

Determination of serological biomarkers for the diagnosis of Pleural Malignant Mesothelioma

Determinación de biomarcadores serológicos de diagnóstico de mesotelioma maligno pleural

Carmina Jiménez-Ramírez^{1,2}, Guadalupe Aguilar-Madrid^{3,4}, Cuauhtémoc Juárez-Pérez¹, Luz María Del Razo- Jiménez², George Johnen⁵, Irina Raiko⁵, Swantje Casjens⁵

¹ Unidad de Investigación de Salud en el Trabajo, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México.

² Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), México.

³ División de Investigación y Posgrado, Claustro Universitario de Chihuahua, Chihuahua, Mexico

⁴ Facultad de Medicina, Departamento de Salud Pública, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México.

⁵ Instituto para la Prevención y Medicina Ocupacional del Seguro Social Alemán, Instituto de la Universidad de Ruhr-Bochum (IPA), Bochum, Alemania.

Dirección (autor principal): Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores. CP 06720. Cd. De México

Correo electrónico de contacto: carmina_jr@hotmail.com

Fecha de envío: 13/06/19

Fecha de aprobación: 22/06/2019

Introducción

El mesotelioma maligno pleural (MMP) es un cáncer de pleura causado, en el 90% de los casos, por la exposición ocupacional, ambiental e indirecta a las fibras de asbesto y una vez diagnosticado la supervivencia es de 6 a 11 meses. Esta fibra está prohibida en muchos países, pero en México, su uso en la manufactura de algunos productos es aún legal. La Organización Mundial de la Salud clasifica al asbesto como cancerígeno del grupo 1 [1]. Actualmente, el diagnóstico del MMP es un reto y se realiza por medio de inmunohistoquímica (IHQ) (método invasivo), a pesar de la baja sensibilidad que presenta (21-71%), por lo que es necesario contar con biomarcadores no invasivos, tanto individuales como combinados que incrementen la sensibilidad para mejorar el diagnóstico y que permitan tamizar a los individuos que han estado expuestos a asbesto y que tienen riesgo de desarrollar este cáncer. Entre los biomarcadores no invasivos propuestos para el diagnóstico de MMP están la mesotelina, calretinina y el factor potenciador de megacariocitos (MPF). Sin embargo, los resultados no han sido

reproducibles entre poblaciones de diferentes países. El objetivo de este estudio fue cuantificar la concentración de mesotelina, calretinina y MPF plasmáticos en pacientes diagnosticados con MMP (casos) y en personas sanas con y sin exposición al asbesto (controles) para determinar su sensibilidad como pruebas diagnósticas de MMP.

Método

Se cuantificó mesotelina, calretinina (versión DLD) y MPF (basado en el péptido MPF₃₄₋₂₈₈) en 166 casos incidentes de MMP y en 378 controles poblacionales por el método de ELISA. Se empleó la prueba de Mann-Whitney para analizar los valores de mesotelina, calretinina y MPF con respecto a los casos y controles y prueba de Krus-Wallis para variables con más de tres grupos. Se calculó el área bajo la curva (ABC) para cada uno de los biomarcadores individuales y combinados, se obtuvo un valor de corte y se calculó la sensibilidad obtenida a una especificidad del 95%. Finalmente, se calcularon las odds ratio (OR) crudas y ajustadas con

Resumen de congreso

modelos de regresión logística no condicional. Todos los análisis estadísticos se realizarán con el software STATA 14.1

Resultados

Nuestros resultados mostraron diferencias significativas de las concentraciones entre casos y controles para los tres biomarcadores evaluados, que se mantuvieron al analizar por sexo y por subtipo de MMP ($p < 0.0001$). Asimismo, a una especificidad del 95%, encontramos en ambos sexos, que la combinación de mesotelina y calretinina es la mejor opción (sensibilidad 81.9 y 86.8%) para el diagnóstico del MMP. En los modelos de regresión logística no condicional, las OR ajustadas en hombres fueron de 7.92 para mesotelina, 20.44 para calretinina y 4.37 para MPF; mientras que para mujeres fueron de 28.89, 17.89 y 2.77, respectivamente.

Discusión de resultados y conclusiones: Las diferencias de las sensibilidades obtenidas en nuestro estudio para la mesotelina, calretinina y MPF, así como para la combinación fue debido a que, en la mayoría de los estudios, incluyen como grupo control a trabajadores con patologías como derrames pleurales, paquipleuritis, asbestosis y/o placas pleurales, mientras que en nuestro estudio incluimos controles poblacionales sin ninguna de estas enfermedades. Otra diferencia es debido al tipo de anticuerpos empleados ya que nosotros empleamos una versión mejorada de calretinina (versión DLD) que presenta un límite de detección más amplio que el empleado por Johnen y colaboradores [2]. Para el MPF, nosotros empleamos anticuerpos basados en el péptido MPF34-288, es decir, anticuerpos que detectan casi por completo todo el MPF, a diferencia de otros estudios que emplean anticuerpos basados en regiones más pequeñas del péptido [3]. Las diferencias encontradas en hombres y mujeres para calretinina (ORs), demuestran la importancia de evaluar estos biomarcadores considerando el género; sin embargo, hacen falta más estudios que

demuestren las causas de estas diferencias por género. Este es el primer estudio que evalúa la combinación de mesotelina, calretinina y MPF en el diagnóstico de MMP mostrando una alta especificidad y adecuada sensibilidad en población mestizo-mexicana para el diagnóstico de MMP. Sin embargo, es necesario continuar con el seguimiento de los controles para poder determinar si la combinación de mesotelina y calretinina funcionan como biomarcadores de tamizaje y determinar el tiempo previo en el cual comienzan a elevarse, antes de que se presente la enfermedad para que tengan un tratamiento oportuno.

Referencias

- IARC, *Monographs on the evaluation of carcinogens risks to humans*. 2012: World Health Organization.
- Johnen, G., et al., *Calretinin as a blood-based biomarker for mesothelioma*. *BMC Cancer*, 2017. 17(1): p. 386.
- Raiko, I., et al., *A recombinant polypeptide of the megakaryocyte potentiating factor is a potential biomarker in plasma for the detection of mesothelioma*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017. 486(2): p. 526-532.

Obra protegida con una licencia Creative Commons

