

I/192/90.

ANALISIS DE CA 15.3 Y CEA

COMO MARCADORES TUMORALES EN CANCER DE SENO

(MAYO DE 1990)

DR. ANDRES AVILA GARAVITO

DRA. CONSUELO GARCIA

DR. GONZALO PEREZ

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

1992

TABLA DE CONTENIDO

| | Pág. |
|--|------|
| 1. INTRODUCCION | .1 |
| 2. MARCO TEORICO | 2 |
| 3. OBJETIVO | 4 |
| 3.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS | 4 |
| 4. JUSTIFICACION | 5 |
| 5. HIPOTESIS | 6 |
| 6. MATERIALES Y METODOS | 7 |
| 7. RESULTADOS | 8 |
| 7.1. DATOS GENERALES | 8 |
| 7.2. CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD | 9 |
| 7.3. COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES | 12 |
| 7.3.1. CA 15.3 | 12 |
| 7.3.2. CEA | 16 |
| 7.3.3. ASOCIACION CA 15.3 Y CEA | 20 |
| 7.4. ANALISIS ESTADISTICO | 21 |
| 7.4.1. ESTIMACION DE INTERVALOS DE CONFIANZA | 21 |
| 7.4.1.1 INTERPRETACION DE LOS DATOS ESTADISTICOS | 22 |
| 7.4.2. ANALISIS DE SIGNIFICANCIA | 25 |
| 7.4.2.1 INTERPRETACION DE LOS DATOS ESTADISTICOS | 26 |
| 8. CONCLUSIONES | 28 |
| 8.1 REPERCUSION CLINICA CONCRETA | 31 |
| 9. BIBLIOGRAFIA | 34 |

1. INTRODUCCION

La utilización de anticuerpos monoclonales ha contribuido decididamente al desarrollo de nuevas técnicas inmunoquímicas e inmunohistoquímicas para la detección de sustancias, llámense proteínas, enzimas, glicoproteínas, cuyo comportamiento guarda relación con la evolución de algunas enfermedades malignas, por lo cual se han denominado marcadores tumorales (MT). Los antígenos asociados a tumor constituyen un subgrupo de los MT y a ellos pertenecen el CA 15.3 y el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) cuyo papel en pacientes con cáncer de seno será el objeto de nuestra investigación.

En la última década autores como Schlom (1), Waalkes (2), Colomer (3) y Delarue (4) entre otros, han realizado estudios específicos con anticuerpos monoclonales en cáncer de seno, confirmando la utilidad del CA 15.3 como MT en esta enfermedad, que en 1984 con un total de 24.695 nuevos casos registrados en el país, representaba el 9.7 % del total de enfermedades malignas, ocupando el tercer lugar en incidencia en el grupo de enfermedades malignas en la mujer.

De estos datos podemos inferir la importancia de las enfermedades malignas del seno, que cobran cada año más víctimas en todo el mundo y cómo la búsqueda de otros métodos diagnósticos que mejoren los resultados del tratamiento es un deber del cuerpo médico y de instituciones como el INC en Colombia.

2. MARCO TEORICO

La tecnología de la hibridización linfocitaria ~~la~~ permitido, después de algunos años, seleccionar los principales anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos asociados a cancer humano, potencialmente más eficaces que los marcadores tumorales tradicionales.

El CA 15.3 es un antígeno asociado al carcinoma mamario humano, reconocido y titulado por dos anticuerpos monoclonales (6,7). El primero (115D8) ha sido obtenido por la inmunización con una globulina de la membrana de glóbulos grasos de leche humana, y el segundo (DF3), por inmunización con una fracción rica en antígeno de la membrana de células de el carcinoma metastásico de seno. El antígeno reconocido a la vez por los dos anticuerpos monoclonales (115D8 y DF3), es una glicoproteína de elevado peso molecular, presente en altos niveles en el suero de pacientes con Ca de seno.

El CA 15.3 es un MT que se viene utilizando en forma rutinaria desde hace pocos años, no apto para labor de rastreo y en cambio sí para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad metastásica del seno, anticipándose hasta seis a nueve meses a la aparición clínica y paraclínicas de las mismas. Inicialmente autores como Steward (8) y Waalkes (9) señalaban al CEA como el MT más útil en el seguimiento del cáncer de seno; Beard (11) en 1986 hace una recopilación de la literatura

acerca del CEA dándole mayor importancia cuando se combina con otros MT. En 1988 Tyandra (10) describió un nuevo MT, el antígeno sérico mamárico (MSA) que utiliza el anticuerpo monoclonal 3E1-2, pero todavía no hay estudios completos sobre éste en la literatura.

Colomer et al (12) en 1989 demostraron que el CA 15.3 es el MT más sensible en el seguimiento del cáncer de seno; menciona un 80 a 85 % de sensibilidad en el seguimiento de enfermedades en estado metastásico avanzado con la utilización combinada del CA 15.3 y el CEA. Los MT tienen también utilidad en el control de la respuesta al tratamiento en la enfermedad metastásica, especialmente cuando desde el comienzo mostraron sensibilidad. Dado que la vida media de CA 15.3 y CEA es de aproximadamente 3-5 días, se espera un descenso de sus títulos en un lapso de \pm 3 semanas luego de un tratamiento efectivo de quimioterapia y algo mejor con radioterapia.

Los niveles de CA 15.3 se correlacionan con el pronóstico de la enfermedad, y autores como Gion (14) lo utilizan para tal fin.

3. OBJETIVO

Analizar el comportamiento de los MT CA 15.3 y CEA en pacientes con cáncer de seno en el INC de Bogotá, Colombia.

3.1.OBJETIVOS ESPECIFICOS:

3.1.1. Analizar el comportamiento en forma aislada y combinada de los MT en relación a diferentes variables a saber: estado clínico, tamaño del tumor primario, número de nódulos linfáticos comprometidos por tumor y evolución de la enfermedad hacia la remisión o la aparición de metástasis.

3.1.2. Hacer una evaluación de los resultados obtenidos en el punto anterior, de tal manera que nos permitan determinar la utilidad de la medición de los MT, teniendo en cuenta los costos que esto representa, y plantear un protocolo de seguimiento con los MT que racionalice su empleo y nos sea de utilidad práctica.

4. JUSTIFICACION

El cáncer de seno es una patología de alta y creciente incidencia en nuestro medio, y en su historia natural muestra una marcada tendencia a la génesis de metástasis que son la causa de muerte de la mayoría de enfermas. Es por tanto necesario, contar con métodos diagnósticos, de sensibilidad y especificidad aceptables, sencillos de realizar, y capaces de detectar oportunamente actividad tumoral de recurrencia o compromiso metastásico, permitiendo administrar tratamientos adyuvantes efectivos que mejoren la calidad de vida y la sobrevida.

Los MT se utilizan desde hace 5 años en la consulta de seno del INC, y es necesario evaluar los resultados de su empleo, con el propósito de proponer pautas al respecto, si fuere el caso, y con el fin de hacer de estos una herramienta de utilidad diagnóstica.

5. HIPOTESIS

Los MT CA 15.3 y CEA son reconocidos, gracias a múltiples trabajos, como útiles en el control de pacientes con carcinoma de seno; y aunque no tienen cavida como pruebas de rastreo, si han demostrado una aceptable sensibilidad en los casos de metástasis (hasta 85%) si se emplean en forma combinada.

En nuestro medio, los MT CA 15.3 y CEA, han mostrado una buena sensibilidad en la enfermedad en estado metastásico.

6. MATERIALES Y METODOS

La población de estudio incluyó pacientes que acudieron al INC con diagnóstico de cáncer de seno, y su patología fue revisada por el Departamento de Anatomía Patológica. Se obtuvieron muestras séricas preoperatorias, y en cada control, según lo especificado en los protocolos de seguimiento (cuando fue posible), y en los restantes casos se emplearon los MT únicamente en cada control.

Los marcadores empleados, el CEA y el CA 15.3, cuyos valores normales son: 0 - 3 ng/ml y 0 - 19 u/ml respectivamente, de acuerdo a lo estandarizado, en el laboratorio de Biología del INC.

Se tuvo en cuenta la variable epidemiológica de la edad, y se agrupó de acuerdo con las siguientes variables:

carcinoma de seno en remisión posterior al tratamiento inicial, en remisión luego de recaída local, con enfermedad metastásica estable por seis meses, con enfermedad metastásica clínicamente progresiva; además tuvimos en cuenta otras variables como el tamaño del tumor primario y la presencia de metástasis axilares o a distancia. El formulario que se llevó para cada paciente se presenta en el anexo 1.

7. RESULTADOS

7.1. DATOS GENERALES

Se revisaron 307 historias correspondientes a mujeres con cáncer de seno. La edad promedio fue de 53 años con una desviación estándar de 12.56. La distribución por edades se muestra en la siguiente tabla :

DISTRIBUCION POR EDADES

| EDAD | NO. CASOS | % |
|-----------------|-----------|--------|
| < 20 | 1 | 0.33 |
| 21-30 | 3 | 0.99 |
| 31-40 | 51 | 16.72 |
| 41-50 | 89 | 29.18 |
| 51-60 | 72 | 23.61 |
| 61-70 | 63 | 20.66 |
| 71-80 | 24 | 7.87 |
| >80 | 2 | 0.66 |
| TOTAL | 305 | 100.00 |
| Sin Información | 2 | |

Como se puede observar en la tabla anterior, el mayor número de pacientes estuvo entre 41 a 50 años (89 casos). Vale la pena resaltar, que solamente 4 pacientes registraron edad menor o igual a 30 años, y únicamente dos tuvieron una edad mayor de 80 años.

7.2. CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

Siete (7) de los casos analizados no presentaron información en lo referente al estado de la enfermedad. Sobre los restantes 300 casos, el mayor porcentaje correspondió a pacientes en estadio III. En este grupo hubo un total de 206 pacientes equivalentes al 68.67 % de la población estudiada. Setenta y un pacientes (71) se encontraban en el estado II, para un porcentaje de 23.67 %. Los estados I y IV registraron un muy bajo número de pacientes, con 20 y 3 casos, para porcentajes de 1 % y 6.67 % respectivamente.

| ESTADO | % POBLACION ESTUDIADA | No DE PACIENTES ESTUDIADOS |
|--------|-----------------------|----------------------------|
| I | 6.67 | 20 |
| II | 23.67 | 71 |
| III | 68.67 | 206 |
| IV | 1 | 3 |

Con relación al tamaño del tumor, en 296 casos se encontró información sobre esta variable. La mayoría fueron tumores menores de 5 cms. (177 pacientes), lo que equivale al 59.80 %. Los restantes (119) tuvieron tumores mayores de 5 cms. Al respecto, observemos la siguiente tabla:

TAMAÑO DEL TUMOR

| TAMAÑO | No PACIENTES ESTUDIADOS | % POBLACION ESTUDIADA |
|---------|-------------------------|-----------------------|
| < 5 cms | 177 | 59.80 |
| > 5 cms | 119 | 40.20 |

En lo referente al estado post-tratamiento, 270 casos presentaron esta información. La gran mayoría de ellos correspondieron a pacientes con remisión (201 casos equivalentes al 74.44 %). Los restantes 69 se distribuyeron así :

ESTADO POST-TRATAMIENTO

| ESTADO POST-TRATAMIENTO | No DE PACIENTES ESTUDIADOS | %POBLACION ESTUDIADA |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------|
| Remisión | 201 | 74.44 |
| Enf.Met.Clinicamente progresiva | 30 | 11 |
| Menos de 6 meses | 28 | 10.38 |
| Enf.Met.Estable por 6 meses | 8 | 2.96 |
| Remisión luego de recaída local | 2 | 0.74 |

30 pacientes (11.11 %) presentaron enfermedad metastásica clínicamente progresiva, 28 (10.37 %) fueron evaluados por menos de seis meses, 8 casos (2.96 %) presentaron enfermedad metastásica estable por seis meses y solamente dos (0.74%)

presentaron remisión luego de recaída local.

Por otra parte, 286 pacientes presentaron información relacionada con metástasis, en 18 de los cuales (6.29 %) se encontró presencia de esta variable, mientras que en los restantes 268 (93.71 %) hubo ausencia de metástasis.

METASTASIS

| PRESENCIA DE METASTASIS | No DE PACIENTES ESTUDIADOS | % POBLACION ESTUDIADA |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------|
| + | 18 | 6.29 |
| - | 268 | 93.71 |

278 casos presentaron datos sobre el estado de los nódulos axilares; 123 de estos no presentaron nódulos axilares (44.24 %) y 155 (55.76 %) sí lo hicieron. De estos últimos, 86 (55.48 %) presentaron más de 3 nódulos positivos, mientras que 69 presentaron entre 1 y 3 nódulos.

NODULOS AXILARES

| PRESENCIA DE NODULOS AXILARES | No DE PACIENTES ESTUDIADOS | % POBLACION ESTUDIADA |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| + | 155 | 55.76 |
| - | 123 | 44.24 |
| No DE NODULOS | | |
| >3 | 86 | 55.48 |
| de 1 a 3 | 69 | 44.52 |

7.3. COMPORTAMIENTO DE LOS MARCADORES

Se analizaron dos marcadores tumorales: El CA 15.3 y el CEA. Entraremos a analizar el comportamiento de cada uno de estos cuando se midieron antes del tratamiento.

7.3.1. CA 15.3. Este marcador presentó información en 252 casos, siendo anormal en 118 lo que representa una sensibilidad del 46.83% . Su promedio fué de 27 u/ml con una desviación estandar de 38.65; entendamos por desviacion estandar, (Des.Est.), la dispersion de los valores del CA 15.3 con respecto al promedio.

Al relacionar los resultados de éste marcador con el estado clínico se encontró lo siguiente :

En 2 pacientes en estado I de la enfermedad, el CA 15.3 se encontró en los límites de normalidad. Cincuenta pacientes (50) en estado II registraron información, siendo anormal en 14 de ellos (28 %). En 174 casos en estado III, noventa (90) de ellos (51.72 %) tuvieron el CA 15.3 elevado. Finalmente de los 19 casos del estado IV, que presentaron esta información, diez, (52.63%) lo tuvieron elevado. La información del CA 15.3 por estados clínicos se resume en la siguiente tabla:

COMPORTAMIENTO CA 15.3 POR ESTADO

| ESTADO | n | % ELEVADO | PROMEDIO | DES. EST. |
|--------|-----|-----------|----------|-----------|
| | | | u/ml | |
| I | 2 | 0.00 | 10 | 5.52 |
| II | 50 | 28.00 | 19 | 17.89 |
| III | 174 | 51.72 | 27 | 29.02 |
| IV | 19 | 52.63 | 61 | 99.06 |

En la tabla anterior se puede observar una clara tendencia al aumento en el promedio del marcador, a medida que aumenta el estado clínico.

Por otra parte, el comportamiento del CA 15.3 con relación al tamaño tumoral fué así :

Para tumores menores de 5 cms. hubo información sobre el MT CA 15.3 en 142 casos, estando elevado en 59 de ellos (41.55%), con un promedio de 21 u/ml y una desviación estándar de 18.41.

En los tumores mayores de 5 cms, hubo 104 casos con información, y se encontró elevado en 55 de ellos (52.88 %).

El promedio del CA 15.3 para estos tumores, fué de 36 u/ml con una desviación estándar de 54.66. Se observa también una correlación significativa entre el tamaño del tumor y el promedio de este marcador (21 u/ml vs. 36 u/ml), para tumores menores de 5 cms. y mayores de 5 cms. respectivamente; veamos a continuación la siguiente tabla :

COMPORTAMIENTO CA 15.3 CON RELACION AL TAMAÑO TUMORAL

| TAMAÑO | n | % ELEVADO | PROMEDIO u/ml | DES. EST. |
|---------|----|-----------|------------------|-----------|
| < 5 cms | 59 | 41.55 | 21 | 18.41 |
| > 5 cms | 55 | 52.88 | 36 | 54.66 |

En lo relacionado con el comportamiento del marcador en la enfermedad metastásica podemos observar lo siguiente :

COMPORTAMIENTO CA 15.3 CON RELACION A LAS METASTASIS

| METASTASIS PRESENTES | n | % ELEVADO | PROMEDIO u/ml | DES. EST. |
|-------------------------|-----|-----------|------------------|-----------|
| + | 17 | 58.82 | 67 | 103.12 |
| - | 219 | 45.21 | 24 | 27.12 |

De los 17 casos que reportaron presencia de metastásis e información sobre CA 15.3, en diez de ellos se registró un valor anormal con promedio de 67 u/ml y desviación estándar de 103.12, en contraste con los casos sin metástasis que fueron 219, y solamente 99 (45.21 %) presentaron un valor elevado siendo el promedio muy inferior (24 u/ml) con una desviación estándar de 27.12.

Observamos una relación de significancia entre la presencia de metástasis y el promedio de el marcador CA 15.3; para metástasis presentes, el promedio es de 67 u/ml, en contraste

con la ausencia de metástasis donde el promedio del CA 15.23 es de 24 u/ml. Entramos ahora a analizar como se comportó el CA 15.3 con relación al estado post-tratamiento. Se resumen los resultados en la siguiente tabla :

COMPORTAMIENTO CA 15.3 ESTADO POST-TTO

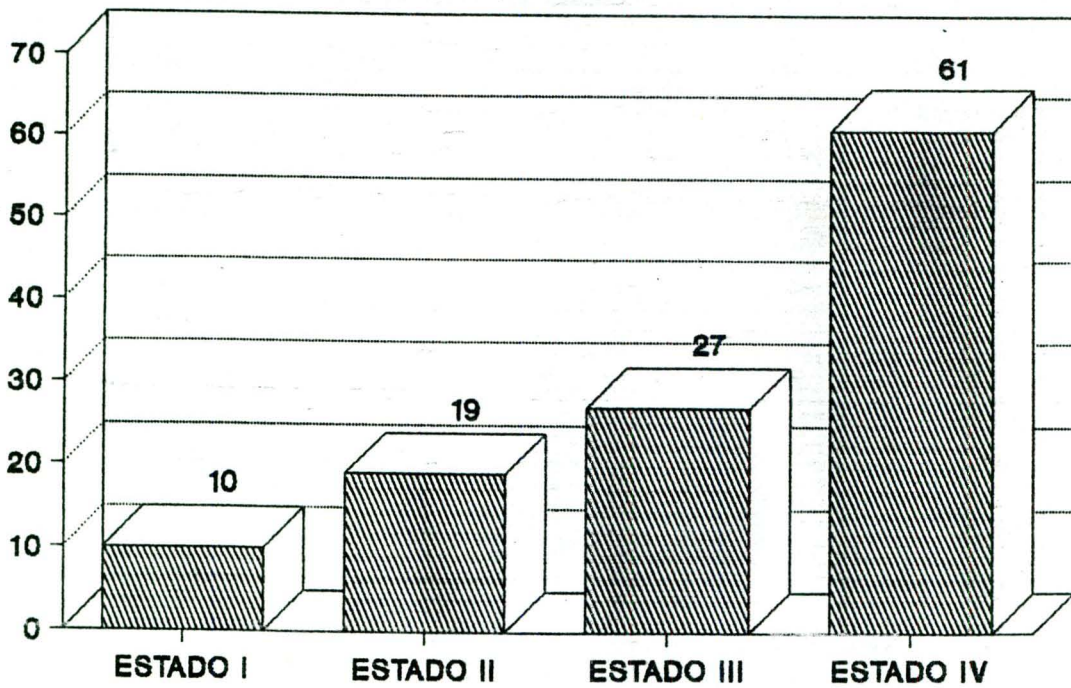
| POST-TTO | n | % ELEVADO | PROMEDIO u/ml | DES.EST. |
|--------------------------------------|-----|-----------|------------------|----------|
| < 6 meses | 22 | 0.00 | 19 | 12.40 |
| Remisión | 167 | 44.31 | 28 | 44.73 |
| Remisión luego de recaída local | 2 | 50.00 | 39 | 26.00 |
| Enf.Met. x 6 mes. | 3 | 100.00 | 40 | 10.50 |
| Enf.Met.Clinicamen- te progresiva | 27 | 59.26 | 27 | 26.06 |

Como se puede observar en la tabla anterior, el valor promedio y la sensibilidad del CA 15.3, son mayores en los casos de enfermedad metastásica por 6 meses, y enfermedad metastásica clinicamente progresiva. En lo que hace relación al comportamiento del CA 15.3 y la presencia de nódulos axilares, podemos resumir los resultados así :

COMPORTAMIENTO CA 15.3 CON RELACION A LOS NODULOS AXILARES

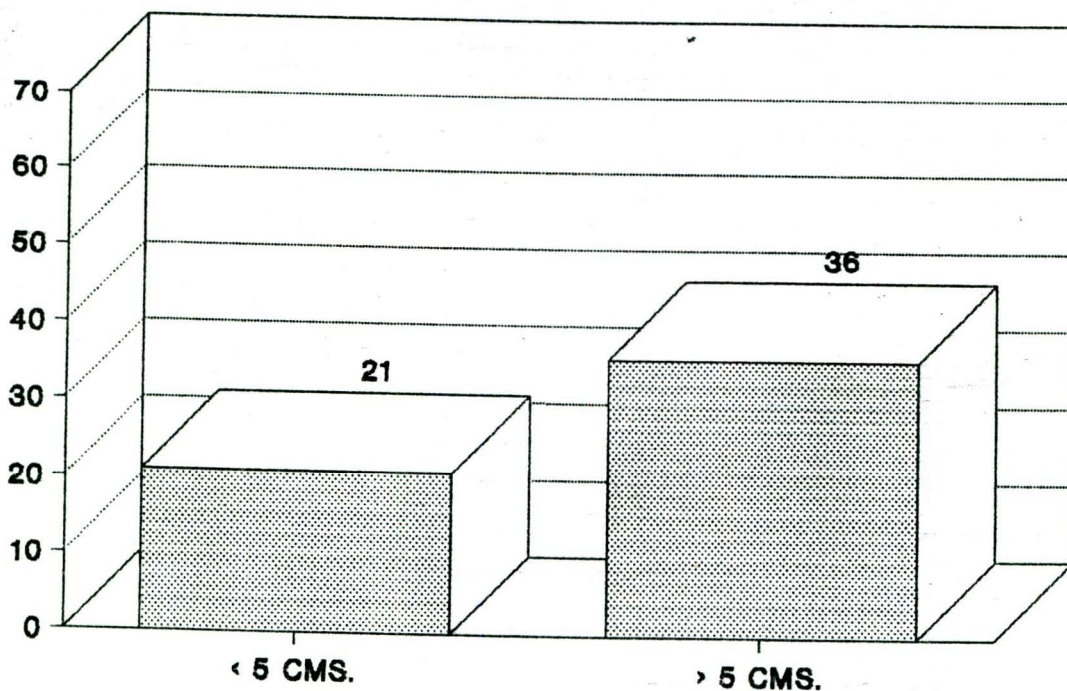
| NODULOS AXILARES | n | % ELEVADO | PROMEDIO u/ml | DES.EST |
|---------------------|----|-----------|------------------|---------|
| - | 97 | 38.14 | 25 | 32.53 |
| mas de 3 | 71 | 57.75 | 35 | 55.84 |

VARIACION CA 15.3 POR ESTADO (Valor Promedio - u/ml.)



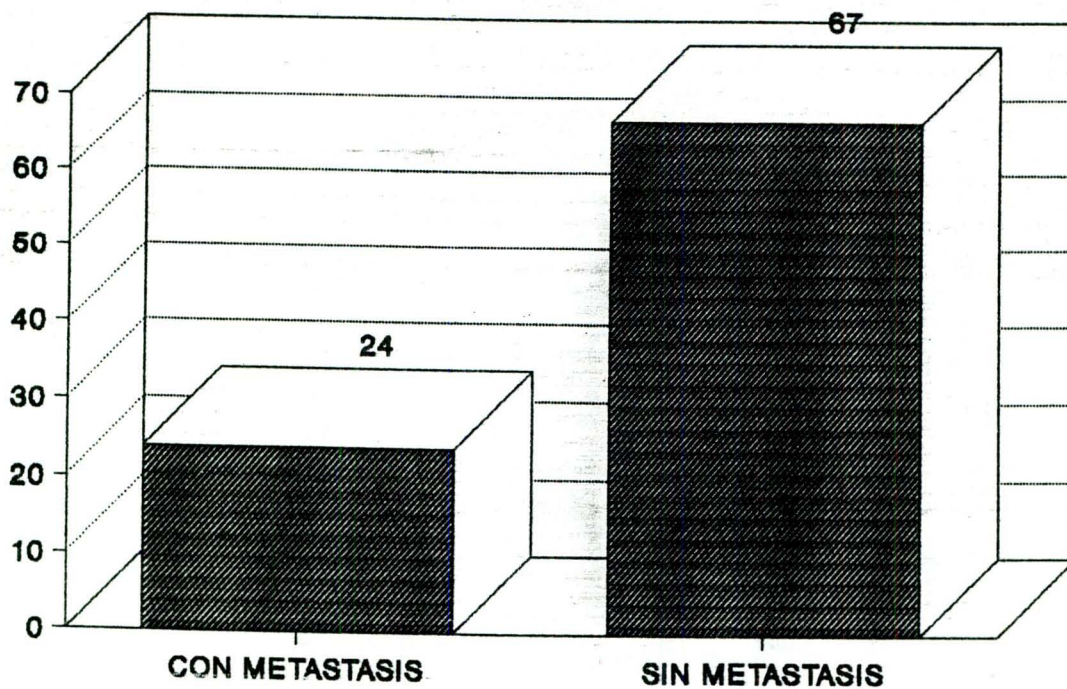
VARIACION CA 15.3 POR TAMAÑO

(Valor Promedio - u/ml.)



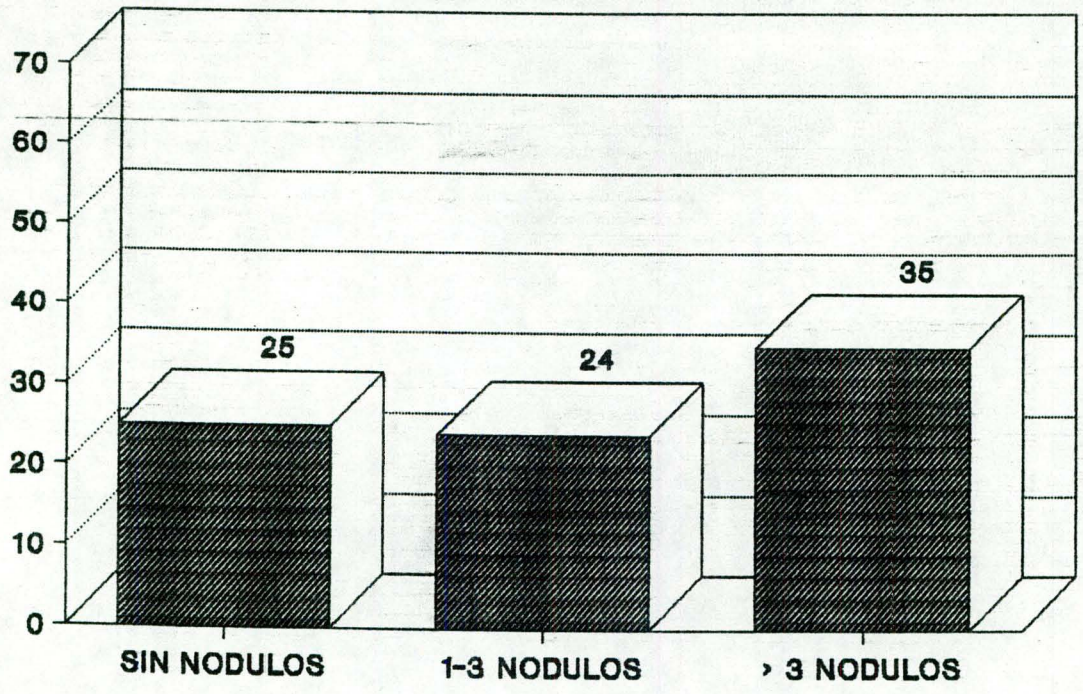
VARIACION CA 15.3 POR METASTASIS

(Valor Promedio - u/ml.)



VARIACION CA 15.3 POR NODULOS

(Valor Promedio - u/ml.)



Los casos que no presentaron nodulos axilares fueron 97, y 37 de ellos (38.14 %) registraron un CA 15.3 anormal. El promedio de este marcador para estos casos fue de 25 u/ml, con una desviación estándar de 32.53. En el caso de los pacientes con 1 a 3 nódulos (59 casos), 24 de ellos (40.68 %) tuvieron CA 15.3 elevado. Finalmente para los pacientes con más de 3 nódulos (71 casos), este marcador estuvo elevado en 41 de ellos (57.75 %), su promedio fue de 35 u/ml, con una desviación estándar de 55.84. Observamos aqui una relacion entre el promedio del marcador CA 15.3 y la presencia o ausencia de nodulos axilares; para la ausencia de estos, el promedio del CA 15.3 fue de 25 u/ml, y para más de 3 nódulo, el promedio es de 35 u/ml.; se evidencia un moderado aumento. La variación del CA 15.3 por Estado, Tamaño del tumor, presencia de metástasis y nódulos axilares, la podemos observar con mayor claridad en las graficas anteriores.

7.3.2. CEA. Este marcador fue medido en 262 casos, siendo anormal en 49 lo que representa una sensibilidad del 18.70 %. Su promedio fue de 2 ng/ml con una desviación estándar de 4.67.

Al analizar este marcador con relación al estado clínico se encontró lo siguiente :

Hubo dos pacientes en estado I con información sobre el marcador. En ninguno de estos pacientes estuvo elevado.

Cincuenta y cuatro pacientes (54) en estado II tenían titulaciones. Estas fueron anormales en 7 de ellos (12.96 %). Los casos en estado III fueron 180 y solamente 36 de ellos (20.00 %) tuvieron un CEA elevado. Finalmente de los 19 casos del estado IV que lo tenían, en cinco (26.32 %) estuvo elevado.

La información del CEA por estados se presenta en la siguiente tabla:

| COMPORTAMIENTO CEA POR ESTADO | | | | |
|-------------------------------|-----|--------------|-------------------|-----------|
| ESTADO | n | % ELEVADO | PROMEDIO ng/ml | DES. EST. |
| I | 2 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| II | 54 | 12.96 | 1 | 2.76 |
| III | 180 | 20.00 | 2 | 5.24 |
| IV | 19 | 26.32 | 3 | 3.91 |

En la tabla anterior se puede observar una tendencia al aumento en el promedio de este marcador a medida que aumenta el estado clínico, pero se confirma la baja sensibilidad del MT cuando se utiliza aisladamente.

El comportamiento del CEA con relación al tamaño tumoral fué así :

| COMPORTAMIENTO DEL CEA CON RELACION AL TAMAÑO TUMORAL | | | | |
|---|-----|-----------|-------------------|----------|
| TAMAÑO TUMORAL | n | % ELEVADO | PROMEDIO ng/ml | DES. EST |
| <5 cms | 142 | 16.89 | 1 | 3.13 |
| >5 cms | 108 | 33.33 | 2 | 6.20 |

Para tumores menores de 5 cms, contamos con los datos de CEA en 148 casos estando elevado en 25 de ellos (16.89 %), con un promedio de 1 ng/ml y una desviación estándar de 3.13. En los tumores mayores de 5 cms, hubo 108 casos con información del CEA. Para este grupo, el promedio fue de 2 ng/ml, con una desviación estándar de 6.20 para un total de 36 pacientes. Se observa también una pobre correlación entre el tamaño del tumor y el promedio del MT (25 vs. 36) para tumores menores de 5 cms y mayores de 5 cms, respectivamente.

COMPORTAMIENTO DEL CEA CON RELACION A LA PRESENCIA DE METASTASIS

| METASTASIS | n | % ELEVADO | PROMEDIO ng/ml | DES.EST |
|------------|-----|-----------|-------------------|---------|
| Presentes | 17 | 23.63 | 2 | 3.73 |
| Ausentes | 229 | 17.90 | 1 | 11.07 |

En cuanto al comportamiento del CEA con relación a la presencia de metástasis, podemos decir lo siguiente :

Hubo 17 casos que mostraron presencia de metástasis e información acerca del marcador, registrando 4 de ellos (23.63 %) un valor anormal, con un promedio de 2 ng/ml y una desviación estándar de 3.73. Para los casos sin metástasis, que fueron 229, 41 (17.90 %) presentaron un valor elevado, siendo el promedio de este marcador de 1 mg/ml, con una desviación estandar de 11.07. Ahora veremos qué sucedió en el grupo de

pacientes con titulación de CEA post-tratamiento relacionándolo con las variables propuestas anteriormente. Los resultados están en la siguiente tabla:

| COMPORTAMIENTO DEL CEA POST-TTO | | | | |
|-----------------------------------|-----|-----------|-------------------|-----------|
| | n | % ELEVADO | PROMEDIO ng/ml | DES. EST. |
| < 6 meses | 24 | 20.83 | 4 | 12.40 |
| Remisión | 171 | 16.96 | 1 | 44.73 |
| Remisión luego de recaída local | 1 | 0.00 | 0 | 26.00 |
| Enf. Met. x 6 mes. | 5 | 0.00 | 0 | 10.50 |
| Enf. Met. Clínicamente progresiva | 28 | 25.00 | 2 | 26.06 |

Como se puede observar en la tabla anterior, el valor promedio y el porcentaje de CEA elevado, aumentaron para los estados < de 6 meses y en la enfermedad metastásica clínicamente progresiva.

En lo que hace relación al comportamiento del CEA y la presencia de nódulos axilares positivos, podemos resumir los resultados así:

COMPORTAMIENTO DEL CEA CON RELACION A LOS NODULOS AXILARES

| NODULOS AXILARES | n | % ELEVADO | PROMEDIO ng/ml | DES. EST |
|------------------|-----|-----------|-------------------|----------|
| - | 104 | 13.46 | 1 | 3.24 |
| Mas de 3 nodulos | 72 | 18.06 | 1 | 2.93 |

Los casos que presentaron nodulos axilares negativos fueron 104 y 14 de ellos (13.46 %) registraron un CEA anormal. El promedio de este marcador para estos casos fue de 1 ng/ml con una desviación estándar de 3.24. En el caso de los pacientes con 1 a 3 nódulos, hubo 61 casos y 18 de ellos (29.51 %) con CEA elevado. Por último, para los pacientes con más de 3 nódulos (72 casos), éste marcador estuvo elevado en 13 de ellos (18.06%), su promedio fue de 1 ng/ml con una desviación estándar de 2.93. La sensibilidad es nuevamente deficiente.

7.3.3. ASOCIACION CA 15.3 Y CEA. Se analizó el comportamiento conjunto de los marcadores CA 15.3 y CEA en pacientes con estadios metastásicos tanto al pre-tratamiento como al post-tratamiento.

ASOCIACION CA 15.3 Y CEA

| METASTASIS | n | % ELEVADO DE CEA Y CA 15.3 |
|--------------------------------|----|----------------------------|
| METASTASIS AL PRE-TRATAMIENTO | 17 | 70.59 |
| METASTASIS AL POST-TRATAMIENTO | 24 | 45.83 |

[n= Numero de casos]

Hubo 17 casos con metástasis al pre-tratamiento y que presentaron datos sobre ambos marcadores; 12 de ellas registra-

ron anormalidad en la asociación de los MT CA 15.3 y CEA lo que equivale a una sensibilidad del 70.59 % . En lo referente a los casos que presentaron metástasis al post-tratamiento, fueron 24 casos con información de los dos marcadores, siendo la asociación de ellos anormal en 11 casos lo que equivale a una sensibilidad del 45.83 % . La sensibilidad global de los pacientes con metástasis al pre y post-tratamiento fue de 56.10%.

7.4. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizaron dos tipos de pruebas estadísticas : estimación de intervalos de confianza y análisis de significancia, para comparación de medias por el análisis de varianza. Se analizaron únicamente los datos correspondientes al marcador CA 15.3 ya que el marcador CEA presentó una variabilidad mínima, al hacer todos los cruces con relación a las variables características de la enfermedad.

7.4.1. Estimación De Intervalos De Confianza:

A partir de los datos básicos (número de casos, media y desviación estándar) se calculó el intervalo de confianza para cada una de las principales variables analizadas, tales como edad y valores del marcador tumoral CA 15.3 en forma global. Se analizaron también los intervalos de confianza, para el

marcador CA 15.3 por cada una de las variables pronósticas como Estado, tamaño del tumor, Metástasis y presencia de nódulos. La estimación de un intervalo de confianza, consiste en calcular a partir de los datos básicos señalados (No de casos, media y desviación estándar) los valores mínimo y máximo dentro de los cuales se ubica determinado porcentaje de la muestra. Este porcentaje está definido como el nivel de confiabilidad, que para este estudio se estableció en el 90 %. Esto quiere decir, que para el intervalo calculado, se predice que el 90% de la población estudiada está dentro del rango calculado.

7.4.1.1. Interpretación De Los Datos Estadísticos:

Veamos la siguiente tabla:

INTERVALOS DE CONFIANZA PARA MEDIAS AL 90% DE CONFIABILIDAD

| VARIABLE | MEDIDA | MINIMO | MEDIO | MAXIMO |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|
| EDAD | AÑOS | 51.821 | 53.000 | 54.174 |
| CA 15.3 GOBLAL | u/ml | 22.995 | 27.000 | 31.005 |
| CA 15.3 ESTADO I | u/ml | 3.579 | 10.000 | 16.421 |
| CA 15.3 ESTADO II | u/ml | 14.838 | 19.000 | 23.162 |
| CA 15.3 ESTADO III | u/ml | 23.381 | 27.000 | 30.619 |
| CA 15.3 ESTADO IV | u/ml | 23.616 | 61.000 | 98.384 |

El intervalo de confianza al 90 % de confiabilidad para la edad, arrojó unos valores mínimo y máximo de 51.82 y 54.18 años respectivamente, con un promedio de 53 años. Esto quiere decir que la dispersión de la muestra en cuanto a edad fue

mínima, ya que los valores mínimo y máximo del intervalo de confianza fueron muy cercanos. El intervalo de confianza al 90 % de confiabilidad, para los valores del marcador CA 15.3 en forma global, mostro un valor mínimo de 22.995 u/ml y un máximo de 31.005 u/ml. con un promedio de 27 u/ml . Lo anterior indica un mínimo de dispersión de la muestra. Con relacion al Estado clínico, el comportamiento de los pacientes en Estado I con relacion al CA 15.3, fue de un mínimo de 3.58 u/ml y un máximo de 16.42 u/ml con un valor medio de 10 u/ml. Se observó un incremento gradual en los valores mínimo, máximo y medio del intervalo de confianza pero también una dispersión muchísimo mayor a medida que se avanzaba en los diferentes estados (I, II, III, IV). Veamos el caso concreto del marcador CA 15.3 en el Estado IV, donde los valores mínimo (23.616 u/ml), medio (61.000 u/ml) y máximo (98.384 u/ml) del intervalo de confianza, dejan ver una marcada dispersión de la muestra, ya que los valores mínimo y máximo de dicho intervalo fueron muy alejados. Podemos comparar, además, los valores mínimo (3.579 u/ml vs. 23.616 u/ml), medio (10 u/ml vs. 61 u/ml) y máximo (16.421 u/ml vs. 98 u/ml) del CA 15.3 en el Estado I y el Estado IV; de lo anterior deducimos que el valor del CA 15.3 aumenta considerablemente, dado que clínicamente el Estado I del CA de Seno muestra el tumor localizado, mientras que en el Estado IV ya hay presencia de metástasis.

En lo referente al tamaño del tumor:

INTERVALOS DE CONFIANZA PARA MEDIAS AL 90 % DE CONFIABILIDAD

| TAMAÑO DEL TUMOR | MEDIDA | MINIMO | MEDIO | MAXIMO |
|------------------|--------|--------|-------|--------|
| CA 15.3 < 5 CMS | u/ml | 18.459 | 21.00 | 23.541 |
| CA 15.3 > 5 CMS | u/ml | 27.183 | 36.00 | 44.817 |

También se observó, que hubo un aumento en los valores del intervalo de confianza para tamaños mayores de 5 cms. en comparación con tamaños menores de 5 cms., lo cual quiere decir que hubo una correlación entre el CA 15.3 y el tamaño del tumor.

Al analizar los valores del CA 15.3 con relación a la presencia o no de metástasis:

INTERVALOS DE CONFIANZA PARA MEDIAS AL 90 % DE CONFIABILIDAD

| METASTASIS | MEDIDA | MINIMO | MEDIO | MAXIMO |
|---------------------|--------|--------|-------|---------|
| CA 15.3 SIN METAST. | u/ml | 20.985 | 24.00 | 27.015 |
| CA 15.3 CON METAST. | u/ml | 25.858 | 67.00 | 108.142 |

Se observó un aumento del Ca 15.3 en el grupo de pacientes con metástasis al compararlo con los pacientes que no la tuvieron.

Finalmente, al analizar los valores del CA 15.3 con relación a la presencia o no de nódulos:

INTERVALOS DE CONFIANZA PARA MEDIAS AL 90 % DE CONFIABILIDAD

| NODULOS AXILARES | MEDIDA | MINIMO | MEDIA | MAXIMO |
|------------------------|--------|--------|-------|--------|
| CA 15.3 SIN NODULOS | u/ml | 19.567 | 25.00 | 30.433 |
| CA 15.3 1 A 3 NODULOS | u/ml | 18.819 | 24.00 | 29.181 |
| CA 15.3 > DE 3 NODULOS | u/ml | 24.099 | 35.00 | 45.901 |

No se encontró una clara correlación entre los grupos de pacientes sin nódulos vs. aquellos con 1 a 3 nódulos, ya que los valores del intervalo de confianza fueron muy similares. Sin embargo, en el grupo de más de 3 nódulos hubo un aumento del CA 15.3 en los valores del intervalo de confianza.

7.4.2. Análisis De Significancia:

El análisis de significancia, consiste fundamentalmente en comparar dos variables dentro de un mismo grupo o diferentes grupos de pacientes, utilizando diferentes métodos estadísticos. Dado que se deseaba establecer si los valores de los marcadores tumorales CA 15.3 presentaban variaciones estadísticamente significativas, se encontró que el mejor método para establecer la diferencia estadísticamente significativa, era el de análisis de varianza, por el método de las pruebas de hipótesis para comparación de medias en datos no apareados, como es nuestro caso. Para establecer si la comparación es estadísticamente válida se utiliza un parámetro de medición conocido como P. El nivel máximo aceptable de P, para que una comparación sea estadísticamente significativa, es de

$P=0.05$ ó $P<0.05$. Esto quiere decir, que si el valor de P es mayor de 0.05, la diferencia no será estadísticamente significativa; o sea que, la probabilidad (P) de encontrar estos mismos datos o valores del CA 15.3 en otro muestreo poblacional, es nula o no significativa (ns).

7.4.2.1. Interpretación De Los Datos Estadísticos:

Con relación al estado clínico, hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los valores de las medias del CA 15.3 entre los estados II vs. III ($P<0.05$); II vs. IV ($P<0.005$) y III vs IV ($P<0.05$). En lo relacionado al tamaño del tumor, hubo también, diferencia estadísticamente significativa en el valor de las medias del marcador CA 15.3, para estos dos grupos ($P<0.005$).

Al analizar los valores del CA 15.3 con relación a la presencia o no de metástasis se observó, que el promedio del valor del CA 15.3 fue de 67 u/ml en el grupo de pacientes con metástasis, en contraste con el grupo donde no hubo metástasis en el cual la media fue de 24 u/ml. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con $P<0.005$; Estos resultados concuerdan con los datos reportados por la literatura mundial, mencionados anteriormente. Finalmente, al analizar el comportamiento del CA 15.3 con relación a la presencia de nódulos, al hacer las comparaciones de las medias en cada uno de estos grupos, no se encontró ninguna diferencia

estadísticamente significativa (ns). El análisis de significancia se resume en la siguiente tabla:

| VARIABLE | MEDIA | VARIABLE | MEDIA | p |
|-----------------------|-------|---------------------------|-------|---------|
| CA 15.3 - ESTADO II | 19 | VS. CA 15.3 - ESTADO III | 27 | p<0.05 |
| CA 15.3 - ESTADO II | 19 | VS. CA 15.3 - ESTADO IV | 61 | p<0.005 |
| CA 15.3 - ESTADO III | 27 | VS. CA 15.3 - ESTADO IV | 61 | p<0.005 |
| CA 15.3 - < 5 CMS. | 21 | VS. CA 15.3 - > 5 CMS. | 36 | p<0.005 |
| CA 15.3 - SIN METAST | 24 | VS. CA 15.3 - CON METAST | 67 | p<0.005 |
| CA 15.3 - SIN NODULOS | 25 | VS. CA 15.3 - 1 A 3 NODUL | 24 | NS |
| CA 15.3 - SIN NODULOS | 25 | VS. CA 15.3 - > 3 NODULOS | 35 | NS |
| CA 15.3 - 1 A 3 NODUL | 24 | VS. CA 15.3 - > 3 NODULOS | 35 | NS |

Como se aprecia en la anterior tabla, realizamos el análisis de significancia comparando la sensibilidad del CA 15.3 en los estadios II con la obtenida en estadios III y IV y también entre estos últimos y las diferencias son estadísticamente significativas, lo mismo que las obtenidas al confrontar los tamaños del tumor primario (menor de 5cm vs. mayor de 5 cm). En cuanto a la presencia o ausencia de metástasis la diferencia es también decididamente significativa confirmando nuestra suposición.

8. CONCLUSIONES

Los MT son el objeto de investigación de múltiples grupos científicos, y esto es un reflejo de la necesidad de encontrar métodos diagnósticos no invasivos y de alta sensibilidad, que permitan instaurar terapias oportunas, toda vez que el factor tiempo juega un papel definitivo en los resultados terapéuticos.

A pesar de que hasta el momento ni el CA 15.3 ni el CEA reúnen las características del marcador tumoral ideal, su utilización combinada en el grupo de enfermedad metastásica ha mostrado una alta sensibilidad (hasta del 85 %) en múltiples estudios (15).

Con respecto a las características de la enfermedad, se encontró lo siguiente; la mayoría de la población estudiada, el 68.67%, estaba en el Estado III; el 59.80% de la población, que mostro información al respecto, presento tumores menores de 5 cms.; en lo referente al estado post-tratamiento, la gran mayoría correspondieron a pacientes en remisión 74.44%; respecto a la información sobre metástasis el 93.71%, de la población, no las presentaron; en lo relacionado a la presencia de nódulos, el 55.76% de esta población, mostro dicha información de nódulos axilares positivos. En relación al CA 15.3, fué anormal en 118 casos de los 252 que presentaron dicha información, lo que representa una

sensibilidad del 46.83%; se observó, además, un aumento en el % de la población estudiada, que tiene el CA 15.3 elevado a medida que aumenta el estado clínico; existe también, una correlación significativa entre, el tamaño del tumor (>de 5cms.), la presencia de metástasis y el valor creciente de dicho marcador. En relación al CA 15.3 post-tratamiento, obtuvimos una sensibilidad del 100% en 3 casos de enfermedad metastásica estable y del 59.26 % en enfermedad metastásica clínicamente progresiva.

Respecto al marcador tumoral CEA, fué anormal en 49 casos de los 262 que presentaron esta información, lo que representa una sensibilidad del 18.70%; se observó una tendencia al aumento en el promedio de este marcador, a medida que aumenta el estado clínico; se evidenció, una pobre correlación entre el tamaño del tumor y el promedio del valor de el CEA; post-tratamiento hubo una sensibilidad del 25% de este marcador tumoral para la enfermedad metastásica clínicamente progresiva, y del 20.83% para el estado antes de 6 meses; para el caso de los nódulos axilares el CEA presentó una sensibilidad baja; de lo anterior podemos decir, que el CEA aisladamente ofrece una sensibilidad deficiente. Si promediamos la sensibilidad de los dos marcadores obtuvimos un porcentaje del 70.59 % y 45.83 % para el pre y post-tratamiento respectivamente. La sensibilidad para ambos grupos (pre y post-tratamiento) fue de 56.10 %.

Este resultado en el grupo llamado "pre-tratamiento" corresponde a la sensibilidad en enfermedad metastásica y aunque está por debajo de lo descrito por Colomer et al (12), quienes mencionan un 80 a 85% de sensibilidad en el seguimiento de enfermedades en estado metastásico, es aceptable y de él se desprende nuestra primera conclusión que confirma la necesidad de titular los MT CA 15.3 y CEA conjuntamente y especialmente en la búsqueda de metástasis.

Por otra parte se hizo evidente que no hay un seguimiento juicioso de los MT, en parte atribuible al problema de los costos en algunos casos, pero también quizá a falta de información. Cabe aquí señalar que solamente 12 pacientes de las 252 estudiadas tuvieron 3 o más mediciones de CA 15.3, mientras únicamente 2 tuvieron 3 o más títulos de CEA. Este hecho habla claramente de la necesidad de establecer un protocolo para seguimiento y pudiera explicar algunos de los pobres resultados ya mencionados.

Planteamos la necesidad de definir la población de pacientes con mayor riesgo de desarrollar metástasis, y en ella hacer el control de los MT como parte integral de cada consulta de control, sobre la base de que la detección oportuna de la diseminación puede ahorrar costos humanos y de toda índole.

Los resultados en relación a los intervalos de confianza al 90% de confiabilidad para el marcador CA 15.3, ya que el marcador CEA presentó una variabilidad mínima, dicho intervalo

mostro para los valores del CA 15.3 en forma global, un mínimo de dispersion. En cuanto a los Estados, a medida que se avanzaba en cada uno de estos (I, II, III, Y IV), el intervalo de confianza mostraba una dispersion mucho mayor, lo mismo ocurrió en lo referente al tamaño del tumor (mayores de 5 cms.), con relacion a la presencia de metástasis, y para la presencia de más de 3 nódulos axilares. Sin embargo, las diferencias en el analisis de significancia, fueron estadísticamente representativas al comparar los valores obtenidos con los estados clínicos, y el tamaño del tumor primario. No así en relación a los nódulos axilares. Estos hallazgos deben ser objeto de más investigación, para confirmarlos en un número mayor de pacientes, y poder proponer pautas concretas para el estudio o tratamiento con la ayuda de los MT.

8.1. REPERCUSION CLINICA CONCRETA

Pretendemos con el presente estudio, en primer lugar hacer una evaluación necesaria de nuestros resultados hasta el momento, que nos permita determinar la utilidad de la medición de los MT, teniendo en cuenta los costos que esto representa; y plantear un protocolo de seguimiento con los MT que racionalize su empleo y nos sea de utilidad práctica.

Nos permitimos sugerir un protocolo de control y seguimiento en pacientes con CA de seno, con titulación de marcadores tumorales CEA y CA 15.3; teniendo en cuenta que su elevación

significativa puede indicar actividad tumoral o metástasis:

Al ingreso de pacientes con CA de seno, como datos básicos antes de iniciar tratamiento, y antes de realizar exámenes de medicina nuclear o RX.

Después de y/o durante el tratamiento:

- a. Radioterapia pre-operatoria y post-operatoria; diez días después de recibir la última dosis.
- b. Quimioterapia pre-operatoria tres ciclos; diez días después del último ciclo.
- c. De cirugía: Diez días después de la intervención quirúrgica.
- d. De quimioterapia coadyuvante : diez días después de finalizar el tercer ciclo; y diez días después de finalizar el sexto ciclo.

En caso de Seguimiento: Pacientes con remisión completa o libres de enfermedad: Primer año cada dos meses; segundo año cada cuatro, meses después cada seis meses.

En recaída local o metástasis:

- a. Radioterapia: Un control antes de iniciar y diez días después de finalizar la última dosis.
- b. Quimioterapia: diez días después de finalizar cada dos ciclos; hasta terminar y/o cambio de esquema o de terapia.
- c. Hormonoterapia: Cada tres meses.

En caso de elevación significativa (mas de 30%) se repite el examen a los quince días; y si persiste la elevación, se deben

relizar exámenes de tamizaje, para determinar el sitio de compromiso o de metástasis y poder establecer la terapia adecuada.

La recomendación, de los diez días después de radioterapia, quimioterapia por diez días, o cirugía, se hace teniendo en cuenta que en estos procedimientos se presenta necrosis celular, que libera antígenos que pueden alterar los resultados; además el promedio de vida del CA 15.3 y CEA es de aproximadamente 3 a 5 días.

ANEXO 1.

FORMULARIO: Protocolo Análisis de CA 15.3 y CEA como
Marcadores Tumorales en Cáncer de Seno

HRIA CLINICA: _____

NOMBRE: _____

F. Nacimiento: ____ ____ ____

SEXO: F() M()

F. Ingreso INC: ____ ____ ____

E. Menopáusico: Pre() Post()

Estado Clínico: I() II() III() IV()

Tamaño Tumoral: menor 5 Cts ()

mayor 5 Cts ()

Metástasis : Presentes ()

Ausentes ()

Dx Histológico: _____

F. Cirugía : ____ ____ ____

Nódulos Axil : Negativos ()

Positivos () 1 a 3 () Más de 3()

F. Inicio RTX : ____ ____ ____

F. Inicio QTX : ____ ____ ____

Controles MT : Fecha

CEA

CA 15.3

N.Registro

Estado Post TTo : () Menos de seis meses.

() Remisión

() Remisión luego de recaída local

() Enf metastásica estable por 6 ms

() Enf metastásica clini.progresiva

OBSERVACIONES : _____

9. BIBLIOGRAFIA

1. Schlom J, Greiner J, Horan P et al. Monoclonal Antibodies to breast cancer associated antigens as potential reagents in the management of breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 2777-94.
2. Waalkes TP, Enterline JP, Shaper JH, Abeloff MD, Ettinger DS. Biological Markers for breast carcinoma. *Cancer* 1984; 53: 644-51.
3. Colomer R, Sole IA, Navarro M, Encabo G, Ruibal A, Salvador L. CA 15.3: Early results of a new breast cancer marker. *Anticancer Research* 1986; 6: 683-4. ②
4. Delarue JC, Mouriesse H, Dubois F. Markers in breast cancer: does CEA add to the detection by CA 15.3 ? *Breast Cancer Research and Treatment* 1988; 11: 273-6.
5. Colombia. Instituto Nacional de Cancerología. Programa Nacional de Cáncer II Fase/Fondo Nacional Hospitalario. Bogotá: El Instituto, 1985; 73h. ②
6. Sloane JP, Omerod MG. Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. *Cancer* 1981; 47: 1786-95.
7. Kufe D, Inghirami G, Abe M, Hayes D, Justi-Wheeler H, Schlom J. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumors.
8. Steward AM, Nixon D, Zamcheck N, Aisenberg A. Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients: serum levels and disease progress. *Cancer* 1974; 33: 1246-52.
9. Waalkes TP, Gehrke CW, Terney DG. Biological markers in breast carcinoma: IV. Serum fucose-protein ratio, comparisons with carcinoembryonic antigen and human chorionic gonadotropin. *Cancer* 1978; 41: 1871-82.
10. Tjandra JJ, Russell IS, Collins JP, Stacker SA, McKenzie IF. Application of mammary serum antigen assay in the management of breast cancer: a preliminary report. *Br. J. Surg.* 1988; 75: 811-7.

11. Beard DB, Haskell CM. Carcinoembryonic antigen in breast cancer. Am J. Med 1986; 80: 241-5.
12. Colomer R, Ruibal A, Salvador L. Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with the extent of metastatic disease. Cancer 1989; 64: 1674-81.
13. Henderson IC, Harris JR, Kinne DW, Hellman S. Cancer of the breast. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Third edition 1989; chapter 38: 1197-68.
14. Gion M, Mione R, Dittadi R, Fasan S, Pallini A, Brusca G. Valutazione del CA 15.3 del carcinoma mammario. XI Congresso Nazionale di Oncologia, Bologna; 12-14 dicembre, 1985.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002478