

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume 52

Número
Number 3

Julio-September
July-September 2005

Artículo:

Utilidad de los marcadores tumorales Ca
15.3 y Ca 27.29 en pacientes con
carcinoma mamario

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Utilidad de los marcadores tumorales Ca 15.3 y Ca 27.29 en pacientes con carcinoma mamario

Palabras clave: Marcadores tumorales, Ca 15.3, Ca 27.29, gen Her2-Neu.

Key words: Tumor marker, Ca 15.3, Ca 27.29, gen Her2-Neu.

Recibido: 14/12/04
Aceptado: 17/02/05

Juan Canché-Chan,* Jesús Simón-Domínguez**

* Departamento de Patología Clínica. Centro Médico ABC.

** Jefe de la División de Laboratorios de Patología. Centro Médico ABC.

Correspondencia:

Dr. Juan Alberto de la Cruz Canché Chan
R3 Patología Clínica
Centro Médico ABC
División de Laboratorios de Patología
Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas
01120 México, D.F.
E-mail: swacht@hotmail.com

139

Resumen

Objetivos: Determinar la relación coexistente entre la sobreexpresión del gen Her2-Neu con los niveles del marcador CA 15.3 y señalar la relación coexistente entre la sobreexpresión del gen Her2-Neu con los niveles del marcador CA 27.29. **Material y métodos:** Los marcadores tumorales CA 15.3 y CA 27.29 fueron cuantificados con equipo analizador automatizado AXSYM, con tecnología del ensayo de inmunoenzima de micropartículas (MEIA). La determinación de sobreexpresión del gen Her2-Neu se realizó mediante inmunohistoquímica. El análisis de datos se realizó con estadística descriptiva, inferencial. Se obtuvo índice de correlación de Pearson a través de paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows. **Resultados:** De 697 pacientes estudiadas, 24.6% (n = 138) presentaron carcinoma mamario; de estos casos, 23% fueron positivos para el gen Her2-Neu. El marcador CA 15.3 se encontró elevado en 6.51% más que el marcador CA 27.29 en las pacientes con sobreexpresión del gen Her2-Neu. El índice de correlación de Pearson entre ambos marcadores tumorales fue de 0.978. Se muestra una tendencia ascendente y correlación positiva muy fuerte para

Abstract

Objectives: To determine the relationship between the Gen Her2-Neu with the tumor marker levels of Ca 15.3, and mention the relationship between the gen Her2-Neu with the tumor marker levels of Ca 27.29. **Methodology:** The tumor markers Ca 15.3 and Ca 27.29 were quantified with automated analyzer AXSYM, with technology of the microparticle enzyme immunoassay. The gen Her2-Neu expression was obtained through immunohistochemistry. The analysis data was measure for descriptive and inferencial statistic. Pearson's correlation Index was obtained through statistical software SPSS 12.0 for Windows. **Results:** 697 patients was studied; 24.6% presented breast cancer (n = 138), where 23% was positive for the gen Her2-Neu. Ca 15.3 was elevated in 6.51% more than the Ca 27.29 in the patients with the gen Her2-Neu expression. The Pearson's correlation index between both tumor markers, it was of 0.978. We can tell that tendency and correlation is positive and strong for the Ca 15.3 and Ca 27.29. **Conclusions:** The tumor marker Ca 27.29 don't offer more advantages with Ca 15.3 due their equivalence. We don't justified the quantification

el CA 15.3 y el CA 27.29. **Conclusiones:** El marcador tumoral CA 27.29 no ofrece más ventajas que el marcador CA 15.3 debido a su equivalencia. No se justifica la cuantificación simultánea de ambos. En pacientes con carcinoma mamario positivo al gen Her2-Neu, el marcador tumoral CA 15.3 da una mayor sensibilidad. No se recomienda utilizarlos como método de detección masivo.

of Ca 15.3 and Ca 27.29 simultaneously. In patient with positive gen Her2-Neu expression, the tumor marker Ca 15.3 give us a bigger sensibility than Ca 27.29. It is not recommended to use them as method of massive screening.

Introducción

El cáncer constituye el resultado de la transformación geno y fenotípica de la célula normal que se caracteriza fundamentalmente por la pérdida del control del crecimiento celular. En los últimos años, se han realizado esfuerzos para identificar marcadores tumor-específicos, así como epítomos igualmente específicos.^{1,2} En este sentido, las enzimas glicolíticas fueron monitorizadas durante el tratamiento de ciertos pacientes de cáncer, utilizándose inicialmente como marcadores tumorales.³

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 etapa de investigación sobre marcadores tumorales y sus aplicaciones.⁴

Es importante señalar que las modificaciones en los niveles de un 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 95% respecto al valor previo. También es importante señalar que la especificidad de un marcador puede incrementarse ante la presencia de episodios benignos que pudieran alterar su valor.⁵

La monitorización de un marcador tumoral para la detección de recurrencia posterior a su resección quirúrgica constituye la segunda utilidad más frecuente de estas moléculas.

En este sentido, lo deseable es monitorizar al paciente usando marcadores tumorales altamente

sensibles para detectar la recurrencia de la forma más precoz posible. Intervalos de seis meses a un año son normalmente suficientes para proceder al análisis seriado del marcador específico. Sin embargo, en caso de sospecha, se deberán considerar periodos o intervalos más próximos.

En la monitorización de la recidiva, la pendiente de los niveles séricos de marcadores tumorales es más importante que en la monitorización del tratamiento debido a que en este último puede haber influencia o cambios subsidiarios al mismo proceso terapéutico.⁶ La pendiente definida como la tasa de incremento en las concentraciones del marcador puede llegar a ser el factor más significativo, determinando tanto la frecuencia del análisis como la estrategia terapéutica en caso de confirmarse un incremento del mismo.

Antígenos asociados a tumores: Los más investigados y más comúnmente utilizados han sido el CEA y los productos del gen MUC1, también conocidos como sialomucinas (CA 15.3, CA 27.29, CA 549, antígeno de cáncer mamario-MCA-, antígeno sérico mamario-MSA-, antígeno mucinoso mamario-BMA-). El dominio extracelular de la proteína del protooncogen *cerbB2* (gen Her2-Neu) también se detecta en sangre y suele estar elevado en pacientes con cáncer de mama.⁷⁻⁹

A pesar de que estos marcadores circulantes rara vez están aumentados en las etapas iniciales del cáncer de mama, su elevación durante el seguimiento después del tratamiento primario y adyuvante es altamente predictiva de enfermedad recurrente. Aproximadamente 40 a 50% de pacientes con recidiva no locorregional presentan niveles elevados de CEA en el momento de la re-

caída; sin embargo, la porción de pacientes que presentan niveles elevados anticipados a la recidiva es ligeramente inferior y se establece entre 20 y 50%.¹⁰ Los niveles de sialomucinas se elevan previamente a la aparición de la recidiva en 40 a 50% de las pacientes. Los niveles circulantes de *cerbB2* aumentan más raramente, tanto en el cáncer de mama inicial como en el metastático; sin embargo, en las pacientes con tumores *cerbB2* + (gen *Her2-Neu*), la sensibilidad de su determinación puede ser superior a la de los tests de *MUC1*.¹¹

En la actualidad puede determinarse mediante técnicas de inmunohistoquímica el contenido tumoral de CA 15.3, así como de *cerbB2*, lo que tiene importantes implicaciones no sólo para la elección del tratamiento, sino también para la monitorización de la paciente. Los tiempos para estos marcadores en relación a la detección clínica o radiológica de metástasis varían de tres a 12 meses y dependen de la frecuencia de su realización y del umbral establecido para considerarlos positivos. Algunos autores¹²⁻¹⁴ consideran que, para aceptar un marcador concreto como verdadero "positivo", debe estar elevado sobre el nivel establecido como normal y al repetirlo 30 días después debe haberse elevado en más de 25%.

El oncogén *HER-2*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 17, forma parte de la familia de receptores de factores de crecimiento que incluye también, entre otros, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*HER-1/c-erbB1*). Codifica una proteína de transmembrana de 185 kDa (*c-erb2* o *neu*) con actividad tirosinocinasa. Fue descrito inicialmente en 1985, involucrado en procesos de carcinogénesis en ratas; desde entonces ha protagonizado múltiples estudios relacionados con el pronóstico y tratamiento del carcinoma de mama. Entre 20 y 30% de casos con carcinoma ductal infiltrante de mama presentan sobreexpresión y/o amplificación de *HER-2-Neu* y cursan con peor pronóstico. Las pacientes con sobreexpresión de *HER-2-Neu* presentan además mala respuesta a regímenes de quimioterapia sin antraciclina y a tratamiento hormonal.¹

La sobreexpresión de la proteína de membrana *neu* se evalúa mediante examen microscópico de secciones del tumor, obtenidas por congelación o inclusión en parafina, mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). El estudio de amplificación génica, requiere técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), de mayor complejidad.

Inicialmente se recomendó la inmunohistoquímica como técnica de elección y se ha aplicado extensamente, incluso en ensayos clínicos de *Herceptin*; pero diversos estudios posteriores han demostrado que, en un porcentaje importante de casos, sus resultados no son concluyentes y es preciso disponer de FISH para confirmar la amplificación del gen.

La demostración de sobreexpresión de membrana con inmunohistoquímica es altamente específica para predecir amplificación génica en los casos con positividad de membrana intensa y completa; por otra parte, los casos negativos en inmunohistoquímica (ausencia de expresión de membrana) carecen de amplificación del gen mediante FISH, con una tasa de falsos negativos inferior a 5%. Las discordancias importantes se presentan esencialmente en los casos de expresión inmunohistoquímica intermedia o de baja intensidad, que no resulta fiable para predecir amplificación génica. En estos casos es recomendable informar la técnica inmunohistoquímica como no concluyente y aplicar FISH para indicar o no el tratamiento con *Herceptin*.

Recientemente, se ha introducido como nuevo factor de discordancia la polisomía del cromosoma 17. Esta alteración determina un mayor número de copias del gen por aumentar las copias del cromosoma 17 y justifica sobreexpresión de la proteína en el estudio de inmunohistoquímica en ausencia de amplificación génica.

Al igual que los otros antígenos tumorales, el CA 15.3 no debe ser utilizado con fines diagnósticos; su uso se recomienda en la evaluación de la respuesta terapéutica y en el seguimiento, ya que permite predecir la recurrencia y la detección de las metástasis.

El CA 15.3 no es útil como prueba de tamizaje, ya que sólo 21% de pacientes en estados tempranos de la enfermedad (estado I, II y III) van a presentar niveles altos. Los niveles de CA 15.3 correlacionan con el curso de la enfermedad durante el tratamiento en 60% de los sujetos con enfermedad metastásica. 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 CA 15.3 de uno a cuatro meses después del inicio de una quimioterapia efectiva en cerca de 50% de las pacientes, que no indican sino una adecuada respuesta con destrucción tumoral.

Niveles preoperatorios elevados de CA 15.3 son de mal pronóstico ya que están correlacionados con estados avanzados, tumores grandes, metástasis de nódulos linfáticos e invasión linfática.

Cambios de la concentración de CA 15.3 en el tiempo son más eficaces que valores absolutos. Cambios que representan 25% de aumento indican progresión del carcinoma en 95% de los pacientes. Mientras que una reducción de 25% indica una respuesta adecuada a la terapia. Cambios menores a 25%, ya sean negativos o positivos, están asociados con estabilidad de la enfermedad. Muchas veces se presenta un "pico", un aumento en las primeras semanas después de iniciada la terapia; dicho pico no debe ser confundido con falla en el tratamiento. Un decrecimiento en 50% indica respuesta positiva al tratamiento y regresión de la enfermedad.

El CA 27.29 también se usa para pacientes con cáncer de mama. Aunque ésta sea una prueba más nueva que la del CA 15.3, no parece ser mejor en la detección de cáncer en etapa inicial ni avanzada. Esta prueba mide el mismo marcador que la prueba del CA 15.3, pero de manera diferente. Este marcador también puede encontrarse elevado en otros tipos de cáncer.^{16,17} El marcador tumoral CA

27.29 está elevado en 33% de los casos con carcinoma mamario en estadio temprano y en 67% en etapas tardías. Similar al antígeno CA 15.3, se encuentra en la sangre de la mayoría de las pacientes con cáncer de mama. Los niveles del CA 27.29 pueden utilizarse junto con otros procedimientos (como los mamogramas y niveles de otros marcadores tumorales) para controlar la recaída en las mujeres con cáncer de seno en etapas II y III previamente tratadas.

Los niveles del CA 27-29 también pueden ser elevados por cánceres de colon, estómago, riñón, pulmón, ovario, páncreas, útero e hígado. El primer trimestre del embarazo, la endometriosis, los quistes ováricos, la enfermedad benigna del seno, la enfermedad del riñón y la enfermedad del hígado son trastornos no cancerosos que también pueden elevar los niveles del CA 27-29

Si bien, como ya hemos señalado, la determinación seriada de los marcadores tumorales puede anticipar el diagnóstico de una recidiva en seis meses, ningún dato sugiere que los resultados mejoren para las pacientes por esta anticipación y, en este sentido, se han pronunciado los consensos de expertos,¹⁵ desaconsejando la monitorización rutinaria de los marcadores en pacientes asintomáticas y sin evidencia de enfermedad

Material y métodos

Población de estudio: Pacientes a las que se hubiese efectuado cuantificación de marcadores tumorales simultáneamente CA 15.3 y CA 27.29, además de detección del gen Her2-Neu durante el periodo comprendido entre los años 2000 y 2003 en el Centro Médico ABC.

Métodos: Para la cuantificación de los marcadores tumorales CA 15.3 y CA 27.29, se empleó el equipo analizador automatizado AXSYM, marca ABBOTT, que utiliza tecnología del enzoinmunoensayo de micropartículas (MEIA) suspendidas de látex de tamaño submicrónico para la medida de analitos. Las partículas están recubier-

tas de una molécula de captura específica del analito cuya concentración se va a medir con el anticuerpo monoclonal 115D8:DF3 para el CA 15.3 y el Mab B27.29 para el CA 27.29. La superficie de las micropartículas aumenta la cinética del ensayo y reduce el tiempo de incubación del mismo. Por ello, los ensayos MEIA pueden completarse en menos tiempo que otros inmunoensayos.

Los valores de referencia son: < 25 U/mL para el marcador CA 15.3 y < 38 U/mL para el marcador CA 27.29.

El método utilizado para determinar la sobreexpresión del gen Her2-Neu fue el de tinción por inmunohistoquímica. Se realiza la detección del gen mediante el anticuerpo monoclonal CB-11 (c-erbB-2).

Análisis estadístico: El análisis de datos se efectuó mediante estadística descriptiva, inferencial. Se utilizaron tablas de frecuencia para la captura y recolección de datos en el programa Microsoft Excel. Se obtuvo índice de correlación de Pearson a través de paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows.

Resultados y discusión

De las 697 pacientes estudiadas, 138 (24.6%) resultaron positivas para carcinoma mamario y las 559 (75.4%) restantes fueron negativas.

En los casos que fueron diagnosticados con carcinoma mamario, se observó sobreexpresión del gen Her2-Neu en 23%, cifra similar a la consignada en la literatura, en donde se refiere que entre 20 y 30% de pacientes con carcinoma mamario presentará sobreexpresión de este gen.

La cuantificación del marcador CA 15.3 resultó elevada (> a 25 U/mL) en 114 (82.6%) pacientes que tuvieron positividad para el gen Her2-Neu. Mientras que para el marcador CA 27.29 se encontró aumentado en 105 casos (76.09%). El marcador CA 15.3 estuvo elevado en 6.51% más que el marcador CA 27.29, en las pacientes con sobreexpresión del gen Her2-Neu; elevándose más tem-

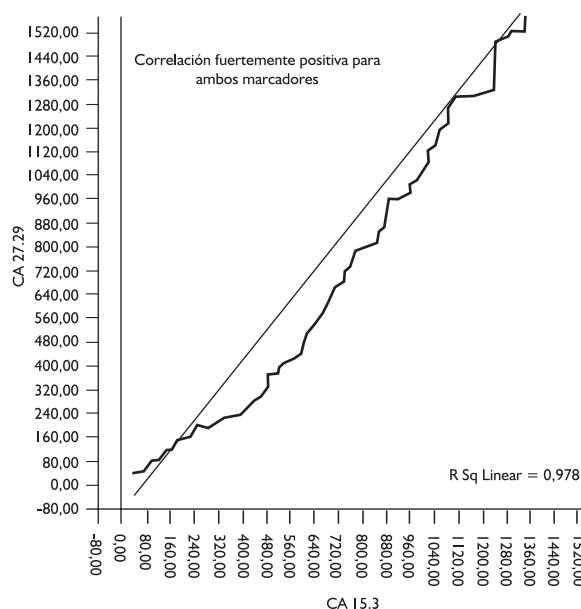


Figura 1. Índice de correlación de los marcadores tumorales CA 15.3 y CA 27.29.

pranamente que este último. Es decir, la elevación del valor del CA 15.3 se observa hasta en 6.5% más respecto al de CA 27.29.

El índice de correlación de Pearson (figura 1) entre ambos marcadores tumorales fue de 0.978. Es una significancia alta que demuestra la equivalencia de ambos. Se observa una tendencia ascendente y correlación positiva muy fuerte para el CA 15.3 y el CA 27.29.

Conclusiones

El marcador tumoral CA 27.29 no ofrece más ventajas en comparación con el marcador CA 15.3 debido a su equivalencia. Por esta razón, no se justificaría la cuantificación simultánea de ambos para la evaluación de pacientes con carcinoma mamario.

Se sugiere utilizar el CA 15.3 debido al costo-beneficio que ello implica. Pero no se recomienda utilizarlo como método de detección masivo, ya que solamente es útil en el monitoreo de estas pacientes.

La determinación de estos marcadores tumorales en pacientes con tumores de origen desconocido, aunque no es muy fiable, puede ayudar a distinguir carcinomas muy indiferenciados de tumores mesenquimatosos o de extirpe hematológica.

La determinación de marcadores tumorales como cribado poblacional para la detección precoz de tumores, o como establecimiento de pronóstico en tumores o lesiones incipientes, no tiene ninguna utilidad.

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: 2334-2356.
2. Wu JT. Review of circulating tumor markers: From enzyme, carcinoembryonic protein to oncogene and suppressor gene. *Ann Clin Lab Sci* 1999; 29: 106-111.
3. Camera A, Villa MR, Rocco S, De-Novellis T, Costantini S, Pezzullo L et al. Increased CA 125 serum levels in patients with advanced acute leukemia with serosal involvement. *Cancer* 2000; 88: 75-78.
4. 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: 958-965.
5. Brown FM. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27: 25-37.
6. Hayes DF. Determination of clinical utility of tumor markers: A tumor marker utility grading system. Recent results. *Cancer Res* 1998; 15271-85: -85. 72.
7. Hayes DF, Carney W, Tondini C, Petit D et al. Elevated circulating c-neu oncogene product in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 14: 135a.
8. Carney W, Hamer P, Petit D et al. Detection and quantitation of the neu oncoprotein. *J Tumor Marker Oncol* 1991; 6: 53-59.
9. Stearns V, Yamauchi H, Hayes DF. Circulating tumor markers in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 239-46.
10. Molina R, Jo J, Zanon G et al. Utility of c-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 1126-1131.
11. Ruibal A, Colomer R, Genolla J. Prognostic value of CA15.3 serum levels in patients having breast cancer. *Horm Metab* 1987; 1: 11-15.
12. Colomer R, Ruibal A, Genolla J et al. Circulating CA15.3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 123.
13. Molina R, Zanon G, Filella X y cols. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 41-47.
14. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Expert Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Report of the ASCO expert panel. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-2847.
15. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Expert Panel. 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 793-797.
16. Gion M, Mione R, Leon AE, Dittadi R. Comparison of the diagnostic accuracy of CA 27.29 and CA 15.3 in primary breast cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 630-7.
17. Chan DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi G, Theriault R et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2322-2328.