

VALOR PREDICTIVO DEL CA 15-3 COMO MARCADOR TUMORAL EN CÁNCER DE MAMA

FELIPE SALDIVIA¹, SILVIA RAMOS¹, EORIS BAEZ¹, NÉSTOR GUTIERREZ¹, JAVIER MIRANDA¹,

JOSÉ LÓPEZ¹, LUIS SUCRE¹, MARÍA GIMÉNEZ²

¹SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, ²SERVICIO DE GINECOLOGÍA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA MIGUEL PÉREZ CARREÑO, VALENCIA, VENEZUELA.

RESUMEN

La sensibilidad de los marcadores tumorales en el cáncer de mama oscila entre el 25 % - 30 % en los tumores localregionales y el 75 % - 85 % en los tumores metastásicos. La principal aplicación de estos marcadores es el diagnóstico precoz de recidiva y en el seguimiento. El aumento del CA 15-3, es el primer signo de recidiva tumoral en el 50 % de las pacientes con metástasis. El objetivo general del estudio es determinar el valor predictivo del marcador CA 15-3 en la respuesta al tratamiento y en el seguimiento de las pacientes ingresadas en el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño en el año 2003. Se realizó un estudio no experimental, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron historias clínicas del Departamento de Archivos Médicos de nuestra institución. El 100 % de los pacientes fueron del sexo femenino, la edad promedio fue de 52 años. De 100 historias revisadas, el 80 % tenía reportado el marcador CA 15-3, bien sea, antes, durante o después del tratamiento. Se observó un descenso del marcador en el 63,41 %, y un ascenso en el 36,58 % restante posterior al tratamiento coincidiendo con el 12,19 % de los casos que presentaron progresión de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, inmunohistoquímica, seguimiento, CA 15-3; valor predictivo.

SUMMARY

The sensibility of the tumor markers in the breast cancer oscillates among 25 % - 30 % in the localized tumors and 75 % - 85 % in the metastatic tumors. The main application of these markers is the precocious diagnosis of relapse and in the follow up control. The increase of CA 15-3 is the first sign of tumors relapse in 50 % of the patients with metastasis. The general objective of the study is determine the predictive value of the tumoral marker CA 15-3 in the response to the treatment and follow up of the patients treated in the Breast Pathology Service of the Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño in the year 2003. We realized a not experimental study, descriptive and retrospective. Clinical histories of the Department of Medical Files of our institution were revised. The 100 % of the patients were of the feminine sex, the age average was 52 years old. Of 100 revised histories, 80 % had reported marker CA 15-3, well be, before, during or after the treatment. A descent of the marker value was observed in 63.41 %, and an increase value in 36.58 % remaining after the treatment, coinciding with 12.19 % of the cases that presented progression of the disease.

KEY WORDS: Cancer, mama, immunohistochemical, follow up, CA 15-3; predictive value

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye el resultado de la transformación genotípica y fenotípica de la célula normal que se caracteriza fundamentalmente por la pérdida del control del crecimiento celular. En los últimos años se han

Recibido: 30/07/2005 Revisado: 10/08/2005

Aprobado para Publicación: 15/11/2005

Correspondencia: Dr. Felipe Saldivia
Servicio de Patología Mamaria,
Instituto de Oncología Miguel Pérez Carreño, Bárbula,
Valencia, Venezuela
E-mail: felipesaldivia@cantv.net

realizado esfuerzos para identificar marcadores tumorales específicos, así como epítomos igualmente específicos⁽¹⁻³⁾.

Por otra parte, sustancias y moléculas derivadas de la actividad del metabolismo celular pueden aparecer en sangre circulante como enzimas, proteínas, metabolitos u hormonas, pudiendo ser utilizadas como marcadores tumorales. En otras palabras, cualquier molécula que puede ser identificada con el proceso de transformación maligna, proliferación, desdiferenciación y metástasis de las células neoplásicas puede, en última instancia, considerarse un marcador tumoral^(4,5).

El valor clínico de un marcador dado depende de su utilidad clínica y de su especificidad y sensibilidad. En esta línea, el uso de marcadores tumorales no sólo en la orientación, diagnóstico seguimiento y monitorización de la enfermedad sino a nivel de factores pronósticos o de riesgo constituye, cada vez más, un campo de desarrollo.

Durante los años 60 y 70 sólo un número limitado de marcadores tumorales estaban disponibles para el diagnóstico y manejo de los pacientes de cáncer. Curiosamente, el desarrollo de este campo se dirigió en su inicio a tumores de baja incidencia, como es el caso del feocromocitoma, donde la detección de norepinefrina o la vía del triptófano-hidroxindol-acético en los tumores carcinoides, constituyó una primera base en la valoración bioquímica de la enfermedad neoplásica⁽⁶⁻⁸⁾.

En 1960, el descubrimiento del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el carcinoma colorrectal y el desarrollo de una técnica de radioinmunoensayo altamente sensible para cuantificar su valor en plasma, provocó el inicio de una nueva era de investigación en marcadores tumorales y sus aplicaciones^(2,4).

El descubrimiento del CEA sólo inició una intensa búsqueda de lo que se denominó en aquel momento los antígenos tumorales fetales o las proteínas carcinoembrionarias que

derivaban del estudio de determinadas isoenzimas asociadas a los procesos glicolíticos^(3,5,7).

Se han sugerido recientemente distintas aproximaciones para mejorar la especificidad diagnóstica de los marcadores tumorales. El uso de marcadores múltiples constituye una de ellas, la cual ha sido recibida con gran aceptación. Patrones específicos de marcadores múltiples parecen asociarse con el desarrollo específico de procesos neoplásicos. En carcinomas epiteliales, los valores séricos de CEA, CA 125, CA 19-9 y CA 15-3 se han evaluado simultáneamente identificándose arquetipos o patrones específicos comunes⁽⁹⁻¹¹⁾. Estos patrones parecen ser útiles para indicar el lugar primario, el desarrollo de metástasis y respuesta al tratamiento.

MÉTODOS

Se realizó un estudio no experimental, descriptivo, de tipo retrospectivo en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño, en el año 2003.

Se revisaron las historias clínicas del Departamento de Archivos Médicos de dicha institución, recopilándose los datos mediante una ficha elaborada para tal fin.

Se calculó frecuencia y porcentaje de los valores del marcador tumoral CA 15-3, antes, durante y después del tratamiento específico según el estadio.

Los objetivos del presente trabajo son: determinar el valor predictivo de respuesta al tratamiento y seguimiento, del marcador CA 15-3 en las pacientes ingresadas en el Servicio de Patología Mamaria del Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño en el año 2003.

Conocer el porcentaje de CA 15-3 modificado posterior al tratamiento en las pacientes con cáncer de mama en el período de estudio.

Conocer la relación entre seguimiento y niveles del CA 15-3 en las pacientes con cáncer de mama que ingresaron en el Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño en el año 2003.

Determinar en relación al estadio, los valores de CA 15-3 en las pacientes con cáncer de mama que ingresaron al Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño en el año 2003.

RESULTADOS

En nuestra serie, el 100 % de las pacientes fueron del sexo femenino y la edad promedio de presentación fue de 52 años.

De 100 historias revisadas, el 80 % tenía reportado marcador CA 15-3, bien sea antes, durante o después del tratamiento; y sólo a un 20 % no se le solicitó dicho marcador.

A un 18 % de las pacientes se les realizó determinación del marcador tumoral antes del tratamiento, un 21 % después del tratamiento, un 20 % no tenía reportado en la historia clínica antes, durante ni después del tratamiento, y un 41 % tenía dicho marcador antes y después del tratamiento. Se observó un descenso del marcador en el 63,41 % de las 41 pacientes. Así como también se evidenció un ascenso en el 36,58 % del marcador CA 15-3 (Figura 1), coincidiendo con el 12,19 % de los casos que presentaron progresión de la enfermedad. De igual forma, pudimos observar que en cinco pacientes de las 18 pacientes en las cuales, se encontró reporte del marcador antes del tratamiento, estuvo elevado por arriba de los 35 U/mL y 13 pacientes por debajo de este valor, mientras que para las pacientes en las cuales se les realizó la determinación del marcador antes y después del tratamiento, sólo 11 pacientes presentaron elevación del marcador por arriba de las 35 U/mL y, 30 casos por debajo de 35 U/mL, representando el 16 % y el 43 %, respectivamente.

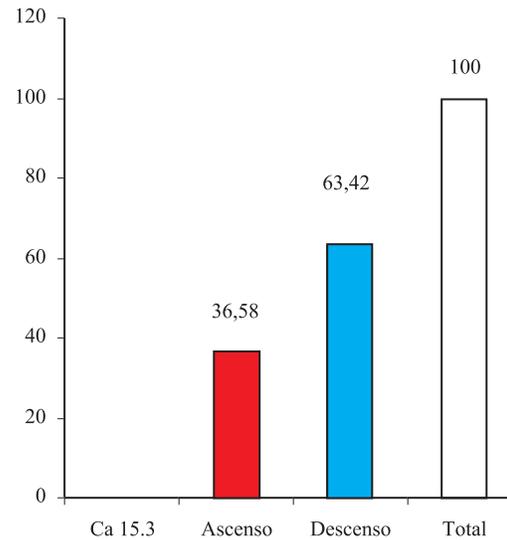


Figura 1. Descenso de CA 15-3 en el número total de pacientes posterior a tratamiento.

DISCUSIÓN

Se consideran marcadores tumorales todas las sustancias producidas o inducidas por la célula neoplásica que reflejen su crecimiento y/o actividad y que permitan conocer la presencia, la evolución o la respuesta terapéutica de un tumor maligno. La mayoría de los marcadores tumorales no son específicos de un tumor. Con frecuencia, los falsos positivos de los marcadores tumorales están asociados a enfermedades de los tejidos donde son sintetizados, catabolizados y/o eliminados.

La sensibilidad de los marcadores tumorales varía en relación con el estadio tumoral: suele ser baja en los estadios iniciales, y elevada en los estadios más avanzados. Estos datos sugieren que la mayoría de los marcadores tumorales no son excesivamente útiles en el diagnóstico, pero sí en el pronóstico, diagnóstico precoz de recidiva y control evolutivo de un tumor. Para discriminar si una elevación sérica de un marcador tumoral se debe a una enfermedad benigna o maligna, se utilizan dos

criterios: concentración del marcador tumoral y control evolutivo. Los incrementos séricos de la mayoría de los marcadores tumorales en ausencia de neoplasia suelen ser moderados, muy inferiores a los hallados en pacientes con metástasis. El segundo criterio, considera que si el marcador tumoral es producido por las células neoplásicas, las concentraciones séricas se incrementarán como consecuencia del crecimiento tumoral. Si se realizan 2 ó 3 determinaciones seriadas con un intervalo superior a la semivida del marcador tumoral, puede discernirse si es de origen tumoral (incremento continuo) o no tumoral (estabilización).

En los últimos años se han identificado diversos antígenos mediante anticuerpos monoclonales dirigidos frente a glucoproteínas que pertenecen a las mucinas: el antígeno carbohidrato 153, el antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA) y el antígeno carbohidrato 549 (CA 549). Todos estos antígenos tienen en común su especificidad de órgano (con incrementos importantes en carcinomas mamarios), su elevado peso molecular, contenido en hidratos de carbono y elevada densidad. Dada su semejanza estructural y la similar sensibilidad y especificidad, algunos autores consideran que estos anticuerpos detectan epítomos distintos de un antígeno común. Se consideran normales los valores inferiores a 35 U/mL para el CA 15-3 y 13 U/mL para el MCA y el CA 549. Concentraciones séricas superiores a dichos niveles pueden aparecer en enfermedades hepáticas crónicas y en la insuficiencia renal.

La sensibilidad de estos marcadores tumorales en el cáncer de mama oscila entre el 25 % - 30 % en los tumores locorregionales y el 75 % - 85 % en los tumores metastásicos. La principal aplicación de estos marcadores tumorales es en el diagnóstico precoz de recidiva y en el control evolutivo. El CA 15-3 es el primer signo de recidiva tumoral en el 50 % de las pacientes con metástasis comparado con el

33 % de los casos de nuestra serie revisada en este centro oncológico. La combinación de CEA y CA 15-3 permite diagnosticar precozmente el 65 % de las recidivas tumorales. Incrementos séricos de estas mucinas pueden observarse en otras neoplasias, principalmente ováricas (sensibilidad del 50 %) y pulmonares (adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados de células grandes).

Está claramente definido que cualquier molécula que pudiera indicar procesos relacionados directamente con la transformación neoplásica puede constituir un marcador tumoral. Sin embargo, existen unas características que se requieren para su utilización clínica⁽¹⁰⁻¹³⁾.

El diagnóstico constituye un procedimiento que determina definitivamente si una persona padece o no cáncer. Los problemas de especificidad y sensibilidad asociados con la mayoría de los marcadores tumorales determinan su implicación en el diagnóstico de cáncer. La frecuencia de valores elevados de los marcadores tumorales en enfermedades no neoplásicas y su solapamiento entre concentraciones normales y aquellas observadas en pacientes con cáncer, plantea un problema en su diagnóstico. La mayoría de los marcadores tumorales usados en la actualidad reflejan datos controvertidos para distinguir procesos benignos y neoplásicos^(8,10,13).

Se han sugerido recientemente distintas aproximaciones para mejorar la especificidad diagnóstica de los marcadores tumorales. El uso de marcadores múltiples constituye una de ellas, la cual ha sido recibida con gran aceptación. Patrones específicos de marcadores múltiples parecen asociarse con el desarrollo específico de procesos neoplásicos. En carcinomas epiteliales, los valores séricos de CEA, CA 125, CA 19-9 y CA 15-3 se han evaluado simultáneamente identificándose arquetipos o patrones específicos comunes⁽¹⁴⁾. Estos patrones parecen ser útiles para indicar el lugar primario y/o el desarrollo de metástasis. El mayor

inconveniente en el uso de marcadores múltiples lo constituye el coste y el rigor que implica la selección adecuada de aquellos que se incluirán en cada panel.

Una de las dos aplicaciones más útiles en los marcadores tumorales es la supervisión del curso de la enfermedad, especialmente durante el tratamiento. La mayoría de los procedimientos clínicos no cuentan quizás con la sensibilidad y la capacidad de evaluación de esta frecuencia. Los valores de los marcadores tumorales pueden informar sobre el desarrollo de una remisión o de una recidiva y, por tanto, aportar información sobre la eficiencia del tratamiento⁽¹⁵⁾. Durante el proceso de quimioterapia el nivel del marcador tumoral puede indicar cuándo hay necesidad de rediseñar la medicación si se comprueba el aumento mantenido del marcador.

Es importante señalar que los cambios en los niveles de marcador observados en medidas seriadas se deben al cambio en la actividad tumoral y debe considerarse significativo cualquier cambio mayor de los valores del intervalo de confianza para el 95 % respecto al valor previo. Asimismo, es importante señalar que la especificidad de un marcador puede incrementarse ante la presencia de episodios

benignos que pudieran alterar su valor^(16,17).

La concentración del marcador refleja el éxito de un procedimiento terapéutico tal como la cirugía y/o la quimioterapia. Valores elevados después de la cirugía podrían indicar una resección incompleta del proceso neoplásico o bien la presencia de metástasis o recurrencia. Su evaluación durante el tratamiento de quimioterapia da una indicación de la eficiencia del tratamiento antineoplásico utilizado y facilita la accesibilidad a una valoración rápida del curso del tratamiento⁽¹⁸⁾.

Los niveles de CA 15-3 se correlacionan con el curso de la enfermedad durante el tratamiento en el 60 % de los pacientes con enfermedad metastásica frente a un 40 % para el CEA⁽¹⁹⁾. Esto puede ser muy importante a la hora de mantener o cambiar un tratamiento concreto, de ahí la importancia de la monitorización de los marcadores durante el tratamiento de una enfermedad metastásica conocida. En este sentido es bueno conocer que pueden producirse “picos” en los niveles de CEA y CA 15-3, de 1 a 4 meses tras el inicio de una quimioterapia efectiva en cerca del 50 % de las pacientes, que no indican sino una adecuada respuesta con destrucción tumoral⁽²⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2334-2356.
2. Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, et al. College of American Pathologists Conference XXXV: Solid tumor prognostic factors-which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):958-965.
3. Wu JT. Review of circulating tumor markers: From enzyme, carcinoembryonic protein to oncogene and suppressor gene. *Ann Clin Lab Sci.* 1999;29(2):106-111.
4. Ogose A, Hotta T, Kawashima H, Hatano H, Umezumi H, Inoue Y, et al. Elevation of serum alkaline phosphatase in clear cell chondrosarcoma of bone. *Anticancer Res.* 2001;21(1B):649-655.
5. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: Structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol.*

- 1999;9(2):67-81.
6. Crawford ED. The utility of prostate-specific antigen as a surrogate marker for identification of high-risk cohorts and assessing response in chemoprevention trials. *Eur Urol.* 1999;35(5-6):511-514.
 7. Wells SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg.* 2000;24(8):952-956.
 8. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Nakaizumi A, Uehara H, Kitamura T, et al. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter—collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology.* 1999;46(25):8-15.
 9. Stearns V, Yamauchi H, Hayes DF. Circulating tumor markers in breast cancer: Accepted utilities and novel prospects. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):239-259.
 10. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers.* 1998;13(4):231-237.
 11. Leewansangtong S, Soontrapa S, Tantiwong A. Is prostate-specific antigen still the best tumor marker for prostate cancer? *J Med Assoc Thai.* 1999;82(10):1034-1040.
 12. Bartsch C, Bartsch H. Melatonin in cancer patients and in tumor-bearing animals. *Adv Exp Med Biol.* 1999;467:247-264.
 13. Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem.* 1999;45(10):1695-1707.
 14. Ng MH, Wong IH, Lo KW. DNA methylation changes and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 1999;34(5-6):463-472.
 15. Kirolos MM, McDermott S, Bradbrook RA. Bladder tumor markers: Need, nature and application. 1. Nucleus-based markers. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998;9(4):221-227.
 16. Brawer MK. Prostate-specific antigen. *Semin Surg Oncol.* 2000;18(1):3-9.
 17. Heaney AP, Melmed S. New pituitary oncogenes. *Endocr Relat Cancer.* 2000;7(1):3-15.
 18. Ott K, Sendler A, Heidecke CD, Becker K, Stein HJ, Siewert JR. Bronchogenic cyst of the esophagus with high tumor marker levels—a case report and review of the literature. *Dis Esophagus.* 1998;11(2):130-133.
 19. Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Oncologist.* 2000;5(1):63-67.
 20. Yasasever V, Dincer M, Camlica H, Karaloglu D, Dalay N. Utility of CA 15-3 and CEA in monitoring breast cancer patients with bone metastases: Special emphasis on “spiking” phenomena. *Clin Biochem.* 1997;30(1):53-56.