

11229
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
I.S.S.S.T.E.
Subdirección General Médica
C.M.N. "20 de noviembre"

CONFIABILIDAD DEL CA 15-3 COMO
SEGUIMIENTO EN LAS PACIENTES CON
CARCINOMA MAMARIO Y
METASTASIS OSEAS.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR
presenta

DRA. GISELA DEL ROCIO ESTRADA SANCHEZ



México, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

I.S.S.S.T.E.

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"



CONFIABILIDAD DEL CA 15-3 COMO SEGUIMIENTO EN LAS PACIENTES CON CARCINOMA MAMARIO Y METASTASIS OSEAS.

DR. SIEGFRIED FIGUEROA BARKOW.
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

DR. FILIBERTO CORTES MARMOLEJO.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

DRA. MARTHA MIRELES ENRIQUEZ.
ASESORA DE LA TESIS.

México, D.F. septiembre del 2001.

AGRADECIMIENTOS

A mis dos amores Humberto y Andrés por su amor y paciencia.

A mi hermano Hugo y a mis padres Rocío y Silvestre por su incondicional apoyo.

A mis tíos Margarita, Martha, Guillermina, Eugenio, Alfredo, Irma y a mis "mamás" Elena y Guadalupe por su ayuda y consejos.

A mis compañeros Eugenia y Santiago por su amistad.

A la Química Norma Valverde por su asesoría y apoyo.

Al Dr. Filiberto Cortés, a la Dra. Adriana Puente, al Dr. Celso Montes y a la Dra. Virginia Bravo por sus enseñanzas.

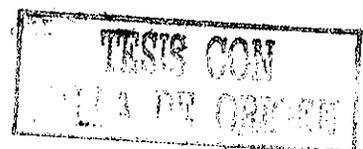
A los técnicos, enfermeras, residentes y personal administrativo de éste servicio de Medicina Nuclear y a todas aquellas personas que de una u otra manera contribuyeron a hacer mi estadía más placentera.

Mi muy especial agradecimiento a la Dra. Martha Mireles E. Y al Dr. Juan Antonio Pierzo por creer en mí, por transmitirme sus conocimientos, por su apoyo, por sus regaños y por ayudarme con su esfuerzo y su dedicación a que fuera una mejor profesionista.

Este logro mío también es parte de ustedes. A todos mil gracias.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
HIPÓTESIS.....	4
OBJETIVOS.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	20



RESUMEN.

El carcinoma mamario es uno de los más frecuentes a nivel mundial, su incidencia ha ido aumentando a pesar de los diferentes programas de detección temprana. En la década de los ochenta, dos grupos de investigadores reportaron un nuevo marcador tumoral llamado antígeno cáncer 15-3 (CA 15-3). La sensibilidad del CA 15-3 en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama va de 75 - 76.9% y la especificidad de 85.5 - 93%. MATERIAL Y METODOS: Se revisaron los expedientes de 100 pacientes del sexo femenino del archivo de Medicina Nuclear con diagnóstico de carcinoma mamario en estadio III y IV a las que se les había realizado rastreo óseo y CA 15-3 de enero a diciembre del 2000. Para la realización de la gammagrafía ósea, a cada paciente se le administraron 20 mCi IV de Tc99m- Medroxi Di Fosfonato (MDP). La cuantificación del CA 15-3 en el laboratorio se realizó con técnica de radioinmunoanálisis (RIA), con un valor de referencia de normalidad igual o menor a 30 U/ml. RESULTADOS: La edad promedio fue de 53.9 años. El 4.9% de las pacientes tuvieron carcinoma mamario bilateral, el 46.9% en mama derecha y el 48.1% en la mama izquierda. El valor promedio de CA 15-3 para los gammagramas negativos fue de 16.18 U/ml y para los gammagramas positivos de 164.02 U/ml ($p < 0.00001$). La sensibilidad y especificidad encontradas fue de 75% y 88% respectivamente. Los valores de CA 15-3 se encuentran aumentados cuando la paciente presenta la tumoración, los cuales disminuyen a límites normales al realizar la tumorectomía o la mastectomía; siempre y cuando, no presenten metástasis. CONCLUSIÓN: Es probable que en las pacientes con metástasis óseas y niveles séricos normales de CA 15-3, se presenta aumento paulatino del marcador tumoral. En las pacientes con metástasis óseas que se encuentran en tratamiento con quimioterapia, hay una disminución significativa de los valores de CA 15-3 en comparación con el valor previo. El CA 15-3 se puede usar como un método simple que refleja la presencia de metástasis óseas en conjunto con el gammagrama óseo.

Palabras Clave: CA 15-3, carcinoma mamario, metástasis óseas, Tc-99m-MDP, gammagrafía ósea, RIA.

ABSTRACT

The breast carcinoma is one of the most frequent in the world, with an incidence that has been raising despite the many different prevention programs. In the 80's, two groups of investigators report a new tumor marker and call it carcinoma antigen 15-3 (CA 15-3). The CA 15-3 sensibility in the diagnostic and follow up of the patients with breast carcinoma goes from 75% to 76.9% and the specificity goes from 85.5% to 93%. METHODS: We review the files of 100 women in the nuclear medicine service, that have realize bone scan and CA 15-3 from january to december 2000. All patients were in stage IIIb and IV. For the bone scan every patient receive 20 mCi of medroxi -di- phosphonate (MDP). The CA 15-3 was quantify in the radioinmunoanalysis (RIA) lab. The CA 15-3 reference is equal or less than 30 U/ml. RESULTS: The mean value from CA 15-3 for the patients without bone metastasis is 16 U/ml and 184 U/ml for those with bone metastasis. Hi levels of CA 15-3 are present when the patient has the tumor and got down to normal when the tumorectomy or the mastectomy is done, without the presence of bone metastasis. Bone scan has to be done when the patient is in stage IIIb o IV or when there are hi levels of CA 15-3. If the patient has bone pain realize the bone scan nor the value of CA 15-3 is low or the stage. In the patients who have bone metastasis and CA 15-3 low, the tumor marker will increase gradually. CONCLUSIONS: In the patients with bone metastasis in treatment with quimiotherapy there is a significative diminish of the value of the tumor marker in comparison with the previous one. The CA 15-3 can be use as a simple method that reflects the presence of bone metastasis.

Key Words: CA 15-3, breast carcinoma, bone metastasis, Tc-99m-MDP, bone scan.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.

El carcinoma mamario es uno de los más frecuentes a nivel mundial, su incidencia ha ido aumentando a pesar de los diferentes programas de detección temprana, por lo que se han investigado nuevas posibilidades de seguimiento a corto y a largo plazo. En la década de los ochenta, dos grupos de investigadores reportaron un nuevo marcador tumoral llamado antígeno cáncer 15-3 (CA 15-3), éste marcador es una glicoproteína producido por las células mamarias y que codifica para dos anticuerpos: el DF3 de 300 – 450 kD que se encuentra en la superficie y en el citoplasma de las células del carcinoma mamario y el 115D8 de 400 kD que se encuentra en la membrana de los conductos galactóforos. La sensibilidad del CA 15-3 en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama va de 75 - 76.9% y la especificidad de 85.5 - 93% .

Se revisaron los expedientes de 100 pacientes del sexo femenino del archivo de Medicina Nuclear con diagnóstico de carcinoma mamario a las que se les había realizado rastreo óseo de enero a diciembre del 2000, se incluyeron todos los estudios anteriores de las pacientes que tuvieran determinaciones de CA 15-3 +/- 3 meses. Todas las pacientes se encontraban en estadio IIIb y IV. Para la realización de la gammagrafía ósea, a cada paciente se le administraron 20 mCi IV de Tc99m- Medroxi Di Fosfonato (MDP), a las dos horas se adquirió el rastreo de cuerpo entero. La cuantificación del CA 15-3 en el laboratorio se realiza con técnica de radioinmunoanálisis (RIA) utilizando suero del paciente, basada en una reacción antígeno-anticuerpo teniendo como marcador radiactivo el I-125, con un valor de referencia de normalidad igual o menor a 30 U/ml.

De las 100 pacientes, diecinueve de ellas fueron excluidas por doble primario o por no contar con determinación sérica de CA 15-3, quedando un total de ochenta y un mujeres con 136 determinaciones tanto de CA 15-3 como de gammagrafía ósea. La edad promedio fue de 53.9 años. El 4.9% de las pacientes tuvieron carcinoma mamario bilateral, el 46.9% en mama derecha y el 48.1% en la mama izquierda. El valor promedio de CA 15-3 para los gammagramas negativos fue de 16.18 U/ml y para los gammagramas positivos de 164.02 U/ml ($p < 0.00001$). La sensibilidad y especificidad encontradas fue de 75% y 88% respectivamente. Los valores de CA 15-3 se encuentran aumentados cuando la paciente presenta la tumoración, los cuales disminuyen a límites normales al realizar la tumorectomía o la mastectomía; siempre y cuando, no presenten metástasis.

El rango y la media de los valores del CA 15-3 encontrados en nuestra población son los mismos que los reportados por diversos autores. Se ha reportado que el factor genético BRCA1 identificado en el cromosoma 17q predispone al cáncer de mama y ovario en un 90%, dos de nuestras pacientes se excluyeron del estudio por presentar doble primario: carcinoma mamario y de ovario, por lo que sugerimos como un nuevo protocolo de investigación la identificación del cromosoma 17q en el servicio de genética. En la literatura se refiere que el carcinoma ductal infiltrante se presenta en el 70% de las pacientes, con una predominancia del lado izquierdo, datos no similares a lo encontrado en nuestra población, ya que no encontramos diferencia significativa tanto en el tipo histológico como en el lado afectado, con excepción de las pacientes con metástasis óseas, en las que en el 60% de las pacientes el lado afectado fue el derecho, en comparación con el lado izquierdo que fue del 33.3% y bilateral del 6.7%. En nuestro estudio se encontró que el CA 15-3 aumentó con la aparición de metástasis y disminuyó conforme la paciente se encontraba en tratamiento con quimioterapia, datos similares a lo reportado por diversos autores .

Es probable que en las pacientes con metástasis óseas y niveles séricos normales de CA 15-3, se presenta aumento paulatino del marcador tumoral. En las pacientes con metástasis óseas que se encuentran en tratamiento con quimioterapia, hay una disminución significativa de los valores de CA 15-3 en comparación con el valor previo. Sugerimos la realización del CA 15-3 a los 6 meses de el último ciclo de quimioterapia .El CA 15-3 se puede usar como un método simple que refleja la presencia de metástasis óseas en conjunto con el gammagrama óseo .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES.

El carcinoma mamario es uno de los más frecuentes a nivel mundial, su incidencia ha ido aumentando a pesar de los diferentes programas de detección temprana, por lo que se han investigado nuevas posibilidades de seguimiento a corto y a largo plazo. En la década de los ochenta, dos grupos de investigadores reportaron un nuevo marcador tumoral llamado antígeno cáncer 15-3 (CA 15-3), éste marcador es una glicoproteína producido por las células mamarias y está compuesto por dos anticuerpos: el DF3 de 300 – 450 kD que se encuentra en la superficie y en el citosol de las células del carcinoma mamario y el 115D8 de 400 kD que se encuentra en la membrana de los conductos galactóforos (1-7). La sensibilidad del CA 15-3 en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama va de 75 - 76.9% y la especificidad de 85.5 - 93% (8,9). El CA 15-3 se puede encontrar aumentado en otros tumores como son ovario, endometrio, cérvix, colon y bronquios (2,3,5).

Una vez que las células tumorales se desprenden del tumor primario, su destino final dependerá de la ruta tomada: metástasis por contigüidad, por vía vascular, por el líquido cefalorraquídeo, el sistema linfático o cualquier otra acumulación normal o anormal de líquido (8,9). Aproximadamente el 6% de las mujeres con carcinoma mamario tendrán metástasis óseas al momento de la detección de la enfermedad y el 85% de ellas al momento de su muerte (8).

Dado que la posibilidad de metástasis óseas es la más frecuente, la centellografía ósea es una herramienta tanto en el seguimiento como en el pronóstico de las pacientes.

Subramanian y McAfee en 1971 (10) describieron por primera vez el gammagrama óseo usando un polifosfato, en el que la imagen depende de la captación del radionúclido (Tc-99m) que se encuentra unido a una molécula de medroxi-di-fosfonato (MDP), dicha captación está relacionada con la reacción osteoneogénica y el flujo sanguíneo local.

Para considerar enfermedad ósea metastásica se deben tener en cuenta las siguientes condiciones: Deben aparecer nuevas lesiones, haber aumentado de tamaño o de intensidad las lesiones pre-existentes, ser lesiones asimétricas, ser lesiones de forma muy irregular y en general la presencia de múltiples anomalías sin la evidencia de una etiología benigna (11). Generalmente hay presencia de dolor en los sitios infiltrados. En la diseminación de las células malignas el plexo de Batson juega un papel preponderante, ya que es un sistema venoso de baja presión que carece de válvulas y que posee múltiples comunicaciones venosas entre la columna tóraco-lumbar y la pelvis (12). El 30% de las lesiones metastásicas se presentan en la columna torácica, el 16% en la pelvis, el 12.5% en la columna lumbar y en cráneo, el 8.8.% en el esternón y el 4.2% en las costillas (8,11,12). Las lesiones malignas de la columna incluyen el cuerpo vertebral y en algunas ocasiones los pedículos y los procesos espinosos. Las lesiones metastásicas que se presentan en la pelvis con mayor frecuencia se localizan en la quinta vértebra lumbar, el cuerpo del sacro, la cresta iliaca, el isquion, la cabeza femoral y los trocánter mayor y menor (10). El 58% de las lesiones únicas no correlacionan con la placa de rayos X y sólo el 20% corresponden a metástasis(11,13-14). De las lesiones únicas en esternón, sólo del 76 al 80% se han reportado como metastásicas (13-16).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Greenberg en 1976 describió por primera vez el fenómeno de intermitencia ("flare") el cual se caracteriza por aumento de la captación de las lesiones ya existentes o incluso la aparición de nuevas lesiones hasta por un periodo de cuatro a seis meses después del uso de la radioterapia o de la quimioterapia en pacientes con una respuesta clínica favorable, la cual se asocia con un mejor pronóstico (17,18), por lo que debe tomarse muy en cuenta cuando se quiere hacer el seguimiento de las pacientes. Para que una placa radiográfica muestre los cambios que aparecen en el gamagrama pueden pasar de dos a doce meses (14) y en algunas ocasiones hasta 18 meses teniendo una mayor sensibilidad en las costillas y en la pelvis (16,19).

El gamagrama óseo es usado para la estadificación de la enfermedad, la evaluación del pronóstico y como seguimiento (2,4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Es confiable el CA 15-3 en el seguimiento de las pacientes con carcinoma mamario y metástasis óseas?

HIPÓTESIS.

- NULA: La proporción de casos que se confirman con las concentraciones séricas de CA 15-3 en las pacientes con carcinoma de mama y metástasis óseas no difieren de los casos confirmados con el rastreo óseo.

- ALTERNA: La proporción de casos que se confirman con las concentraciones séricas de CA 15-3 en las pacientes con carcinoma de mama y metástasis óseas difieren de los casos confirmados con el rastreo óseo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Es confiable el CA 15-3 en el seguimiento de las pacientes con carcinoma mamario y metástasis óseas?

HIPÓTESIS.

- NULA: La proporción de casos que se confirman con las concentraciones séricas de CA 15-3 en las pacientes con carcinoma de mama y metástasis óseas no difieren de los casos confirmados con el rastreo óseo.

- ALTERNA: La proporción de casos que se confirman con las concentraciones séricas de CA 15-3 en las pacientes con carcinoma de mama y metástasis óseas difieren de los casos confirmados con el rastreo óseo.

OBJETIVOS.

GENERAL.

Confirmar si la determinación sérica de CA 15-3 es valiosa en el seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama y metástasis óseas en comparación con las lesiones encontradas en el rastreo óseo.

ESPECIFICOS.

Determinar la sensibilidad y la especificidad de los niveles séricos de CA 15-3 en el seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama y metástasis óseas en comparación con las lesiones encontradas en el rastreo óseo.

Determinar las diferencias con respecto a la literatura.

Elaborar un diagrama de flujo para el seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama.

JUSTIFICACIÓN.

Se han reportado 3,026 fallecimientos durante 1995 en el territorio nacional por carcinoma de mama, misma que se ha mantenido sin cambios desde los años 30's.

La incidencia del carcinoma de mama en nuestro hospital es de las más altas. De tal manera que el número de estudios de cuerpo entero realizados en éste servicio de medicina nuclear durante 1999 al 2000 fue de 1019, lo que lo hace uno de los estudios más frecuentes. El reporte de los gammagramas óseos de las pacientes con carcinoma mamario en aproximadamente el 66% de los casos es negativo para metástasis óseas.

A la minoría de las pacientes se les realiza CA 15-3 o no se les realiza de forma periódica. Es conveniente evaluar si el CA 15-3 sigue siendo confiable para el seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama y metástasis óseas; así como, la sensibilidad y la especificidad en nuestra población de pacientes.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes de 100 pacientes del sexo femenino del archivo de Medicina Nuclear con diagnóstico de carcinoma mamario a las que se les había realizado rastreo óseo de enero a diciembre del 2000, se incluyeron todos los estudios anteriores de las pacientes que tuvieran determinaciones de CA 15-3 +/- 3 meses; así mismo, se revisaron los expedientes clínicos de las mismas pacientes recabándose datos como la presencia de dolor óseo (en escala de leve, moderado o severo) y el antecedente de quimioterapia. Todas las pacientes se encontraban en estadio III y IV.

Para la realización de la centellografía ósea, a cada paciente se le administraron 20 mCi IV de Tc99m- MDP (Tc-99m eluido de un generador Cis y MDP del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares), a las dos horas se adquirió el rastreo de cuerpo entero con una gammacámara General Electric modelo Maxxus de doble cabezal, con colimador de bajas energías, todos propósitos, con una velocidad de 15 cm por minuto y una matriz de 128 x 512, en proyecciones anterior y posterior e imágenes estáticas cuando la paciente lo requirió.

Para la determinación del CA 15-3, se tomaron muestras de sangre venosa de cada paciente del brazo contrario a la cirugía, se centrifugó a 2,500 r.p.m. y se separó el suero del paciente.

La cuantificación del CA 15-3 en el laboratorio se realiza con técnica de radioinmunoanálisis (RIA), basada en una reacción antígeno-anticuerpo teniendo como marcador radiactivo el I-125, el kit utilizado fue de la casa Cis-bio International, France, con un valor de referencia de normalidad igual o menor a 30 U/ml.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó análisis de varianza en el programa Statistics.

RESULTADOS.

De las 100 pacientes, diecinueve de ellas fueron excluidas por doble primario o por no contar con determinación sérica de CA 15-3, quedando un total de ochenta y un mujeres con 136 determinaciones tanto de CA 15-3 como de centellografía ósea. La edad promedio fue de 53.9 años, con un rango de edad de 30 a 88 años. Se realizaron biopsias en todas las pacientes reportándose en el 47.5% de las pacientes carcinoma canalicular infiltrante, ductal infiltrante en el 39.5%, lobulillar infiltrante en el 5.5%, adenocarcinoma en el 4.9%, mucinoso y papilar en el 1.2%.

El 4.9% de las pacientes tuvieron carcinoma mamario bilateral, el 46.9% en mama derecha y el 48.1% en la mama izquierda.

De los 136 gammagramas óseos, 40 (29.4%) fueron positivos para metástasis y los 96 restantes (70.6%) negativos.

El valor promedio de CA 15-3 para los gammagramas negativos fue de 16.18 U/ml y para los gammagramas positivos de 164.02 U/ml ($p < 0.00001$) FIGURA 1.

La sensibilidad y especificidad encontradas fue de 75% y 88% respectivamente.

GAMMAGRAMA OSEO POSITIVO PARA METASTASIS.

De los 40 gammagramas positivos (23 pacientes), en siete de ellos (6 pacientes) estuvieron recibiendo quimioterapia al momento de la toma de la muestra para la determinación del CA 15-3, el rango fue de 10 – 90 U/ml, (valor promedio de 48.5 U/ml), los 33 restantes que no recibieron quimioterapia tuvieron un rango de 4.88 – 360 U/ml (valor promedio de 188.53 U/ml) ($p < 0.0431$). FIGURA 2.

Siete pacientes que no estaban recibiendo quimioterapia tuvieron niveles de CA 15-3 en un rango de 4.88 a 32.13 U/ml, sólo cuatro de ellas presentaban dolor óseo de moderado a severo en los sitios de actividad metastásica. TABLA 1. La paciente 17 de la tabla 1 presentó 10 zonas de metástasis; sin embargo, los valores de CA 15-3 estuvieron dentro de los rangos normales. Al revisar el expediente la paciente estaba siendo manejada por el servicio de inmunología con el diagnóstico de inmunodeficiencia en estudio. Los valores de CA 15-3 en ésta paciente fueron aumentando gradualmente. Las pacientes 3 y 88 de la tabla 1 presentaron gammagramas óseos positivos, pero cifras bajas de CA 15-3, sin la presencia de dolor óseo, no pudimos determinar la causa en éstas pacientes.

El 33.3% presentaron el carcinoma en la mama izquierda, el 60% en la mama derecha y el 6.7% presentó carcinoma mamario bilateral. FIGURA 3.



**Contraste de Promedios para CA 15-3 ($p < 0.00001$)
en función de Dx Gammagráfico**

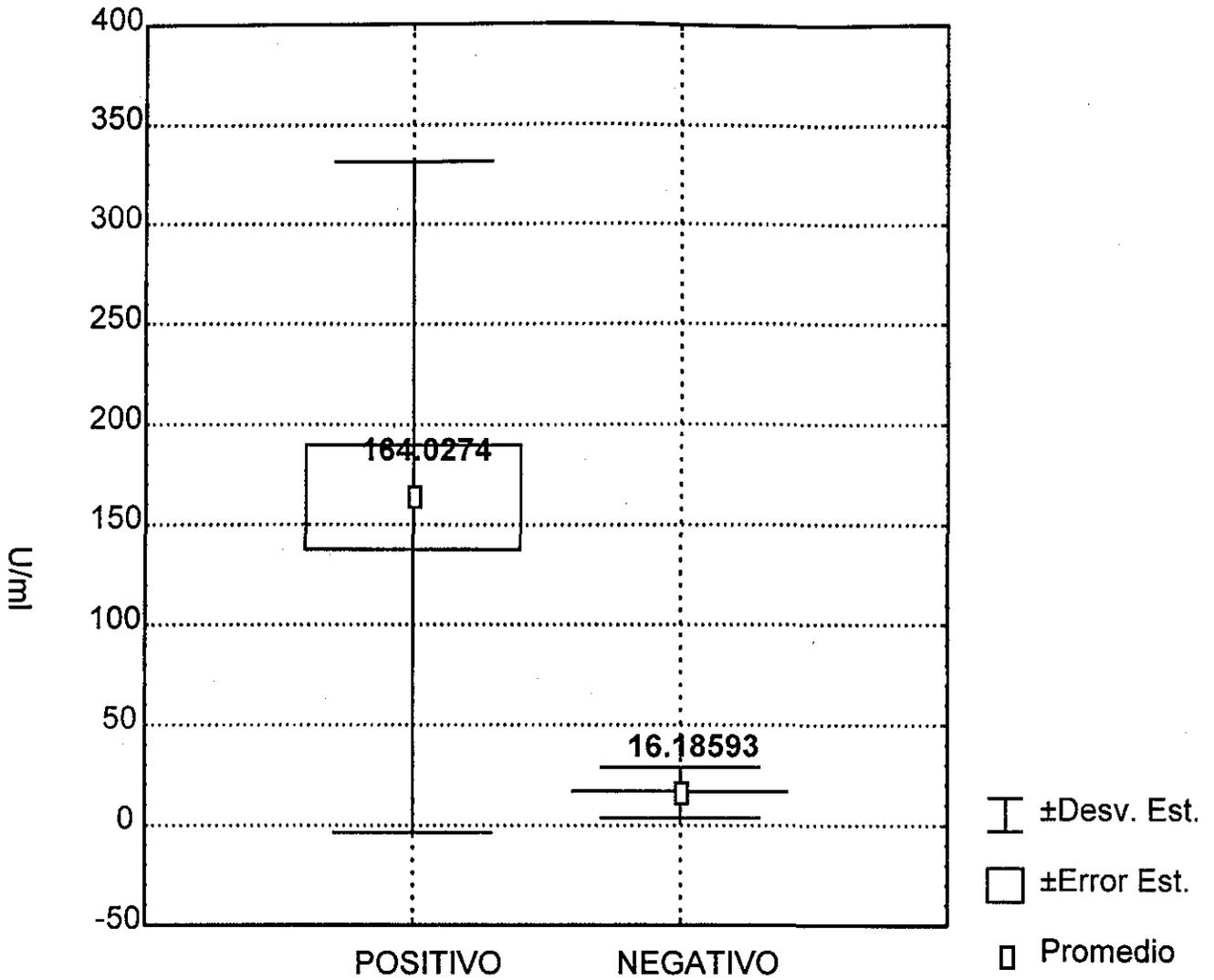


FIGURA 1. DX GAMMAGRAFICO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Pacientes con Gammagrama Positivo
Contraste de Promedios para CA 15-3 ($p < 0.043$)
según Tratamiento con Quimioterapia

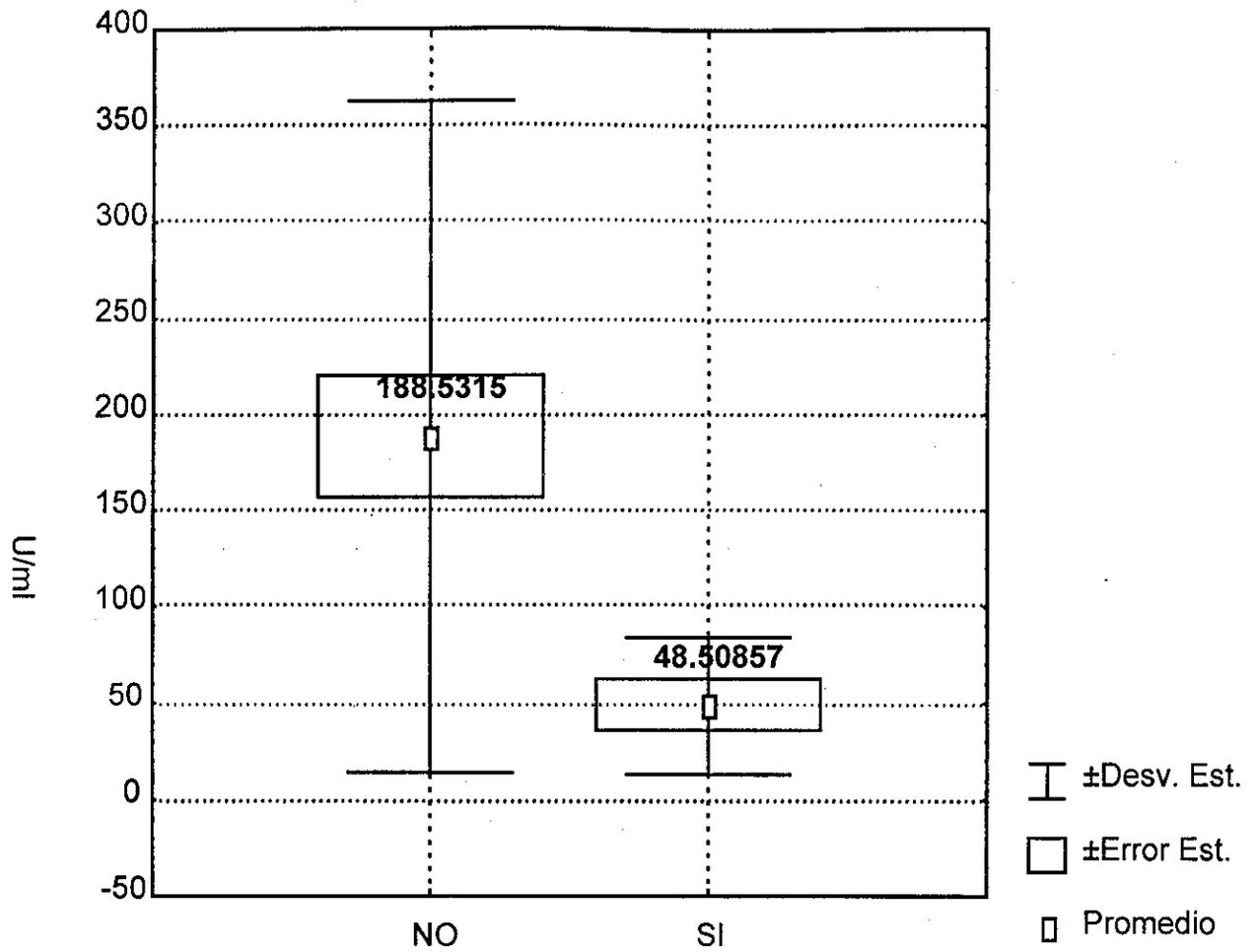


FIGURA 2. Tratamiento con Quimioterapia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**DISTRIBUCION DE LOCALIZACION DE TUMOR
EN PACIENTES CON GAMMAGRAMA POSITIVO**

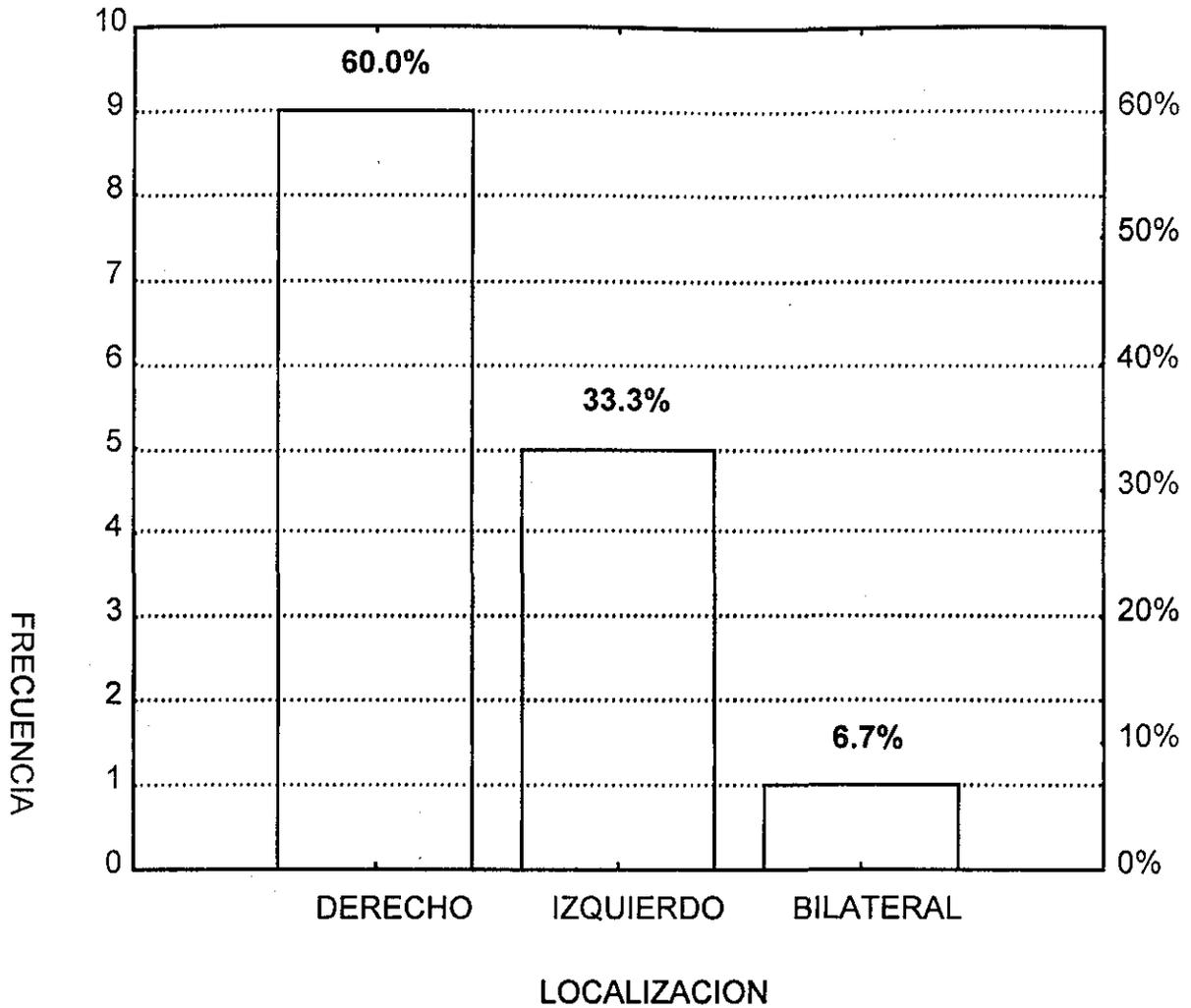


FIGURA 3

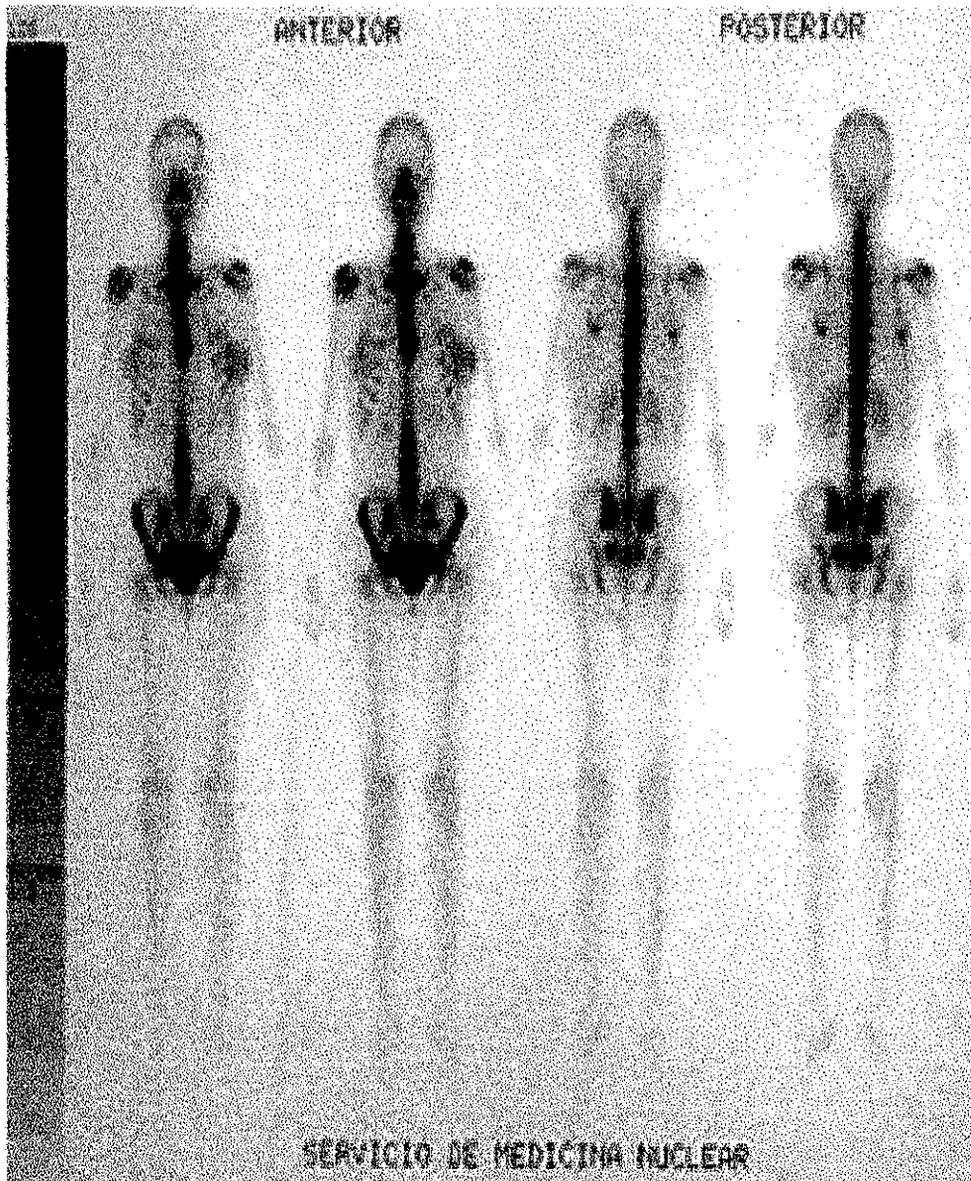
Tabla1. Pacientes con Gammagrama Positivo y CA 15-3 bajo

PACIENTE	CA_15_3	DOLOR OSEO	TX_QUIMIOTERAPIA
3	4.88	NO	NO
14	9.80	SI	NO
17	17.50	NO	NO
17	27.27	NO	NO
17	27.30	NO	NO
20	13.18	SI	SI
71	15.95	SI	NO
77	17.64	SI	NO
88	6.50	NO	NO
92	23.05	NO	SI

GAMMAGRAMA OSEO NEGATIVO PARA METASTASIS.

De las 96 centellografías, 81 estudios presentaron niveles de CA 15-3 en rangos normales; 4 pacientes con la tumoración al momento de la toma de los estudios tuvieron un valor promedio de CA 15-3 54.75 U/ml a diferencia de aquellas pacientes a las que ya se les había realizado la mastectomía que tuvieron un valor promedio de 14.50 U/ml ($p < 0.00001$) FIGURA 4.

De las 11 centellografías restantes (5pacientes), la paciente # 8 con 2 determinaciones, la primera de 33.61 U/ml con un ganglio axilar positivo, después de la resección el nivel de CA 15-3 es de 5.8 U/ml,. La paciente # 26 presentó determinación alta, pero con metástasis hepáticas. La paciente # 42 tiene 3 determinaciones de CA15-3 por arriba de los rangos normales aunque con disminución paulatina, sin evidencia de metástasis o actividad locorregional. Las pacientes # 73 y 75 tuvieron 3 determinaciones cada una iniciando con nivel alto, con disminución paulatina después de iniciado el tratamiento con tamoxifeno, hasta llegar a niveles normales.



**GAMMAGRAMA OSEO
NEGATIVO PARA
METASTASIS**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



GAMMAGRAMA OSEO
POSITIVO PARA
METASTASIS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Pacientes con Gammagrama Negativo

Contraste de Promedios para CA 15-3 ($p < 0.00001$)

según la presencia del Tumor

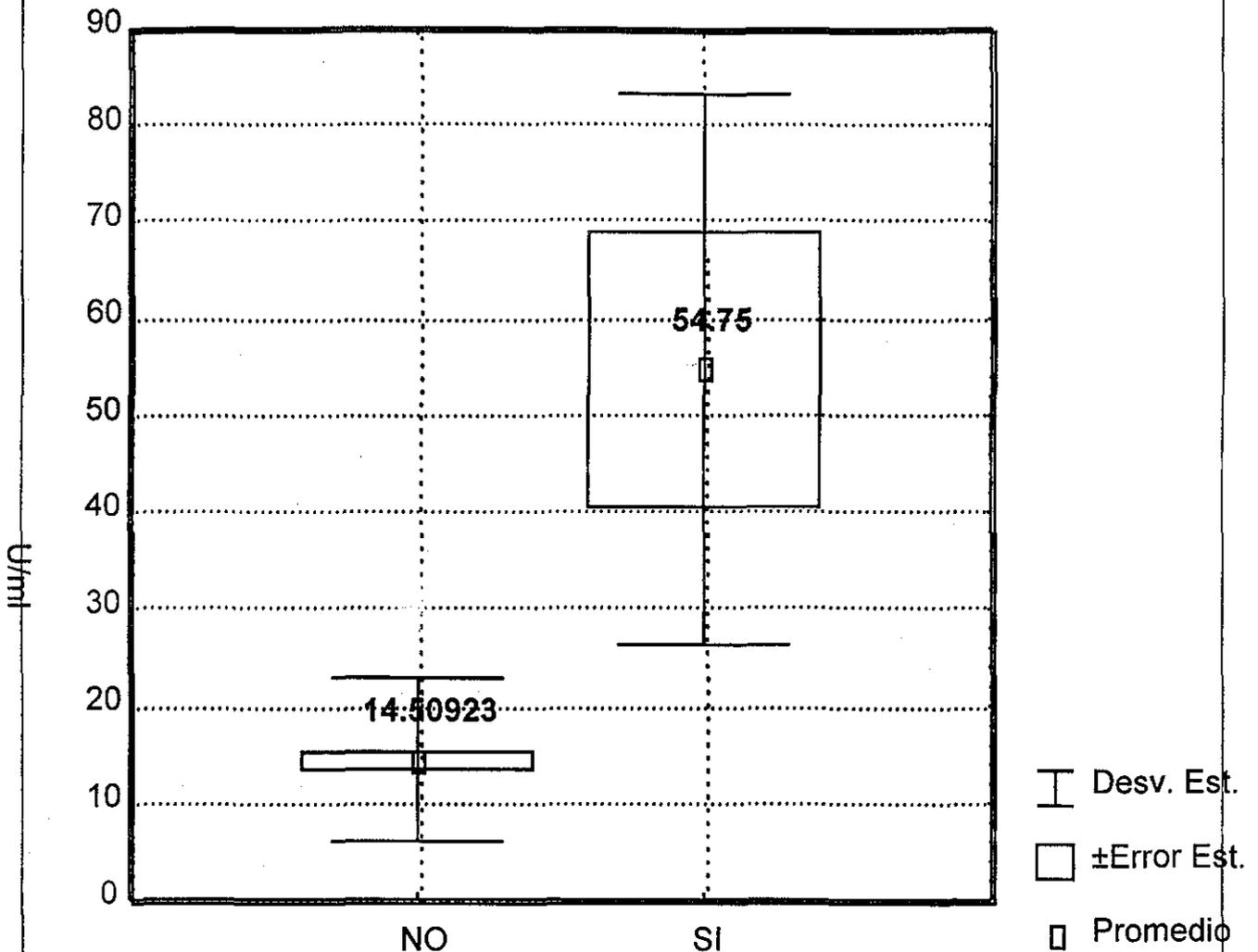


FIGURA 4. Presencia del Tumor

DISCUSIÓN.

El rango y la media de los valores del CA 15-3 encontrados en nuestra población son los mismos que los reportados por diversos autores (8,9,20-22).

Se ha reportado que el factor genético BRCA1 identificado en el cromosoma 17q (12) predispone al cáncer de mama y ovario en un 90%, dos de nuestras pacientes se excluyeron del estudio por presentar doble primario: carcinoma mamario y de ovario, por lo que sugerimos como un nuevo protocolo de investigación la identificación del cromosoma 17q en el servicio de genética.

En la literatura se refiere que el carcinoma ductal infiltrante se presenta en el 70% de las pacientes, con una predominancia del lado izquierdo (12, 23), datos no similares a lo encontrado en nuestra población, ya que no encontramos diferencia significativa tanto en el tipo histológico como en el lado afectado, con excepción de las pacientes con metástasis óseas, en las que en el 60% de las pacientes el lado afectado fue el derecho, en comparación con el lado izquierdo que fue del 33.3% y bilateral del 6.7%.

En nuestro estudio se encontró que el CA 15-3 aumentó con la aparición de metástasis y disminuyó conforme la paciente se encontraba en tratamiento con quimioterapia, datos similares a lo reportado por diversos autores (13-15,17,18,24-26).

Younsi (27) en resultados preliminares mostró que aquellas pacientes con niveles normales de CA 15-3 y gammagrama positivo mostraron un subsecuente aumento en dichos niveles, con un retardo de hasta 15 meses para sobrepasar el límite superior normal. En nuestro estudio encontramos que en la mayoría de las pacientes el CA 15-3 tuvo un aumento progresivo; sin embargo, no se determinó el tiempo en que rebasó el límite normal.

Lauro (28) refiere que la combinación de CA 15-3 y CA 27-29 mejora la sensibilidad hasta 80-85% para la detección de metástasis óseas, por lo que sería recomendable abrir una nueva línea de investigación para evaluar el comportamiento de ambos marcadores tumorales en la evaluación de las metástasis.

Sugerimos como un nuevo protocolo de investigación la evaluación de forma periódica del CA 15-3 para determinar hasta cuánto tiempo después de la quimioterapia dichos valores se vuelven confiables para predecir metástasis óseas.



CONCLUSIONES.

- ❖ El valor promedio del CA 15-3 para las pacientes sin metástasis óseas es de 16 U/ml y de 184 U/ml para aquellas pacientes que presentan metástasis óseas.

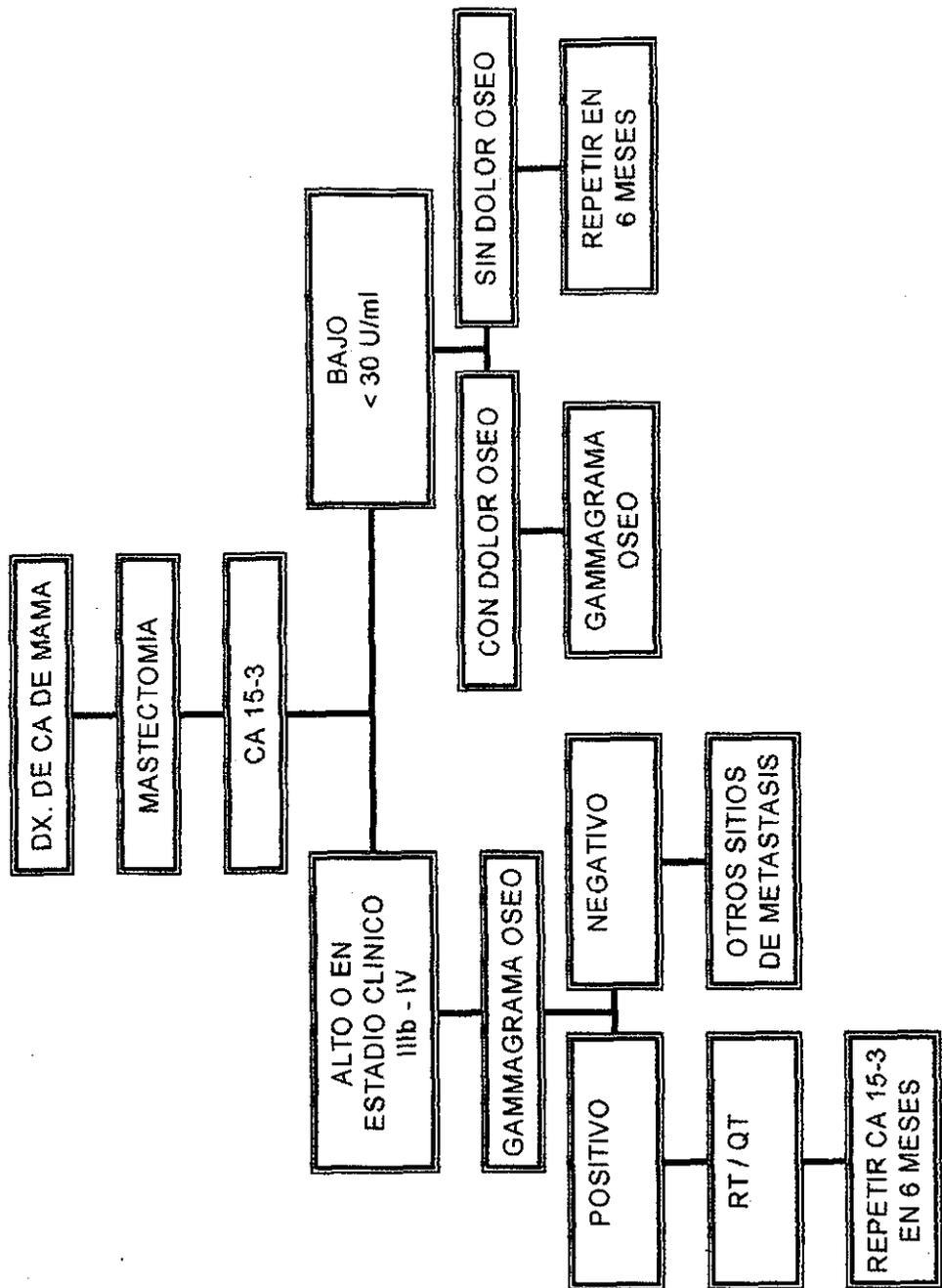
- ❖ Los valores de CA 15-3 se encuentran aumentados cuando la paciente presenta la tumoración, los cuales disminuyen a límites normales al realizar la tumorectomía o la mastectomía; siempre y cuando, no presenten metástasis.

- ❖ Es probable que en las pacientes con metástasis óseas y niveles séricos normales de CA 15-3, se presenta aumento paulatino del marcador tumoral.

- ❖ En las pacientes con metástasis óseas que se encuentran en tratamiento con quimioterapia, hay una disminución significativa de los valores de CA 15-3 en comparación con el valor previo. Sugerimos la realización del CA 15-3 a los 6 meses de el último ciclo de quimioterapia.

- ❖ El CA 15-3 se puede usar como un método simple que refleja la presencia de metástasis óseas en conjunto con el gammagrama óseo (16,19,29). Ver diagrama de flujo.

DIAGRAMA DE FLUJO



BIBLIOGRAFIA

1. Colomer R, Sole LA, Navarro M, et al. CA 15-3: early results of a new breast cancer marker. *Anticancer Res* 1986; 6: 683-4.
2. Safi F, Kohler I, Rottinger E, et al. The value of the tumour marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1991; 68: 574-82.
3. Friedmann E, Hayes D, Kufe D. Reactivity of monoclonal antibody DF3 with a high molecular weight antigen expressed in human ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1986; 46: 5189-94.
4. Colomer R, Ruibal A, Salvador L. Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with the extent of metastatic disease. *Cancer* 1989; 64(8): 1674-81
5. Hilkens J, Kroezen V, Bonfrer JM, et al. MAM-6 antigen: A new serum marker for breast cancer monitoring. *Cancer Res* 1986; 46: 2582-87.
6. Tobias R, Rothwell C, Wagner J, et al. Development and evaluation of a radioimmunoassay for the detection of a monoclonal antibody defined breast cancer associated antigen 115D8/DF3. *Chemistry* 1985; 1: 73-74.
7. Gion M, Mione R, Nascimben O, et al. The tumour associated antigen CA 15-3 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 809-13.
8. O'Brien D, Mc Glone, Younis, et al. Baseline isotope bone scintigraphy in women with mammary carcinoma: Is it necessary?. *Breast Dis* 1993; 6:113-18.
9. Horobin J, Browning M, McFarlane N, et al. Potential use of tumor marker CA 15-3 in the staging and prognosis of patients with breast cancer. *J. R. Coll Surg Edinb.* 1991;04(36): 219-03.
10. Fernandez -Ulloa M, Klostermeier T, Lancaster K. Orthopaedic Nuclear Medicine: The pelvis and hip. *Semin Nucl Med* 1998; 38 (1):25-40.
11. O'Brien D, Horgan P, Gough D. Ca 15-3:A reliable indicator of metastatic bone disease in breast cancer patients. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1992;74: 9-12.
12. Sánchez Basurto C. Compendio de patología mamaria. Ed. G. JGH editores, ed. Primera, 1999:21-348.
13. Brown L. M. Bone scintigraphy in benign and malignant tumors. *Radiol Clin N Am* 1993;31(4): 731-8.
14. Brown L, Collier B, Fogelman B. Bone scintigraphy: Oncology and infection. *J Nucl Med* 1993;34:2236-40.



15. Krasnow A, Hellman R, Timis M, et al. Diagnostic bone scanning in oncology. *Semin Nucl Med* 1997; 27(2):107-141.
16. Tryciecky E, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: Interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med* 1997; 27 (2): 142-51.
17. Ackerman. *Surgical Pathology*. Ed. Mosby, octava edición. 1996: 1590-626.
18. Mc Ewan A. Unsealed source therapy of painful bone metastases: An update. *Semin Nucl Med* 1997; 27 (2): 165-182.
19. Gosfield A, Alavi N, Kneeland K. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastasis. *J Nucl Med* 1992; 33: 1801-09.
20. Kerin M, Mc Anena O, O'Malley V, et al. CA 15-3: its relationship to clinical stage and progression to metastatic disease in breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76:838-9.
21. Robertson J, Pearson D, Price M, et al. Assessment of four monoclonal antibodies as serum markers in breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26(1): 1127-32.
22. O'Dwyer P, Duffy M, O'Sullivan F. CEA and CA 15-3 in primary and recurrent breast cancer. *World J Surg* 1990; 14: 562-6.
23. Saenz RB, Phillips DM. Cancer and metastatic disease. *Prim Care* 1998 Jun; 25(2): 309-21.
24. Jacobson A, Stomper P, Jochelson M, et al. Association between number and sites of new bone scan abnormalities and presence of skeletal metastases in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 1990; 31: 387-92.
25. Jacobson A, Shapiro C, Van den Abbeele A, et al. Prognostic significance of number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 17-24.
26. Briasoulis E, Andreopoulou E, Tolis C, et al. G-CSF induces elevation of circulating CA 15-3 in breast carcinoma patients treated in an adjuvant setting. *Cancer* 2001; 91: 909-17.
27. Younsi N, Montravers F, Philippe C, et al. CA 15-3 and bone scintigraphy in the follow up of cancer. *Int J Biol Markers* 1997 Oct-Dec;12 (4): 154-7.
28. Lauro S. Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow up and monitoring therapeutic response in cancer patients. *Anticancer Res* 1999; 19(4c): 3511-5.
29. Bast R, Allen S, Desch C, et al. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10) : 2843-77.

