

Antígeno carbohidratado 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama

Carbohydrate antigen 15.3 in Breast Cancer monitoring

Est. Belén de la Caridad Santiesteban Rodríguez ^{1*}<http://orcid.org/0000-0002-4616-7020>

Est. Raúl Javier Pizarro Hechavarria ¹<http://orcid.org/0000-0003-3586-3968>

Est. Frank Miguel Hernández Velázquez ¹<http://orcid.org/0000-0002-8769-752X>

¹Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

*Autor para la Correspondencia: Correo electrónico: belensantiesteban4@gmail.com

Recibido: 24/05/2021.

Aprobado: 28/06/2021.

RESUMEN

Introducción: El antígeno carbohidratado 15.3 es un antígeno relacionado con la mucina epitelial polimórfica, marcador del cáncer de mama. Niveles superiores de este a las 30 U/mL están vinculados con una supervivencia global menor.

Objetivo: Describir el empleo del antígeno carbohidratado 15.3 en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama luego de ser tratadas con quimioterapia en el Hospital Vladimir Ilich Lenin de Holguín en el período comprendido entre marzo y noviembre del 2020.

Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal y retrospectivo, de un universo de 78 pacientes, se seleccionaron 30 a través de un muestreo no probabilístico intencional. Las variables analizadas en correspondencia con la investigación fueron: edad, valor del CA15.3 antes y después del tratamiento, hallazgos de recidivas en la tomografía axial computarizada. Se utilizó la estadística descriptiva.

Resultados: El intervalo de edad que predominó se encontraba entre 62 y 70 años (33,3%). Antes de la aplicación de la quimioterapia los valores séricos de antígeno carbohidratado 15.3 fueron normales (66,6%) y posterior al tratamiento fueron detectadas cifras elevadas de este marcador tumoral (63,3%). Con respecto a los hallazgos de la tomografía axial computarizada fueron negativos a la presencia de recidivas (53,3%).

Conclusiones: Los valores del antígeno carbohidratado 15.3 utilizados en las pacientes de la tercera edad con cáncer de mama fueron normales; sin embargo, luego del tratamiento con quimioterapia se elevaron, sin hallazgos significativos en la tomografía axial computarizada.

Palabras clave: Estudios de Seguimiento; Neoplasias de la Mama; Biomarcadores de Tumor.

ABSTRACT

Introduction: Carbohydrate antigen 15.3 is related to polymorphic epithelial mucin, a marker of breast cancer. Levels higher than 30 U / mL are associated with lower overall survival.

Objective: To describe the use of carbohydrate antigen 15.3 in the follow-up of patients with breast cancer, after being treated with chemotherapy, at Vladimir Ilich Lenin Hospital in Holguín, from March to November 2020.

Methods: A descriptive, cross-sectional retrospective observational study was carried out in a universe of 78 patients, from which 30 were selected through an intentional non-probabilistic sampling. The variables analyzed in correspondence with the research were: age, CA15.3 value before and after treatment, as well as findings of recurrences on computerized axial tomography. Descriptive statistic was used.

Results: The predominant age interval was between 62 and 70 years (33.3%). Before chemotherapy, the serum levels of carbohydrate antigen 15.3 were normal (66.6%), and after treatment high levels of this tumor marker were detected (63.3%). Regarding the findings of the computerized axial tomography, they were negative for the presence of recurrences (53.3%).

Conclusions: The values of carbohydrate antigen 15.3 used in the elderly patients with breast cancer were normal; however, after chemotherapy treatment they increased, with no significant findings on computerized axial tomography.

Keywords: Follow-up Studies; Breast Neoplasms; Tumor Biomarkers.

Introducción

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama ⁽¹⁾. Según *Global Cancer Observatory* este es el tumor maligno con la incidencia más alta, y el segundo con mayor tasa de mortalidad entre las neoplasias que afectan a la mujer ⁽²⁾.

Las tasas de incidencia más elevadas se observan en Europa occidental, donde se diagnostican 370 000 casos al año, lo que representa el 27,4% del total de pacientes con cáncer; España con las tasas más altas, 30%, mientras que en Asia oriental las tasas son más bajas ⁽¹⁾.

Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el continente americano y el Caribe la tendencia es similar, es decir, el cáncer de mamá representa el 29% del total de casos de cáncer y es la segunda causa de muerte por tumores malignos, superada únicamente por el cáncer de pulmón; pero para el año 2030, la OPS estima más de 596 000 casos nuevos y más de 142 100 muertes en la región ⁽³⁾.

En Estados Unidos, en el año 2019, se detectaron cerca de 180 000 casos de cáncer de mama invasivo y se informaron 40 000 muertes por tal causa ⁽¹⁾.

El cáncer de mama en Cuba es el segundo más frecuente en la mujer y entre los tumores malignos ocupa el cuarto lugar. Reportes estadísticos en el 2020, informan una incidencia de 85,8 por 100 mil habitantes y la tasa de mortalidad fue 28,2 por mil habitantes. Las provincias con mayor afectación son: La Habana, Matanzas, Villa Clara y Cienfuegos ⁽⁴⁾.

En la provincia de Holguín en el Hospital Vladimir Ilich Lenin se reportó en el año 2020 una prevalencia de 78 casos de cáncer de mama, 18 nuevos casos fueron diagnosticados y 8 mujeres fallecieron por esta causa ⁽⁴⁾.

Las células tumorales generan varios antígenos específicos, estos se denominan marcadores tumorales; los más utilizados en cáncer de mama son el antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

El CA15.3 es un antígeno relacionado con la mucina epitelial polimórfica, marcador del cáncer de mama. Niveles superiores de este a las 30 U/mL están vinculados con una supervivencia global menor, pero no tienen relación con el tamaño del tumor, el estado ganglionar ni la edad ^(11,12).

Su uso clínico podría considerarse como predicción de la evolución de la paciente y para determinar el tratamiento adyuvante con miras a un mejor resultado. Estudios recientes han demostrado que la determinación en serie del CA15.3 durante el seguimiento postoperatorio de pacientes con cáncer de mama puede ser útil para la detección precoz de la recidiva preclínica o enfermedad metastásica. Por otra parte, los niveles séricos de CA15.3 pueden utilizarse para predecir la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Debido a la prevalencia del cáncer de mama a nivel mundial y la alta tasa de mortalidad que presenta es necesario el empleo de todas las herramientas para un diagnóstico precoz, un tratamiento oportuno y así lograr un pronóstico favorable. Por esto se planteó la realización de esta investigación con el objetivo de describir el empleo del antígeno carbohidratado 15.3 en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama luego de ser tratadas con quimioterapia en el Hospital Vladimir Ilich Lenin de Holguín en el período comprendido entre marzo y noviembre del 2020.

Método

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal y retrospectivo para describir el empleo de la prueba de CA15-3 en las pacientes con seguimiento por cáncer de mama tratadas con quimioterapia en el período de marzo a noviembre del 2020 en el Hospital Vladimir Ilich Lenin en Holguín.

El universo de estudio estuvo constituido por 78 pacientes del municipio Holguín, en seguimiento por cáncer de mama tratadas con quimioterapia y la muestra quedó conformada por 30 pacientes a través de un muestreo no probabilístico intencionado, se incluyeron las pacientes que presentaban recidivas y que dieron su consentimiento a participar en el estudio, se excluyeron las pacientes con pérdida del seguimiento.

Las variables analizadas en correspondencia con la investigación fueron: edad, valor del CA15.3 antes y después del tratamiento (normal: 7,5-49 U/ml, elevado: > 30U/mL), hallazgos de recidivas en la tomografía axial computarizada (TAC) (positivo, negativo).

Como parte de la evaluación del tratamiento y del seguimiento se emplean de manera rutinaria estudios imagenológicos (TAC de tórax en caso de este estudio) y serológicos marcadores tumorales (CA15.3).

Los datos se obtuvieron a través de una revisión de historias clínicas, los cuales fueron procesados en una base de datos en Microsoft Excel, donde se analizaron mediante la estadística descriptiva.

Para la realización del presente estudio se solicitó la aprobación por parte del Comité de Ética Médica y Consejo Científico del Hospital Vladimir Ilich Lenin. Se solicitó el consentimiento informado de manera escrita a cada paciente previo a la realización del estudio. Durante este se tuvieron en cuenta la Declaración de Helsinki y los principios de la bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Resultados

El 33% de las pacientes con seguimiento por cáncer de mama se encontraron entre 62 y 70 años de edad Tabla I.

Tabla I. Comportamiento de las pacientes con seguimiento por cáncer de mama según edad

Edad	No.	%
30 – 37	3	10
38 – 45	4	13,3
46 – 53	5	16,6
54 – 61	8	26,6
62 – 70	10	33,3
Total	30	100

Fuente: historia clínica

El 66,6% presentaron valores normales de CA15. 3 antes del tratamiento, sin embargo, luego de la quimioterapia se elevaron los valores séricos de este marcador en el 63,3% de las pacientes Tabla II.

Tabla II. Comportamiento del valor del CA15.3 antes y después del tratamiento en las pacientes con seguimiento por cáncer de mama

Valor del CA15.3 antes del tratamiento	Valor del CA15.3 después del tratamiento				Total	
	Normal		Elevado			
	No.	%	No.	%	No.	%
Normal	9	30	11	36,6	20	66,6
Elevado	2	6,6	8	26,6	10	33,3
Total	11	36,6	19	63,3	30	100

Como se muestra en la Tabla III, existió un predominio de valores de CA15.3 elevados luego del tratamiento, mientras que en el 46,6% de las pacientes en estudio los hallazgos en la TAC en la mayoría de las pacientes fueron negativos.

Tabla III. Comportamiento de las pacientes con seguimiento por cáncer de mama del valor del CA15.3 luego del tratamiento con quimioterapia y los hallazgos en la TAC

Valor del CA15.3 luego del tratamiento	Hallazgo de recidivas en TAC				Total	
	Positivo		Negativo			
	No.	%	No.	%	No.	%
Normal	4	13,3	7	23,3	11	36,6
Elevado	10	33,3	9	30	19	63,3
Total	14	46,6	16	53,3	30	100

Discusión

Se compararon los resultados de este estudio con otros enfocados en la misma temática; en una investigación realizada por Pérez *et al.* ⁽⁹⁾

con el objetivo de caracterizar aspectos clínicos y anatomopatológicos en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, predominaron las mujeres en edad comprendida entre 35 a 60 años con un 66,2%. Estos resultados no concuerdan con la presente investigación.

La prevalencia alta de la enfermedad en mujeres entre 35 y 60 años puede estar justificada por el hecho de la gran actividad hormonal existente en dichos períodos, la literatura consultada le

atribuye una relación causal a la aparición de esta enfermedad según grupo de edad y para el caso de la aparición en mujeres premenopáusicas lo explica por motivos genéticos hereditarios y desequilibrios hormonales y en posmenopáusicas tardías a factores ambientales, cómo el hábito dietético.

Al margen de ser mujer, primer y principal factor de riesgo, la edad es otro de gran importancia, porque dos de cada tres neoplasias de mama se encuentran en mujeres de 50 años, diagnosticándose más del 75% después de la menopausia, a pesar de que el mayor número de defunciones se produce entre mujeres de 35 a 55 años ⁽¹⁰⁾.

Un estudio realizado por Mudduwa *et al.* ⁽¹¹⁾ con el objetivo de evaluar si el CA15.3 prequirúrgico elevado predice la supervivencia libre de enfermedad a corto plazo de pacientes con cáncer de mama sin metástasis a distancias, de un total de 195 pacientes la mayor parte 43,1% fueron mayores de 60 años, no concuerda con esta investigación.

En esta misma investigación el CA15.3 prequirúrgico elevado (≥ 30 U/ml) estuvo presente en el 35,9% de los pacientes, fue mayor a 100 U/mL en el 5,7% ⁽¹¹⁾. Estos resultados no concuerdan con nuestro estudio debido a que los valores de este marcador tumoral antes del tratamiento se encontraron normales.

Göktaş *et al.* ⁽¹²⁾ realizaron un estudio con el objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computarizada (PET/TAC) por sospecha de recidiva basada en niveles elevados de marcadores tumorales séricos.

Se estudiaron 77 pacientes, todos tenían niveles séricos de CA 15.3 aumentados (> 25 U/mL). De acuerdo con los resultados de la exploración por PET/TAC, 59 de 77 pacientes tuvieron recidiva local y/o metástasis a distancia, mientras que 18 se notificaron sin hallazgo patológico ⁽¹²⁾.

Estos resultados concuerdan con esta investigación debido a que el 63% o sea la mayoría presentaron valores de CA15.3 elevados, sin embargo, Göktaş *et al.* ⁽¹²⁾ comparan los hallazgos de la TAC con los de la PET lo que hace aún más específico el estudio debido a que esta última es más precisa para detectar recurrencias y descartar metástasis a distancia.

Algunos estudios mostraron que los niveles de marcadores tumorales aumentan antes de los hallazgos clínicos o radiológicos de recidiva. En un estudio de Nicolini *et al.* ⁽¹³⁾, los pacientes se dividieron en dos grupos; el primer grupo de pacientes que recibió tratamiento médico en caso de hallazgos de imágenes convencionales negativos pero un aumento significativo en uno o más

componentes del panel de marcadores tumorales Antígeno Carcinoembrionario- Antígeno Poliptídico Tisular-CA15.3 (tratamiento "guiado por marcadores tumorales") y el segundo grupo de pacientes que fueron tratados solo después de la recidiva confirmada radiológicamente, tratamiento convencional.

Como resultado de este estudio, el tratamiento "guiado por marcadores tumorales" prolongó significativamente las tasas de supervivencia general y sin enfermedad ⁽¹³⁾.

Se necesitan más estudios clínicos bien diseñados para analizar el valor del CA15.3 en la evaluación de la recurrencia del cáncer de mama, así como compararlo con los hallazgos de otros estudios de imágenes. Además, debe evaluarse el papel de la TAC en diferentes subgrupos histológicos de cáncer de mama.

Actualmente, los métodos de obtención de imágenes morfológicas más utilizados para detectar la recurrencia del cáncer de mama incluyen mamografía, ultrasonido, TAC y resonancia magnética. Aquí reside una limitación del presente estudio, pues sólo empleamos la TAC.

Sin embargo, tanto los estudios de marcadores tumorales como de imágenes morfológicas tienen algunas limitaciones, por ejemplo, los marcadores tumorales no pueden localizar el sitio de recidiva ni diferenciar la recidiva locorregional de la metástasis a distancia.

Aunque los estudios de imágenes morfológicas pueden detectar tanto la recidiva locorregional como la metástasis a distancia, no siempre es fácil distinguir los cambios posoperatorios de esta. Los pacientes que reciben tratamiento quimioterapéutico o antihormonal que tienen escaneos TAC negativos y niveles séricos elevados de CA15.3 deben considerarse en riesgo de recaída, porque la señal bioquímica ligada a CA15.3 de la presencia de un tumor puede predecir imágenes positivas.

Una de las dos aplicaciones más útiles en los marcadores tumorales es la supervisión del curso de la enfermedad, especialmente durante el tratamiento. La mayoría de los procedimientos clínicos no cuentan quizás con la sensibilidad y la capacidad de evaluación de esta frecuencia. Los valores de los marcadores tumorales pueden informar sobre el desarrollo de una remisión o de una recidiva y, por tanto, aportar información sobre la eficiencia del tratamiento.

Durante el proceso de quimioterapia el nivel del marcador tumoral puede indicar cuándo hay necesidad de rediseñar la medicación si se comprueba el aumento mantenido de este.

En este estudio se puede afirmar que el CA15.3 es una herramienta de gran valor en el seguimiento debido a que este se eleva en la mayoría de los pacientes que presentan recidivas luego del tratamiento con quimioterapia, este es superior a estudios imagenológicos pues se aumenta su valor antes de que se encuentren hallazgos positivos en la TAC.

Conclusiones

Los valores del antígeno carbohidratado 15.3 utilizado en las pacientes de la tercera edad con cáncer de mama fueron normales; sin embargo, luego del tratamiento con quimioterapia se elevaron, sin hallazgos significativos en la tomografía axial computarizada.

Referencias Bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 [citado 18/03/2021]; 71(7): 7-33. Disponible en:
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21654>
2. Freedman RA, Keating NL, Partridge AH. Surveillance Mammography in Older Patients With Breast Cancer-Can We Ever Stop: A Review. JAMA Oncol. 2017[citado 18/03/2021]; 3(1):402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27892991/>
3. Litviakov NV, Bychkov VA, Stakheeva MN, Ibragimova MK, Tsyganov MM, Gaptulbarova KA. Breast tumor cell subpopulations with expression of the OCT4 proteins. J Mol Hist.2020 [citado 18/01/2020]; 51(6):717-728. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10735-020-09917-1>
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba. La Habana: MINSAP; 2020.

Pulido C, Vendrell I, Ferreira AR, Casimiro S, Mansinho A, Alho I, Costa L. Bone metastasis risk factors in breast cancer. *Ecanermedicalscience*. 2017[citado 18/03/2021]; 11(3):7-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295847/>

5. Padera TP, Meijer EF, Munn LL. The Lymphatic System in Disease Processes and Cancer Progression. *AnnuRevBiomedEng*. 2016[citado 18/03/2021]; 11(18):125-58. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-bioeng-112315-031200>

6. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *RevAn Facultad Med*. 2017 [citado 18/03/2021]; 4(1):9-46. Disponible en: <http://rue.edu.uy/index.php/rue/article/view/04007>

7. De Groot AF, Kuijpers CJ, Kroep JR. CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: a review. *Cancer Treat Rev*. 2017 [citado 18/03/2021]; 60(8):130-138. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305737217301482>

8. Pérez-Parra M, Peña-Pérez OR, Batista-Ferrer A, Álvarez-Yabor Vd, Ricardo-Peña A. Caracterización clínica y anatomopatológica de pacientes con cáncer de mama atendidas en el hospital “Ernesto Guevara de la Serna”. *Rev. electron. Zoilo*. 2018[citado 25/07/2021];43(5). Disponible en: <http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1382>

9. Citagez B, Yigit B, Capkinoglu E, Yetkin SG. Management of breast cancer during the COVID-19 pandemic. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020 [citado 18/03/2021]; 54(2): 132-135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326681/>

10. Mudduwa L, Wijayarathne G, Peiris H, Gunasekera S, Deepthika Abeywardhana D, Liyanage N. Elevated pre-surgical ca15-3: does it predict the short-term disease-free survival of breast cancer patients without distant metastasis? *Int J Womens Health*. 2018 [citado 18/03/2021];10(1): 329-335. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027693/>

11. Gökteş I, Cayvarli H. The Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in Evaluating Elevated Levels of Tumor Markers in Breast Cancer. Mol Imaging Radionucl Ther. 2018 [citado 18/03/2021]; 27(1):3-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790971/>

12. Nicolini A, Carpi A, Ferrari P, Morganti R, Mazzotti V, Barak V, *et al.* An individual reference limit of the serum CEA–TPA–CA 15-3 tumor marker panel in the surveillance of asymptomatic women following surgery for primary breast cancer. Cancer Manag Res. 2018 [citado 18/03/2021];10(4): 6879–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300365/>

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría

BCSR: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, validación – verificación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. **RJPH:** conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, validación – verificación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. **FMHV:** conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, validación – verificación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.