

112361

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER IAP

UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES CA 15.3 Y CA 27.29 EN PACIENTES CON CA MAMARIO

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN: PATOLOGÍA CLÍNICA
PRESENTA:

DR. JUAN ALBERTO DE LA CRUZ CANCHÉ CHAN

ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JESUS I. SIMÓN DOMÍNGUEZ



MÉXICO DF

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DR. JESUS I. SIMÓN DOMÍNGUEZ
Jefe de División de Laboratorios de Patología y Banco de Sangre
Asesor de Tesis
ABC Medical Center. IAP

DR. JOSÉ ELIZALDE GONZÁLEZ
Jefe de Enseñanza e Investigación
ABC Medical Center. IAP



20 SEP 2004

**DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Juan Alberto de la Cruz
Canche Chan
FECHA: 20-SEP-2004
FIRMA:

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres y Hermanos: Por apoyarme en esta etapa de mi formación y estar al pendiente de mí.

Al Dr. Jesús Simón, Dr. Moreno, Dr. Alvarez: Por su paciencia y consejos durante mi entrenamiento en la especialidad.

A la Dra. Brenda Eloísa, médico residente de Medicina Interna por su apoyo en la elaboración de este proyecto

A todos los chicos del Departamento de Patología Clínica y Banco de Sangre: Por su amabilidad y docencia.

ÍNDICE

	PÁGINA
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN.....	10
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	22

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer mamario es el más común de los cánceres no cutáneos en las mujeres estadounidenses, con un estimado de 215, 990 nuevos casos de enfermedad invasiva y 40,110 muertes en aquél país. Se ha logrado la identificación de marcadores tumorales que permiten reducir la mortalidad al predecir el pronóstico de las pacientes y evaluar posibles respuestas a diferentes terapias. Se pone énfasis en los marcadores tumorales CA 15.3, CA 27.29 y Gen Her2-Neu señalando su utilidad y su importancia en la evaluación clínica de rutina de las pacientes con cáncer de mama.

ANTECEDENTES

El cáncer constituye el resultado de la transformación genética 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 tumorales específicos, así como epítopos igualmente específicos (1,2).

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, dediferenciación y metástasis de las células neoplásicas puede, en última instancia, considerarse un marcador tumoral.

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 el diagnóstico y monitorización de la enfermedad sino a nivel de factores pronóstico 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-hidroxi-indol-acético en los tumores carcinoides constituyó una primera base en la valoración bioquímica de la enfermedad neoplásica.

En esta misma línea, Warburg fue el primero en notificar que las células neoplásicas usualmente exhiben una alta tasa de actividad glicolítica en presencia de oxígeno. En este sentido, las enzimas glicolíticas fueron monitorizadas durante el tratamiento de ciertos pacientes de cáncer utilizándose inicialmente como marcadores tumorales (3). Más recientemente, se han desarrollado un elevado número de inmunoensayos para la detección y análisis de enzimas e isoenzimas usando anticuerpos monoclonales específicos que mejoran claramente la sensibilidad y especificidad de algunas de ellas. Variantes isoenzimáticas de enzimas como la fucosiltransferasa, la arilsulfatasa o la deoxitimidina trifosfatasa, se han asociado progresivamente a tumores de forma específica continuando esta línea de desarrollo bioquímico. La caracterización de éstas y otras enzimas ha dado lugar posteriormente al desarrollo de los marcadores tumorales en la línea que se conoce en la actualidad. De esta manera, la fosfatasa alcalina placentaria-like, lo que se denomina la isoenzima Regan, fue posiblemente una de las más precoces, sino la primera, de las proteínas carcino-embriónicas identificadas. Constituye una enzima normalmente producida por el sincitiotrofoblasto en la placenta después de la semana doce de embarazo pero, igualmente se encuentra elevada en el cáncer colo-rectal avanzado.

En 1960 el descubrimiento del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el carcinoma colorectal y el desarrollo de una técnica de radio-inmunoensayo altamente sensible para cuantificar su valor en plasma provocó el inicio de una nueva etapa de investigación en marcadores tumorales y sus aplicaciones (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 carcino-embriónicas que derivaban del estudio de determinadas isoenzimas asociadas a los procesos glicolíticos.

Puntos básicos de un marcador tumoral

Como he mencionado, 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. Cuando se evalúan marcadores tumorales para su posible uso clínico, se deben manejar distintos conceptos para confirmar su papel y capacidad de uso. En este sentido, voy a referirme y repasar estos conceptos.

Verdaderos positivos: El número de pacientes que actualmente padece cáncer en una población con un resultado positivo para un marcador tumoral.

Falsos positivos: El número de pacientes de una población con un resultado positivo para un marcador tumoral que no padecen cáncer.

Verdaderos negativos: El número de pacientes de una población con un resultado negativo para un marcador tumoral que no tienen cáncer.

Falsos negativos: El número de pacientes de una población con una prueba negativa para un marcador tumoral que tiene cáncer.

Sensibilidad: La capacidad de un prueba para detectar pacientes que actualmente presentan la enfermedad.

La sensibilidad es una medida de la positividad verdadera. Las muestras usadas para determinar la sensibilidad proceden todas de pacientes con cáncer.

Especificidad: La capacidad de un prueba para distinguir aquellos pacientes que no tienen cáncer de aquellos que lo tienen. Todas las muestras utilizadas para determinar la especificidad suelen obtenerse de pacientes sanos y de pacientes con enfermedades no tumorales.

Un valor de especificidad del 100% identificará sólo pacientes con el tipo concreto de tumor y no otros con lesiones benignas o enfermedades no tumorales. Por tanto, la especificidad es una medida de la falsa positividad.

La sensibilidad y la especificidad se encuentran inversamente relacionadas y tienen un valor umbral seleccionado para ese marcador tumoral específico. El valor umbral, también llamado valor cut-off, para un marcador tumoral se obtiene del percentil 95 de los valores encontrados en la población bajo investigación que se conoce que no tienen cáncer. Sin embargo, hay siempre una superposición entre las concentraciones séricas del marcador tumoral en la población normal o en pacientes con enfermedades no tumorales o lesiones benignas y aquellos pacientes con cáncer. Por tanto, un valor más bajo o más alto puede seleccionarse (percentil 99 o percentil 90) en relación con los valores obtenidos por los pacientes sin neoplasia, de acuerdo con el marcador tumoral para el cual una prueba se ha usado.

Si un valor más bajo de umbral se selecciona, un número más elevado de pacientes sin cáncer mostrará valores positivos y un menor número de pacientes con cáncer tendrán resultados negativos, produciendo un descenso en la especificidad pero un aumento en la sensibilidad. Por el contrario, si el valor umbral o cut-off se coloca en cifras más elevadas, con objeto de asegurar que los pacientes sin cáncer no tengan un valor positivo del test, puede conducir a que un mayor número de pacientes con cáncer presenten valores de marcador normales. Esto conllevaría una menor sensibilidad pero una mayor especificidad del marcador.

El concepto de valor predictivo positivo (VPP) se define como la probabilidad de que un paciente con un test positivo tenga cáncer; es también la proporción de pacientes con enfermedad que han sido correctamente identificados mediante el test. Sólo se utilizan para este cálculo aquellas muestras de pacientes con y sin cáncer que muestran resultados positivos.

El valor predictivo negativo (VPN) se define como la probabilidad de que un paciente con un test negativo no tenga cáncer. Es también una medida de la proporción de personas libres de enfermedad que son correctamente diagnosticadas.

Otros conceptos igualmente importantes son incidencia y prevalencia. Entendemos por incidencia el número de nuevos casos que ocurren durante un periodo específico de tiempo; la tasa de incidencia para una enfermedad es el número de casos por unidad de población. La prevalencia se define como el número de casos de la enfermedad que existen en la población en un momento determinado. Esta tasa es el número expresado por unidad de población; la prevalencia de una enfermedad varía de acuerdo con el producto de la incidencia de la enfermedad y su duración (tiempo desde el diagnóstico a la curación o muerte). Cuando la incidencia y la duración permanecen constantes en el tiempo, la prevalencia de una enfermedad es igual al producto de su incidencia y duración.

Monitorización del tratamiento

Una de las dos aplicaciones más útiles en los marcadores tumorales es la evaluación 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. Durante el proceso de quimioterapia el nivel del marcador tumoral puede indicar cuándo hay necesidad de rediseñar tratamiento si se comprueba el aumento mantenido del marcador.

Es importante señalar que los cambios 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 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 (5). Es el caso de algunos procesos inflamatorios que podrían aumentar el valor de los marcadores CEA y CA19.9, lo cual puede conducir a decisiones erróneas en algunas situaciones. Por lo tanto, deben considerarse siempre las tendencias y/o pendientes de los valores seriados del marcador. 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 anti-neoplásico utilizado y facilita la accesibilidad a una valoración rápida del curso del tratamiento.

Existen situaciones donde la instauración de un tratamiento, normalmente de radio y/o quimioterapia, podría paradójicamente mostrar incrementos del marcador tumoral. Este hecho se ha advertido, por ejemplo, en caso de tratamiento de radioterapia para cáncer de próstata donde se pueden observar incrementos en el marcador sérico PSA. Por otra parte, en el caso del marcador CA125, es importante comprobar el mantenimiento de una tendencia y/o pendiente con objeto de asegurar su asociación con la remisión del tumor.

Detección de recurrencia

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 períodos 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 éste 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.

Los niveles de la mayoría de los marcadores tumorales pueden mostrar intervalos solapados tanto en pacientes con procesos benignos como neoplásicos, conduciendo a situaciones ambiguas en algunos casos. En este sentido, es importante vigilar el cambio del nivel del marcador tumoral incluso cuando éste se sitúa por debajo del valor umbral. En algunos casos, como el PSA, la monitorización de una posible recurrencia constituye una aplicación de primera necesidad ya que la aparición de marcador tumoral circulante se asocia claramente a recidiva debido a la especificidad tisular del marcador en pacientes sometidos a prostatectomía total.

Pronóstico

La evaluación del estado del paciente en un futuro junto con su situación en cuanto a supervivencia tanto global como libre de enfermedad constituye uno de los objetivos principales en el manejo del paciente oncológico. Múltiples variables clínicas, anatomopatológicas, bioquímicas se han considerado a efectos de determinar su valor como factores de riesgo.

A pesar de que los reactantes de fase aguda (proteína c reactiva, velocidad de sedimentación eritrocitaria) se encuentran frecuentemente elevados en pacientes con cáncer de mama metastásico, también se elevan en muchos procesos no malignos, de ahí que no sean de gran utilidad en la práctica clínica.

Por el contrario elevaciones de proteínas de origen óseo como la fosfatasa alcalina (FA o FAO), o de los test de función hepática (FA, GOT, GPT) pueden sugerir enfermedad recidivante. Entre un 30 y un 60% de pacientes con pruebas de imagen óseas verdaderamente positivas tienen niveles elevados de FA, por el contrario los investigadores del Grupo Ludwig observaron que sólo el 34% de pacientes con niveles elevados de FA tuvieron metástasis óseas detectables en los estudios gammagráficos óseos(6). Esto significa que cuando los valores seriados de FA son crecientes debemos hacer una búsqueda de posibles metástasis óseas.

De la misma manera que la FA para las metástasis óseas, los test seriados de función hepática pueden ser de utilidad para la monitorización de metástasis hepáticas. La frecuencia con la que estos tests se elevan en pacientes con metástasis va de 30 a 90%; desgraciadamente estas elevaciones pueden ser falsas también en 60 a 80% de las pacientes, poniendo de manifiesto su inespecificidad. No obstante la utilización seriada de FA y GOT y GPT en combinación con otros marcadores pueden ser útiles en la evaluación clínica de las pacientes.

La Láctico Deshidrogenasa (LDH) es una proteína orgánica. Prácticamente todos los cánceres, así como muchas otras enfermedades, pueden presentar niveles elevados de LDH, por lo que no es útil para diagnosticar ningún tipo específico de cáncer, aunque puede ser de utilidad en el contexto de una enfermedad establecida como monitorización de la evolución, juntamente con otras determinaciones.

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 (8,9). A pesar de que estos marcadores circulantes raramente están elevados 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 40-50% de pacientes con recidiva no locorregional presentan niveles elevados de CEA en el momento de la recaída, 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* se elevan más raramente tanto en el cáncer de mama inicial como en el metastásico, 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). Así y puesto que la expresión de los tres antígenos (CEA, CA15.3 y *cerbB2*) es complementaria, su determinación puede detectar hasta el 75% de las recaídas previamente a su diagnóstico. Actualmente puede determinarse mediante técnicas de inmunohistoquímica el contenido tumoral de CA15.3, así como de *cerbB2*, lo que tiene importantes implicaciones no sólo para la elección del tratamiento sino también de la monitorización de la paciente. Los tiempos para estos marcadores en relación a la detección clínica o radiológica de metástasis varían de 3 a 12 meses y dependen de la frecuencia de su realización y del umbral establecido para considerarlos positivos. Algunos autores (12,13,14) 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 > 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* ó *neu*) con actividad tirosina cinasa. Fue descrito inicialmente en 1985, involucrado en procesos de carcinogénesis en ratas y, desde entonces, ha protagonizado múltiples estudios relacionados con el pronóstico y tratamiento del carcinoma de mama. Entre el 20 y el 30% de casos de 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 antraciclinas y a tratamiento hormonal.

La sobreexpresión de la proteína de membrana neu se evalúa por 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 IHQ 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 IHQ es altamente específica para predecir amplificación génica en los casos con positividad de membrana intensa y completa y, por otra parte, los casos negativos en IHQ (ausencia de expresión de membrana) carecen de amplificación del gen por FISH, con una tasa de falsos negativos inferior al 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 IHQ 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 IHQ, 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 solo el 21% de pacientes en estados tempranos de la enfermedad (estado I, II y III) van presentar niveles altos.

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 un 25% de aumento indican progresión del carcinoma en un 95% de los pacientes. Mientras que una reducción del 25% indica una respuesta adecuada a la terapia. Cambios menores al 25% ya sea negativos o positivos está asociado con estabilidad de la enfermedad. Muchas veces se presenta un "pico", un aumento en las primeras semanas después de empezada la terapia, dicho pico no debe ser confundido con una falla en el tratamiento. Un decrecimiento en un 50% indica respuesta positiva al tratamiento y regresión de la enfermedad.

CA 27.29. Éste 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 también 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 el 33% de carcinoma mamario en estadio temprano y en el 67% en etapa tardías. Similar al antígeno CA 15-3, se encuentra en la sangre de la mayoría de las pacientes con cáncer del seno. 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 del 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 6 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 [Consenso de la ASCO sobre Marcadores Tumorales (15)] desaconsejando la monitorización rutinaria de los marcadores en pacientes asintomáticas y sin evidencia de enfermedad

Los niveles de CA15.3 se correlacionan con el curso de la enfermedad durante el tratamiento en el 60% de los pacientes 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 CA15.3, 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.

La determinación de estos marcadores tumorales en pacientes con tumores de origen desconocido, aunque no es muy fiable, puede ayudarnos a diferenciar 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.

JUSTIFICACIÓN

Este estudio pretende demostrar que los marcadores tumorales CA 15.3 y CA 27.29 presentan equivalencia y que el CA 27.29 no aporta mayor ventaja sobre el CA 15.3 en la evaluación de pacientes con carcinoma mamario

HIPÓTESIS

El marcador tumoral CA 27.29 no aporta mayores ventajas como método evaluatorio en pacientes con ca mamario en relación con el marcador tumoral CA 15.3

OBJETIVO GENERAL

Establecer la equivalencia del CA 15.3 y del Ca 27.29 como marcadores evaluatorios en el Ca mamario

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la relación coexistente entre la sobreexpresión del Gen Her2-Neu con los niveles del marcador CA 15.3

Mencionar la relación coexistente entre la sobreexpresión del Gen Her2-Neu con los niveles del marcador CA 27.29

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Longitudinal, retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes que se hayan efectuado cuantificación de marcadores tumorales simultáneamente CA 15.3 y CA 27.29, además de detección del Gen Her2-Neu durante el período comprendido entre los años 2000-2003 en el Hospital ABC.

Criterios de Inclusión:

- 1.-Pacientes que se les haya realizado simultáneamente determinación de 15.3 y 27.29
- 2.-Pacientes que se haya documentado por histología carcinoma mamario.

Criterios de Exclusión:

Fueron rechazados en el estudio los pacientes que solamente se hayan efectuado un solo marcador tumoral , aquellos que tuvieron expediente incompleto y que no tengan registro. Que sean negativos a carcinoma mamario y que no se haya efectuado determinación de la sobreexpresión del Gen Her2-Neu

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 enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA) suspendidas de látex de tamaño submicrónico para la medida de analitos. Las partículas están recubiertas 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 para el marcador 15.3 es de < de 25 U/mL y para el marcador CA 27.29 es < de 38 U/mL.

Para determinar la sobreexpresión del GenHer2-Neu el método utilizado fue el de tinción por inmunohistoquímica. Se realiza la detección del Gen mediante el anticuerpo monoclonal CB-11 (c-erB-2).

La tinción fue evaluada por médicos anatómo-patólogos del Hospital ABC, aplicando la siguiente escala:

1.- 0: no tinción

2.- +: tinción incompleta o débil de membrana

3.- ++: tinción completa de membrana en al menos el 10% de las células

4.- +++: fuerte tinción completa de membrana en la mayoría de las células

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

Un total de 697 pacientes que fueron estudiados. En estos pacientes se cuantificaron los niveles de los marcadores CA 15.3 y CA 27.29, además de la determinación de la sobreexpresión del GenHer2-Neu.

El rango de edades que fueron estudiadas fue de 28 a 92 años , con un promedio de 53.2 años y una desviación estándar de 12.3

De los 697 pacientes que fueron estudiados, en 138 de ellos fueron positivos para carcinoma mamario, que representa el 24.6% de la población.

En los pacientes que fueron diagnosticados con carcinoma mamario, se observó la sobreexpresión del GenHer2-Neu en el 23% , mientras que el restante 78% fue negativo para éste.

La cuantificación del marcador CA 15.3 resultó elevada ($>$ a 25 U/mL) en el 82.6% (114 pacientes) que tuvieron positividad para el GenHer2-Neu. Mientras que para el marcador CA 27.29 se encontró elevado en el 76.09% (105 pacientes).

El índice de correlación entre los marcadores tumorales CA 15.3 y CA 27.29 tiene una significancia del 0.978, la cual fue obtenida por la gráfica de Pearson.

Gráfico 1. Se observa la frecuencia de pacientes estudiados.

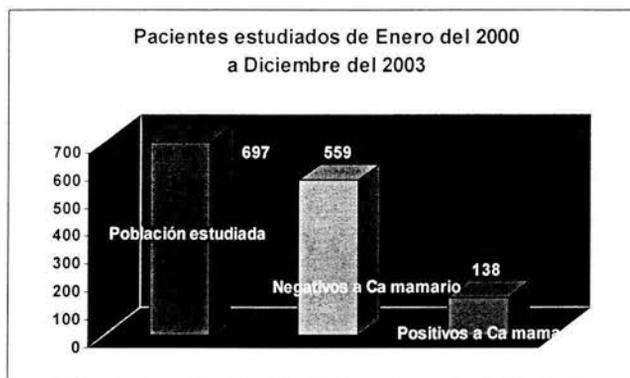


Tabla 1

Se muestra las edades comprendidas en el estudio.

Edad Mínima	Edad Máxima	Promedio	Desviación Estándar
28,00	92,00	53,2889	12,39822

Gráfico 1. Se observa el número de pacientes con carcinoma mamario.

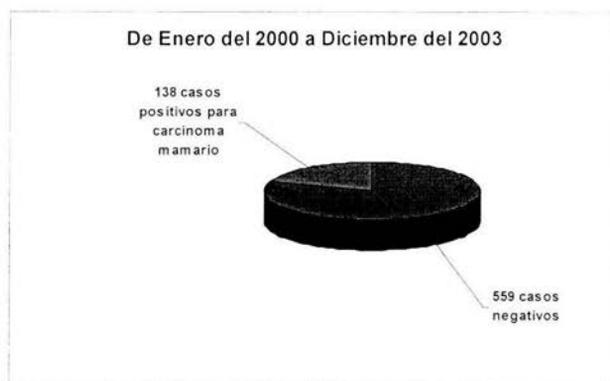


Gráfico 2. Frecuencia de pacientes con marcadores tumorales elevados.

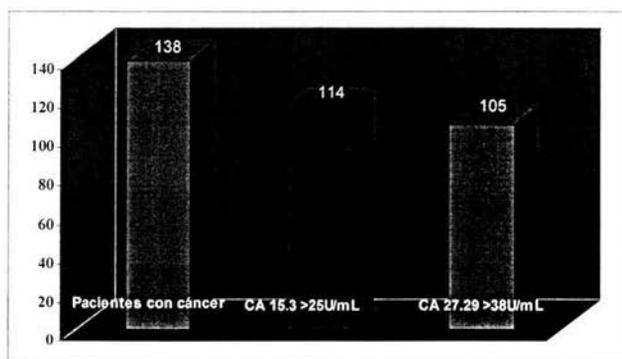


Gráfico 3. Porcentaje de sobreexpresión de GenHer2-Neu en pacientes con carcinoma mamario



Gráfico 4. Porcentaje de CA 15.3 elevados en pacientes con GenHer2-Neu

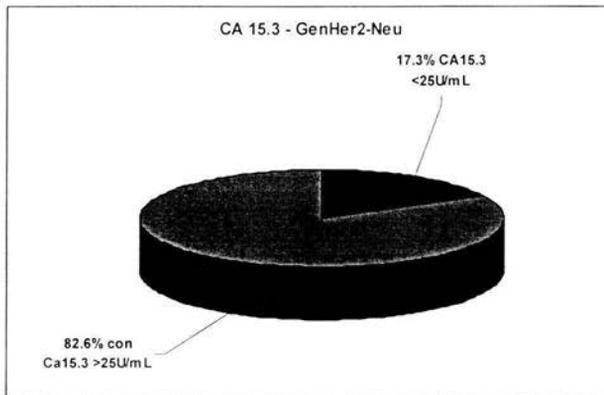
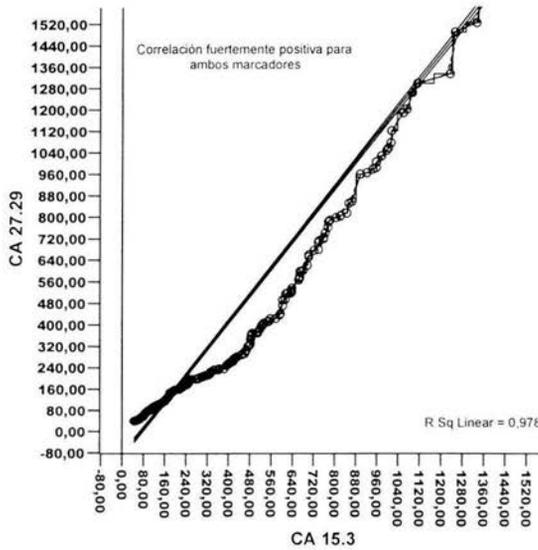


Gráfico 5. Porcentaje de CA 27.29 en pacientes con GerHer2-Neu



Gráfico 6. Índice de correlación de los marcadores tumorales CA 15.3 y CA 27.29



DISCUSIÓN

De los pacientes que fueron estudiados, que fueron un total de 697, el 24.6% presenta carcinoma mamario (138 pacientes), de los cuales el 23% es positivo para el GenHer2-Neu, similar a lo que encontramos en la literatura, que refiere de entre 20 y 30% de pacientes con carcinoma mamario presentará sobreexpresión de este Gen.

En lo que respecta a la cuantificación de los marcadores CA 15.3 y CA 27.29, encontramos que el marcador CA 15.3 se encontró elevado en un 6.51% más que el marcador CA 27.29, en los pacientes con sobreexpresión del GenHer2-Neu; elevándose más tempranamente que éste último. Es decir, la elevación del valor del CA 15.3 se observa hasta en 6.5% más con respecto al CA 27.29

El índice de correlación de Pearson entre ambos marcadores tumorales, fue de 0.978. Es una significancia alta, demostrando la equivalencia de ambos. Se muestra una tendencia ascendente y correlación positiva muy fuerte tanto para el CA 15.3 y CA 27.29.

CONCLUSIONES

El marcador tumoral CA 27.29 no ofrece más ventajas con respecto al marcador CA 15.3 debido a su equivalencia. Por lo que no se justificaría la cuantificación de ambos simultáneamente para la evaluación de pacientes ca mamario.

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

BIBLIOGRAFÍA

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. It is 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 y cols. 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 y cols. 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 y cols. 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 y cols. 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;15:2322-8.