

Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario

Nallely Reyes García,* Gerardo Miranda Devora*

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, a través del tiempo se han desarrollado métodos para el seguimiento y el diagnóstico de la enfermedad como es el caso de los marcadores tumorales, los cuales se definen como las sustancias producidas por las células normales que aumentan su producción en presencia de células malignas. De manera general, los marcadores de tumores se usan en el *screening*, diagnóstico y seguimiento de algunos tipos de cáncer, aunque una concentración elevada de un marcador puede sugerir la presencia de cáncer, este hecho por sí solo no es suficiente para el diagnóstico. Los marcadores utilizados para el cáncer de mama son el CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario. Los niveles séricos de CA 15-3 en pacientes sanas y en aquellas con enfermedad temprana no muestran diferencias; sin embargo, se utiliza en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico para valorar la respuesta a la quimioterapia o la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Cáncer de mama, CA 15-3, antígeno carcinoembrionario.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy in women, in the history different methods have been developed for monitoring and diagnosis of the disease, such as tumor markers which are defined as substances produced by normal cells, which increase their production in the presence of malignant cells. In general, tumor markers are used in the screening, diagnosis and monitoring of some types of cancer, but a high concentration of a tumor marker may suggest the presence of cancer, this fact alone is not sufficient for diagnosis. The tumor marker used for breast cancer are CA 15-3 and carcinoembryonic antigen. Serum levels of CA 15-3 in healthy patients and in those with early disease show no difference; however in patients with advanced or metastatic breast cancer it is used to assess response to chemotherapy or progression of the disease.

Key words: Breast cancer, CA 15-3, carcinoembryonic antigen.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres en países desarrollados y subdesarrollados; su incidencia va en aumento a pesar de las medidas de prevención y detección temprana.

Para la valoración de la respuesta a un tratamiento o el seguimiento se utilizan de manera rutinaria, además de la exploración física y estudios de imagen, marcadores séricos, los cuales se denominan marcadores tumorales que se definen como las sustancias producidas

por las células normales que aumentan su producción en presencia de células malignas. Pueden encontrarse en diferentes líquidos corporales como orina, sangre, líquido pleural o peritoneal. La mayoría de los marcadores tumorales son proteínas; no obstante, recientemente los patrones de expresión génica y los cambios de ADN han empezado a usarse como marcadores de tumores, éstos se evalúan específicamente en el tejido tumoral.

El marcador tumoral ideal se definiría como aquella sustancia que es medible y está presente sólo en el caso de una célula maligna específica, pudiendo determinar asimismo su localización; sin embargo, no existe.

Aunque la limitación de baja sensibilidad y especificidad impide el uso de marcadores tumorales séricos para la detección de cáncer de mama temprano, los niveles preoperatorios elevados de éstos que se presentan al inicio pueden predecir un peor pronóstico.¹

* Residente de tercer año Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología.

Los marcadores más usados en el cáncer de mama son el CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario (ACE), los cuales no se recomiendan en la actualidad como marcadores para la detección del cáncer de mama o diagnóstico, pero son los más utilizados con fines de vigilancia y durante el seguimiento de la respuesta al tratamiento en la práctica clínica según la Sociedad Americana de Oncología Clínica.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

Probablemente es una de las glucoproteínas más estudiadas, se conoce desde el año 1965, en el cual se demostró la presencia de este marcador en tejido proveniente del adenocarcinoma de colon y su ausencia en el tejido normal, posteriormente se descubrió su relación con otras neoplasias sólidas dentro de las cuales el cáncer de mama tiene especial interés.¹

En la actualidad se ha documentado que se eleva en diferentes proporciones en neoplasias sólidas (mama, colon, estómago, tiroides, etc.), su sensibilidad y especificidad varía dependiendo del sitio y tamaño del tumor primario, por lo que su uso se enfoca en el seguimiento y no para el diagnóstico inicial.²

Su mayor concentración se observa en el tracto gastrointestinal y en el suero fetal, pero también, y en cantidades mínimas, en el tejido intestinal, pancreático y hepático de adultos sanos. La formación de ACE va reduciéndose tras el nacimiento, de forma que en el suero de adultos sanos se encuentra en cantidades apenas mensurables. Aparece sobreexpresado en adenocarcinomas de colon, recto, mama, pulmón, páncreas, etc. Incluso pueden aparecer concentraciones discretamente elevadas en ausencia de una enfermedad maligna, así como en los fumadores.

En el cáncer de mama se utiliza en el seguimiento y valoración del tratamiento, para las personas sin enfermedad el punto de cohorte es < 2 ng/mL.³ Para las pacientes con cáncer de mama, las determinaciones elevadas se consideran como un factor pronóstico y predictivo de la enfermedad que va en relación con el volumen tumoral. El mejor valor de la determinación de ACE se ha encontrado cuando se determina posterior al tratamiento sistémico inicial (neoadyuvancia) y en las pacientes que no recibieron terapia sistémica inicial y que se sometieron a resección del tumor (R0); el valor más representativo se define como la determinación sérica más baja dentro los seis meses posteriores a la resección quirúrgica o a un estado libre de tumor. Los

valores predefinidos de ACE más comúnmente usados son de 4.3 a 10 ng/mL con una media de 6 ng/mL, los cuales se consideran dentro de la normalidad posterior al tratamiento.^{4,5} Cuando se eleva a 100% con respecto a la basal, se tiene 40.6% de probabilidades de actividad metastásica o recurrencia, lo cual debe confirmarse en todo momento con la evaluación clínica o con estudios de imagen para la confirmación del hecho. En lo que respecta al cáncer de mama, el ACE se ha relacionado con la extensión de la enfermedad y el pronóstico.

ANTÍGENO DE CARBOHIDRATO 15-3 (CA 15-3)

El CA 15-3 es un antígeno relacionado (derivado) con la mucina epitelial polimórfica, marcador del cáncer de mama. Niveles superiores de CA 15-3 a las 30 U/mL están vinculados con una supervivencia global menor, pero no tienen relación con el tamaño del tumor, el estado ganglionar ni la edad. Se ha demostrado que es un predictor independiente de la primera recurrencia, así como un poderoso indicador de pronóstico en pacientes con cáncer avanzado.⁵ Su uso clínico podría considerarse como predicción de la evolución de la paciente y para determinar el tratamiento adyuvante con miras a un mejor resultado.⁶

Estudios recientes han demostrado que la determinación en serie del CA 15-3 y ACE durante el seguimiento postoperatorio de pacientes con cáncer de mama puede ser útil para la detección precoz de la recidiva preclínica o enfermedad metastásica.⁷ Por otra parte, los niveles séricos de CA 15-3 y ACE pueden utilizarse para predecir la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico.⁸ Del mismo modo, Hashimoto et al.⁹ sugirieron un modelo para predecir la progresión de la enfermedad utilizando CA 15-3 y ACE en pacientes con cáncer de mama metastásico sin lesiones diana en la quimioterapia de primera línea y concluyeron que las evaluaciones de CA 15-3 y ACE al inicio del estudio contribuían de forma significativa a la predicción de la progresión de la enfermedad en comparación con otras variables. Coveney E et al. demostraron que las pacientes presentaron valores de los marcadores séricos antes del desarrollo de la enfermedad metastásica; 29% sin incremento en los niveles de CA 15-3, mientras que 71% de las pacientes mostraron niveles crecientes de marcador antes del diagnóstico de enfermedad metastásica.¹⁰

El punto de cohorte para personas sanas es de 11.45 ± 4.33 U/mL.¹¹ Para las pacientes con diagnóstico de cáncer posterior a tratamiento sistémico o quirúrgico en un estado libre de enfermedad, los valores de cohorte entre < 25 U/mL se consideran normales en general, la importancia del valor al igual que el ACE está basada en la dinámica de elevación según el incremento postratamiento. Cuando se utiliza el punto de cohorte de 30 U/mL y existe elevación de 100% con respecto a la basal, se ha documentado una sensibilidad de hasta 60.4% y especificidad del 91.4% para enfermedad metastásica o recurrente.

Sin embargo, el CA 15-3 se eleva en múltiples neoplasias de origen epitelial. La adición de otros marcadores junto con el CA 15-3 puede aumentar la sensibilidad durante el seguimiento postquirúrgico, por lo que se recomienda que para el seguimiento de las pacientes con enfermedad metastásica durante la terapia activa, se utilice el CA 15-3 junto con la historia clínica, la exploración y estudios de imagen.¹²

CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

Como ocurre con casi todos los marcadores séricos, la falta de sensibilidad para el carcinoma *in situ* o en etapas tempranas y la falta de especificidad para el cáncer de mama se opone a la utilización de CA 15-3 en etapas iniciales de la enfermedad.

Los niveles séricos de CA 15-3 en pacientes sanas y en aquéllas con enfermedad temprana no muestran diferencias. Enfermedades benignas como hepatitis crónica activa, cirrosis hepática, sarcoidosis, hipotiroidismo y anemia megaloblástica pueden aumentar los niveles. Aunque un nivel preoperatorio de CA 15-3 es de poco valor en la detección precoz del cáncer de mama, se ha demostrado que cuando hay elevación puede proporcionar información pronóstica.^{5,13}

En los últimos 15 años varios estudios, en su mayoría realizados en Europa, revelaron que los altos niveles preoperatorios de CA 15-3 fueron predictivos de la supervivencia global sin enfermedad en pacientes con cáncer de mama. Aun cuando estos estudios variaron con respecto al tratamiento adyuvante administrado, tiempo de seguimiento, método específico utilizado para medir CA 15-3 y puntos de corte seleccionados para diferenciar entre pacientes con mal y buen resultado, casi todos llegaron a la conclusión de que los altos niveles en la presentación inicial se asociaron a un peor pronóstico de la paciente. Este impacto pro-

nóstico no sólo se encontró en la población total de pacientes, sino también en los subgrupos con ganglios positivos, negativos y cosecha ganglionar, así como en pacientes con ambos receptores de estrógeno (RE). Por otra parte, al utilizar un análisis multivariado se observó que el impacto pronóstico de CA 15-3 era independiente de los factores pronósticos estándar, tales como el diámetro del tumor y el estado de metástasis en los ganglios linfáticos.¹³⁻¹⁵ Una posible razón por la cual las concentraciones inicialmente altas de CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama se asocian a mal pronóstico es que el marcador puede detectar micrometástasis.

CA MAMA AVANZADO O METASTÁSICO

A diferencia de la situación adyuvante cuyo objetivo es la cura, el objetivo de la terapia en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico es esencialmente paliativo. Por lo tanto, la tolerabilidad y calidad de vida son importantes en las decisiones terapéuticas y deben equilibrarse con las ganancias potenciales en la regresión de la enfermedad o la supervivencia de la terapia. Uno de los métodos más convenientes y objetivos para determinar la eficacia del tratamiento es mediante la medición de marcadores séricos como CA 15-3. Múltiples estudios han evaluado la relación entre los cambios en niveles de CA 15-3 y la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. En uno de los estudios más amplios de una sola institución, Tammellini et al.¹⁶ midieron niveles de CA 15-3 al inicio del estudio y después de tres y seis meses durante el tratamiento de primera línea basado en antraciclina en 526 pacientes inscritas en un ensayo prospectivo fase II y III. A los seis meses, la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 15.3 meses en mujeres con niveles bajos de los marcadores a lo largo del estudio, de 11.7 meses en las que presentaron un CA 15-3 con disminución de 25%, de 9.6 meses en las que no cambiaron los niveles durante la terapia y de 8.6 meses en aquéllas que mostraron aumento. Los periodos de supervivencia media fueron 42.3, 29.7, 28.5 y 24.8 meses, respectivamente.

En general, hubo una relación significativa entre los cambios en niveles de CA 15-3 y la respuesta clínica; sin embargo esta situación sólo se presentó en la mitad de las pacientes, por lo tanto CA 15-3 no puede utilizarse sólo para el seguimiento de la

terapia en pacientes con cáncer de mama avanzado. La mayoría recomienda el uso del marcador en pacientes con enfermedad no evaluable utilizando las modalidades convencionales. Por lo regular, de 10 a 40% de las pacientes con cáncer de mama presentan enfermedad no evaluable.

Según las directrices del EGTM (*European Group on Tumor Markers*), CA 15-3 debe utilizarse para el seguimiento de la terapia en pacientes con cáncer de mama avanzado.¹⁷ De acuerdo con este grupo «los niveles de marcadores deben medirse antes de cada ciclo de quimioterapia y en intervalos de tres meses en el caso de las pacientes que recibieron terapia hormonal». CA 15-3 define un aumento clínicamente significativo en el nivel de marcador de al menos 25% con respecto al valor anterior. Este aumento de la concentración debe confirmarse con una segunda muestra tomada dentro de un mes; «una disminución de la concentración del marcador en más de 50% era consistente con la respuesta del tumor»; sin embargo, estos aumentos y disminuciones en los niveles de marcadores no han sido validados.

Las directrices de la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) son más conservadoras, indican que en el seguimiento de la terapia en el cáncer de mama metastásico, el CA 15-3 no debe utilizarse solo, pero puede usarse junto con el diagnóstico por imagen, la historia clínica y el examen físico.¹² El comité de la NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) establece que «CA 15-3 en combinación con las imágenes y el examen clínico puede utilizarse para monitorear la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado».¹⁸

Se han realizado otros intentos para aumentar la sensibilidad al integrar el diagnóstico, el PET-CT con un aumento significativo en los niveles séricos de CA 15-3 en las pacientes con múltiples sitios de metástasis comparado con aquellas con un solo sitio metastásico. Con un valor medio de 49.1 versus 17.4 UI/mL, por lo que se considera que la elevación del CA 15-3 es predictiva de la diseminación de la enfermedad en lugar de recidiva local.¹⁹ La integración del diagnóstico de CA 15-3 con PET-CT podría ser una estrategia útil en la optimización de protocolos clínicos para la detección temprana de la recaída de la enfermedad. De hecho, el seguimiento de CA 15-3 es una ventaja en la coordinación correcta de la realización de PET-CT para la detección temprana

de lesiones de cáncer y el inicio de la intervención terapéutica apropiada.

RELACIÓN ENTRE EL ACE, CA 15-3 Y EL PERFIL MOLECULAR

Se ha asociado el uso de marcadores de acuerdo con el perfil molecular, así se encontró una asociación entre niveles elevados de CA 15-3 y positividad de receptores de estrógenos, a saber, que la incidencia del aumento de niveles de CA 15-3 fue mayor en las pacientes con tumores primarios RE-positivo en comparación con aquellas con tumores RE-negativos.^{20,21} Según otro estudio se observó un aumento del CA 15-3 y ACE con mayor frecuencia en los subtipos luminales, siendo menor en los subtipos HER2-enriquecido y basal *Like*. La razón de esta diferencia no se ha elucidado completamente.¹¹ Estos marcadores tumorales séricos aumentan con frecuencia en los subtipos luminales de cáncer de mama. Además, se correlacionó un nivel elevado de CA 15-3 con metástasis ósea, mientras que se observó una elevación del ACE independientemente del lugar de la metástasis. La elevación en los niveles de CA 15-3 también difirió en función del número de sitios metastásicos.

Yingbo S et al. revelaron que al estar elevados ambos niveles de ACE y CA 15-3 se correlacionaron con el tamaño del tumor primario, el estado de los ganglios linfáticos axilares, el mayor tamaño del tumor, la presencia de ganglios linfáticos y por lo tanto con una etapa clínica avanzada. La elevación de los niveles de ACE fue significativamente mayor en las pacientes con tumores HER2 positivos (7.8% versus 17.5% $p = 0.003$), pero no con expresiones RE; sin embargo, el incremento de los niveles de CA 15-3 fue considerablemente mayor en las pacientes con RE negativos (22.1 versus 10.3% $p = 0.001$). El aumento de los niveles de ACE y CA 15-3 no se asoció a la edad ni al Ki-67. La elevación de los niveles de ACE fue significativamente mayor en las pacientes con tumores HER2 positivos (14.6% en luminal B y 9.1% en los tumores HER2 positivos) que en las pacientes con los otros dos subtipos (5.9% en el luminal A y 2.7% en los tumores triple negativos). Si bien la elevación de los niveles de CA 15-3 fue mucho mayor en pacientes con tumores RE negativos (27.3% en HER2 positivo y 18.9% en los tumores triple negativo) que en las pacientes con los otros dos subtipos (8.8% en luminal A y 11.4% en tumores luminal B).²²

BIBLIOGRAFÍA

1. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? *Clin Chem*. 2006; 52 (3): 345-351.
2. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*. 1965; 122 (3): 467-481.
3. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny GE, Schmitt UM et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 2002; 86 (8): 1217-1222.
4. Stieber P, Nagel D, Blankenburg I, Heinemann V, Untch M, Bauerfeind I et al. Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer-a retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2015; 448: 228-231.
5. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol*. 2008; 19 (4): 675-681.
6. Berruti A, Tampellini M, Torta M, Buniva T, Gorzegno G, Dogliotti L. Prognostic value in predicting overall survival of two mucinous markers: CA 15-3 and CA 125 in breast cancer patients at first relapse of disease. *Eur J Cancer*. 1994; 30A: 2082-2084.
7. Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, Metelli MR, Ferrari P, Anselmi L et al. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer*. 2006; 6: 269.
8. Yonemori K, Katsumata N, Noda A, Uno H, Yunokawa M, Nakano E et al. Development and verification of a prediction model using serum tumor markers to predict the response to chemotherapy of patients with metastatic or recurrent breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008; 134 (11): 1199-1206.
9. Hashimoto K, Yonemori K, Katsumata N, Shimizu C, Hirakawa A, Hirata T et al. Prediction of progressive disease using tumor markers in metastatic breast cancer patients without target lesions in first-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010; 21 (11): 2195-2200.
10. Coveney EC, Geraghty JG, Sherry F, McDermott EW, Fennelly JJ, O'Higgins NJ et al. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. *Int J Biol Markers*. 1995; 10 (1): 35-41.
11. Geng B, Liang MM, Ye XB, Zhao WY. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015; 3 (1): 232-236.
12. Harris L, Fritzsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (33): 5287-5312.
13. Shering SG, Sherry F, McDermott EW, O'Higgins NJ, Duffy MJ. Preoperative CA 15-3 concentrations predict outcome of patients with breast carcinoma. 1998; 83 (12): 2521-2527.
14. Duffy MJ, Duggan C, Keane R, Hill ADK, McDermott E, Crown J et al. High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. *Clin Chem*. 2004; 50 (3): 559-563.
15. Kumpulainen EJ, Keskikuru RJ, Johansson RT. Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 76 (2): 95-102.
16. Tampellini M, Berruti A, Bitossi R, Gorzegno G, Alabiso I, Bottini A et al. Prognostic significance of changes in CA 15-3 serum levels during chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 98 (3): 241-248.
17. 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 locoregional breast cancer: prognostic value. *Tumor Biol*. 2010; 31 (3): 171-180.
18. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008; 54 (12): e11-e79.
19. Incoronato M, Mirabelli P, Catalano O, Aiello M, Parente C, Soricelli A et al. CA15-3 is a useful serum tumor marker for diagnostic integration of hybrid positron emission tomography with integrated computed tomography during follow-up of breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014; 14 (1): 356.
20. Pedersen AC, Sørensen PD, Jacobsen EH, Madsen JS, Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51 (7): 1511-1519.
21. Tampellini M, Berruti A, Gorzegno G, Bitossi R, Bottini A, Durando A et al. Independent factors predict supranormal CA 15-3 serum levels in advanced breast cancer patients at first disease relapse. *Tumor Biol*. 2001; 22 (6): 367-373.
22. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133830.

Correspondencia:
Dra. Nallely Reyes García
Av. San Fernando Núm. 22,
Col. Sección XXI, 14080,
Delegación Tlalpan, Ciudad de México.
E-mail: lleyja@gmail.com