



Evaluación del marcador tumoral CEA y el CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama

Gina Johnson,* Yolanda Cristina Valdés Rodríguez,‡
Juan Carlos Polo Vega,§ Enrique Abraham Marcel,||

Palabras clave:

Cáncer de mama,
carcinoma ductal
invasivo,
marcadores tumorales,
antígeno
carcinoembionario,
antígeno
de carbohidratos 15-3.

Key words:
Breast cancer;
invasive (or infiltrating)
ductal carcinoma,
tumor markers,
carcinoembryonic
antigen,
cancer antigen 15-3.

* QF. MSc. Bioquímica Clínica. Profesor de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Guayaquil. Ecuador.

† Prof. Superior en Ciencias Biológicas. Dr. en Ciencias Biológicas y Profesor Titular y Consultante del Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba.

‡ Máster en Tecnología y Control de Medicamentos Profesor Auxiliar de Química Física y Bioestadística del Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba.

|| Médico Especialista

Recibido:
17/03/2015
Aceptado:
02/04/2015

RESUMEN

El cáncer de mama es una de las enfermedades más frecuentes y heterogéneas en las mujeres. En la clínica, los marcadores tumorales son empleados en el pronóstico y evaluación de la respuesta a la terapia. Los marcadores tumorales CA 15-3 y CEA son utilizados en el seguimiento de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y valoración de la respuesta del tratamiento.

Objetivo: Determinar la asociación entre los niveles de los marcadores tumorales de y CA 15-3 en una muestra de pacientes clasificados en los diferentes grupos según de tumor de mama. **Resultados:** La edad media general fue de 49.7 aunque hubo predominio de mujeres con 46-50 años (69%). El carcinoma ductal invasivo o infiltrante (CDI) mostró 30% de incidencia en la muestra estudiada, además de 24% de historia familiar de cáncer. Además, se hallaron relaciones de asociación significativas entre la distribución de los niveles de CEA y CA 15-3 respecto a historia familiar y tipo de tumor diagnosticado y de CA 15-3 respecto a la edad; particularmente en el grupo de 46 años se registraron los niveles más altos. **Conclusión:** La prevalencia del CID era de esperarse, pues es uno de los tipos más comunes de cáncer de mama. Por otra parte, las diferencias significativas de los niveles de CEA y CA 15-3 respecto a carga familiar y tipo de tumor es una evidencia del valor clínico de la combinación de ambos marcadores en la caracterización de las pacientes estudiadas, mientras que las variaciones significativas de CA 15-3 respecto a la edad sugieren una mayor sensibilidad diagnóstica.

ABSTRACT

The breast cancer is one of the most frequent and heterogeneous diseases in women. In clinical, the tumor markers are employees in the prognosis and evaluation of the response to therapy. Tumor markers (CEA, CA 15-3) are useful in the follow-up and evaluation of response to treatment.

Objective: To determine the association between the levels of the tumors' markers of CEA and CA 15-3 in a sample of patients classified in different groups according to the breast cancer. **Results:** The general half age was of 49.7 although there was women's prevalence with 46-50 years (69%). The carcinoma ductal infiltrates (IDC) it showed in incidence of 30% in the studied sample, besides 24% of family history of cancer. Also, they were significant association relationships between the distribution of the levels of CEA and CA 15-3 regarding family history and type of diagnosed tumor and of CA-15-3 regarding the age, particularly in the group 46 years they registered the highest levels. **Conclusion:** The incidence of the IDC was of waiting then it is one of the types more common of cancer of he/she suckles. On the other hand, the significant differences of the levels of CEA and CA 15-3 respect to family load and tumor type is an evidence of the clinical value of the combination of both markers in the characterization of the studied patients; while, the significant variations of CA 15-3 regarding age suggest a bigger diagnostic sensibility.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) constituye la segunda neoplasia más común y primera de muerte de mujeres en el mundo,¹ con una incidencia de $34.9 \times 100,000 > 15$ años y, de $60.4 \times 100,000$ por encima de 35 años, con un aumento significativo de la tasa de mortalidad después de los 40 años.² Entre los CM, el carcinoma ductal invasivo o infiltrante (CDI) es el

más común, con una incidencia de 8 x cada 10 mujeres, cuyas células tumorales metastatizan ganglios linfáticos y otros tejidos.²

Existen evidencias de la contribución del envejecimiento; la historia familiar y/o los antecedentes personales de cáncer; los embarazos concebidos después de los 30 años o ausencia de éstos y la herencia de mutaciones genéticas, como factores de riesgo para CM.³ El empleo de marcadores tumorales en el estudio de tamizaje

en Patología Clínica, MSc del Laboratorio Clínico. Profesor Auxiliar. Ministerio de Salud Pública.

Correspondencia:
PhD Yolanda Cristina Valdés Rodríguez
Velázquez Núm. 144
Apto. 5 e/ Cruz del Padre y Consejero Arango,
Cerro Ciudad Habana
Apto. 10 600
E-mail: yolanda.valdes@infomed.sld.cu

de la población femenina con algunos de estos factores de riesgo contribuye al diagnóstico de la presencia de CM.

El laboratorio clínico, cuenta con los kit diagnóstico para el reconocimiento de diferentes marcadores tumorales (MT). Como productos de las células tumorales, el aumento de concentración de los MT está directamente relacionado con la extensión de la masa tumoral, por lo que integran el panel de pruebas utilizadas en el diagnóstico, tipificación y pronóstico de los pacientes con cáncer. El antígeno carcinoembionario fetal (CAE) y el antígeno de carbohidratos CA 15-3 solos o combinados suelen utilizarse en estudios de tamizaje de la población con riesgo para CM.⁴

El CAE solo o combinado con CA15-3 o el marcador tumoral HER-2/neu ((Human Epidermal Growth Factor Receptor-2).)⁵⁻⁷ y, el CA 125 solo⁷ o en combinación con sHER2 (soluble o circulante)⁸ son excelentes indicadores de la presencia de CM. Éstos tienen valor semiológico no sólo en el diagnóstico diferencial de CM, sino también como predictores de recidivas potencialmente curables.⁸⁻¹³ No obstante, en oncología clínica, los MT se utilizan principalmente para evaluar la evolución de los pacientes y el tratamiento que reciben. En este estudio se presentan los resultados más relevantes del empleo de los MT de CEA y CA15-3 en una muestra de pacientes con CM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal analítico observacional descriptivo, en una muestra de 178 mujeres de 35-60 años con diagnóstico de cáncer de mama. A partir de la revisión de las historias clínicas se registraron los antecedentes familiares de cáncer, de embarazos concebidos y si éstos fueron después de los 30 años de edad. A cada una se le extrajo 5 mL de sangre por punción venosa, la que se dejó coagular espontáneamente durante 30 min a 37 °C; a continuación el suero fue aislado por centrifugación y se conservó a -20 °C. En el suero se determinaron los niveles de los marcadores tumorales CA15-3 y CEA, en un sistema automatizado de ELISA y, empleando los anticuerpos monoclonales de la Roche. Todas las operaciones se realizaron cumpliendo con los estándares de calidad. Los reactivos se

mezclaron cuidadosamente e inmediatamente se midió la absorbancia a 450 nm y después de finalizar la reacción a una longitud de onda de 630-690 para el MT CEA (VR < 4.6 ng/mL). Para el CA 15-3, el suero se diluyó 1-50 y se conservó a 8 °C; alrededor de 4 horas antes de la prueba, empleando como VR ≤ 25 U/mL. Para el análisis estadístico se utilizó el Software SPSS versión 21, considerando el valor «*p*» menor a 0.01 o 0.05 como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características de la muestra de pacientes con cáncer de mama

La edad promedio de las pacientes con CM de la muestra estudiada es de 49 ± 7 años, que se corresponde con el mayor predominio de pacientes con ≥ 46 años (*figura 1*). Aunque, de acuerdo con la variable edad, 100% estaba constituida por mujeres mayores respecto a la maternidad, factor probablemente asociado con la manifestación clínica de cáncer.

Distribución de las pacientes según tipo de tumor diagnosticado

La figura 2 presenta el histograma de distribución de las pacientes según el tipo de cáncer de mama diagnosticado. En ella se observa que el carcinoma ductal infiltrante (CDI) y el tumor maligno (TMG) resultaron ser los de mayor prevalencia en la muestra estudiada.

El histograma corresponde a 176 de las pacientes que tenían los datos completos; de éstas, en 84 (48%) se diagnosticó diferentes tipos de TMG, en 51 (30%) de CDI y en 41 (23%) otros en proporciones muy bajas. Como se puede apreciar, en mujeres de 46-60 años se registró la mayor prevalencia, tanto de CDI como de TMG.

Por otra parte, en el análisis de covarianza entre los valores de los niveles CEA y CA15-3 por edad se encontró un coeficiente de Pearson de 0,7726 para el grupo de pacientes de 35-45 y de 0,9645 de 36-60 años. Estos resultados indican que ambas variables presentan relaciones de asociación con la presencia de cáncer de mama.

Distribución de los pacientes según la historia familiar de cáncer

En la figura 3 se observa cómo en 136 (76%) no se encontró relación entre APF de cáncer y la presencia de TM; mientras que 42 (24%) pacientes tenían historia familiar de cáncer. Llama la atención cómo de las 42 pacientes con historia familiar de cáncer, 33 (79%) eran de primer y segundo grado de consanguinidad y 5 (12%) presentaron más de un grado de consanguinidad.

Distribución de pacientes según la variable maternidad

En la figura 4 se representa la distribución de las pacientes según la variable maternidad concebida y maternidad

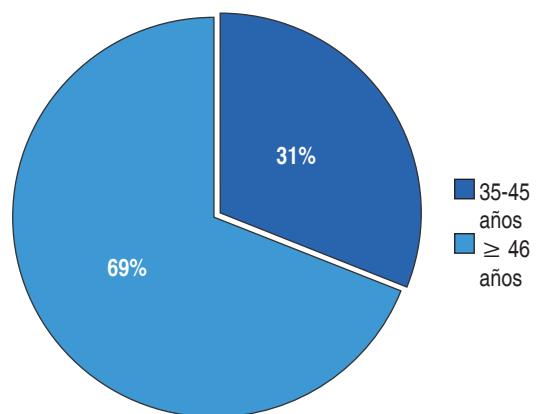


Figura 1. Distribución de pacientes con cáncer de mama por edad: 55 (31%) de 35-45 años y 122 (69%) de 46-60 años de edad.

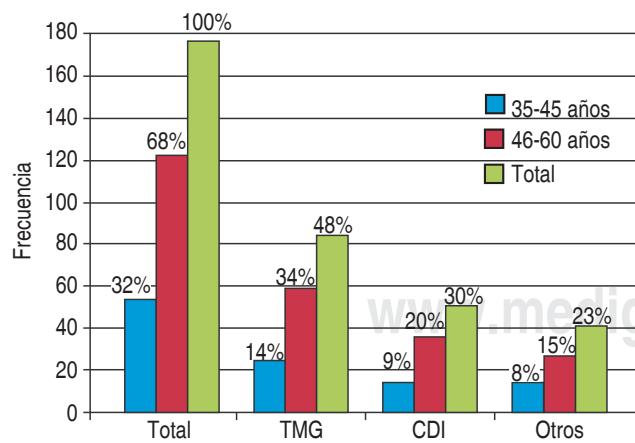


Figura 2. Histograma de distribución de las pacientes por grupo etario y tipo de tumor (TMG agrupa todos los tumores malignos sin tener en cuenta la localización).

después de los 30 años. En ella se puede observar que la mayoría de las pacientes estudiadas tuvieron hijos (85%); no obstante, de éstas 13% fueron embarazadas después de los 30 años.

Tendencia central de los valores de CEA y CA15-3 en la muestra

En el cuadro 1 se muestran los resultados de la prueba de estadística descriptiva para el análisis de la tendencia central de distribución de los marcadores tumorales en la muestra de las 178 pacientes con CM. Como consecuencia de la presencia de algunas pacientes con valores atípicos muy elevados que afectan la media, desviación

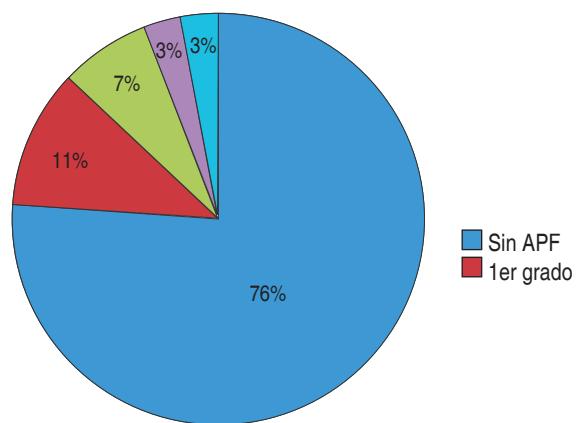


Figura 3. Distribución de las pacientes con historia familiar de cáncer. 20 (11%) pacientes tenían APF de primer grado de consanguinidad, 13 (7%) de segundo grado y en 5 (3%) de tercer grado.

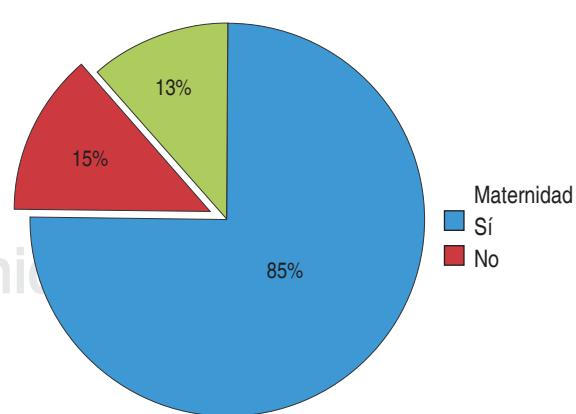


Figura 4. Distribución de las pacientes según variable maternidad. 85% tuvieron embarazos y de éstas 13% después de los 30 años.

típica y el intervalo de confianza, invalidándolos como indicadores confiables de las características de las distribuciones de los MT, sólo se considerará el valor de la mediana de 2.64 para CA 15-3 y de 19.3 para el CEA.

En el análisis estadístico de la tendencia central de los valores de niveles séricos de ambos marcadores tumorales, se halló una mediana de 9.21 ± 7.45 para CA15-3 y de 44 ± 118.2 para CEA, lo cual sugiere una mayor sensibilidad de CA15-3 como marcador de cáncer de mama. Por otra parte, al calcular la tendencia global en el grupo de pacientes con ≥ 46 años de edad (53 ± 4 años), compatible con la menopausia, se halló una mediana de 2.95 ± 41.57 U/mL para CA 15-3 y de 19.315 ± 95.74 ng/mL para CEA, lo cual confirma la mayor sensibilidad diagnóstica en CA 15-3. El coeficiente de correlación entre ambos MT fue de 0.964.

En el grupo más joven de 35-45 años (edad media 35 ± 3), los valores de tendencia central de la mediana

fueron de 19.136 ± 141.5 ng/mL para CEA y de 13.19 ± 10.45 U/mL de CA 15-3 con un coeficiente de correlación entre ambas variables de 0.582. Estos resultados sugieren que la combinación de los marcadores tumorales CEA y CA 15-3 incrementan la sensibilidad diagnóstica en el grupo de mujeres post-menopáusicas (≥ 46 años).

Análisis exploratorio de la distribución de las variables a nivel de la muestra

El cuadro II muestra los resultados de la prueba de aleatoriedad y de normalidad o prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov para la distribución de los MT CA15-3 y CEA en la muestra de pacientes con CM estudiada. Como se puede apreciar, la prueba de Rachas o aleatoriedad no fue significativa ($p > 0.05$) para ninguno de los MT, lo que permite afirmar con 95% de confianza, que tanto CEA como CA 15-3 presentan una distribución aleatoria en las pacientes de la muestra estudiada.

Por el contrario, la prueba de Kolmogorov-Smirnov fue significativa ($p < 0.05$), por lo que se puede afirmar, con 95% de confianza, que ambos marcadores tumorales no presentaron una distribución normal en las pacientes con cáncer de mama de la muestra estudiada.

A fin de comprobar el probable efecto I, aumento de la edad sobre los valores de ambos marcadores tumorales, se aplicó la prueba U Mann Whitney, partiendo de la hipótesis nula que sostiene que CEA y CA 15-3 presentan la misma distribución en ambos grupos de etarios (cuadro III).

De acuerdo a los resultados de esta prueba, se puede afirmar, con 95% de confianza que la distribución de la variable CEA es la misma en ambos grupos etarios, pero la distribución de CA 15-3 difiere significativamente entre las pacientes de cada grupo etario. Lo que significa que la edad influye significativamente ($p < 0.05$) en los niveles en suero de CA 15-3 pero no en los de CEA.

Cuadro II. Distribución de niveles en suero de CEA y CA 15-3 entre las categorías de APF de cáncer:
Resumen de la prueba de hipótesis.

Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
La distribución de CEA (ng/mL) es la misma entre las categorías de APF de cáncer	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	0.000	Rechazar la hipótesis nula
La distribución CA 15-3 (U/mL) es la misma entre las categorías de APF de cáncer	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	0.000	Rechazar la hipótesis nula

Se muestran las significaciones asintóticas. El nivel de significación es 0.05.

Por otra parte, en el análisis estadístico de la distribución de ambos MT respecto al tipo de TM diagnosticado, la prueba de Kruskal-Wallis fue significativa ($p < 0.05$) para ambos MT: CEA $p = 0.003$ y CA15-3 $p = 0.003$, lo que permite afirmar con 95% de confianza que los niveles de concentración en suero de CA15-3 y CEA presentan variaciones significativas entre las pacientes agrupadas, según el tipo de CM diagnosticado. Por otra parte, al comparar los valores de los niveles de CA y CEA respecto a la carga familiar, la prueba de Kruskal-Wallis fue significativa ($p = 0.000$), lo que permite afirmar con 99% de confianza que los valores de distribución de los niveles de concentración de ambos MT difieren significativamente ($p < 0.01$) entre los pacientes agrupados de acuerdo con la carga familiar.

DISCUSIÓN

Los marcadores tumorales son tradicionalmente utilizados en los estudios de tamizaje de la población con factores de riesgo de cáncer; también se incluyen como parte del diagnóstico y para el diagnóstico diferencial del tumor. No obstante, el mayor valor semiológico de éstos se centra en la evaluación del tratamiento y la detección temprana de recidivas, es decir, antes que reaparezcan las manifestaciones clínicas,⁴ esto permite aplicar medidas terapéuticas que eviten la progresión del tumor.

El CEA (antígeno carcioneembrionario) y el CA 15-3 (antígeno carbohidrato 15-3), son los marcadores tumorales más empleados en la clínica del cáncer de mama. Existen suficientes evidencias del incremento significativo de los niveles séricos del marcador CA 15-3 tanto en carcinomas de mama como de ovario.^{4,5,7-10} Sin embargo, ambos marcadores han demostrado ser más útiles en el seguimiento de la evolución de las pacientes y la respuesta al esquema de tratamiento que se administra.⁹⁻¹¹

La detección de la elevación de los niveles en suero de ambos marcadores tumorales, por encima de los valores de VR que emplea el laboratorio, se correlaciona con la

presencia de metástasis, es decir, la invasión de otros tejidos por las células tumorales. Existe evidencia del valor semiológico de la combinación de CEA y CA 15-3 en el diagnóstico precoz de hasta 65% de recidivas tumorales, de 3 a 12 meses previos a la aparición de los síntomas.^{10,11}

Por otra parte, al comparar los niveles de distribución de ambos marcadores respecto a la variable edad, mediante la prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes, no se encontraron diferencias significativas para CEA ($p = 0.235$); mientras que los niveles de CA 15-3 difieren significativamente ($p < 0.05$) respecto a la variable edad. Estos resultados permiten afirmar con 95% de confianza que, la distribución de los niveles de CEA es la misma en ambos grupos etarios a diferencia de los niveles de CA 15-3.

Alrededor de 5-10% de los casos con cáncer de mama se originan por mutaciones genéticas, heredadas de los padres. Por tanto, una historia familiar de cáncer, es un factor de riesgo de padecer la enfermedad.^{12,13} En el estudio se halló asociación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) de los niveles de CA 15-3 y CEA respecto a la carga familiar de cáncer.

Llama la atención cómo la distribución de los niveles de CEA y CA 15-3 versus tipos de cáncer de mama diagnosticado, muestra variaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Por otra parte, al comparar los valores de los niveles de CA y CEA respecto a la carga familiar, la prueba de Kruskal-Wallis fue significativa ($p = 0.000$), lo que permite afirmar con 99% de confianza que los valores de distribución de los niveles de concentración de ambos MT difieren significativamente ($p < 0.01$) entre los pacientes agrupados de acuerdo a la carga familiar.

CONCLUSIONES

El CID (30%) resultó el cáncer de mama de mayor prevalencia en la muestra estudiada. Además, sobre las variaciones de los niveles de CEA y CA 15-3 influyen la carga familiar de cáncer y el tipo de tumor de mama

Cuadro III. Distribución de los niveles de CEA y CA 15-3 por grupo etario. Resumen de la prueba de hipótesis.

Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
La distribución de CEA (ng/mL) es la misma en ambos grupos etarios	U de Mann Whitney de muestras independientes	0.235	Retener la hipótesis nula
La distribución CA 15-3 (U/mL) es la misma en ambos grupos etarios	U de Mann Whitney de muestras independientes	0.011	Rechazar la hipótesis nula

Se muestran las significaciones asintóticas. El nivel de significación es 0.05.

diagnosticado; mientras que, la edad incide sobre las variaciones en los niveles de CA 15-3.

REFERENCIAS

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2137-2150.
2. Willett WC, Rockhill B, Hankinson SE, Hune D, Colditz GA. Epidemiology and Nongenetic Causes of Breast Cancer. In: Harris J et al. Diseases of the breast. Ad: Second Edition 2000; IV: 175-220.
3. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2010; 22 (1): 16-31.
4. Campuzano MG. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Medicina & Laboratorio.* 2010; 16 (9-10): 411-445.
5. Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Farrus B, Muñoz M et al. C-erbB-2, CEA and CA 15.3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1999; 19: 2551-2555.
6. Ali SM, Leitzel K, Chinchilli VM, Engle L, Demers L, Harvey HA et al. Relationship of serum HER-2/neu and serum CA 15-3 in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem.* 2002; 48: 1314-1320.
7. Molina R, Augé JM, Escudero JM, Filella X, Zanon G, Pahisa J et al. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with loco regional breast cancer: prognostic value. *Tumour Biol.* 2010; 31: 171-180.
8. Leonard GD, JA Low, AW Berman, SM Swain. CA 125 elevation in breast cancer: a case report and review of the literature. *Breast J.* 2004; 10: 146-149.
9. Baskić D, Ristić P, Matić S, Banković D, Popović S, Arsenijević N. Clinical evaluation of the simultaneous determination of CA 15-3, CA 125 and sHER2 in breast cancer. *Biomarkers.* 2007; 12: 657-667.
10. Uehara M, Kinoshita T, Hojo T et al. Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13 (5): 447-451.
11. López N, Ramón N, Sánchez JL, De Santiago J. Metástasis óseas múltiples de cáncer de mama. Papel del CA 15.3 y respuesta a la hormonoterapia. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77 (4): 291-295.
12. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasm's. *Science.* 1990; 30 (250): 1233-1238.
13. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 1991; 48: 232-242.