



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



**“CORRELACIÓN ENTRE NÚMERO DE METÁSTASIS OSEAS POR
GAMMAGRAFÍA Y CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CA 15-3 EN CÁNCER DE
MAMA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN:

MEDICINA NUCLEAR

PRESENTA:

DRA. ANAID LETICIA RODRÍGUEZ GIL

ASESORES DE TESIS:

DR. JESÚS PÉREZ NAVA

DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ

México, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación en Salud

Dr. Juan Carlos Jiménez Ballesteros
Titular del Curso Universitario

Dra. Anaid Leticia Rodríguez Gil
Residente de Tercer año de Medicina Nuclear

No. PROTOCOLO R-2015-3501-87

A mi esposo Brian Ibarra Lias.

Por apoyarme y alentarme con amor y paciencia.

ÍNDICE GENERAL

1. Resumen.....	5
2. Antecedentes.....	7
3. Material y métodos.....	13
4. Resultados.....	15
5. Discusión.....	20
6. Conclusión.....	23
7. Bibliografía.....	24
8. Anexo.....	27

RESUMEN

Objetivo: Conocer la correlación entre el número de metástasis óseas diagnosticadas por gammagrafía y la concentración sérica de Ca 15-3 en pacientes con cáncer de mama.

Material y Métodos: Se realizó estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de cáncer de mama quienes ya habían sido sometidas a tratamiento quirúrgico y que contaban con determinación de nivel de Ca 15-3 y gammagrafía ósea. El análisis estadístico con estadística descriptiva, correlación de Spearman.

Resultados: Se estudiaron 25 pacientes con promedio de edad de 55.2 años, encontrando que la asociación entre el número de metástasis ósea y el nivel de Ca 15-3 tienen asociación directa ($r_s=0.83$).

Conclusión: Existe correlación directa entre el número de metástasis ósea y el nivel de Ca 15-3. La determinación de Ca 15-3 se puede usar para reflejar la existencia de metástasis óseas en conjunto con el gammagrama óseo.

Palabras Clave: Ca 15-3, metástasis óseas, gammagrafía ósea, cáncer de mama, correlación.

ABSTRACT

Objective: To determine the correlation between the number of bone metastases diagnosed by bone scintigraphy and serum CA 15-3 in patients with breast cancer.

Material and Methods: Cross-sectional, retrospective, observational and descriptive study. Patients with previous diagnosis of breast cancer who had already undergone surgery and had determining CA 15-3 level and bone scintigraphy. Statistical analysis was performed using Spearman correlation.

Results: 22 patients with a mean age of 55.5 years were studied, and found that the association between the number of bone metastasis and the level of CA 15-3 have direct association ($r_s=0.83$).

Conclusion: There is a direct correlation between the number of bone metastasis and the level of CA 15-3. The determination of CA 15-3 can be used to reflect the existence of bone metastases in conjunction with the bone scintigraphy.

Key words: CA 15-3, bone metastases, bone scintigraphy, breast cancer, correlation.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama representa la segunda neoplasia más común del mundo en cuanto a casos (1.4 millones de casos, 10.9) y defunciones (458,000 muertes, 18.2%). En México, tenemos en primer lugar al tumor maligno de mama entre la población femenina (tasa 4.5).^{1, 2, 3, 4, 5}

En nuestro país es un problema de salud prioritario por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral. Se ha observado un incremento en la tasa de mortalidad del 49.5% en los últimos 20 años.^{4, 6}

Según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama, la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más. En 2008 la incidencia de cáncer de mama en nuestro país fue de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes.^{4, 7}

Una vez que se ha llegado al diagnóstico, se utilizan determinaciones de marcadores tumorales para dar seguimiento a la enfermedad. Un biomarcador es una característica medible que se puede utilizar como un indicador de una enfermedad en particular o algún otro estado fisiológico de un organismo. Debe medir y proporcionar información sobre el diagnóstico, gravedad de la enfermedad, respuesta al tratamiento, o el pronóstico. Estos son validados estadísticamente y clínicamente para asegurarnos de que representan una adecuada herramienta de predicción de riesgo. Estas cualidades se obtienen mediante un metaanálisis, que proporciona pruebas sólidas para apoyar la comprensión de la función de los biomarcadores que se estudian.^{8, 9, 10}

Los marcadores tumorales (MT) son indicadores bioquímicos de la presencia de un tumor. Incluyen antígenos de superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas y hormonas. Son moléculas que pueden ser detectadas en plasma, fluidos

corporales, tumores sólidos, células tumorales circulantes, ganglios linfáticos y médula ósea. ¹¹

En el cáncer de mama los MT más utilizados en la actualidad son la mucina CA 15-3 (Antígeno Carbohidrato) y el Antígeno Carcino-Embrionario (CEA). ¹²

Se ha encontrado que el CA 15-3 es más sensible que la CEA en la detección de recurrencias de cáncer de mama. Este es significativamente mejor en la detección de metástasis. En el momento de existir metástasis a hueso se ha observado elevación del CEA en el 46% de las pacientes, mientras que hay incremento del CA 15-3 en el 68%. Esto supone que el marcador tumoral CA 15-3 tiene mayor valor para seguimiento por ser mejor indicador en estados avanzados de la enfermedad. ¹³

Por otro lado, la enfermedad metastásica del cáncer de mama se divide en visceral (pulmón, hígado y sistema nervioso central) y no visceral (hueso, tejidos blandos y derrame pleural). Además de clasificarse según el riesgo. Se define bajo riesgo a los casos que presentan receptores hormonales positivos, HER2 negativo, periodo libre de enfermedad >1 año, limitada a tejidos blandos y hueso; y como alto riesgo tenemos a los casos que presentan receptores hormonales negativos, HER2 positivo, intervalo libre de enfermedad <1 año, enfermedad metastásica extensa o afectación visceral. La elección del tratamiento depende del grupo de riesgo en el que se encuentre el paciente y sus condiciones generales así como el tratamiento previo. El sitio de metástasis se relaciona con el pronóstico, pues varios autores han demostrado que las pacientes con metástasis óseas tienen un mejor pronóstico que aquéllas con metástasis pulmonares o hepáticas. ^{14, 15, 16}

Las metástasis óseas se presentan en más del 80% de los pacientes con enfermedad avanzada, causando aumento de la morbilidad y la mortalidad. ¹⁷

Para que se produzca la metástasis ósea se requiere que la célula una vez retenida en los sinusoides de la médula, migre y atraviese la pared para adherirse a la matriz extracelular de alguna superficie ósea del endostio, o periostio, donde es capaz de estimular a osteoblastos y osteoclastos. ¹⁸

El hueso es el primer sitio de metástasis de cáncer de mama en 26-50% de los casos. Una vez que se encuentra en el hueso, es incurable. Sin embargo, sigue siendo relativamente indolente. Los pacientes con cáncer de mama y metástasis limitada al esqueleto tienen una supervivencia de 2 años y un alto riesgo de eventos relacionados con alteraciones del esqueleto: 60% sufrirá fracturas patológicas, 20% desarrollará hipercalcemia y 10% experimentará compresión de la médula espinal. El sitio de metástasis se relaciona con el pronóstico, pues varios autores han demostrado que las pacientes con metástasis óseas tienen un mejor pronóstico que aquéllas con metástasis pulmonares o hepáticas. ^{16, 17}

La matriz mineralizada del hueso contiene factores de crecimiento que son sintetizados por los osteoblastos y liberadas por la resorción ósea osteoclástica. Estos alcanzan altas concentraciones en el microambiente de la médula y pueden atraer a las células tumorales a hueso y promover el crecimiento metastásico. A su vez, las células tumorales secretan factores que estimulan las células óseas. ^{17, 19}

El desprendimiento inicial, la extravasación, la angiogénesis, la migración, la quimiotaxis, la adhesión y la evasión de los mecanismos de defensa del huésped comprenden las etapas necesarias para la metástasis de células cancerosas. Cada paso ofrece oportunidades para el tratamiento preventivo. ^{15, 17}

Las observaciones histológicas en biopsias establecen que suele ser más frecuente la aparición de áreas óseas osteolíticas inducidas por el tumor y concomitantemente, áreas con activa osteoformación. Esto se deba a que la formación y resorción son procesos acoplados dentro del ciclo del remodelado óseo. Es frecuente observar simultáneamente aumento de trazadores óseos en las metástasis y concurrentemente aumento de marcadores de la actividad osteoblástica. ^{18, 20, 21}

Las lesiones osteolíticas en el hueso cortical solamente se pueden detectar por rayos X cuando se pierde al menos 30-75% de contenido mineral óseo normal, esto puede no ser aparente durante 4-6 meses. ^{17, 22}

Para agrupar a los tumores en estadios el sistema más utilizado y universalmente aceptado es el TNM (tumor, linfonodos y metástasis), que se refiere a las vías de extensión por contigüidad, linfática y hematológica de los tumores malignos. Los datos que permiten una correcta asignación de cada enfermo a un estadio determinado se obtienen a partir de diversas fuentes: La historia clínica, la exploración física, los marcadores tumorales y las exploraciones complementarias. Dentro de estas tenemos a las técnicas de imagen.^{23, 24}

La medicina nuclear utiliza cantidades pequeñas de material radioactivo (emisores de rayos gamma) para diagnosticar y determinar la gravedad de la enfermedad. Son utilizados radiofármacos que ofrecen una imagen de la fisiología, la bioquímica o la patología anatómica de un sistema corporal.²⁵

Se administra al paciente la fuente radiactiva (radiofármaco), la cual es detectada externamente por una gammacámara. Esta emisión radiactiva sirve de base para formar una imagen que refleja la distribución del radiofármaco en el órgano objeto del estudio.^{22, 26}

La utilidad de los estudios gammagráficos radica en detectar cambios metabólicos en el hueso permitiendo la valoración de su estado funcional, el estudio de la extensión de las neoplasias óseas y el seguimiento de la respuesta al tratamiento. La gammagrafía ósea, constituye una prueba de imagen fundamental, debido a que las alteraciones observadas pueden preceder a las radiológicas hasta en 6 meses. Esta técnica tiene sensibilidad de 98% para lesiones asintomáticas y estadios precoces. Aunado a esto, se ha evidenciado que la presencia de dolor no es imprescindible para establecer el diagnóstico de metástasis óseas por tanto muchos pacientes pueden tener lesiones asintomáticas (hasta en el 59% de los que poseen gammagrafías óseas positivas para metástasis).²⁷

Los derivados difosfonatos son compuestos obtenidos del ácido fosfórico que se marcan fácilmente con tecnecio y tienen una gran afinidad por el hueso, depositándose sobre los cristales de hidroxapatita por un fenómeno de cambio iónico. Los más utilizados como radiofármacos tecneciados son el Medronato o

metilen difosfonato (MDP), el Oxidronato o hidroxidifosfonato (HDP) y el Propanodicarboxi-difosfonato (DPD).²⁸

El medronato de tecnecio (^{99m}Tc MDP), se emplea en exploraciones óseas, para delimitar áreas de osteogénesis alterada. Tras la administración, el radiofármaco es captado por el hueso.²⁸

A medida que la lesión ósea aumenta de tamaño, la cortical se ve afectada, esto desencadena los mecanismos de reparación. El MDP se une a estas regiones en las zonas de osteogénesis. Esto permite obtener información de la respuesta ósea al tumor. La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc MDP es capaz de detectar una tasa de recambio óseo de tan sólo el 5%.²⁹

Los pacientes pueden presentar un patrón de invasión costal o bien un patrón de invasión diseminada, así como afectación esternal por diseminación a través de los ganglios linfáticos mamarios internos.²⁹

La incidencia de metástasis ósea en la gammagrafía se relaciona con la etapa de la enfermedad, siendo más beneficiosa en fases avanzadas del cáncer de mama, por lo cual se indica este estudio para el seguimiento de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama ya diagnosticados o en quienes se han empleado medidas terapéuticas para valorar recidivas.^{21, 29}

La sensibilidad del CA 15-3 en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama va de 75 a 77% y tiene especificidad del 85.5 a 93%. Se ha observado que el valor promedio de CA 15-3 para las gammagrafías positivas se encuentra incrementado, principalmente cuando los pacientes presentan tumoración, esta cifra disminuye a límites normales al realizar la tumorectomía o la mastectomía. Se ha encontrado que el valor promedio de CA 15-3 para los gammagramas negativos es de 16.8 U/mL y para los estudios positivos es de 164.02 U/mL, con sensibilidad de 75% y especificidad de 88%.³⁰

Conforme a la evidencia existente tenemos que la gammagrafía ósea debe realizarse a aquellos pacientes en estadio clínico III y IV, y cuando presenten dolor

óseo o niveles altos de CA 15-3, independientemente de que estén en estadio clínico temprano.³⁰

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza con datos correspondientes al periodo comprendido del 4 de enero del 2010 al 31 de marzo del 2015.

Se incluyeron 33 pacientes adultos del género femenino con diagnóstico de cáncer de mama, previamente tratadas con mastectomía y que contaban con determinación de Ca 15-3.

Fueron excluidas 8 pacientes, las cuales habían referido enfermedad osteoarticular. De tal modo que 25 fueron seleccionados por contar con los criterios de inclusión.

Se recabaron los resultados del rastreo óseo realizado con ^{99m}Tc MDP del archivo del área de Medicina Nuclear. Así mismo, los niveles séricos de CA 15-3 de estas pacientes fueron obtenidos de los registros de laboratorio que se encuentra dentro del mismo servicio.

Se consideró una elevación del nivel de Ca 15-3 sérico por arriba de 58 U/ml como positiva. En el caso del rastreo corporal óseo fueron contabilizadas las lesiones óseas de cada estudio, incluyéndose estudios con resultados desde cero metástasis en adelante y tomando como positivos a partir de una metástasis. Estos detalles analizados fueron recolectados haciendo uso de una tabla como instrumento de captura de datos (Tabla 1).

Para este análisis estadístico se utilizaron los valores referentes al número de metástasis, así como los correspondientes los niveles séricos del marcador tumoral Ca 15-3, de esta manera se evaluó la asociación de estas variables cuantitativas. Posteriormente se hizo cuantificación de la fuerza de la relación lineal entre las dos variables cuantitativas por medio del cálculo del coeficiente de correlación de

Spearman (r_s). Para confirmar que las variables tenían una distribución semejante a la curva normal, se calculó su sesgo y curtosis a través del método de momentos.

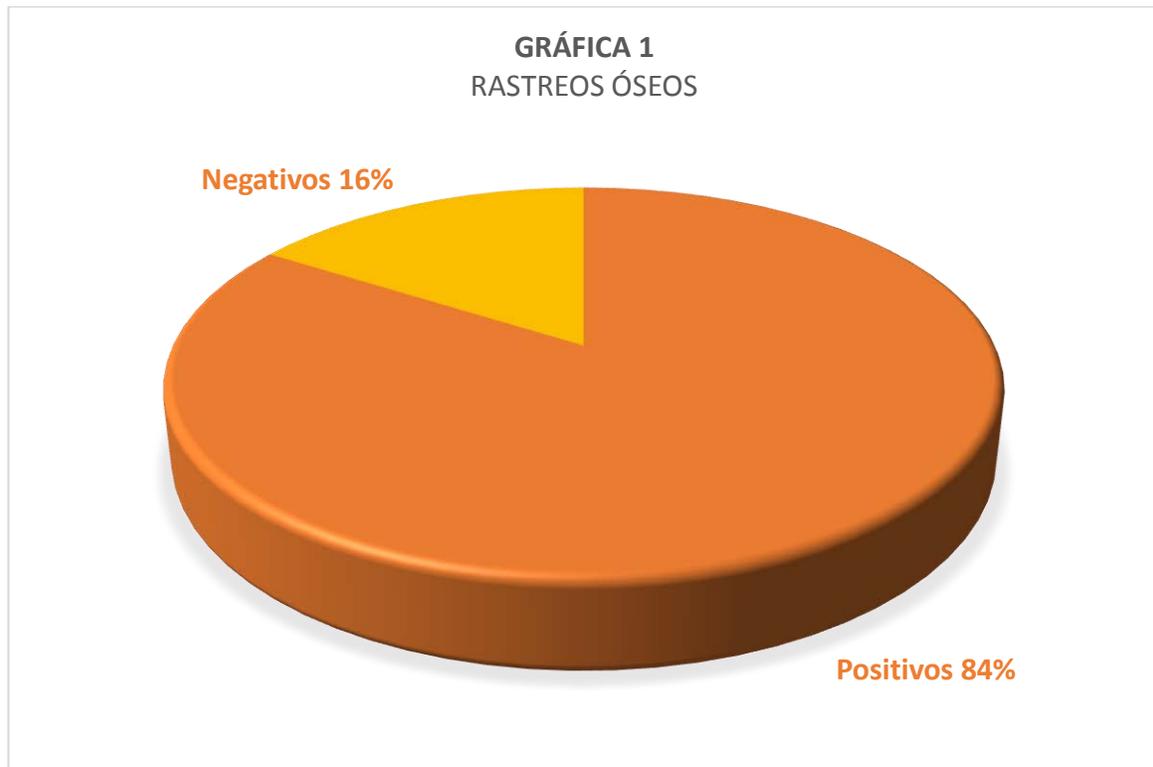
Además se realizó la representación gráfica de los datos para demostrar la relación entre el valor del coeficiente de correlación, mediante el programa Excel 2013. Así como para el resto de datos obtenidos.

RESULTADOS

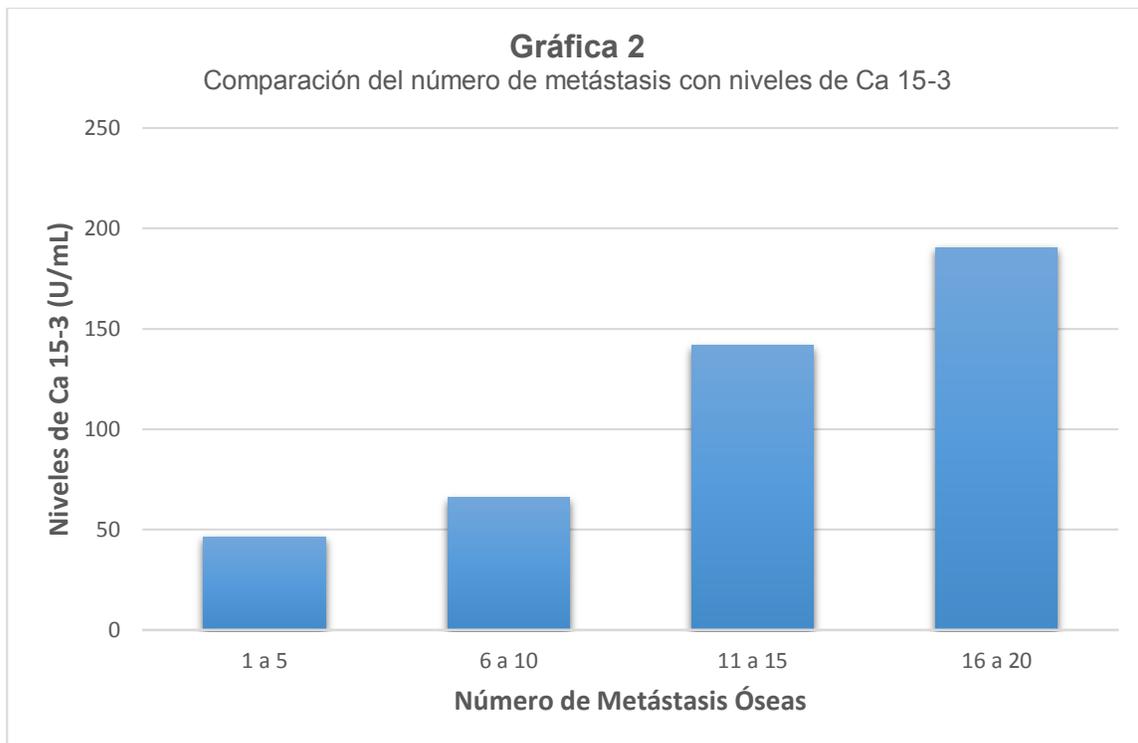
De los 25 expedientes que fueron seleccionados según los criterios de elegibilidad encontramos que la edad promedio fue de 55.2 años, con un rango de edad de 31 a 71 años.

En cuanto a los gammagramas óseos analizados, 21 (84%) fueron positivos para metástasis y los 4 (16%) restantes negativos. (Gráfica 1)

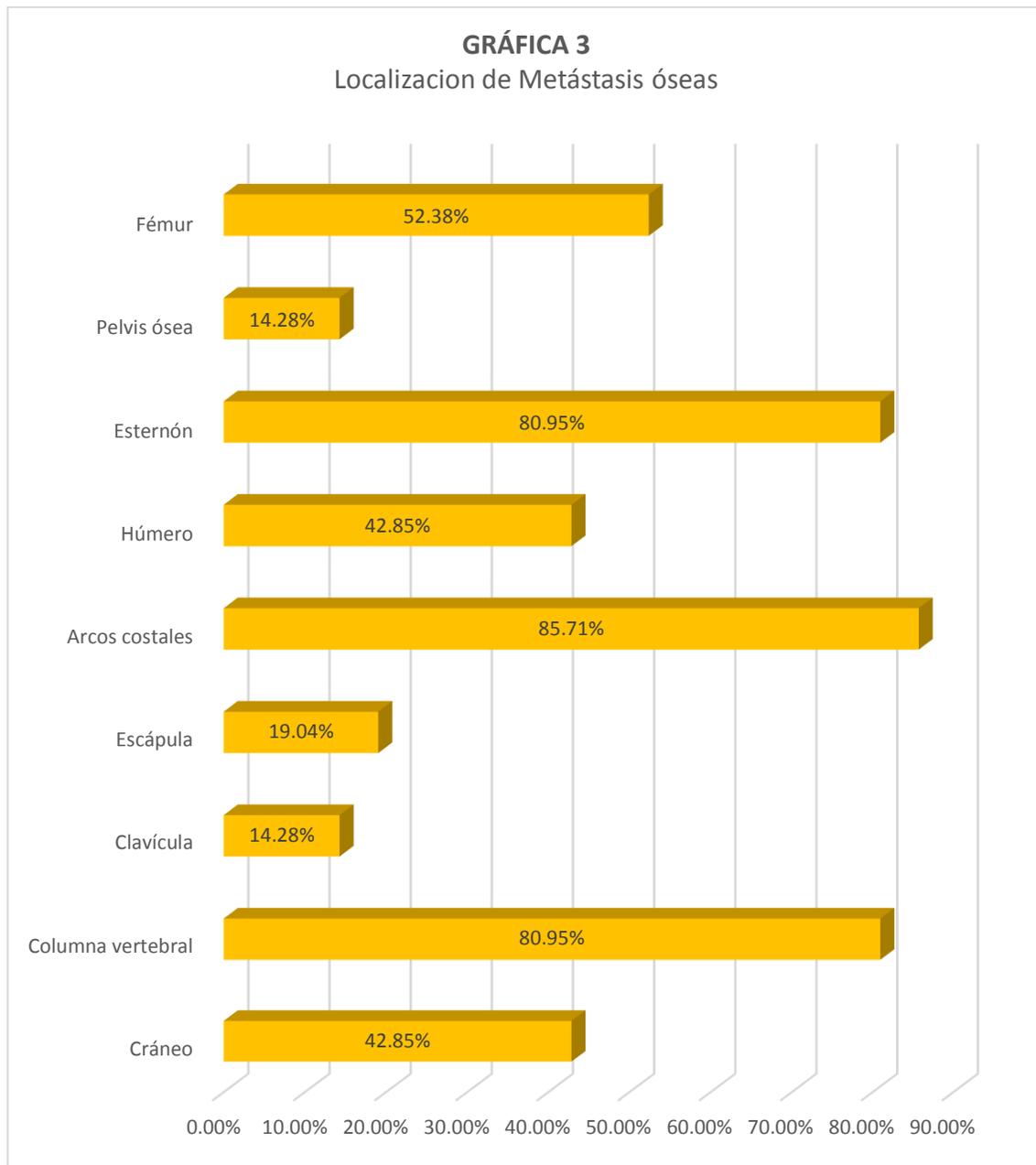
El valor promedio de Ca 15-3 para los gammagramas negativos fue de 42.88 U/mL y para los gammagramas positivos de 98.34 U/mL. Cabe mencionar que del total de rastreos positivos el 80.95% presentaban niveles séricos del marcador tumoral por arriba del valor normal.



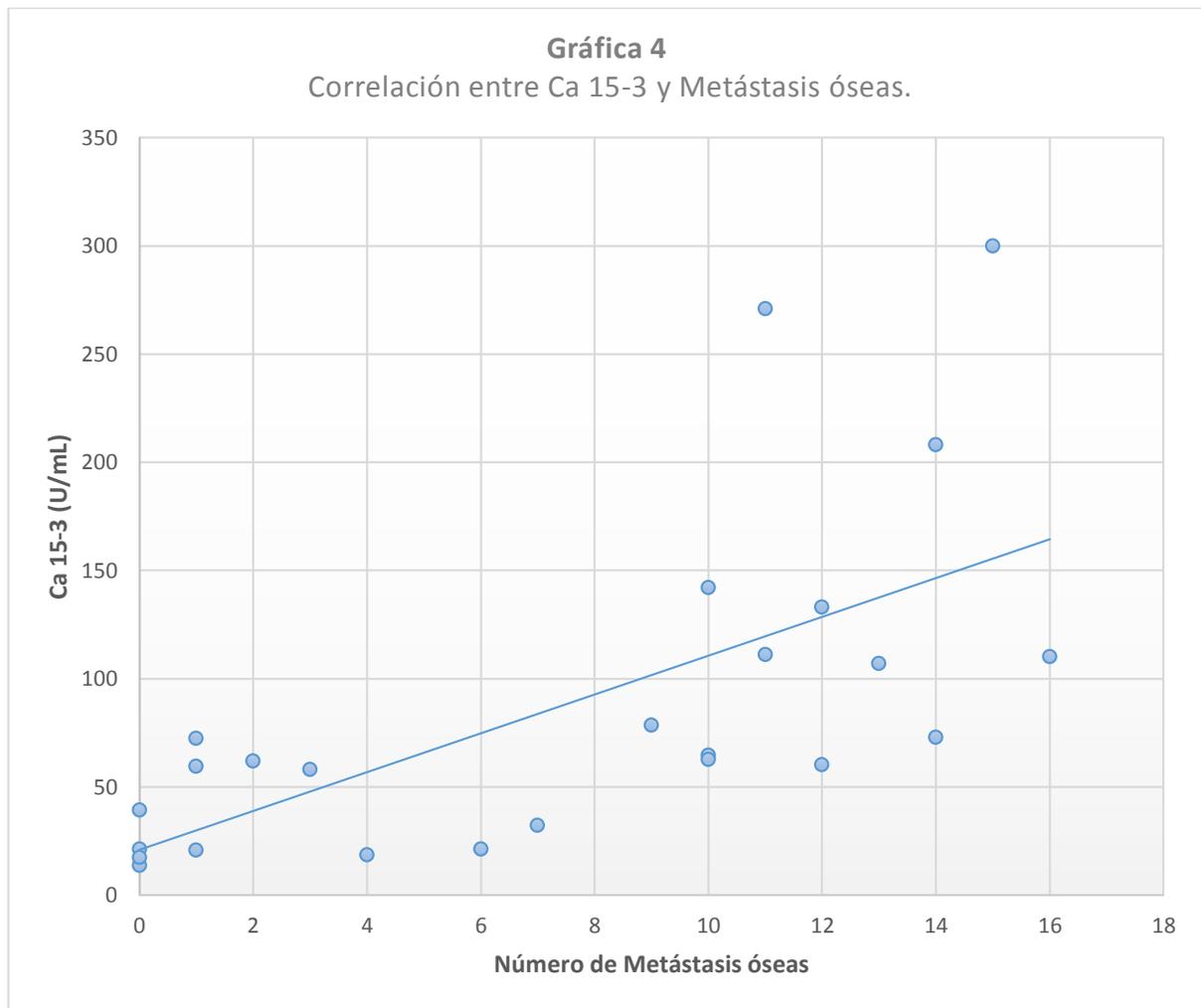
Con respecto al número de metástasis en comparación con los niveles de Ca 15-3 encontramos que pacientes con 1 a 5 metástasis óseas tenían en promedio niveles del marcador tumoral de 46.3 U/mL, de 6 a 10 con 65.8 U/mL, de 11 a 15 141.72 U/mL y de 16 a 20 lesiones óseas mostraban valores de 190.55 U/mL. (Gráfica 2)



Por otro lado, analizando los datos relacionados a la localización de metástasis, observamos que del total de los estudios positivos (21), la afección ósea en 9 de ellos se encontró en el cráneo (42.85% del total), en 17 (80.95%) columna vertebral, clavícula en 3 (14.28%), escápula en 4 (19.04%), arcos costales en 18 (85.71%), esternón en 17 (80.95%), lesiones humerales en 9 (42.85%), pélvicas en 3 (14.28%) y femorales en 11 (52.38%) de los rastreos con metástasis. (Gráfica 3)



Graficando la correlación existente entre las variables que nos interesaban (Ca15-3 y número de metástasis óseas), observamos que existía asociación lineal aparente. (Gráfica 4)



Calculamos el sesgo y curtosis de cada una de las variables (Tabla 2). Estos resultados demostraron que pesar de que el sesgo fue semejante en simetría a la curva normal para las variables correspondientes a metástasis óseas, no así para las variables que representan a los niveles de Ca 15-3, además la curtosis para ambas se encontraba fuera del intervalo (2 a 4), por lo que no pudo decirse que el grado de apuntalamiento o aplanamiento de los datos fuera semejante a la de la curva normal. En vista de dichas características, fue conveniente realizar la prueba de asociación por medio del método de Spearman (r_s).

Como resultado, obtuvimos un $r_s = 0,83$. Tal cifra, descriptivamente hablando, indicó buena asociación de tipo directo entre ambas variables. Hicimos una comparación del valor calculado con un valor crítico tabular (Tabla 3). Encontramos que el valor calculado de nuestra r_s rebasaba al valor crítico en su rango perteneciente en el nivel de significancia de 0.05.

Lo anterior permitió concluir que, para este grupo de estudio, había asociación directa entre el número de metástasis óseas y los niveles de Ca 15-3 ya que existe significancia estadística ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por enfermedades neoplásicas en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo.^{1, 4, 5}

En México, a partir de 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años.⁴ La tasa de mortalidad de esta enfermedad se eleva con la edad, de tal forma que ésta es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. Entre 1990 y 2000 hubo incrementos sustanciales en las tasas de mortalidad en las mujeres de 50 a 69 años y mayores de 79 años de edad, mientras que entre 2000 y 2010 dicho aumento se acentuó a partir de los 60 años.^{4, 6, 7} Sin embargo, en nuestro estudio observamos un promedio de edad de 55.2 años, lo cual se correlaciona con tales hallazgos en la literatura. Sin embargo cabe señalar que no se cuenta con un registro nacional actualizado que permita conocer la incidencia precisa de esta enfermedad en fechas recientes.^{4, 7}

La enfermedad metastásica en el cáncer de mama que invade al tejido óseo se presentan en más del 80% de los pacientes con enfermedad avanzada.¹⁷ Esto coincide con lo encontrado en nuestra investigación, pues del total de gammagrafías óseas analizadas el 84% eran positivas para la presencia de metástasis. De estos el 80.95% presentaron elevación del marcador tumoral Ca 15-3 con un valor promedio de 98.34 U/mL. Respecto a esto Sánchez y colaboradores describieron en 2003 que en pacientes con gammagrafías óseas positivas había elevación de dicho marcador con promedio de 164.02 U/mL en un estudio con 100 pacientes.³⁰ Sin embargo, esta diferencia también depende del tratamiento previo con quimioterapia, factor que ellos veían se relacionaba con este resultado, en donde concluyeron hacer el estudio con un margen de 6 meses posteriores a esta terapia.

Las metástasis óseas producen aumento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con cáncer de mama.^{16, 17} Cuando las metástasis están limitadas al esqueleto las pacientes tienen una supervivencia de 2 años y un alto riesgo acumulativo de eventos relacionados con alteraciones del esqueleto: 60% sufrirá fracturas patológicas y 10% experimentará compresión de la médula espinal, entre otras afecciones derivadas de metástasis óseas.¹⁷ Esto también se explica con nuestros hallazgos en donde vemos que el 80.95% de las pacientes evaluadas presentaban metástasis en columna vertebral, lo cual evidentemente afecta la calidad de vida de las pacientes que atendemos en este centro de especialidades.

Se ha visto que cuando hay metástasis a hueso existe elevación del marcador tumoral Ca 15-3 hasta en 68% por lo cual es útil para el seguimiento en estadios avanzados de la enfermedad.¹³ En comparación con esto, nosotros observamos que el 80.95% de nuestras pacientes con metástasis óseas presentaban niveles séricos del marcador tumoral por arriba del valor normal, existiendo un promedio de hasta 190.55 U/mL en pacientes con hallazgo de metástasis en el rango de 16 a 20 lesiones óseas visualizadas por gammagrafía.

En nuestra muestra 4 de las pacientes (19.05%) presentaban metástasis óseas, sin embargo mostraban valores séricos de Ca 15-3 dentro de límites normales, lo cual en la literatura existe mención haciendo énfasis en la posible relación de este hallazgo con el tratamiento previo y en algunas no se pudo determinar la causa de este resultado.^{13, 30} Sin embargo, nosotros no hicimos una descripción detallada del tipo de tratamiento farmacológico, puesto que en estas y otras pacientes no se especificaba cuánto tiempo antes habían recibido su última quimioterapia.

Según el resultado obtenido en este estudio tenemos que existe asociación directa entre el número de metástasis óseas y la elevación de los niveles séricos de Ca 15-3 en pacientes con cáncer de mama. Esto coincide con lo encontrado en la literatura consultada en donde se sostiene que a mayor incremento del marcador tumoral, es probable encontrar infiltración ósea.³⁰ Sin embargo en cuanto al rango para el número específico de metástasis no hay literatura que reporte tales datos en

concreto por lo cual valdría la pena llevar a cabo un estudio prospectivo con un grupo mayor y así obtener mayor información.

CONCLUSIÓN

- De acuerdo con los datos obtenidos en nuestro estudio concluimos que existe asociación de tipo directo entre el número de metástasis ósea y los niveles del marcador tumoral Ca 15-3.
- Las pacientes con metástasis ósea derivado de cáncer de mama presentan elevación de los niveles de Ca 15-3.
- La determinación de Ca 15-3 se puede usar como un método sencillo que puede reflejar la existencia de metástasis óseas en conjunto con el gammagrama óseo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010; (127)12: 2893-917.
2. Fernández, C. S., León, A. G., Herrera, T. M., Salazar, S. E., Sánchez, D. M., Alcalá, O. R. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. *Dir. Gral. Epidem. Secretaría de Salud México. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD* [Internet]. 2011 [Consultado 17 feb 2015]; 17 - 89. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/PEPID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010.pdf
3. Tirado-Gómez, L. L., Vela Rodríguez, B., & Mohar Betancourt, A. Panorama epidemiológico del Cáncer en México. *Vertientes. Revista Especializada en Ciencias de la Salud*. 2003; 6(1): 9-13.
4. Cárdenas Sánchez J, Bargalló Rocha E, Erazo Valle A, Maafs Molina E, et al. Quinta revisión del Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario [Internet]. 5ª ed. México: Elsevier; 2013 [Consultado 18 feb 2015]; 5-104. Disponible en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_5aRev2013.pdf
5. Mohar, A., Frías-Mendivil, M., Suchil-Bernal, L., Mora-Macias, T., & GARZA, J. G. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud pública de México*. 1997; 39(4): 253-8.
6. Meneses-García, A., Ruiz-Godoy, L. M., Beltrán-Ortega, A., Sánchez-Cervantes, F., Tapia-Conyer, R., & Mohar-Betancourt, A. Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). *Rev Invest Clin*. 2002; 64(4): 322-9.
7. Salmerón-Castro, J., Franco-Marina, F., Salazar-Martínez, E., & Lazcano-Ponce, E. C. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991-1995. *Salud pública de México*. 1997; 39(4): 266-73.

8. Ryerson, C. J., & Colard, H. R. How to build a biomarker: IL-7 and acute exacerbation of IPF. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease*. 2011; 28(2): 83-4.
9. Taylor, J. M., Ankerst, D. P., & Andridge, R. R. Validation of biomarker-based risk prediction models. *Clinical Cancer Research*. 2008; 14(19): 5977-83.
10. Lewington, S., Bragg, F., & Clarke, R. A review on metaanalysis of biomarkers: promises and pitfalls. *Clinical chemistry*. 2012; 58(8): 1192-204.
11. Coronato, S., Laguens, G. E., Spinelli, O. M., & Di Girolamo, W. Marcadores tumorales en cáncer de mama. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2002; 62(1): 73-82.
12. Ebeling, F. G., Stieber, P., Untch, M., Nagel, D., Konecny, G. E., Schmitt, U. M., Seidel, D. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *British journal of cancer*. 2002; 86(8): 1217-22.
13. Safi, F., Kohler, I., Beger, H. G., & Röttinger, E. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen. *Cancer*. 1991; 68(3): 574-82.
14. Cervantes Sánchez M. Primera reunión sobre tratamiento médico del cáncer mamario. *GAMO*. 2007; 6(1): 5-7.
15. Diel SJ. Biphosphonates in the prevention of bone metastases: current evidence. *Semin Oncol*. 2001; 28(4): 75-80.
16. Blanco G, Holff K, Heikkin M. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationship to site of recurrence, disease free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histologic malignant grading. *Br J Cancer*. 1990; 62(1):142-6.
17. Kozlow, W., & Guise, T. A. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2005; 10(2): 169-80.
18. Vicent, S., Luis-Ravelo, D., Antón, I., Hernández, I., Martínez, S., Rivas, J. D. L., Lecanda, F. Las metástasis óseas del cáncer. In *Anales del sistema sanitario de Navarra*. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. 2006; 29(2): 177-8.

19. Rodan GA. The Development and Functions of Skeleton and Bone Metastasis. *Cancer*. 2003; 1(97): 726-32.
20. Coleman, R. E., & Rubens, R. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *British journal of cancer*. 1987; 55(1): 61.
21. Hortobagyi, G. N., Libshitz, H. I., & Seabold, J. E. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic, and scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer*. 1984; 53(3): 577-82.
22. Kamby, C., Vejborg, I., Daugaard, S., Guldhammer, B., Dirksen, H., Rossing, N., & Mouridsen, H. T. Clinical and radiologic characteristics of bone metastases in breast cancer. *Cancer*. 1987; 60(10): 2524-31.
23. Batista, R. S., Hernández, L. M. C., & Hidalgo, R. M. A. Diagnóstico de extensión en oncología. *Biocancer*. 2004; 1(4): 5-7.
24. Biersack, H. J., Briele, B., Hotze, A. L., Oehr, P., Qian, L., Mekkawy, M. A., & Shih, W. J. The role of nuclear medicine in oncology. *Annals of nuclear medicine*. 1992; 6(3): 131-6.
25. Zuckier, L. S. Principles and Practice of Nuclear Medicine. *Radiology*. 1995; 196(1): 182-3.
26. García, C. D., & del Moral, F. J. D. H. Técnicas de exploración en medicina nuclear. 1ª ed. España: Elsevier; 2004.
27. Villarroel, L. N., Zeballos, M. A., Fernández, N. F., Rojas, M. G., Ortuño, M., & Manzur, R. Prevalencia de metástasis ósea, detección por gammagrafía y frecuencia de cáncer de origen primario. *Gaceta Médica Boliviana*. 2014; 37(2): 83-6.
28. Mallol, J. Manual de radiofarmacia. *Farmacia Hospitalaria*. 1ª ed. España: Díaz de santos; 2008.
29. Ziessman, H. A., O'Malley, J. P., & Thrall, J. H. Nuclear Medicine: The Requisites. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
30. Sánchez, G. D. R. E., Enríquez, M. M., Castañeda, N. V. Confiabilidad del CA 15-3 como seguimiento en las pacientes con carcinoma mamario y metástasis óseas. *Revista de investigación clínica*, 2003; 55(4): 412-8.

Tabla 2. Sesgo y curtosis de las variables.		
	SESGO	CURTOSIS
Metástasis óseas	0.08	1.63
Niveles de Ca 15-3	1.55	4.74

Tabla 3. Valores críticos del coeficiente de Spearman para muestras pequeñas.	
n	Nivel de Significancia 0.05
5	1
6	0.886
7	0.786
8	0.738
9	0.683
10	0.648
12	0.591
14	0.544
16	0.506
18	0.475
20	0.45
22	0.428
24	0.409
26	0.392
28	0.377
30	0.364