar a un complejo coloreado (cromóforo) que se cuantifica en un lector de ELISA mediante espectrofotometría³⁹.

Pasos Generales de ELISA

1. Tapizado del pocillo con el Ag o Ac.

2. Adición de la muestra problema con la mezcla de Ags o Acs.
3. Unión del Ag o Ac específico al Ag o Ac tapizado en el pocillo.
4. Lavado del pocillo para eliminar el exceso de Ag o Ac no unido.
5. Adición del Ac secundario marcado con una enzima.
6. Unión del Ac secundario al Ag o Ac.
7. Lavado del pocillo para eliminar el exceso de enzima no unida.
8. Adición del sustrato.
9. Coloración.
10. Lectura ⁴⁰.

ELISA DIRECTO

Es un inmunoensayo simple y rápido, en el cual un anticuerpo primario marcado con una enzima se unirá directamente al antígeno de interés permitiendo la detección y/o cuantificación del mismo ⁴¹.

1. La superficie de la placa se recubre directamente con la muestra y se incuba con un anticuerpo conjugado a una enzima.
2. Después de la incubación, se realiza el lavado, que elimina los anticuerpos no unidos del medio.
3. Luego se agrega el sustrato apropiado al medio, produciendo una señal directamente proporcional a la cantidad de antígeno en la muestra.

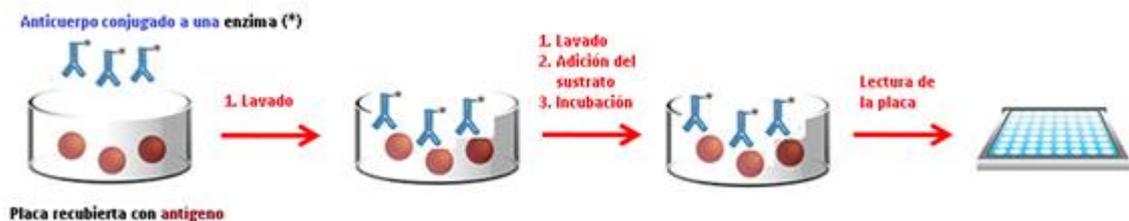


Figura 1. ELISA directo.

ELISA INDIRECTO

Es un inmunoensayo de unión de dos pasos que implica el uso de un anticuerpo primario y un anticuerpo secundario marcado.

1. El anticuerpo primario se incuba con los pocillos de una placa recubiertos con antígeno.
2. A continuación, se agrega un anticuerpo secundario marcado que reconoce el anticuerpo primario.
3. Luego se agrega un sustrato para producir una amplificación de la señal ⁴¹.

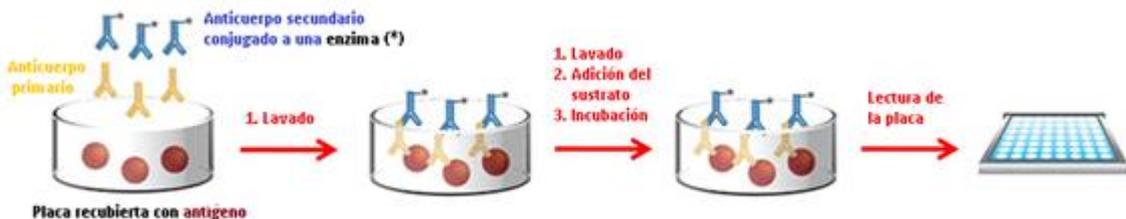


Figura 2. ELISA indirecto.

ELISA SANDWICH

En este inmunoensayo se utiliza dos anticuerpos específicos contra el antígeno para capturarlo a manera de emparedado (sándwich) en la placa de detección, los cuales se unirán a dos epítomos distintos de un mismo antígeno ⁴¹.

1. El antígeno de interés se añade a un anticuerpo primario unido a una placa.
2. Durante una segunda incubación, se añade un anticuerpo secundario al complejo antígeno anticuerpo primario formado en el primer paso. El anticuerpo secundario puede estar directamente conjugado a una enzima que sólo requiera la adición del sustrato o estar unido a un marcador que requiera la adición de un segundo compuesto que es el que reaccionará directamente con el sustrato.
3. Se agrega un sustrato cromogénico al ensayo para desarrollar color ⁴¹.

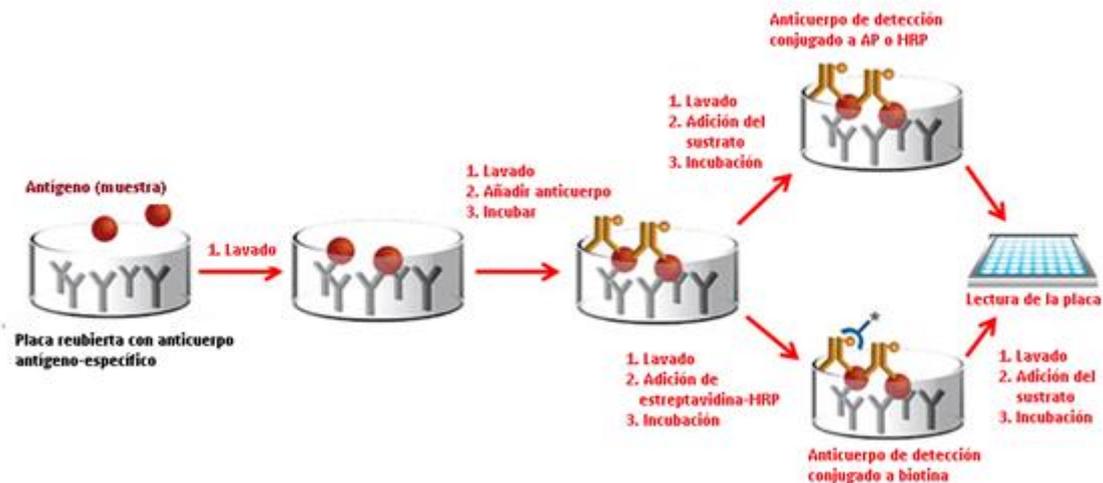


Figura 3. ELISA sandwich.

QUIMIOLUMINISCENCIA

El método CLIA se fundamenta en la misma base técnica que ELISA, excepto que, en este caso, una enzima acoplada al anticuerpo de detección cataliza una reacción quimioluminiscente, lo que resulta en fotones emitidos que producen luz ⁴².

Inicialmente se necesitan dos reactivos, A y B, normalmente un sustrato y un oxidante, en presencia de algunos cofactores, los cofactores son necesarios en una o más ocasiones para convertir los sustratos en formas reactivas capaces de reaccionar. A y B reaccionan dando un intermedio de reacción en un estado electrónicamente excitado. Este intermedio, al relajarse hasta el estado fundamental, emite un fotón. El reactivo quimioluminiscente más usado es el luminol que se oxida en presencia de H_2O_2 ⁴³.

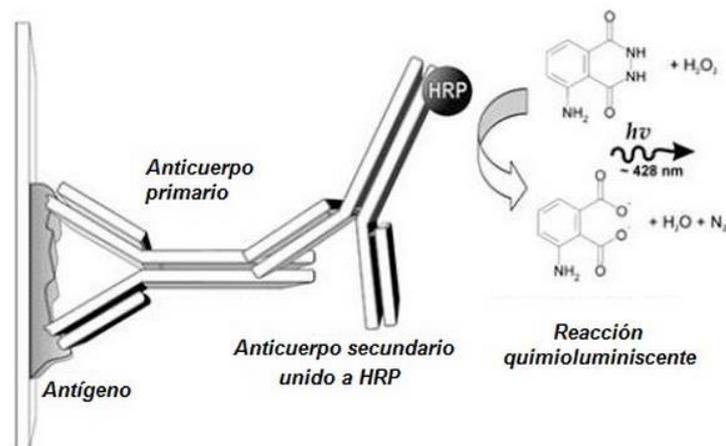


Figura 4. Reacción quimioluminiscente.

ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA

Tipo de inmunoensayo que utiliza la reacción antígeno-anticuerpo para el análisis cualitativo o cuantitativo de sustancias en fluidos biológicos mediante la emisión de descargas eléctricas.

Las moléculas excitadas se producen directamente en el transcurso de una reacción química y estas emiten luz, una parte de la energía liberada por esta reacción se emite a modo de radiación luminosa.

Dicho método es no competitivo, el anticuerpo utilizado recubre unas micropartículas imantadas, que tras la formación del complejo antígeno-anticuerpo, se fijan a un electrodo por magnetismo, dicho anticuerpo está conjugado con un marcador (derivado del rutenio) capaz de emitir fotones cuando se aplica una pequeña diferencia de potencial sobre el electrodo. En cualquier caso, la energía lumínica se sigue detectando en un fotomultiplicador, así como la intensidad de emisión es proporcional a la concentración de las especies químicas implicadas en la reacción QL⁴⁴.

Se agrega la muestra del paciente junto con los anticuerpos marcados con biotina y rutenio, existe una unión de los anticuerpos con el antígeno. Esta solución se lleva a la superficie de los electrodos de platino del equipo. Allí el anticuerpo marcado con biotina se unirá a la estreptavidina para quedar fijo en la placa. Se agrega la tripopilamina y se enciende el voltaje, este voltaje transforma la tripopilamina en radical TPA, debido a la pérdida de un electrón y protón⁴⁵.

El catión rutenio reacciona con el radical TPA, produciéndose un fenómeno llamado reducción, a través de la reducción repentinamente se produce la emisión de fotones a una longitud de onda la cual el fotomultiplicador capta y transforma en absorbancia⁴⁵.

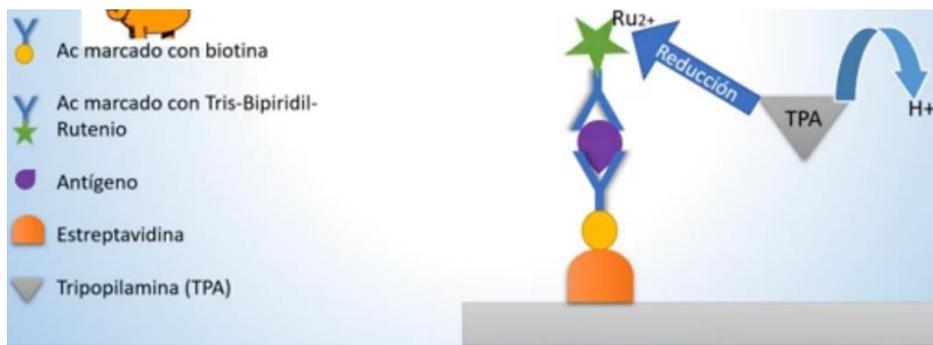


Figura 5. Reacción electroquimioluminiscente.

RADIOINMUNOENSAYO

Se basa en la formación específica de los complejos antígeno-anticuerpo. Esta técnica analítica utiliza un isótopo inestable para etiquetar el antígeno, los isótopos de uso común son tritio (^3H) y ^{125}I .

El fundamento de este método es la competencia existente entre el anticuerpo no marcado y una cantidad conocida del antígeno marcado para formar los complejos AgAc o Ag^*Ac . Con estos tres componentes (Ag , Ag^* y Ac) puede realizarse el ensayo en el que, manteniendo constante la cantidad de Ag^* y Ac , se observará que a mayor cantidad de Ag menos Ag^* queda unido a la cantidad fija de Ac , por lo tanto, se medirá menos radiactividad, lo que permitirá relacionar la radioactividad con la concentración de Ag ⁴⁶.

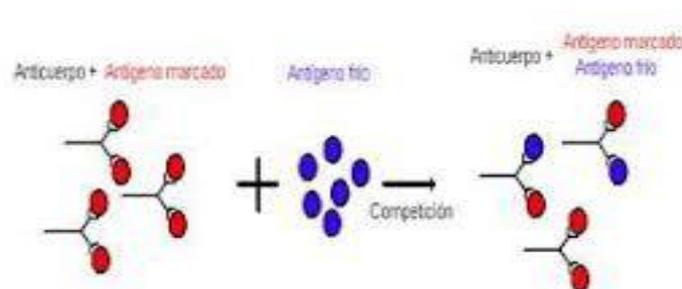


Figura 6. Reacción del radioinmunoensayo.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

La investigación con el tema caracterización clínica y marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de pulmón se realizó mediante la modalidad de revisión bibliográfica. Se investigó en distintas bases de datos científicas como: Scielo, Redalyc, PubMed, Scopus, Latindex, Elsevier, Science Direct y Medigraphic, de ellas se recopiló información de artículos científicos, casos clínicos, descripciones médicas, las cuales fueron de 10 años atrás de vigencia desde el presente año y en el caso de libros de hace 10 años atrás de vigencia.

Toda la información recolectada de estas bases científicas fue de suma importancia ya que estos artículos científicos han sido publicados y comprobados por diferentes investigadores en el mundo.

Tipo de investigación

Según el nivel

- **Descriptivo:** La presente investigación fue de tipo descriptiva pues en ésta se detalló, mediante información recolectada de fuentes bibliográficas, la situación actual de la utilización de los marcadores tumorales en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón, incluyendo además la caracterización de la enfermedad y su situación epidemiológica.

Según el diseño

- **Documental y no experimental:** toda la información recolectada se basó en el análisis y e interpretación de documentos bibliográficos obtenidos de diferentes bases de datos.

Según la secuencia temporal

- **Transversal:** debido a que esta investigación se realizó en un período específico ya determinado mayo- septiembre 2023 sin corte y se entregó un solo bloque de los resultados, revisando bibliografías ya realizadas sobre la caracterización clínica y los marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de pulmón.

Según la cronología de los hechos

- **Retrospectivo:** es de tipo retrospectivo porque el estudio se realizó en base a hechos ya estudiados, la investigación estuvo basada en informaciones obtenidas de artículos científicos originales, revisiones bibliográficas y libros.

Población:

La población de estudio que se utilizó fueron 74 publicaciones en las que se abordó el tema caracterización clínica y marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de pulmón, publicados en revistas indexadas en bases regionales y de impacto mundial entre las que se ubican Scielo, Redalyc, Medigraphic, Elsevier, Lilacs, Latindex, Scopus, Portal Regional da BVS, Journal of Cell Biology (JCB), Journal of Contemporary Medicine y PubMed divulgados durante el período comprendido entre el año 2013 al 2023, además se incluyeron páginas web como la OMS, CDC, MSP que tienen diferentes contenidos y libros en formato pdf.

Muestra:

La muestra quedó conformada por 40 artículos científicos escogidos mediante los criterios de inclusión y exclusión, estas publicaciones están disponibles en las bases de datos como: Scielo (11), Redalyc (2), PubMed (12), Medigraphic (7), Science Direct (4), Portal Regional da BVS (1), Journal of Cell Biology (JCB) (1), Journal of Contemporary Medicine (1),

Revista electrónica Zoilo Marinello (1), todas estas publicaciones se relacionan con la caracterización clínicas y marcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de pulmón.

Criterios de inclusión:

- Área temática: caracterización clínica del cáncer de pulmón y marcadores tumorales utilizados en el diagnóstico y seguimiento de la neoplasia maligna pulmonar.
- Tipos de documentos: artículos originales, de revisión, libros.
- Limitación de tiempo: desde el año 2013 al 2023.

Criterios de exclusión:

- Información científica anterior al año 2013.
- Artículos sobre tratamiento.
- Artículos que carezcan de resumen.

Método de estudio

El método fue teórico, puesto que se trató de una investigación de revisión bibliográfica basado en la obtención de conocimientos a partir de publicaciones de artículos de investigación originales, de revisión, libros y guías, para ello se llevó a cabo el análisis y síntesis de la información obtenida.

Variables de estudio

Incluye la caracterización clínica del cáncer de pulmón, así como el uso de diferentes marcadores tumorales en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad: antígeno carcinoembrionario (CEA), CA-125, proGRP, CYFRA 21.1 y enolasa neuronal específica (NSE) y el antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC).

Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnicas

Revisión documental

Instrumentos: Guía de observación

Proceso de recolección de información:

La presente investigación empezó con la búsqueda de información científica durante el periodo de tiempo comprendido desde enero de 2018 hasta julio de 2023. Para ello se consultó las principales fuentes y bases de datos biomédicas: PubMed, Elsevier, Medigraphic, Scielo, Redalyc, Scopus, Lilacs, Latindex. Se seleccionaron los artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos 5 años todos relacionados con el tema de este estudio: caracterización clínica y marcadores tumorales para el diagnóstico del cáncer de pulmón.

Los idiomas de búsqueda fueron español e inglés. Las palabras clave a utilizar fueron en español: cáncer de pulmón, carcinoma broncogénico, carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de células grandes de pulmón, epidemiología, antígeno carcinoembrionario (CEA), CYFRA 21.1, enolasa neuronal específica (NSE), CA-125, péptido relacionado con la progastrina (ProGRP) y antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC). En inglés serían *lung cancer, bronchogenic carcinoma, small cell lung carcinoma, large cell lung carcinoma, epidemiology, carcinoembryonic antigen (CEA), CYFRA 21.1, neuronal specific enolase (NSE), CA-125, progastrin-related peptide (pro-GRP) and squamous cell carcinoma antigen (SCC)*.

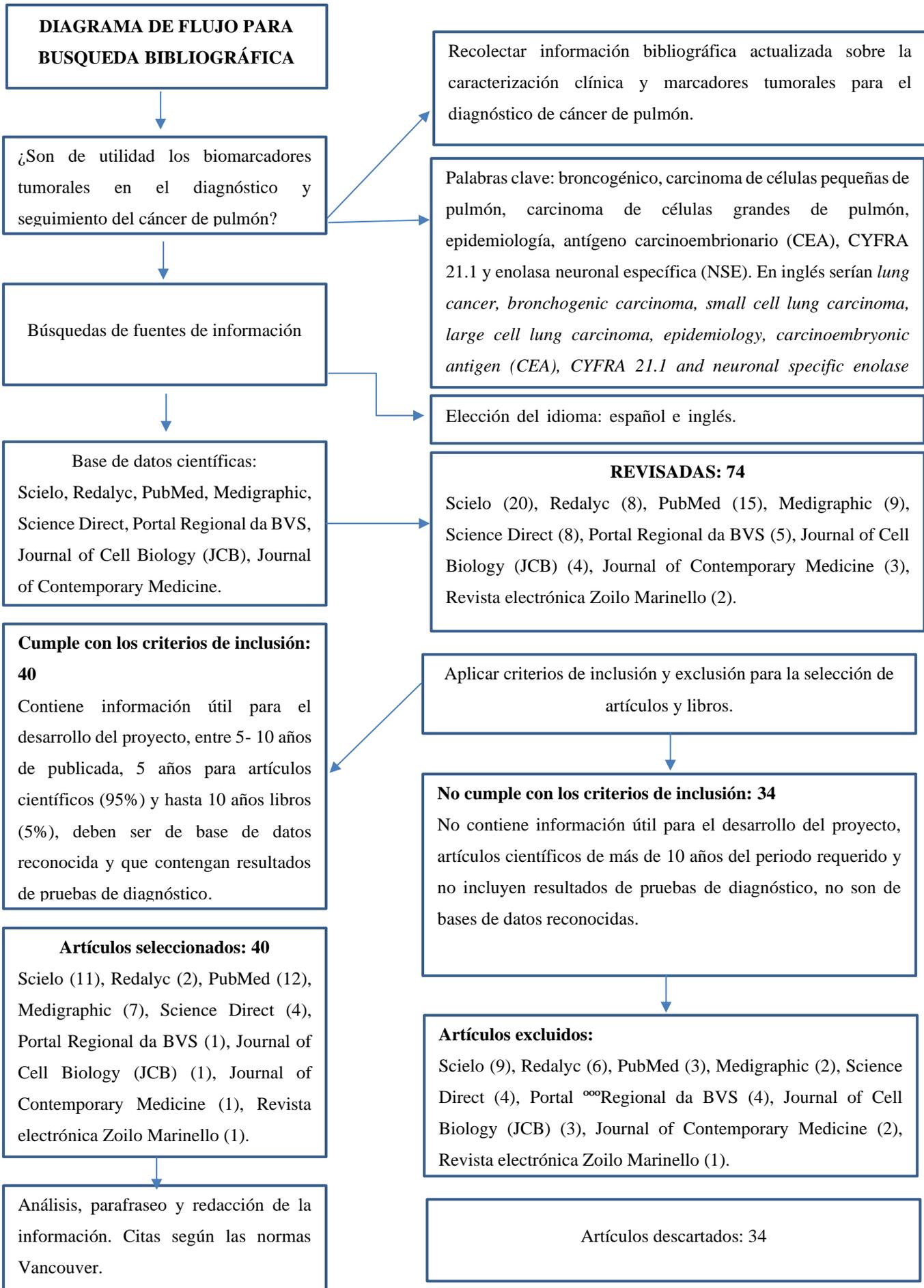
Los operadores booleanos a utilizar fueron: “AND”, “OR”, “NOT” cuando la revisión se hizo en el idioma inglés. Cuando se haga en español, se utilizarán “Y”, “O” y “NO”. Se combinó las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos científicos válidos para el objetivo de trabajo. Se activó el término de búsqueda médica “MeSH” (Medical Subject Headings), cuando aparezcan palabras clave que generen confusión en el buscador.

Una vez obtenida la información, se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión explicados previamente.

La recuperación de la diversa información científica permitió el análisis y síntesis para la redacción del informe final de investigación.

Proceso de registro

Según los artículos científicos encontrados se irán registrando el número de libros, artículos y guías en el documento.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados:

En este apartado se presenta información relevante acerca de la caracterización clínica del cáncer de pulmón, asimismo la importancia de los marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer de pulmón de acuerdo a varios estudios realizados que denotan que estos marcadores tumorales tienen una gran utilidad diagnóstica en el cáncer de pulmón.

Tabla 8. Características clínicas y epidemiológicas del cáncer pulmonar.

N°	Características clínicas	Epidemiología			Población	Autor
		Edad	Género	Factor de riesgo		
1	Tos 87,1%, disnea 74,4%, pérdida de peso 57,1%, dolor torácico 48,5%, fatiga 33,9%, hemoptisis 18,8%	Edad promedio 62,2 años.	53% fueron del género femenino.	Antecedente de tabaquismo 48,2%.	751	Sánchez C, Rodríguez J, Martínez L, et al, 2021 (47)
2	Tos 69,7%, disnea 63,2%, dolor torácico 59,3%, síntomas constitucionales 54,3%, hemoptisis 20,3%, síntomas neurológicos 13,4%	Edad media 65 años.	El 60% fueron hombres.	-	551	González R, Barra S, Riquelme A, et al, 2022 (48)

3	Síndrome constitucional 45%, tos 43%, dolor torácico 39%.	Edad media de 66 años.	82% fueron hombres.	Tabaquismo, 45% fueron fumadores y 43% exfumadores.	209	Leiro V, Mouronte C, Ramos C, et al, 2014 (49)
4	-	Edad media 68,7%.	87,4% fueron pacientes varones.	Tabaquismo, 82% eran fumadores y exfumadores.	358	González F, Falagan J, García J, et al, 2020 (50)
5	-	Rango de edades 51-69 (72%).	Predomino el sexo masculino con 60,8%.	Tabaquismo, hábito de fumar en el 97,6%. Exposición a sustancias tóxicas 7,2% Antecedente familiar 66%.	125	Cabo A, Del Campo E, Rubio T, et al, 2018 (13)

6	-	Rango de edad de diagnóstico 55 a 74 años y no se encontró pacientes menores de 35 años.	67% eran pacientes varones.	Tabaquismo, 80,7% eran fumadores.	182	Díaz Y, Bello L, Cabrera D, et al, 2013 (51)
7	Tos 63,9%, síntomas generales 57,4%, disnea 50,8%, expectoración 39,3%, dolor torácico 34,45, hemoptisis 21,3%.	Grupo etario de 60-69 años con 39,3%.	Predomino el sexo masculino con 55,7%.	-	61	Rodríguez J, García O, Salcedo S, et al, 2018 (17)
8	-	Predominaron las edades de entre 61 a 80 años en el sexo masculino con 63,85%.	Masculino.	Tabaquismo, pacientes fumadores con 93,9%.	83	Hernández N, Dopico D, Sandrino M, et al, 2020 (52)
9	Tos con expectoración, seca, con sangre intensa o crónica 26%.	Edades comprendidas entre 51 y 60 años con	Predominio del sexo masculino con 52%.	Tabaquismo, el hábito de fumar fue el mayor	50	Martínez C, Rivero C, 2021 (53)

		38%, 40- 50 años con 30%, 61-70 años con 22%, 71-80 años con 8%, finalmente mayores de 80 años con 2%.		factor de riesgo con 68%.		
10	Disnea 35%, tos crónica 25%, síndrome constitucional 13%, dolor torácico 12%, hemoptisis 9%, masa tumoral 3,6%, disfagia 0,8%, convulsiones 0,6%	Edad promedio del sexo masculino 60±10 años y del sexo femenino 58±12 años.	El 88,1% fue el sexo masculino. El 11,9% el sexo femenino.	El antecedente de tabaquismo en varones el 87,1% y en mujeres el 37,5%.	478	Ayala S, Agüero M, Gauna C, et al, 2020 (54)
11	-	Edad media en varones 65 años y en mujeres 62 años.	Pacientes hombres con 90,7% y 9,3% mujeres.	Tabaquismo, 93,4% eran pacientes fumadores y exfumadores y el 6,6% nunca habían fumado.	2.026	Caballero A, Romero A, Gonzales J, et al, 2018 (55)

12	-	-	50,5% fueron pacientes mujeres, relación hombre mujeres 1:1.	-	392	Alarcón M, Bruges R, Carvajal C, et al, 2022 (56)
13	-	-	-	El hábito de fumar como factor de riesgo resulto ser el de mayor frecuencia con 55,1%.	59	Acosta I, Remón L, Segura R, et al, 2016 (57)
14	Tos 92,3%, disnea 73,0%, dolor torácico 61,5%, astenia 55,7%, pérdida de peso 38,4%, hemoptisis 34,6%, expectoración 30,7%, otros 28,8%, asintomáticos 7,6%.	-	-	-	52	Pérez E, Cárdenas J, Reyes D, 2016 (58)
15	Tos 69,2%, dolor torácico 50,0%, disnea 40,4%, fiebre 17,3%,	-	-	-	52	Pérez L, Rodríguez O, Morales Y, et al, 2017 (59)

	expectoración 15,4%, hemoptisis 7,70%, pérdida de peso 3,8%.					
16	Bronconeumonía crónica 28,3%, bronconeumonía aguda 15,2%, dolor torácico 15,2%	-	-	-	46	Martínez F, Matos L, Acosta S, et al, 2016 (60)

En la tabla 8 se presentan 16 artículos relacionados con las características clínicas y epidemiológicas del cáncer de pulmón, tema de relevancia que engloba un problema de salud dentro del área hospitalaria.

El cáncer de pulmón (CP) es una de las enfermedades neoplásicas más frecuentes en el mundo y la principal patología de origen respiratorio que causa más mortalidad. Dicha neoplasia es de importancia estudiarla por lo que varios autores han hecho investigaciones de la misma, como por ejemplo, Sánchez et al.⁴⁷ que en su estudio mencionan que la edad promedio en la que suele aparecer el cáncer de pulmón es a los 62,2 años de edad, pero González et al.⁴⁸ afirman que la edad media es de 65 años de edad, al contrario, Leiro et al.⁴⁹ y González et al.⁵⁰ manifestaron que la edad media es de 66 y 68,7 años de edad respectivamente.

Cabo et al.¹³ en su estudio obtuvieron que en el total de sus pacientes las edades que predominaron al momento del diagnóstico de cáncer de pulmón fueron de 51-69 años de edad, además Díaz et al.⁵¹ menciona que más de la mitad de los casos se diagnosticó entre edades comprendidas entre 55 y 74 años y no se encontraron pacientes menores de 35 años, entre los estudiados. Rodríguez et al.¹⁷ y Hernández et al.⁵² en sus estudios encontraron que los grupos etarios al momento del diagnóstico fue de entre 60-69 años y de 61-80 años respectivamente, sin embargo, Martínez et al.⁵³ obtuvieron en su estudio que predominaron los pacientes entre 51 y 60 años (38%) seguido de las edades comprendidas entre 40 y 50 años (30%), 61-70 años (22%), 71-80 años (8%) y finalmente mayores de 80 años (2%).

También realizaron estudios Ayala et al.⁵⁴ en donde clasificaron por sexo masculino y femenino para el diagnóstico de esta neoplasia en donde la edad promedio del sexo masculino fue 60 ± 10 años y del sexo femenino 58 ± 12 años, por su parte Caballero et al.⁵⁵ manifestaron que con una edad media es de 65 años en varones y 62 años en las mujeres.

En la población masculina el cáncer de pulmón tiene las más altas tasas de incidencia y mortalidad por lo que en el estudio de Caballero et al.⁵⁵ obtuvieron un 90,7% de pacientes masculinos diagnosticados con cáncer de pulmón, resultado que concuerda con estudios de otros autores como de Ayala et al.⁵⁴ que obtuvo un 88,1% y González et al.⁵⁰ un 87,4%. Sin embargo, Sánchez et al.⁴⁷ y Alarcón et al.⁵⁶ expresaron que la mayor cantidad de pacientes

con cáncer de pulmón en sus estudios fueron mujeres con un 53,0% y 50,5% respectivamente.

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, sin embargo, existen otros tales como los ambientales, laborales, genéticos y los antecedentes familiares, por lo que en el estudio de Sánchez et al.⁴⁷ hacen referencia al tabaquismo que se encontró en 48,2% de los pacientes, la exposición a la biomasa un 8,6%, la exposición a asbesto fue registrada en 23,4%, la exposición a hidrocarburos se presentó en 2,5%, también en el estudio de Cabo et al.¹³ se evidencio que el hábito de fumar estuvo presente en 97,6 % de pacientes, con respecto a los factores no genéticos 7,2% expuestos a sustancias toxicas y pacientes que tenían antecedentes familiares el 66% mientras que el 34% restante no tenía antecedentes familiares. La investigación de Acosta et al.⁵⁷ concuerda con los dos autores mencionados anteriormente debido a que el 55,1% de su cohorte estudiada tuvo el hábito de fumar.

Finalmente, al hacer referencia a los signos y síntomas asociados al cáncer de pulmón se habla de las manifestaciones clínicas de dicha enfermedad, varios autores han citado en sus estudios estas manifestaciones, en la mayoría de estos estudios realizados por Pérez et al.⁵⁸, Sánchez et al.⁴⁷, Gonzales et al.⁴⁸, Pérez et al.⁵⁹, Rodríguez et al.¹⁷ y Martínez et al.⁶⁰, el síntoma que se presentó con mayor frecuencia en los pacientes fue la tos con 92,3%, 87,1%, 69,7%, 69,2%, 39,7% y 26% respectivamente, sin embargo en otra investigación realizada por Leiro et al.⁴⁹ se encontró que el síndrome constitucional tuvo el mayor porcentaje de los demás signos y síntomas con un 45%, en otro estudio Ayala et al.⁵⁴ obtuvieron que la disnea ocupó el primer lugar de entre los demás signos y síntomas con 35% y por último Martínez et al.⁶⁰ citaron que la presentación clínica más común fue la bronconeumonía con 28,3%.

Tabla 9. Variedades histológicas más frecuentes en la neoplasia maligna de pulmón.

N°	Variedades histológicas					Población	Autor
	CPCNP	Adenocarcinoma	Carcinoma epidermoide	Cáncer de células grandes	CPCP		
1	Fue el más frecuente con 93.74%.	86%	12,6%	1,4%	6,26%	751	Sánchez C, Rodríguez J, Martínez L et al, 2021 (47)
2	Predominante el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con un 86,5%.	57,7%	40,0%	2,2%	7%	86	Fernández S, Riverón G, López Y, et al, 2021 (61)
3	En el diagnóstico se tuvo carcinoma de células no pequeñas 80%.	43,3%	30%	6,7%	20%	231	Hernández O, 2016 (62)

4	-	57,4% Adenoescamoso 6,6%	9,8%	18,0%	8,2%	61	Rodríguez J, García O, Salcedo S, et al, 2018 (17)
5	-	Fue la variante histológica más frecuente con 52,9%.	31,1%	14%	-	158	Pérez O, Vidal I, Montero C, et al, 2018 (63)
6	-	Encabezó la lista con 47,8 %.	33,6%	18%	0,47%	211	García M, Chávez M, García M, et al, 2021 (64)
7	-.	35,7%	Predomino este subtipo con 54,3%.	4,9%	5%	251	Pacheco I, López J, Ríos N, et al, 2017 (65)
8	-	-	67,8%	-	-	346	Acosta D, Abad M, Castillo, E, et al, 2020 (66)

9	-	-	El carcinoma de células escamosas fue el tipo histológico más frecuente con 50,6%.	-	-	83	Rodríguez O, García M, Concepción M, et al, 2021 (67)
10	-	30%	Predominio del carcinoma escamoso con 44%.	16%	10%	50	Martínez C, Rivero C, 2018 (53)
11	-	31,2%	El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma escamoso con 42,95%.	10,5%	15,79%	Pacientes atendidos entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2009	Barbosa I, Bernal M, Costa I, et al, 2015 (68)

12	-	26,4%	El carcinoma epidermoide fue la variante histológica más frecuente con 34,6%,	17,3%	13,5% 7,70% otras variantes histológicas de células pequeñas.	52	Pérez L, Rodríguez O, Morales Y, et al, 2016 (59)
13	-	-	-	-	El tipo citológico que prevaleció fue el carcinoma de células pequeñas con 20 casos para el 25% del total.	80	Grass N, Diaz P, Márquez A, et al, 2016 (69)

En la tabla 9 se puede observar las variedades histológicas más frecuentes en la neoplasia maligna de pulmón. Existen 4 variedades histológicas principales que agrupan la mayoría de los casos de cáncer de pulmón.

El adenocarcinoma es la variante histológica más frecuente y está experimentando una elevación significativa en los últimos años, debido al aumento de casos en mujeres y en personas no fumadoras asociado a factores de riesgo como, factores genéticos, ambientales, enfermedades pulmonares y la influencia de los estrógenos lo que concuerda con algunos estudios realizados por varios autores, como el estudio elaborado por Sánchez et al.⁴⁷ en el que el tipo de cáncer de pulmón más frecuente fue el cáncer de pulmón de células no pequeñas con 93,7% del total de la cohorte, mientras que el cáncer de células pequeñas representó el 6,2%. Del 93,7% del cáncer de células no pequeñas, el adenocarcinoma representó el 86,0% seguido del carcinoma epidermoide con 12,6% y el cáncer de células grandes con 1,4%.

Fernández et al.⁶¹ y Hernández O.⁶² también obtuvieron que el tipo histológico que se observó con más frecuencia fue el cáncer de pulmón de células no pequeñas con 57,7% y 80% mientras que el cáncer de células pequeñas representó el 13,4% y el 20% respectivamente.

En el estudio de Fernández et al.⁶¹ el adenocarcinoma fue el predominante de los demás tipos histológicos con 57,7% seguido del cáncer epidermoide con 40% y el cáncer de células grandes con 2,2% y en el estudio de Hernández O.⁶² el adenocarcinoma también fue el que mayor porcentaje tuvo con 43,3% seguido del cáncer epidermoide con 30% y el cáncer de células grandes con 6,7%.

Autores como Rodríguez et al.¹⁷ Pérez et al.⁶³ y García et al.⁶⁴ concuerdan con los autores mencionados anteriormente porque se encontró que el adenocarcinoma de pulmón es el que tuvo mayor representatividad con 57,4%, 52,9% y 47,8% respectivamente.

Por otro lado, en la investigación realizada por Pacheco et al.⁶⁵ predominó el carcinoma de células no pequeñas pero el tipo histológico principal fue el cáncer epidermoide con 54,3%

seguido del adenocarcinoma con 37,7%, el 4.9% fueron diagnosticados con carcinoma de células grandes y por último el carcinoma de células pequeñas estuvo presente con 5%.

En la investigación realizada por Acosta et al.⁶⁶ el tipo histológico más frecuente fue el cáncer epidermoide con 67,8% seguido del carcinoma de células pequeñas con 15,5%, adenocarcinoma con 14,8% y carcinoma de células pequeñas con 1,9%.

Rodríguez et al.⁶⁷ encontraron en su investigación que aproximadamente la mitad de pacientes analizados tuvo cáncer epidermoide con el 50,6%. Otros como Martínez et al.⁵³ Barbosa et al.⁶⁸ y Pérez et al.⁵⁹ concuerdan estos autores, debido a que en sus estudios el carcinoma epidermoide o escamoso también tuvo el porcentaje más alto de los otros tipos histológicos con 44%, 42,9% y 34,6% respectivamente.

En otro estudio realizado por Grass et al.⁶⁹ se encontró que el tipo histológico que predominó en toda la cohorte analizada fue el cáncer de células pequeñas con un 20%, sin embargo, en otros estudios el cáncer de células pequeñas fue el de menor frecuencia como en el estudio de García et al.⁶⁴ en el que este tipo de cáncer solo representó el 0,4%, en la investigación de Pacheco et al.⁶⁵ el 5% y en el de Sánchez et al.⁴⁷ el 6,2%.

Tabla 10. Marcadores tumorales utilizados en la actualidad en el diagnóstico y seguimiento de cáncer pulmonar.

N°	Marcadores tumorales más utilizados en el diagnóstico de cáncer de pulmón						Sensibilidad	Especificidad	Población	Autor
	CYFRA 21-1 VR: <3,3ng/ml	CEA VR: <2,5ng/ml	SCC VR: <2,5ng/ml	CA-125 VR: <35U/ml	NSE VR: <15ng/ml	ProGRP VR: <65pg/ml				
1	X	X	X	X	X	X	En conjunto todos los biomarcadores utilizados 88,5%.	En conjunto todos los biomarcadores utilizados 82%.	1828	Molina R, Marrades R, Augé J, et al, 2016 (70)
2	X	X	X	X	X	X	-	-	1834	Liu L, Teng J, Zhang L, et al, 2017 (71)
3	X	-	-	-	-	-	-	-	32	Valdecasas S, Ruiz M,

										González D et al, 2020 (33)
4	X	-	-	-	-	-	-	-	90	Xu R, Liao C, Luo Y, et al, 2015 (72)
5	X	X	-	-	-	-	CYFRA 21-1 37,3% CEA 22,0% Valor combinado de ambos marcadores sensibilidad 47,5%.	CYFRA 21-1 90,0% CEA 90,9% Valor combinado de ambos marcadores especificidad 81,8%.	236	Chen F, Li J, Qui X et al, 2018 (73)
6	X	X	-	-	X	-	-	-	868	Zhang L, Liu D, Li L, et al, 2017 (74)

7	-	X	X	X	-	-	-	-	121	Aydin S, Balci A, Emin M, 2021 (75)
8	X	X	-	-	-	-	CEA 69% CYFRA 21-1 43%.	CEA 68% CYFRA 21-1 89%.	655	Okamura K, Takyama K, Izumi M, et al, 2013 (76)
9	X	X	-	-	-	-	-	-	Estudios publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 23 de junio de 2015	Holdenrie der S, Wehnl B, Simon K, et al, 2017 (77)
10	X	X	X	X	X	-	Sensibilidad individual en	Especificidad en orden	1570	Wu H, Wang Q,

							orden descendente fue CEA > CYFRA21-1 > CA-125 > NSE La combinación de CEA + C- 125 + CYFRA21-1 + NSE ocupó el primer lugar en el índice de sensibilidad (75,00%).	descendente fue NSE > CYFRA21-1 > CEA > CA- 125. Combinados CEA+CA- 125+CYFRA 21-1+NSE índice de especificidad (98,61%) en el cáncer de pulmón.		Liu Q, et al, 2020 (78)
11	X	X	-	X	X	-	-	-	541	Wang J, Chu Y, Li J, et al, 2020 (79)

12	X	X	-	X	-	-	-	-	264	Li Y, Dong X, Gaio L, et al, 2020 (80)
13	X	X	X	-	-	X	-	-	100	Peng Y, Wang Y, Hao X, et al, 2017 (81)
14	-	-	-	-	X	X	Pro-GRP 80,4% y NSE 78,0% para el diagnóstico de SCLC. Pero cuando se combinan NSE y ProGRP, la sensibilidad puede ser del	Pro-GRP 92% y NSE 87% para el diagnóstico de SCLC.	263	Wang M, Lü M, Shi Q, et al, 2013 (82)

							95% y la especificidad del 85%.			
15	-	-	-	-	-	X	-	-	77	Barchiesi V, Simeon V, Sandomenico C, et al, 2021 (83)

En la tabla 10 se puede observar los marcadores tumorales utilizados en la actualidad en el diagnóstico y seguimiento de cáncer pulmonar. Se hace énfasis en 6 marcadores tumorales específicos para el cáncer de pulmón como, CEA, CYFRA 21-1, SCC y CA 125 para cáncer de pulmón de células no pequeñas y NSE y ProGRP para cáncer de pulmón de células pequeñas.

En las investigaciones realizadas por los autores Molina et al.⁷⁰ y Liu et al.⁷¹ mencionan que la evaluación de un panel de seis TM en suero (CEA, CA-125, SCC, CYFRA 21-1, NSE y ProGRP) es un marcador más preciso para la presencia de cáncer de pulmón, NSE y ProGRP fueron significativamente más altos en CPCP en comparación con los de CPCNP y los niveles séricos de CEA, SCC y CYFRA21-1 fueron más altos en CPCNP que en CPCP.

Valdecasas et al.³³ en su investigación cita que, se confirmó que los niveles elevados de CYFRA 21-1 (>3,15 ng/ mL) son un factor pronóstico desfavorable y también concluyó que el CYFRA 21-1 tiene un elevado valor pronóstico en las etapas tempranas del cáncer de pulmón. Mientras que Xu et al.⁷² menciona que análisis de los niveles de expresión sérica de CYFRA 21-1 en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) mostró un marcado aumento del valor (4,24 ng/ml), en comparación con los pacientes con controles sanos.

Chen et al.⁷³ en su estudio mencionan que la sensibilidad y especificidad de CYFRA 21-1 para el diagnóstico de cáncer de pulmón fue del 37,3% y 90,9 %, respectivamente, mientras que para CEA fue del 22,0 % y 90,9 %, y que el valor combinado de sensibilidad y especificidad de estos dos marcadores tumorales fue del 47,5% y 81,8%, respectivamente. Por su parte Zhang et al.⁷⁴ manifiestan que el marcador tumoral CYFRA21-1 podría actuar como factor pronóstico independientemente de los estadios (I+II, III y IV) del cáncer de pulmón, por lo tanto, CYFRA21-1 parece ser más importante como predictor de pronóstico que los otros dos biomarcadores. En el caso del marcador tumoral CEA ayuda en el diagnóstico de adenocarcinoma, CYFRA21-1 en cáncer escamoso o epidermoide y el marcador tumoral NSE en el cáncer de células pequeñas (CPCP) con respecto a esta premisa Aydin et al.⁷⁵ concuerda debido a que en su estudio CEA fue efectivo en el diagnóstico del subtipo histológico adenocarcinoma y CA-125 en el tipo escamoso.

Sin embargo, Okamura et al.⁷⁶ en su estudio mencionan que los marcadores tumorales CEA y CYFRA 21-1, en niveles muy altos (el doble del valor de corte estándar) podrían ser cáncer de pulmón avanzado estadio III y IV.

Y Holdenrieder et al.⁷⁷ cita que en los resultados de su metaanálisis se demuestra la utilidad clínica de CEA y CYFRA 21-1 para la evaluación de la respuesta al tratamiento en CPCNP.

En el estudio realizado por Wu et al.⁷⁸ demuestran que la sensibilidad individual de los marcadores tumorales ordenados en orden descendente fue CEA>CYFRA21-1>CA-125>NSE, y las especificidades fueron NSE > CYFRA21-1 > CEA > CA-125, la combinación de CEA+Ca-125+CYFRA 21-1+NSE ocupó el primer lugar en el índice de sensibilidad (75,00%) y el índice de especificidad (98,61%) en el cáncer de pulmón. Los niveles de CYFRA 21-1 (10ng/ml) y SCC (7ng/ml) en el carcinoma escamoso fueron mayores que los de CEA, CA-125 y NSE. Los niveles de CEA (12ng/ml) y CYFRA 21-1 (8ng/ml) en el adenocarcinoma, el fueron mayores que las de CA-125 y NSE.

En las investigaciones realizadas por Wang et al.⁷⁹ y Li et al.⁸⁰ hallaron que, en el grupo de metástasis, CEA (78ng/ml), CYFRA 21-1 (89ng/ml), NSE (68ng/ml), CA125 (58U/ml) los niveles fueron más altos que los del grupo sin metástasis. Aydin et al.⁷⁵ por su parte en su estudio encontró que los valores de CEA (98ng/ml), CA 125 (88,9 U/ml) aumentaron significativamente en pacientes con metástasis y en el estudio realizado por Peng et al.⁸¹ los marcadores tumorales aumentados fueron CYFRA21-1 (93%), luego fue NSE (36%), SCC (13%) y ProGRP (12%), los pacientes con múltiples marcadores tumorales aumentados tienden a tener metástasis más distantes y PFS (sobrevivencia libre de progresión) más corta.

Aydin et al.⁷⁵ también manifiesta que los niveles séricos del marcador tumoral CEA aumento en proporción al diámetro del tumor mientras que los niveles séricos de CA-125 no mostraron relación estadística.

Wang et al.⁸² en su investigación demostró que los niveles séricos de pro-GRP (357,8pg/ml) y NSE (89,5ng/ml) en el grupo de CPCP fueron significativamente más altos que los del grupo de CPCNP y el grupo de individuos normales. La sensibilidad de pro-GRP y NSE para el diagnóstico de CPCP fue de 80,4% y 78%, mientras que la especificidad fue de 92% y 87%, respectivamente. Existe una mala correlación entre los niveles séricos de pro-GRP y

NSE, pero cuando se combinan, la sensibilidad puede ser del 95% y la especificidad del 85%. El grupo con un nivel de NSE inferior al valor de corte tuvo un tiempo de supervivencia más largo que el otro grupo con un nivel de NSE superior al valor de corte.

Barchiesi et al.⁸³ también manifiesta que los pacientes con CPCP mostraron niveles de proGRP significativamente más altos (340,9 pg/ml) en comparación con los pacientes con CPCNP (45pg/ml). En sujetos sanos, el nivel de ProGRP fue significativamente menor (36,1pg/ml) que en pacientes con CPCP. Mediciones seriadas de ProGRP en pacientes con CPCP mostraron una disminución en los pacientes que respondieron a la quimioterapia.

Es fundamental conocer los diferentes tipos de marcadores tumorales utilizados en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de pulmón, cada uno de ellos muestra diferente sensibilidad y especificidad en los distintos tipos histológicos de cáncer de pulmón.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más comunes en todo el mundo, afecta tanto a hombres como mujeres y se presenta en diferentes tipos histológicos. De acuerdo con nuestro objetivo de investigación y a los artículos revisados se concluye que:

- El cáncer de pulmón afecta mayoritariamente al sexo masculino teniendo las tasas más altas de incidencia y mortalidad, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 ± 10 en los hombres y en las mujeres de 58 ± 12 años. El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, los principales signos y síntomas son la tos y el síndrome constitucional.
- Existe 4 variedades histológicas del cáncer de pulmón subdivididas en dos clases, el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) dentro de este grupo se encuentra el adenocarcinoma, cáncer epidermoide o escamoso y el cáncer de celular grandes, siendo el más frecuente el adenocarcinoma tanto en el sexo masculino y femenino, seguido del cáncer epidermoide o escamoso.
- Entre los marcadores tumorales utilizados para el diagnóstico y seguimiento de cáncer pulmonar, según la bibliografía consultada, se encuentran el CYFRA 21-1, CEA, SCC y CA-125 para el cáncer de células no pequeñas (CPCNP) mientras que para el cáncer de células pequeñas (CPCP) se asocian el NSE y el proGRP, el rendimiento de estos marcadores depende del tipo histológico, sin embargo un panel combinado de estos marcadores tumorales mejora tanto la sensibilidad como la especificidad en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón.

RECOMENDACIONES

- Concientizar a la población sobre el riesgo del uso indiscriminado del cigarrillo en etapas tempranas de la adolescencia, asimismo instar a las personas que fuman que no lo hagan cerca de otras personas y motivar a quienes no fuman a protegerse de sí mismos y sus familias de la exposición del humo de segunda mano.
- Informar a las personas sobre los signos y síntomas asociados al cáncer de pulmón además sobre el diagnóstico y tratamiento a la población con antecedentes y que sea más susceptible a este tipo de cáncer.
- Acudir a realizarse análisis en el Laboratorio Clínico de preferencia cada 6 meses en los cuales debe incluirse como rutina la cuantificación de marcadores tumorales, en caso de que el paciente tenga signos y síntomas asociados al cáncer de pulmón acudir al médico o al centro de salud más cercano para descartar patologías.
- Informar sobre nuevas investigaciones en el Laboratorio Clínico a los profesionales médicos, principalmente sobre los marcadores tumorales asociados al cáncer de pulmón debido a que estos representan un punto inicial importante en el diagnóstico y seguimiento de cáncer pulmonar.
- Se sugiere el uso de los marcadores tumorales CYFRA 21-1, CEA, SCC, CA-125, NSE y ProGRP en pacientes con signos y síntomas asociados al cáncer de pulmonar, como ayuda diagnóstica y pronóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tinoco A. Definición de cáncer: una controversia científica entre el paradigma ortodoxo y el crítico en oncología. Proquest [Internet]. 2019 [Consultado 19 Jun 2023]; 19(38):11-52. Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2587710683/CF6F400EA16424FPQ/3>.
2. Ministerio de Salud de Chile. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible: cáncer de pulmón. Portal Regional de la BVS [Internet]. 2018 [Consultado 19 Jun 2023]; 1(1): 1-64. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1017400>
3. The Economist Intelligence Unit Limited. El cáncer de pulmón en América Latina. Portal Regional de la BVS [Internet]. 2018 [Consultado 19 Jun 2023]; 1(19):1-67. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5604.pdf>.
4. Zambrano A, Perero Y, Castro J. Factores de riesgo del Cáncer de Pulmón: Impacto mundial en la población. Revista Higia de la Salud. [Internet]. 2022 [Consultado 19 Jun 2023]; 7(2):1-18. Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/748/1503>
5. Cevallos J. Boletín epidemiológico sobre el cáncer de pulmón. Sociedad de lucha contra el cáncer. [Internet]. 2021 [Consultado 20 Jun 2023]; 4(1):1-4. Disponible en: <https://solcaquito.org.ec/wp-content/uploads/2022/04/boletin4Pulmon.pdf>
6. Sanitas. ¿Qué son los marcadores tumorales? [Internet]. [Consultado 20 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.sanitas.es/biblioteca-de-salud/enfermedades-y-trastornos/cancer/marcadores-tumorales>
7. González R. Cáncer pulmonar: caracterización, estadificación y supervivencia en una cohorte de una década en un hospital del sistema público de salud de Chile. Scielo [Internet]. 2022 [Consultado 20 Jun 2023]; 150(1):7-16. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872022000100007
8. Menéndez M. Causas y consecuencias del cáncer pulmonar. ReciMundo [Internet]. 2021 [Consultado 20 Jun 2023]; 5(1):305-312. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1013/1665>
9. Yauli C, Hurtado A, Poveda F, Moina A. Importancia del laboratorio clínico en el diagnóstico de cáncer de pulmón. Revista Sanitaria de investigación [Internet]. 2023 [Consultado 20 Jun 2023]; 1(1). Disponible en:

<https://revistasanitariadeinvestigacion.com/importancia-del-laboratorio-clinico-en-el-diagnostico-del-cancer-de-pulmon/>

10. Porrero J Hurlé J. Anatomía Humana [Internet]. Madrid: Mc-Graw-Hill-Interamericana; 2013 [Consultado 25 Jun 2023]. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/unachecuador/50188?page=438>
11. Marieb E. Anatomía y fisiología humana [Internet]. New York: Pearson Educación; 2013 [Consultado 27 Jun 2023]. Disponible en: [https://ifssa.edu.ar/ifssavirtual/cms/files/LIBRO%20IFSSA%20Anatomia.y.Fisiologia.Humana.Marieb%20aed.%20\(1\).pdf](https://ifssa.edu.ar/ifssavirtual/cms/files/LIBRO%20IFSSA%20Anatomia.y.Fisiologia.Humana.Marieb%20aed.%20(1).pdf)
12. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. OMS [Internet]. 2023 [Consultado 25 Jun 2023]; 1(1):1. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1
13. Cabo A, Del Campo E, Rubio T, Nápoles T, Columbie J. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. Scielo [Internet]. 2018 [Consultado 27 Jun 2023]; 22(4): 1-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000400009
14. Peralta F. Contaminación atmosférica y su relación en el desarrollo de cáncer de pulmón. Unemi [Internet]. 2019 [Consultado 25 Jun 2023]; 1(1):24-26. Disponible en: <https://repositorio.unemi.edu.ec/bitstream/123456789/4713/1/CONTAMINACION%20ATMOSFERICA%20Y%20SU%20DESARROLLO%20EN%20EL%20CANCER%20DE%20PULMON.pdf>
15. Reyes E. Polimorfismos en genes de reparación del daño al material genético y cáncer de pulmón. Scielo [Internet]. 2022 [Consultado 27 Jun 2023]; 51(1):1-19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572022000100021
16. Ugarte C, Ugarte N, Morales K. Cancer de pulmon y su importancia en el diagnóstico primario. Reci Mundo [Internet]. 2022 [Consultado 30 Jun 2023]; 1(1): 1-10. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/854/1241>
17. Rodriguez J, Garcia O, Salcedo S. Caracterización clínica, tomográfica e histopatológica en pacientes con cancer de pulmón. Redalyc [Internet]. 2018 [Consultado 30 Jun 2023]; 22(9):887-896. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3684/368457894004/368457894004.pdf>
18. Amorín E. Cáncer de pulmon una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Scielo [Internet]. 2013 [Consultado 30 Jun

- 2023]; 1(1): 1-8. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2013.v30n1/85-92/es>
19. Lama R. Manifestaciones clinicas del cáncer de pulmón. Neumosur [Internet]. 2017 [Consultado 01 Jul 2023]; 29(2): 35-37. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-5.pdf>
 20. Salvatierra A, Moreno P, Carrasco G, Guamán H. Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico. Neumosur [Internet]. 2017 [Consultado 01 Jul 2023]; 29(2): 603-615. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/51-CANCER-Neumologia-3_ed.pdf
 21. López O, Camacho C, Gerson R. Síndromes paraneoplásicos diagnóstico y tratamiento. Medigraphic [Internet]. 2016 [Consultado 08 Jul 2023]; 83(1): 31-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2016/ju161-2f.pdf>
 22. Instituto Nacional del Cáncer. Grado histológico. NIH [Internet].2023 [Consultado 01 Jul 2023]; 1(1):1. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/grado-histologico>
 23. Escalera E, Bellido L, Del Barco E. Cáncer de pulmón microcítico. Elsevier [Internet]. 2021 [Consultado 08 Jul 2023]; 13(25):1369-1376. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541221000159>
 24. Lopez A, Escalera E, Del Barco E. Cáncer de pulmón no microcítico. Elsevier [Internet]. 2021 [Consultado 08 Jul 2023]; 13(25):1377-1387. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541221000160>
 25. Manual MSD. Sistema de estadificación internacional para el cáncer de pulmón [Internet]. [Consultado 12 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/multimedia/table/sistema-de-estadificaci%C3%B3n-internacional-para-el-c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n>
 26. Mongil R. Diagnostico y estadificación del cáncer de pulmón. Neumosur [Internet]. 2017 [Consultado 21 Jun]; 29(2):63-65. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-6-4.pdf>
 27. Olivares A, Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor. BioReview [Internet]. 2020[Consultado 12 Jul Jul 2023]; 4(1):27. Disponible en: https://revistabioreview.com/archivos/111_Noviembre2020.pdf

28. Mora J. Marcadores tumorales. *Ciencia y Salud* [Internet]. 2018 [Consultado 16 Jul 2023]; 2(6):1-2. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/25/19>
29. Hermida I, Sánchez E, Nerín C. Marcadores tumorales. *Scielo* [Internet]. 2016 [Consultado 16 Jul 2023]; 9(1):31-42. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf>
30. Moreno E. Adecuación del uso de marcadores tumorales para la seguridad del paciente. *Scielo* [Internet]. 2015 [Consultado 16 Jul 2023]; 1(1):1-325. Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/14023/TD_MORENO_CAMPOY_Elvira_Eva.pdf
31. Escribano A. Marcadores tumorales y biológicos del cáncer de pulmón. *Revista Española de Patología Torácica* [Internet]. 2018 [Consultado 22 Jul 2023]; 29(2):25-26. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-3.pdf>
32. Lavín L. Marcadores tumorales: presente y futuro. *Revista Universidad Complutense Madrid* [Internet]. 2015 [Consultado 22 Jul 2023]; 1(1):1-22. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20LAVIN%20DE%20JUAN.pdf>
33. Valdecasas S, Ruiz M, González D. El CYFRA 21-1 en pacientes con sospecha de cáncer: evaluación de un punto de corte óptimo para evaluar la eficacia diagnóstica y el valor pronóstico. *PubMed* [Internet]. 2020 [Consultado 22 Jul 2023]; 1(4):1-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10197775/>
34. Yong S, Gu J, Kim J. Preoperative serum CYFRA 21-1 level as a prognostic factor in surgically treated adenocarcinoma of lung. *PubMed* [Internet]. 2013 [Consultado 28 Jul]; 79(2):156-160. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206831/v>
35. Howland I, Cruz Y, Fonseca N. Valor diagnóstico de la combinación de nueve marcadores tumorales en neoplasias. *Portal de Revistas Científicas de la Universidad Técnica de Manabí* [Internet]. 2016 [Consultado 31 Jul 2023]; 1(1):1-10. Disponible en: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/123/98>
36. Sanz I. Marcadores tumorales. *Logos Información* [Internet]. 2018 [Consultado 31 Jul]; 1(1):405-421. Disponible en: <https://www.logoss.net/file/241/download?token=bkWiC4jJ>

37. Gómez S. Valor pronóstico del antígeno del carcinoma de células escamosas en los pacientes con carcinoma de cérvix localmente avanzadas tratadas con radioquimioterapia. *Revista Universidad Complutense Madrid* [Internet]. 2018 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):36-58. Disponible en: <https://docta.ucm.es/entities/publication/c823a5ef-8045-4a16-8541-5d7dc0374dde>
38. Priego B, Cepeda R. Radioinmunoensayo, ELISA y Western Blot. *Scribd* [Internet]. 2022 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):1-37. Disponible en: <https://es.slideshare.net/bryanpriego/radioinmunoensayo-elisa-y-western-blot>
39. Ochoa R. Técnicas inmunoenzimáticas para ensayos clínicos de vacunas y estudios inmunoepidemiológicos. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2013 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):1-120. Disponible en: <https://www3.paho.org/cub/dmdocuments/PubFINLAY-LIBROTecInmunoParaEClinVacunas2012.pdf>
40. Barloz C. Prueba inmunoabsorbente ligado a enzimas. *Abyntek* [Internet]. 2019 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):1-15. Disponible en: <https://es.slideshare.net/cristinupis/elisa-copia>
41. Biotech. Tipos de Elisa. *Biotech* [Internet]. 2021 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):1-5. Disponible en: <http://biotech-spain.com/es/articles/tipos-de-elisa-conoces-las-diferencias/>
42. Contreras V. ¿ELISA o Clia cuál método utilizar?. *Reactlab* [Internet]. 2022 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):1.4. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/cientifico/elisa-o-clia-cual-metodo-utilizar/>
43. Rodríguez M. Análisis de vitamina D en muestras biológicas mediante técnicas analíticas quimioluminiscentes. *Universidad Complutense de Madrid* [Internet]. 2022 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):1-20. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20JESUS%20RODRIGUEZ%20ALMANSA.pdf>
44. Poveda F. Estudio comparativo de los métodos: electroquimioluminiscencia e inmunofluorescencia para la determinación de troponina cardíaca como ayuda diagnóstica en el infarto agudo de miocardio. *Universidad Técnica de Ambato* [Internet]. 2016 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):1-111. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/22443/2/Francisco%20Poveda%20Proyecto%20.pdf>

45. Quiroga N. Electroquioluminiscencia. Redalyc [Internet]. 2018 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):1-4. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=z9kgFT_LR7w
46. Ardila E. El radioinmunoensayo. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo [Internet]. 2021 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):36-58. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/download/23/37/161>
47. Sánchez C, Rodríguez J, Martínez L. Descripción clínico-epidemiológica y molecular del cáncer de pulmón en un centro de referencia nacional. Scielo [Internet]. 2021 [Consultado 01 Ago 2023]; 1(1):36-58. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462019000400356
48. González L, Barra S, Riquelme A. Cáncer pulmonar: caracterización, estadificación y supervivencia en una cohorte de una década en un hospital del sistema público de salud de Chile. Scielo [Internet]. 2022 [Consultado 01 Ago 2023]; 150(1):7-16. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v150n1/0717-6163-rmc-150-01-0007.pdf>
49. Leiro V, Mouronte C, Ramos C. Cambios en el estadio y presentación clínica del cáncer de pulmón a lo largo de dos décadas. Science Direct [Internet]. 2014 [Consultado 08 Ago 2023]; 50(10):417-421. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030028961400115X>
50. González F, Falagan J, García J. Cáncer de pulmón en el área sanitaria de Pontevedra: incidencia, presentación clínica y supervivencia. Scielo [Internet]. 2020 [Consultado 01 Ago 2023]; 36(2):217-227. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932020000100056
51. Díaz Y, Bello L, Cabrera D. Epidemiología del cáncer de pulmón en el hospital provincial docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila. Medigraphic [Internet]. 2013 [Consultado 05 Ago 2023]; 19(1):1-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2013/mdcs131d.pdf>
52. Hernández N, Dopico D, Sandrino M. Caracterización clínica epidemiológica del cáncer de pulmón en pacientes atendidos de 2016 a 2017. Scielo [Internet]. 2020 [Consultado 08 Ago 2023]; 24(1):40-56. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000100021
53. Martínez C, Rivero C. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con diagnóstico de tumores pulmonares epiteliales malignos. Medigraphic [Internet]. 2018

- [Consultado 05 Ago 2023]; 60(281):1-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2021/abr21281j.pdf>
54. Ayala S, Agüero M, Gauna C. Factores etiológicos y caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay. Scielo [Internet]. 2020 [Consultado 01 Ago 2023]; 7(1):56-65. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932020000100056
55. Caballero A, Romero A, González J. Epidemiological Evolution of Lung Cancer in the South of Spain from 1990 to 2010. PubMed [Internet]. 2018 [Consultado 05 Ago 2023]; 21(1):32-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357970/>
56. Alarcón M, Bruges R, Carvajal C. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Scielo [Internet]. 2022 [Consultado 01 Ago 2023]; 25(2):103-109. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0123-90152021000200103&script=sci_arttext
57. Acosta I, Remón L, Segura R. Factores de riesgo en el cáncer de pulmón. Scielo [Internet]. 2016 [Consultado 05 Ago 2023]; 20(1):42-55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100005
58. Pérez E, Cárdenas J, Reyes D. Variables clínicas en pacientes con cáncer de pulmón. Scielo [Internet]. 2016 [Consultado 10 Ago 2023]; 41(10):1-6. Disponible en: https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/947/pdf_348
59. Pérez L, Rodríguez O, Morales Y. Cáncer de pulmón: aspectos clínicos y diagnósticos en pacientes afectados del Policlínico “Marta Abreu”. Estudio de cinco años. Medigraphic [Internet]. 2016 [Consultado 10 Ago 2023]; 11(3):49-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2017/mec173f.pdf>
60. Martínez F, Matos L, Acosta S. Características clínicas y evolutivas de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas. Scielo [Internet]. 2016 [Consultado 10 Ago 2023]; 20(1):42-48. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192016000100007&script=sci_arttext#t2
61. Fernández S, Riverón G, López Y. Caracterización clínica y marcadores de estrés oxidativo en pacientes con cáncer de pulmón tratados con poliquimioterapia. Scielo [Internet]. 2021 [Consultado 24 Ago 2023]; 60(3):20-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000300016

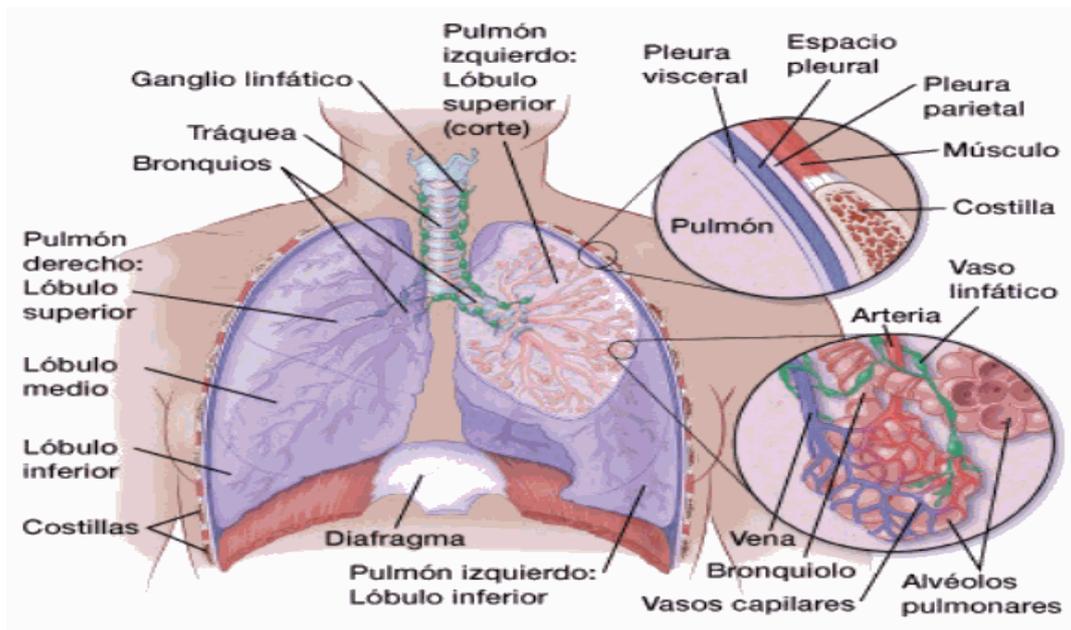
62. Hernández O. Asociación citohistológica del cáncer de pulmón en Pinar del Río. Scielo [Internet]. 2016 [Consultado 15 Ago 2023]; 20(2):188-196. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000200007
63. Pérez O, Vidal I, Montero C. Características al diagnóstico y supervivencia de estadios I y II de cáncer de pulmón. Science Direct [Internet]. 2018 [Consultado 20 Ago 2023]; 54(8):420-426. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300289618300619>
64. García M, Chávez M, García M. Caracterización de pacientes operados por cáncer pulmonar en el Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech”. Medigraphic [Internet]. 2021 [Consultado 20 Ago 2023]; 60(4):1-14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubcir/rcc-2021/rcc214e.pdf>
65. Pacheco I, López J, Ríos N. Diagnóstico citológico pulmonar en lesiones estudiadas por broncoscopia. Medigraphic [Internet]. 2017 [Consultado 15 Ago 2023]; 17(3):30-38. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2017/pcs173f.pdf>
66. Acosta D, Abad M, Castillo E. Aspectos broncoscópicos e histológicos en pacientes con cáncer de pulmón. Redalyc [Internet]. 2020 [Consultado 28 Ago 2023]; 24(3):1-10. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3684/368463477008/>
67. Rodríguez O, García M, Concepción M. Resultados del tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer pulmonar. Medigraphic [Internet]. 2021 [Consultado 30 Ago 2023]; 25(1):57-67. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2021/amc211g.pdf>
68. Barbosa I, Bernal M, Costa Í. Supervivencia del cáncer de pulmón en pacientes tratados en un hospital de referencia en Zaragoza (España). Science Direct [Internet]. 2015 [Consultado 20 Ago 2023]; 42(6):380-387. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S113835931500266X>
69. Grass N, Díaz P, Márquez A. Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina. Medigraphic [Internet]. 2016 [Consultado 24 Ago 2023]; 1(3):517-530. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2016/ccm163f.pdf>
70. Molina R, Marrades R, Augé J. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. PubMed [Internet]. 2016 [Consultado 02 Sep 2023]; 193(4):427-437. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26465739/>

71. Liu L, Teng J, Zhang L. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. PubMed [Internet]. 2017 [Consultado 03 Sep 2023]; 1(1):1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607926/>
72. Xu R, Liao C, Luo Y. Optimal cut-off values for CYFRA 21-1 expression in NSCLC patients depend on the presence of benign pulmonary diseases. Science Direct [Internet]. 2015 [Consultado 03 Sep 2023]; 400(2):188-192. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000989811400429X>
73. Chen F, Li J, Qi J. Diagnostic value of CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cancer from benign lung disease. PubMed [Internet]. 2018 [Consultado 02 Sep 2023]; 14(1):400-404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970696/#:~:text=CYFRA%2021%2D1%20sensitivity%20and,was%2022.0%25%20and%2090.9%25>
74. Zhang L, Liu D, Li L. The important role of circulating CYFRA21-1 in metastasis diagnosis and prognostic value compared with carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in lung cancer patients. PubMed [Internet]. 2017 [Consultado 04 Sep 2023]; 17(1):1-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28152979/>
75. Aydin S, Balci A, Emin M. Evaluating Lung Cancer with Tumor Markers: CEA, CA 19-9 and CA 125. Journal of Contemporary Medicine [Internet]. 2021 [Consultado 16 Sep 2023]; 11(13):282-287. Disponible en: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1449174>
76. Okamura K, Takayama K, Izumi M. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. PubMed [Internet]. 2013 [Consultado 08 Sep 2023]; 80(1):45-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352032/>
77. Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PubMed [Internet]. 2017 [Consultado 04 Sep 2023]; 116(8):1037-1045. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278517/>
78. Wu H, Wang Q, Liu Q. The Serum Tumor Markers in Combination for Clinical Diagnosis of Lung Cancer. PubMed [Internet]. 2020 [Consultado 08 Sep 2023]; 66(3):1-10-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162867/>
79. Wang J, Chu Y, Li J. Development of a prediction model with serum tumor markers to assess tumor metastasis in lung cancer. PubMed [Internet]. 2020 [Consultado 08 Sep 2023]; 9(15):5436-5445. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32536037>

80. Li Y, Tian X, Gao L. Clinical significance of circulating tumor cells and tumor markers in the diagnosis of lung cancer. PubMed [Internet]. 2020 [Consultado 12 Sep 2023]; 8(8):3782-3792. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132233/#:~:text=The%20rate%20of%20CTC%20positivity,measurements%20of%20serum%20tumor%20markers.>
81. Peng Y, Wang Y, Hao X. [Utility of Multiple Increased Lung Cancer Tumor Markers in Treatment of Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma]. PubMed [Internet]. 2017 [Consultado 18 Sep 2023]; 20(10):690-694. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061216/>
82. Wang M, Lü M, Shi X. Value of pro-GRP and NSE in the diagnosis of small-cell lung cancer difference and combination detection / 中华检验医学杂志. Portal Regional da BVS [Internet]. 2013 [Consultado 12 Sep 2023]; 1(12):1008-1012. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-439442>
83. Barchiesi V, Simeon V, Sandomenico C. Circulating progastrin-releasing peptide in the diagnosis of Small Cell Lung Cancer (SCLC) and in therapeutic monitoring. ° [Internet]. 2021 [Consultado 12 Sep 2023]; 1(10):9-13. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-439442>

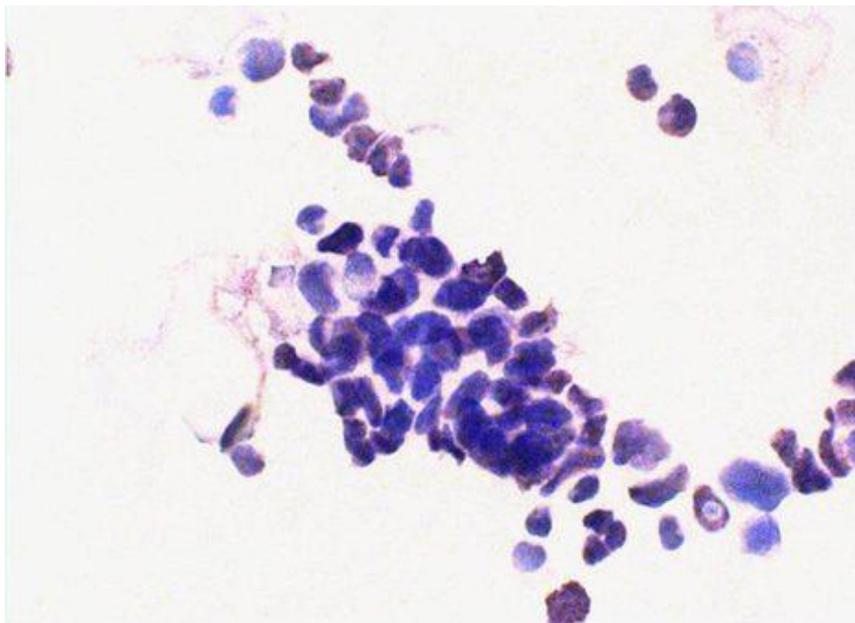
ANEXOS

Anexo 1. Visión anterior de los órganos de la cavidad torácica, mostrando la posición de los pulmones.



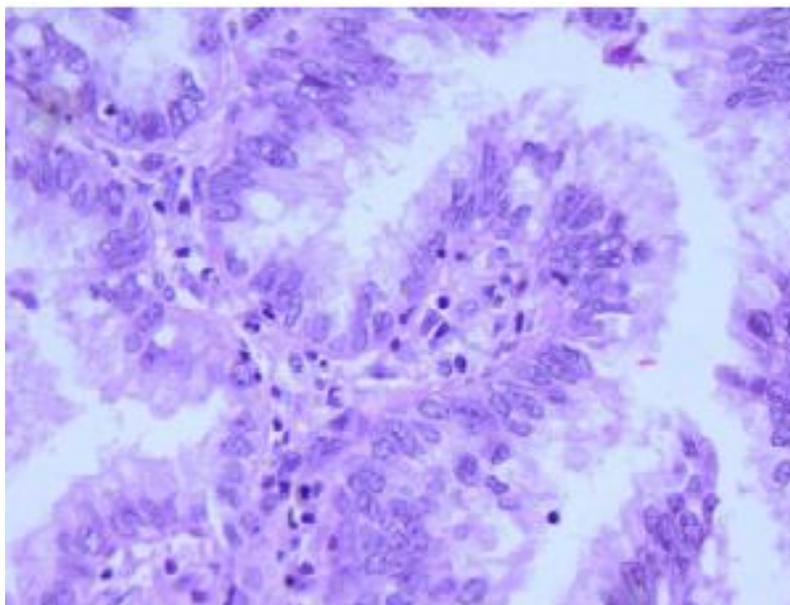
Fuente: American Cancer Society. Cáncer de pulmón. 1 ed. España: American Cancer Society, Inc.; 2023.

Anexo 2. Citología. Carcinoma anaplásico de células pequeñas, acumulo poco cohesivo de células con ausencia de citoplasma y presencia de moldeamiento nuclear.



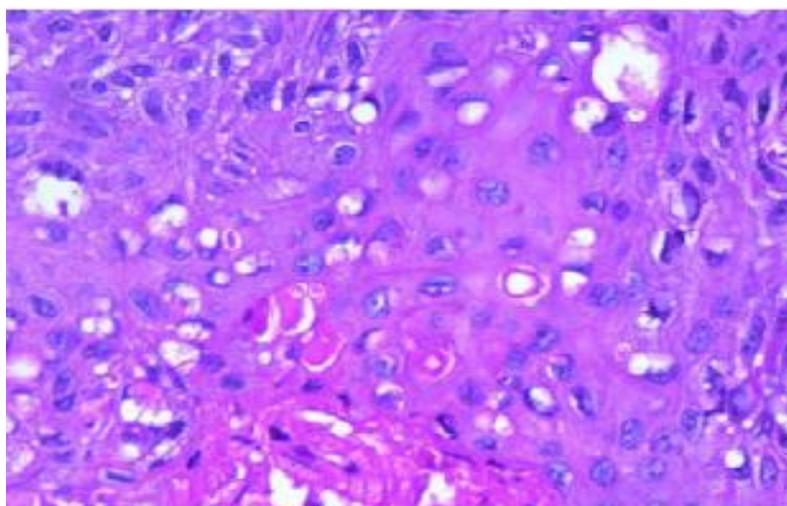
Fuente: García E. Carcinoma anaplásico de célula pequeña. España: Ureta Citology; 2023.

Anexo 3. Corte histológico. Adenocarcinoma invasivo mucinoso, que muestra en detalle la mucina intracitoplasmática.



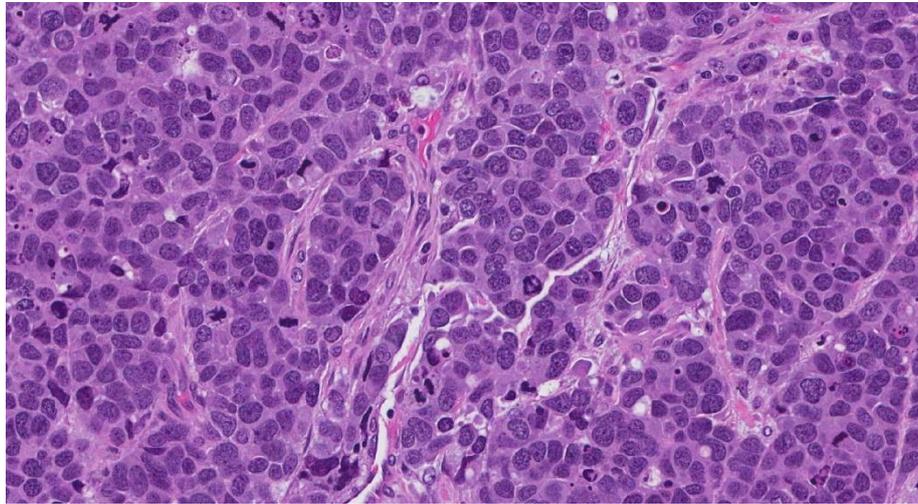
Fuente: Barrionuevo C, Dueñas D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. Perú: Scielo Perú; 2019.

Anexo 4. Corte histológico. Carcinoma de células escamosas que muestra foco de queratinización.



Fuente: Barrionuevo C, Dueñas D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. Perú: Scielo Perú; 2019.

Anexo 5. Corte histológico. Carcinoma de pulmón de celular grandes, formado por células grandes con núcleos oscuros y una cantidad de citoplasma rosado.



Fuente: My pathology report. Carcinoma de pulmón de células grandes. Canadá: Eorla; 2023.

Anexo 6. Artículos seleccionados según el diagrama de flujo.

N°	Año	Base de datos	Autor	Título en ingles	Título en español
1	2013	Scielo	González F, Falagan J, García J, et al.	Lung cancer in the Pontevedra health area: incidence, clinical presentation and survival.	Cáncer de pulmón en el área sanitaria de Pontevedra: incidencia, presentación clínica y supervivencia.
2	2013	Medigraphic	Diaz Y, Bello L, Cabrera D, et al.	Lung cancer epidemiology in the provincial teaching hospital “Dr. Antonio Luaces Iraola” from Ciego de Avila.	Epidemiología del cáncer de pulmón en el hospital provincial docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.
3	2013	PubMed	Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al.	Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer.	Valor diagnóstico de los marcadores tumorales CEA y CYFRA 21-1 en el cáncer de pulmón primario.
4	2013	Portal Regional da BVS	Wang M, Lü M, Shi X, et al.	Value of pro-GRP and NSE in the diagnosis of small-cell lung cancer difference and combination detection.	Valor de pro-GRP y NSE en el diagnóstico de la diferencia del cáncer de pulmón de células pequeñas y la detección combinada.
5	2014	ScienceDirect	Leiro V, Mouronte C, Ramos C, et al.	Changes in Clinical Presentation and Staging of Lung Cancer over Two Decades.	Cambios en el estadio y presentación clínica del cáncer de pulmón a lo largo de dos décadas.

6	2015	ScienceDirect	Xu R, Liao C, Luo y, et al.	Optimal cut-off values for CYFRA 21-1 expression in NSCLC patients depend on the presence of benign pulmonary diseases.	Los valores de corte óptimos para la expresión de CYFRA 21-1 en pacientes con NSCLC dependen de la presencia de enfermedades pulmonares benignas.
7	2016	Revista Electrónica Dr. Zoilo Marinello	Pérez E, Cárdenas J, Reyes D.	Clinical variables in patients with lung cancer.	Variabes clínicas en pacientes con cáncer de pulmón.
8	2016	Scielo	Hernández O.	Association of cytohistological diagnosis and lung cancer in Pinar del Rio.	Asociación citohistológica del cáncer de pulmón en Pinar del Río.
9	2016	PubMed	Molina R, Marrades R, Augé J, et al.	Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer.	Evaluación de un panel combinado de seis marcadores tumorales séricos para el cáncer de pulmón.
10	2016	Scielo	Martínez F, Matos L, Acostas, et al.	Clinical features of patients with small-cell lung cancer.	Características clínicas y evolutivas de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas.
11	2016	Science Direct	Barbosa I, Bernal M, Costa I, et al.	Survival of lung cancer patients treated at a referral hospital in Zaragoza (Spain).	Supervivencia del cáncer de pulmón en pacientes tratados en un hospital de referencia en Zaragoza (España)
12	2016	Scielo	Acosta I, Remón L, Segura S, et al.	Risk Factors in the Lung Cancer.	Factores de riesgo en el cáncer de pulmón.

13	2016	Medigraphic	Grass N, Díaz P, Márquez A, et al.	Clinical and Morphostereologic Characterization of Lung Epithelial Malignant Tumors Diagnosed by Fine Needle Aspiration Biopsy.	Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina.
14	2017	PubMed	Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, et al.	Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.	Antígeno carcinoembrionario y fragmentos de citoqueratina-19 para la evaluación de la respuesta al tratamiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas: una revisión sistemática y un metaanálisis.
15	2017	PubMed	Zhang L, Liu D, Li L, et al.	The important role of circulating CYFRA21-1 in metastasis diagnosis and prognostic value compared with carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in lung cancer patients.	El importante papel de CYFRA21-1 circulante en el diagnóstico de metástasis y el valor pronóstico en comparación con el antígeno carcinoembrionario y la enolasa neuronal específica en pacientes con cáncer de pulmón.
16	2017	Medigraphic	Pérez L, Rodríguez O, Morales Y, et al	Lung cancer: clinical and diagnostic aspects in affected patients from the "Marta Abreu" Polyclinic.	Cáncer de pulmón: aspectos clínicos y diagnósticos en pacientes afectados del Policlínico "Marta Abreu".

17	2017	PubMed	Liu L, Teng J, Zhang L, et al.	The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer.	La combinación de marcadores tumorales sugiere el diagnóstico histológico del cáncer de pulmón.
18	2017	PubMed	Peng Y, Wang Y, Li J, et al.	Utility of Multiple Increased Lung Cancer Tumor Markers in Treatment of Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma.	Utilidad de múltiples marcadores tumorales de cáncer de pulmón aumentados en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado.
19	2017	Medigraphic	Pacheco I, López J, Ríos N, et al.	Pulmonary cytological diagnosis in lesions studied by bronchoscopy. Miguel Enrique Teaching Surgical Clinical Hospital. 2011-2015.	Diagnóstico citológico pulmonar en lesiones estudiadas por broncoscopia. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Miguel Enrique. 2011-2015.
20	2018	PubMed	Caballero A, Romero A, González J, et al.	Epidemiological Evolution of Lung Cancer in the South of Spain from 1990 to 2010.	Evolución epidemiológica del cáncer de pulmón en el sur de España de 1990 a 2010.
21	2018	Science Direct	Pérez O, Vidal I, Montero C, et al.	Description and Survival of Stage I and II Lung Cancer Patients.	Características al diagnóstico y supervivencia de estadios I y II de cáncer de pulmón.
22	2018	Redalyc	Rodríguez J, García O, Salcedo S, et al.	Clinical, tomographic and histopathological characterization of patients with lung cancer.	Caracterización clínica, tomográfica e histopatológica de pacientes con cáncer de pulmón.

23	2018	Scielo	Cabo A, Del Campo E, Rubio T, et al.	Clinical and epidemiological aspects in patients with lung cancer in a pneumology service.	Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología.
24	2018	PubMed	Chen F, Li J, Qi X, et al.	Diagnostic value of CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cancer from benign lung disease.	Valor diagnóstico de CYFRA 21-1 y el antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico de cáncer de pulmón operable por enfermedad pulmonar benigna.
25	2019	PubMed	Li Y, Tian X, Gao L, et al.	Clinical significance of circulating tumor cells and tumor markers in the diagnosis of lung cancer.	Importancia clínica de las células tumorales circulantes y los marcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer de pulmón.
26	2020	Scielo	Ayala S, Agüero M, Gauna C, et al.	Etiological factors and characterization of patients with lung cancer at the National Cancer Institute, Paraguay.	Factores etiológicos y caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay.
27	2020	Redalyc	Acosta D, Abad M, Castillo E.	Bronchoscopic and histologic aspects in patients with lung cancer.	Aspectos broncoscópicos e histológicos en pacientes con cáncer de pulmón.
28	2020	PubMed	Wu H, Wang Q, Liu Q, et al.	The Serum Tumor Markers in Combination for Clinical Diagnosis of Lung Cancer.	Los marcadores tumorales séricos combinados para el diagnóstico clínico del cáncer de pulmón.

29	2020	Scielo	Hernández N, Dopico D, Sandrino M, et al.	Epidemiological and clinical characterization of lung cancer in patients treated during 2016-2017.	Caracterización clínica epidemiológica del cáncer de pulmón en pacientes atendidos de 2016 a 2017.
30	2020	PubMed	Wang J, Chu Y, Li J, et al.	Development of a prediction model with serum tumor markers to assess tumor metastasis in lung cancer.	Desarrollo de un modelo de predicción con marcadores tumorales séricos para evaluar metástasis tumorales en cáncer de pulmón.
31	2020	PubMed	Valdecasas S, Ruiz M, González D, et al.	The CYFRA 21-1 in patients with suspected cancer: evaluation of an optimal cut-off point to evaluate diagnostic efficacy and prognostic value.	El CYFRA 21-1 en pacientes con sospecha de cáncer: evaluación de un punto de corte óptimo para evaluar la eficacia diagnóstica y el valor pronóstico.
32	2021	Scielo	Sánchez C, Rodríguez J, Martínez L, et al.	Clinical-epidemiological and molecular description of lung cancer in a national reference center.	Descripción clínico-epidemiológica y molecular del cáncer de pulmón en un centro de referencia nacional.
33	2021	Medigraphic	Martínez C, Rivero C.	Clinical-epidemiological characterization of patients with a diagnosis of malignant epithelial lung tumors.	Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con diagnóstico de tumores pulmonares epiteliales malignos.
34	2021	Madigraphic	Rodríguez O, García M,	Results of surgical treatment of patients with lung cancer.	Resultados del tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer pulmonar.

			Concepción M, et al.		
35	2021	Journal of Cell Biology (JCB)	Barchiesi V, Simeon V, Sandomenico C, et al.	Circulating progastrin-releasing peptide in the diagnosis of Small Cell Lung Cancer (SCLC) and in therapeutic monitoring.	Péptido liberador de progastrina circulante en el diagnóstico del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y en el seguimiento terapéutico.
36	2021	Medigraphic	García M, Chávez M, García M, et al.	Characterization of Patients Operated on for Pulmonary Cancer at Manuel Ascunce Domenech Pulmonary Cancer.	Caracterización de pacientes operados por cáncer pulmonar en el Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech”.
37	2021	Journal Of Contemporary Medicine	Aydin S, Balci A, Emin M, et al.	Evaluating Lung Cancer with Tumor Markers: CEA, CA 19-9 and CA 125.	Evaluación del cáncer de pulmón con marcadores tumorales: CEA, CA 19-9 y CA 125.
38	2021	Scielo	Fernández S, Riverón G, López Y, et al.	Clinical description and oxidative stress markers in patients with lung cancer treated with polychemotherapy.	Caracterización clínica y marcadores de estrés oxidativo en pacientes con cáncer de pulmón tratados con poliquimioterapia.
39	2022	Scielo	González R, Barra S, Riquelme A, et al.	Lung cancer at a <Chilean public hospital.	Cáncer pulmonar: caracterización, estadificación y supervivencia en una cohorte de una década en un hospital del sistema público de salud de Chile.

40	2022	Scielo	Alarcón M, Bruges R, Carvajal C, et al.	Characteristics of patients with non-small cell lung cancer at the National Cancer Institute of Colombia.	Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.
----	------	--------	---	---	--