

R. Martínez de la Ossa*,
J. Barrera Gordon**

Marcadores tumorales en el cáncer de mama (I)

Tumor markers in breast cancer (Part 1)

SUMMARY

We reviewed widely the literature about tumor markers in breast cancer, because in spite of its limited predictive value at early stages of the disease, they turn to be quite useful in the patient's follow-up. EIA techniques can be easily performed in any average laboratory at a low cost and minimum discomfort for the patient, whereas more sophisticated techniques are reserved for whenever new symptoms appear or tumor markers go up.

* FEA Obstetricia y Ginecología.
Hospital Motril. Granada.

** Servicio de Cirugía. Hospital
Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

Palabras clave

Marcadores tumorales, EIA, Cáncer de mama.

Key words

Tumor markers, EIA, Breast cancer.

Correspondencia:

R. Martínez de la Ossa.
Avda. Salobreña, 35-1, 3.º D.
18600 Motril (Granada).

MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE MAMA

Basset et al.¹ en 1990 señalaban cómo los medios de diagnóstico por la imagen no pueden ser utilizados como método de *screening* en la enfermedad metastásica debido a su escasa sensibilidad y alto coste y deben limitarse a pacientes de alto riesgo o cuando los datos clínicos o analíticos sugieran su conveniencia.

En este contexto, y dado el lapso de tiempo que en general transcurre desde que se produce o recidiva una neoplasia y ésta es detectada inequívocamente por los medios clínicos, analíticos o instrumentales convencionales los esfuerzos de la investigación oncológica, se han dirigido a la búsqueda de sustancias cuya presencia en el organismo detectara lo más precozmente posible la existencia de una neoplasia; en este contexto surge el interés creciente por la aplicación clínica de los marcadores tumorales.

En la actualidad el indudable avance que han representado los anticuerpos monoclonales posibilitando la caracterización antigénica del tumor y la posterior utilización de marcadores tumorales cada vez más espe-

cíficos sin problemas de reacciones cruzadas ni de suministro de reactivos, evitando en gran parte los falsos positivos que engendrarían gastos y ansiedad a la paciente y la posibilidad en la actualidad de técnicas como la EIA al alcance de cualquier laboratorio medio proporcionando datos de gran fiabilidad con alta sensibilidad, rapidez y relativa sencillez y coste han impulsado notablemente su aplicación clínica.

Van Dalen² opina que en la monitorización de las pacientes con cáncer de mama en aquellas que son asintomáticas el examen clínico y la serología, incluyendo determinaciones de marcadores, deberían realizarse rutinariamente y ser suficientes; otras técnicas más complejas y costosas, tales como la biopsia, radiografías, ecografías, gammagrafías, TAC, RMN, etc., sólo deberían llevarse a cabo en el caso de resultados inesperados de la serología o de síntomas inexplicables.

Cooper³ señala asimismo recientemente cómo una bioquímica general puede ser útil, pero tan sólo en la neoplasia mamaria avanzada, y tanto las técnicas de imagen convencionales como la TAC son demasiado costosas y sólo son recomendables en caso de indicación clínica; las determinaciones seriadas de mar-

cadore puede mostrar aumento en las pacientes que están desarrollando una metástasis y el conocimiento precoz de esta situación indicaría al clínico la necesidad de volver a estudiar a la paciente.

Por otra parte, a menudo es difícil interpretar las radiografías e imágenes isotópicas de un corto período de tratamiento y los niveles séricos de marcadores tumorales pueden indicar mucho mejor la eficacia o no del tratamiento (Van Dalen²).

La utilización de determinaciones de marcadores en este sentido puede prevenir cambios incorrectos de tratamiento, siendo, por otra parte, más económicos que la gammagrafía o la tomografía axial computarizada seriadas. Si bien en el cáncer de mama avanzado las regresiones tumorales son evidentes tanto con la quimioterapia como con la terapia hormonal, queda, no obstante, por demostrar si la supervivencia se prolonga efectivamente por el tratamiento precoz de las recurrencias subclínicas asintomáticas, lo cual aumentaría sensiblemente el valor de las determinaciones periódicas de estos marcadores tumorales (Cooper,³ Tommasi et al.⁴).

No obstante, dado que en general las elevaciones de los marcadores tumorales pueden en muchos casos anteceder al desarrollo de la metástasis en 2 ó 3, o incluso 6 meses, y dado que el tiempo de replicación tumoral es de alrededor de 2 meses, iniciando el tratamiento sobre un volumen tumoral 2 ó 3 veces inferior, teóricamente incrementa las probabilidades de respuesta terapéutica y mejoraría la supervivencia (Molina,⁵ Van Dalen²). Además, recientemente se señalaba cómo los nuevos marcadores tumorales más específicos empleados en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama: CA 15.3 y MCA, parecen detectar más precozmente las metástasis que el CEA, existiendo actualmente controversia si esto debería obligar a adelantar el inicio del tratamiento.

MARCADORES TUMORALES

Un marcador tumoral, desde el punto de vista del laboratorio clínico, es toda aquella sustancia de carácter bioquímico producida o inducida por la célula neoplásica que refleja su crecimiento y/o actividad y que permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno (Molina y Ballesta⁶).

Las técnicas de hibridación celular (Kohler y Milstein⁷) han permitido obtener hibridomas productores de anticuerpos monoclonales frente a antígenos tumorales cada vez más específicos (Bombardieri,⁸ Molina y Ballesta,⁵ McIntire⁹). La idea de fusionar una línea celular (clon único de linfocitos B) derivada de un mieloma con linfocitos B productores de anticuerpos específicos de un animal inmunizado dio lugar a los denominados hibridomas con característica de ambas células: capacidad de propagación indefinida y producción de anticuerpos específicos. Cada hibridoma es un fuente ilimitada de anticuerpos homogéneos o monoclonales de especificidad determinada.

Un marcador tumoral ideal sería toda sustancia producida sólo por las células neoplásicas, detectable en las fases iniciales de la enfermedad mediante técnicas poco complejas atraumáticas y de bajo coste (Molina y Ballesta⁵). La sensibilidad de un marcador tumoral mide la proporción de pacientes con cáncer con una determinación positiva o anormal; se obtiene dividiendo el número de pacientes con cáncer que tienen positivo el marcador entre el número total de pacientes.

La especificidad muestra la proporción de pacientes sin cáncer que muestran una determinación positiva o anormal. Se obtiene a partir del cociente entre número de pacientes sin cáncer y marcador tumoral negativo. Un marcador ideal sería aquel que tuviera una especificidad del 100%, es decir, que su presencia siempre indicara la presencia de un tumor maligno, así como una sensibilidad del 100%, es decir, que fuera siempre detectable cuando exista cáncer.

Birkmayer¹⁰ señala cómo la sensibilidad está directamente relacionada con el grado de separación entre los valores normales y patológicos a fin de que sea compatible con la máxima especificidad. Son criterios también importantes que fuese fácilmente detectable en un lugar accesible (suero) y que su concentración presente una evolución dinámica al igual que el comportamiento evolutivo del tumor, siendo el porcentaje de posibilidades más elevado en la enfermedad metastásica que en el tumor localizado. Es importante, por último, tener presente que la sensibilidad y especificidad del marcador varía en función del tipo de tumor.

Los marcadores tumorales no son sintetizados exclusivamente por el tumor maligno, pudiéndose detectar incrementos en determinadas patologías benignas y por tanto en realidad lo que más bien exis-

ten son diferencias cuantitativas en la concentración sérica de un marcador tumoral ante la presencia o ausencia de un tumor maligno (Bombardieri,⁸ McIntire⁹). Su sensibilidad, si bien es elevada en los cánceres avanzados o metastásicos, es baja en el 50% de los tumores incipientes o localizados.

Las principales aplicaciones clínicas de los marcadores tumorales según Molina y Ballesta⁶ y McIntire⁹ serían: 1) *screening* de población general y diagnóstico precoz en grupos de alto riesgo; 2) diagnóstico tumoral; 3) correlación con el grado de extensión; valor pronóstico y de clasificación en la enfermedad local/regional; 4) diagnóstico precoz de la recidiva o metástasis tumoral, y 5) monitorización de la enfermedad, así como de la eficacia terapéutica.

Las líneas más recientes en la aplicación clínica de los marcadores tumorales son: a) la inmunodetección, que consiste en la inyección por vía intravenosa o linfática (mayor fijación en metástasis pequeñas) al paciente con sospecha neoplásica de un anticuerpo específico para el marcador tumoral marcado radiactivamente; el acúmulo de este anticuerpo en las células tumorales puede detectarse por gammagrafía o tomografía de emisión permitiendo localizar el isótopo, lo cual sería útil en la localización precisa y precoz de las recidivas (Goldenberg,¹¹ 1980; Weinstein¹²), y b) el tratamiento con anticuerpos monoclonales unidos a un agente citotóxico permitiría un tratamiento más específico del tumor con una mínima afectación de las células normales dirigiendo los agentes citotóxicos hacia las células que contienen el marcador.

ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)

El CEA es el marcador tumoral más ampliamente utilizado en todo el mundo. Desde el punto de vista bioquímico, se trata de una glucoproteína de elevado peso molecular (180.000 a 220.000 dalton) y una constante de sedimentación de 7,2 S descrita por Gold y Freedman¹³ en 1965 en los tumores de colon humano, así como en los tejidos embrionarios homólogos, de donde viene su nombre.

Descrito como antígeno específico de los adenocarcinomas del aparato digestivo, el CEA puede estar elevado en determinadas patologías benignas tales como la colitis ulcerosa, hepatitis, cirrosis, procesos inflamatorios pulmonares e intestinales en los grandes fumadores, e incluso en personas sanas. En

general, los síndromes con estímulo proliferación del epitelio, metaplasia y displasia determinan el aumento del CEA. No obstante, valores significativamente elevados suelen ser atribuibles a una gran cantidad de cánceres de origen epitelial: colorrectal (60 a 90%), páncreas, gástrico, pulmón y mama. Empleando técnicas inmunocitológicas se comprobó que el CEA es en realidad una familia heterogénea de moléculas que forman parte de la periferia de la membrana celular; con porción proteica parece constante, debiéndose la heterogeneidad a su porción glucídica (Martín et al.,¹⁴ Waldman et al.,¹⁵ Von Kleist¹⁶).

En los tumores la elevación del CEA es debida a la combinación de varios factores: aumento del número de células productoras de CEA, incremento de la capacidad de síntesis del CEA por las células malignas y disminución de la capacidad para utilizar las vías normales de eliminación (McIntire,⁹ Bombardieri et al.⁸).

La determinación de los límites de normalidad es problemática debida a sus determinaciones elevadas en pacientes con determinadas patologías benignas: cirrosis, hepatitis, ictericia obstructiva, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, infecciones gastrointestinales o pulmonares, enfisema, hipertrofia de próstata y enfermedad renal, así como en personas fumadoras. No obstante, en general las patologías benignas antes mencionadas producen elevaciones transitorias y moderadas del CEA, muy rara vez por encima de 10 ng/ml, y suelen disminuir cuando el cuadro mejora (Loewenstein¹⁷).

Diziol¹⁸ señala unas cifras de normalidad de 0 a 2,5 ng/ml con un especificidad del 90% para no fumadores y del 70% para grandes fumadores, existiendo una zona dudosa entre los 2,5 y los 10 ng/ml debidas a los fumadores y a las patologías no malignas. Ballesta y Molina⁵ señalan cómo la historia clínica, así como los exámenes complementarios, ayudarán al diagnóstico correcto. Actualmente suele aceptarse el límite de 5 ng/ml como un más apropiado discriminante de la normalidad, incluyendo el 95 al 98% de la población normal (Bombardieri,⁹ Cooper,³ Ballesta y Molina⁶).

Según Kleist,¹⁶ valores superiores a 10 ng/ml parecen estar asociados a una gran probabilidad de recidiva o metástasis. Cooper³ y Ballesta y Molina⁶ señalan que en ausencia de obstrucción biliar son muy raras las elevaciones entre 10 y 20 ng/ml no debidas a tumor; la curva de las determinaciones seriadas del marcador mostrará en las enfermedades benignas elevaciones intermitentes y nunca mantenidas típica

de la etiología tumoral. Su especificidad no es apropiada con fines de *screening* y su sensibilidad tampoco es alta en el diagnóstico del tumor locorregional, por lo que su determinación no es útil para el diagnóstico precoz de la enfermedad y no debe utilizarse aisladamente para el diagnóstico (NHI Consensus Development Conference¹⁹).

El CEA rara vez está elevado en las fases iniciales del cáncer de mama; su utilidad radica en el control evolutivo de las pacientes con cáncer de mama y en la detección de recidivas y metástasis (Lokich et al.,²⁰ Birkmayer¹¹). Von Kleist¹⁶ señala positividad del CEA en el cáncer de mama inferior al 50%, siendo su porcentaje de elevaciones en la enfermedad metastásica alrededor del 80%. Cooper³ observó que tan sólo 3 de 54 (5,5%) pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales tenían un CEA > 5 ng/ml, mientras que 31 de 52 pacientes (59%) con estadios avanzados mostraban un nivel elevado del marcador, pudiendo estos niveles señalar dos tercios de las pacientes con mayor frecuencia de recurrencias de la enfermedad.

Las determinaciones del CEA preoperatorio tienen valor pronóstico. Diversos estudios han confirmado la correlación entre los niveles preoperatorios elevados y un peor pronóstico, con una mayor probabilidad de recurrencia de la enfermedad (Coombs et al.,²¹ Van Dalen¹⁶). Molina y Ballesta,⁵ en nuestro medio, han confirmado la utilidad de las determinaciones preoperatorias del CEA con mayor intervalo libre de enfermedad en pacientes con niveles de CEA antes de la intervención elevados.

Sugarbaker²³ y Coombs²¹ encuentran niveles elevados en tan sólo el 15 al 30% de los cánceres de mama en estadio locorregional y en el 70% de las pacientes con enfermedad metastásica. Molina y Ballesta⁵ dan unos valores parecidos, algo menor (20%) en el tumor localizado y similar (70%) en el cáncer generalizado. Su concentración sérica, así como el porcentaje de positividad, parece aumentar en relación directa al estadio de la enfermedad (Bombardieri⁸).

En general, la elevación del marcador precede 2 ó 3 meses a los signos clínicos de progresión y su detección por los medios de diagnóstico habituales (Bombardieri,⁸ Coombs,²¹ Diziol²⁰). Según Cooper,³ el CEA es un indicador más sensible de la recurrencia de la enfermedad que los medios habituales de diagnóstico, pero aún lejos de poder detectar micrometástasis.

Bombardieri⁸ señala cómo la elevación del CEA en la recidiva local tumoral es menos frecuente, así

como menos notable que en presencia de metástasis a distancia, señalando asimismo que las metástasis que más frecuentemente determinan la elevación del CEA son las hepáticas (> 95%), siendo frecuente en las metástasis óseas y pulmonares, y no las de los tejidos blandos (Von Kleist¹⁶).

Las determinaciones del CEA deben adaptarse a cada paciente, careciendo de valor las determinaciones aisladas frente a la tendencia de la curva evolutiva durante un período de tiempo. Coombs²¹ y Cooper³ recomiendan repetir las determinaciones del CEA cada 3 meses, y Bombardieri⁸ cada 3 a 6 meses en el transcurso postoperatorio, lo cual puede contribuir a descubrir una recidiva precoz en una paciente asintomática.

En la terapia antineoplásica los niveles del CEA están directamente relacionados con las variaciones del tamaño del tumor. Mughal et al.²⁴ señalaron una disminución de los niveles del CEA en el 94% de las pacientes que respondían a la quimioterapia. Un progresivo aumento de los valores del CEA durante la quimioterapia es un signo de ineffectividad del tratamiento y se acompañan de un pronóstico grave (Cooper,³ Bombardieri⁸). Molina et al.⁵ consideran que en el cáncer de mama el CEA es el marcador tumoral de mayor especificidad, si bien con sensibilidad baja en fase locorregional 16,7%, de positividad frente al 30% del MCA o el CA 15.3 como en fase metastásica, 63,6%, frente al 77,3% del CA 15.3 o el 83,3% del MCA.

FOSFOHEXOSA ISOMERASA (PHI)

La PHI es una enzima clave en el metabolismo de la glucosa, catalizando de forma reversible el paso de glucosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato, estando presente en todo el organismo, con especial asiento en hígado y músculo. No es una enzima específica del cáncer y su nivel sérico se encuentra elevado en diversas enfermedades, sobre todo infarto agudo de miocardio, hepatopatías agudas y miopatías.

Warburg²⁵ fue el primero en comprobar cómo existe una activación de las enzimas glicolíticas en los tejidos neoplásicos; posteriormente, Bodansky,²⁶ así como Ballesta y Molina,²⁷ han demostrado elevaciones de esta enzima en pacientes con tumores diversos, especialmente en el cáncer de mama. La PHI es un marcador tumoral muy sensible pero inespecífico y

sus aumentos son signo de una gran glucólisis y reflejan una gran masa tumoral (Cooper³). Ballesta y Molina²⁷ encontraron en el cáncer de mama valores de PHI significativamente más elevados que en pacientes sanas o portadoras de mastopatías benignas.

Según Molina y Ballesta²⁷ la PHI se relaciona con factores pronósticos como la invasión axilar con intervalos de enfermedad más reducidos en las pacientes con valores de PHI incrementados antes de la intervención.

En la monitorización de las pacientes con cáncer de mama se ha observado disminución de la PHI en casos de mejoría y elevación con la progresión de la enfermedad, sirviendo para evaluar la respuesta al tratamiento.

En la enfermedad mamaria metastásica es donde se encontraron los valores de PHI más elevadas, sobre todo en las metástasis hepáticas seguido por las óseas, siendo particularmente interesante la constatación de elevaciones de esta enzima en algunos casos hasta 3 e incluso 12 meses antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Ballesta y Molina²⁷). Cooper³ observó niveles de PHI elevados > 100 UI/l en 20 de 36 (66%) pacientes con enfermedad avanzada progresiva y tan sólo en 2 de 36 pacientes sin evidencia clínica de enfermedad.

ANTIGENO CARBOHIDRATADO 15.3 (CA 15.3)

El CA 15.3 es un antígeno definido por 2 anticuerpos monoclonales: el 115D8, obtenido frente a las membranas de las vesículas grasas de la leche (Sthali et al.²⁸), y el DF-3, obtenido utilizando para la hibridación la fracción enriquecida de membranas de un carcinoma mamario metastásico humano (Hilkens et al.²⁹). El ensayo CA 15.3 indica la presencia de antígeno MAM-6 en el suero, el cual es una glicoproteína de 400 kd de peso molecular en la membrana celular (Bonfer, Van Dalen et al.;³⁰ Tomassi et al.⁴).

El CA 15.3 posee una considerable especificidad para las neoplasias mamarias (Birkmayer,¹¹ Tommasi⁴). Sin embargo, posteriormente se vio que tampoco es totalmente específico del cáncer de mama, por lo cual no es útil para el diagnóstico del cáncer de mama ni para poder utilizarlo como procedimiento de *screening* de personas normales o de riesgo (Birkmayer,¹⁰ Ruibal et al.,³¹ Tommasi et al.⁴).

Birkmayer¹⁰ en unos ensayos iniciales con este marcador comprobó cómo el 95% de los sujetos sa-

nos tienen niveles de CA 15.3 inferiores a 25 U/ml, existiendo niveles elevados en el 10% de las enfermedades mamarias benignas y en el cáncer de mama, con incrementos en el 16 al 90% de los tumores locorreionales y 60 al 100% en las metástasis. Detectó incrementos del CA 15.3 en el 20 al 55% de las neoplasias pulmonares y en el 25% de las bronquitis crónicas y hepatopatías, siendo éstas, asimismo, para Rubial et al.³¹ las causas no tumorales más frecuentes, si bien no únicas de elevación de este marcador, habiendo detectado incrementos en el LES, artritis reumatoide, TBC pulmonar, EPOC, sarcoidosis, hipotiroidismo y anemia ferropénica.

Los niveles de CA 15.3 se correlacionan estrechamente con la extensión de la enfermedad, lo cual sugiere que sus niveles circulantes estén relacionados con la masa tumoral (Tommasi et al.,⁴ Pons Anicet et al.,³² Molina y Ballesta⁵) y aumentan de forma gradual al avanzar los estadios del tumor (Ruibal et al.,³¹ Bronfer³⁰).

Pons Anicet et al.³² detectaron niveles incrementados del CA 15.3 en el 16% de las pacientes con cáncer de mama localizado, en el 54% de los casos con afectación axilar y en el 91% de las mujeres con metástasis a distancia de la enfermedad.

Las determinaciones seriadas del CA 15.3 permite predecir la aparición de metástasis antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Biegmayr,¹¹ Pons Anicet et al.³²). Birkmayer¹¹ observó además cómo el 80% de las pacientes con enfermedad metastásica tuvieron elevaciones del CA 15.3 antes de que aparecieran las manifestaciones clínicas de la enfermedad; sin embargo, esta gran sensibilidad en la recidiva preclínica asintomática no ha podido ser refrendado por otros autores (Tommasi et al.⁴).

La verdadera utilidad por tanto del CA 15.3 está en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, el control del tratamiento y la detección precoz de recidivas, sobre todo de las metástasis a distancia, poseyendo este marcador una gran sensibilidad y especificidad a este nivel. Ruibal et al.³¹ observaron cómo todas las pacientes con cáncer de mama metastásico que no respondían al tratamiento tenían valores elevados del marcador y tan sólo el 6% de las pacientes sin evidencia actual de enfermedad.

En general, el CA 15.3 parece más sensible que el CEA en la detección de las metástasis (Pons Anicet et al.,³² Bronfer, Van Dalen et al.,² Montreal³⁹). Pons Anicet et al.³² señalan cómo el CA 15.3 permitió mo-

nitorizar 2/3 de sus pacientes con cáncer de mama frente a 1/3 con el CEA (Bronfer et al.³⁸). Por otra parte, en el seguimiento postoperatorio de pacientes con cáncer de mama demostraron que el CA 15.3 tenía una sensibilidad superior a la del CEA, TPA o ambos, con una sensibilidad en la enfermedad metastásica del 85% y una especificidad del 95%.

Pons Anicet et al.³² demostraron elevaciones del CA 15.3 en el 82% de las pacientes con cáncer de mama metastásico, siendo los mayores incrementos al igual que el CEA en los casos de metástasis múltiples, existiendo por otra parte incrementos patológicos del CA 15.3 en el 63% de las pacientes que tenían valores de CEA normales.

El valor superior de la normalidad varía según los diferentes autores: 25 U/ml (Biegmayer,¹¹ Pons Anicet et al.³²), 30 U/ml (Tommasi et al.⁴), 35 U/ml (Bonfer y Van Dalen³⁰) e incluso 40 U/ml (Ruibal et al.³¹). Tommasi et al.⁴ establecen un nivel cut-off de 30 U/ml con 156 controles no cancerosos con un nivel de especificidad del 99,3% y un promedio global de sensibilidad del 52,8% en el cáncer de mama recidivante. Ruibal et al.³¹ en 1.178 mujeres con cáncer de mama, sanas, enfermedades benignas y otras neoplasias adoptaron 40 U/ml, no superado por ninguna paciente sana y tan sólo por el 1,5% de mujeres con enfermedades benignas y el 6,5% de neoplasias no mamarias.

ANTIGENO ASOCIADO AL CARCINOMA MUCINOSO (MCA)

El MCA («mucinous carcinoma associated antigen») es una glicoproteína compleja del tipo de las mucinas con un peso molecular de 350.000 daltons; su fracción hidrocarbonada está constituida por fucosa, galactosa y galactosamina (Sthali et al.²⁹) Su identificación y caracterización ha sido posible mediante anticuerpos monoclonales obtenidos por inmunización de ratones con cuatro líneas celulares de carcinoma de mama humano Hs0578T, SK-BR-3, MCF-7 y ZR-75-1. El anticuerpo b-12 presenta adecuada sensibilidad y especificidad, lo cual ha permitido el desarrollo de un inmunoensayo para la detección y cuantificación del MCA (Kufe et al.,³³ Biegmayer³⁴).

El MoAb b-12 fue demostrado por Biegmayer³⁴ en todos los carcinomas mamarios, variando la intensidad de la inmunorreactividad, así como la fracción de

células positivas dentro de un mismo tumor. Por otro lado, varios epitelios de tejidos normales contienen, asimismo, epítomos para b-12. Existe coexistencia de epítomos para el b-12 que caracteriza el MCA y los anticuerpos monoclonales 115D8 y el DF-3 del CA 15.3.

El MCA se expresa en la superficie de los epitelios mucosecretorios detectándose por técnicas inmunológicas en el tejido mamario normal, así como en la patología mamaria benigna y maligna (Sthali et al.²⁹), pudiendo también detectarse en el túbulo renal distal, glándulas gástricas y alvéolos pulmonares.

Si bien el umbral de 11 U/ml es el más aceptado generalmente (Monreal,²² Molina y Ballesta⁵), algunos autores recomiendan cifras superiores. Así, Biegmayer et al.³⁴ establecen un nivel umbral de 14 U/ml (media más 2DE) con una especificidad del 97%. Su nivel plasmático es estable con pequeña variación día a día (Novakovic³⁵). Sus determinaciones pueden elevarse en la edad avanzada, la gestación sobre todo en el tercer trimestre, la patología pulmonar y hepática (Thomas et al.³⁶); en determinadas neoplasias como cervix, ovario, próstata y colon (Biegmayer et al.³⁴).

La utilidad del MCA en el diagnóstico precoz del cáncer de mama a la luz de los datos disponibles parece escasa, pero existe una correlación de los niveles del marcador con el tamaño tumoral (Cooper³). La afectación de los ganglios axilares determina una elevación significativa del MCA que se incrementará nuevamente ante la aparición de metástasis, sobre todo cuando éstas son múltiples, en las cuales se detectan los niveles más elevados de este marcador (Cooper,³ Monreal et al.,²² Molina et al.,⁵ Pecchio et al.,³⁷ Thomas et al.,³⁶ Muller-Brand et al.³⁸).

Según Monreal et al.³⁹ el MCA amplía las posibilidades del CEA, siendo más sensible que éste en todas las fases evolutivas del cáncer de mama, lo cual coincide con otros autores (Van Dalen,² Cooper,³ Thomas et al.,³⁶ Biegmayer et al.³⁴). La máxima sensibilidad del MCA es en la enfermedad metastásica, siendo los mayores incrementos en los casos de metástasis mixtas. En algunas pacientes los niveles elevados del marcador precedieron al diagnóstico clínico de las metástasis en varios meses (Biegmayer³⁴).

Biegmayer et al.³⁴ observaron una mayor sensibilidad para la detección precoz de las metástasis del MCA (79%) que el CA 15.3 (63%) o CEA (53%), viendo además cómo el intervalo de tiempo desde la elevación del marcador hasta la detección clínica de

las metástasis fue mayor con el MCA que con el CA 15.3 o el CEA.

Sin embargo, estos mismos autores señalan cómo los niveles de cambio del marcador en la monitorización de la respuesta al tratamiento son menos evidentes que con otros marcadores, habiéndose detectado elevaciones, por otra parte, del MCA sin enfermedad clínica evidente. En relación con el seguimiento de las pacientes parece conveniente referir el valor actual a los últimos registrados por las mismas pacientes y no a un intervalo de valores normales dada la disparidad existente entre autores, así como a la presencia de numerosas pacientes con valores permanentemente elevados de MCA sin manifestaciones clínicas de enfermedad (Monreal et al.³⁹).

Según Van Dalen,² el MCA y el CA 15.3 pueden llegar a detectar las recidivas precoces de la enfermedad, en especial las metástasis óseas y hepáticas, mientras que las cutáneas no suelen llegar a detectarse con ningún marcador. Van Dalen² afirma, asimismo, cómo el MCA y el CA 15.3 suelen detectar las metástasis antes que el CEA, y actualmente se discute si este hecho debe adelantar el tratamiento.

Monreal,²² así como Cooper,³ señala cómo el MCA se eleva en una proporción muy alta de las pacientes con metástasis, siendo de ayuda en el diagnóstico precoz de éstas. Según Molina,⁵ las aplicaciones del MCA en el cáncer de mama permitirá controlar un mayor número de casos, siendo especialmente útil como factor pronóstico y en la detección precoz de recidivas. Su sensibilidad es igual o superior al CEA, lo cual le convierte en un marcador apto tanto a nivel pronóstico como en el diagnóstico precoz de recidivas y en seguimiento evolutivo de éstas.

RESUMEN

El objetivo de nuestro estudio ha sido revisar ampliamente la literatura sobre marcadores tumorales en el cáncer de mama, ya que, si bien son de limitado valor en el diagnóstico inicial de la enfermedad, son de enorme utilidad en el seguimiento de esta enfermedad.

Las técnicas EIA permiten su utilización en cualquier laboratorio medio, reservando otros exámenes complementarios ante la aparición de síntomas o elevación de los marcadores con mínimo disconfort, simplicidad y bajo coste.

REFERENCIAS

1. Basset LW, Giuliano A, Gold R. Imaging for staging and follow up of breast cancer patients. En: Mitchell GW, Bassett LW, editores. *The female breast and its disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 172-179.
2. Van Dalen A. Symposium satélite MCA en cáncer de mama. *Lab 2000* 1989; 19: 17-18.
3. Cooper EH. Symposium satélite MCA en cáncer de mama. *Lab 2000* 1989; 19: 12-13.
4. Tommassi M, Fantappie P, Distante V, Catalitti C, Neri B. L role new assay antibody monoclonal in the detection of recurrent breast cancer. *The Intern J Biol Markets* 1987; 1/2: 81-84.
5. Molina R. Marcadores tumorales en cáncer de mama. *Lab 2000* 1989; 19: 21-23.
6. Molina R, Ballesta A. Marcadores tumorales. Valor e interés clínico médico. *Toko Gin Pract* 1990; 7: 537-543.
7. Kohler M, Milstein C. Continuy cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-523.
8. Bombardieri E. Biomarcatori. En: Bonnadonna G, Robustelli G, editores. *Manuali di oncologia mediaca*. 3.^a ed. Milano: Masson, 1987: 147-162.
9. McIntire KR. Marcadores tumorales. En: De Vita V, Hellman S, editores. *Práctica de oncología*. 3.^a ed. Salvat, 1988; 349-357.
10. Birkmayer GD. Application of markers for breast tumors. *Mary Anne Liebert Inc Publishers* 1980; 1: 37-44.
11. Goldenberg D. Radioimmunodetection in cancer workshop. *Cancer Res* 1980; 40: 2953-3087.
12. Weinstein J, Steller M, Keenan A. Monoclonal antibodies in the lymphatics. *Science* 1983; 222: 423-426.
13. Gold P, Freedman S. Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorbtio techniques. *J Exp Med* 1965; 439-462.
14. Martin E, Kibbey W, Divechia L. Carcinoembryonic antigen clinical and historical aspects. *Cancer* 1976; 37: 62-81.
15. Waldman T, Heberman R. Tumors markers in diagnosis and in monitoring therapy. En: Holland J, Frei E (eds.). *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea & Fabiger, 1982: 1068-1089.
16. Von Kleist S. CEA y sustancias relacionadas. Barcelona: I Symposium Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales, 1986: 12.
17. Loewenstein M, Zancheck N. Carcinoembryonic antigen and the liver. *Gastroenterology* 1977; 72: 161-166.
18. Diziol P. Marcadores tumorales. Importancia para el diagnóstico y seguimiento de los tumores malignos. *Boehringer Mannheim*, 1984: 1-6.
19. NIH. Carcinoembryonic antigen screening study. *Cancer* 1974; 33: 583-590.
20. Lokich J, Zamcheck N, Loewenstein N. Secuential carcinoembryonic levels in the therapy of metastatic breast cancer. *Ann Int Med* 1981; 89: 902-906.
21. Coombs R, Aboth H, Dearnaley D. Estimaciones de CEA como ayuda en el tratamiento del cáncer de mama. *Symposium Colonia*, 1980: 7-11.
22. Monreal JI. Symposium satélite MCA en cáncer de mama. *Lab 2000* 1989; 19: 15-17.
23. Sugarbaker P. Role of carcinoembryonic antigen assy in the management of cancer. En: Ray, P, editor. *Advances in inmunity and cancer therapy*. New York: Springer-Verlag, 1985: 167-193.
24. Mughal A, Hortobayi G. Serial plasma carcinoembryo-

- nic antigen measurements during treatment of metastatic breast cancer. JAMA 1983; 249: 1881-1883.
25. Warburg. En: Ballesta A, Molina R, editores. Fosfohexosa isomerasa y cáncer de mama. Información Behring Diagnósticos. Barcelona, 1987.
 26. Bodansky O. Serum phosphohexose isomerase in cancer method of determination and establishment of range of normal. Cancer 1954; 7: 1191-1199.
 27. Molina R, Ballesta A, Rivera F. Value of determination of CEA and PHI levels in breast tissue. Correlation with steroid receptor. En: Peter H (ed.). Protides and biological fluids. Pergamon Press. En prensa.
 28. Stahl C, Takacs B, Miggiana V. Monoclonal antibodies against antigen breast cancer cells. Experientia 1985; 41: 1377-1381.
 29. Hilkens J, Hilgers J, Buijs F. Monoclonal antibodies against milk fat globule membranes useful in cancer research. En: Peeter, editor. Protides and biological fluids. Pergamon Press, 1984; 1013-1017.
 30. Bonfrer J, Van Dalen A, Nooijen W. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Barcelona: I Symposium Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales, 1986: 7-11.
 31. Ruibal A, Genolla J, Rosell H, Gris JM, Colomer R. Niveles de CA 15.3 en enfermedades no tumorales y establecimiento de un umbral para actividad tumoral. Resultado en 1.219 pacientes. The Int J Biol Markers 1987; 1/3: 159-160.
 32. Pons Anicet D, Krebs B, Mira R, Namer M. Valor del CA 15.3 en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama. Br J Cancer 1987; 55: 567-569.
 33. Kufe D, Inghriami G, Abe M. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody DF- with human malignant versus benign breast tumors. Hybridoma 1984; 3: 223-232.
 34. Bieglmayer C, Szepesi T, Neunteufel W. Follow of metastatic breast cancer patients with a mucin like carcinoma associated antigen comparison to CA 15.3 and CEA. Cancer Letters Elsevier Scientific Publisher Ireland Ltd., 1990: 199-206.
 35. Novakovic S, Krosi G, Plesnicar S. Prognostic value of a mucin like carcinoma associated antigen in patients with breast carcinoma. The International Journal of Biological Markers. In press.
 36. Thomas C, Wobbes T, Segers M, Bruggins E, Verbeeck A. Pre-treatment serum levels of MCA CA 15.3, SCCC, TPA and CEA in patients with mammary carcinoma. Barcelona: XVI Congress International Society for Oncodevelopment Biology and Medicine, 1988.
 37. Pecchi F, Coluccia C, Moscato D, Rapellino M, Aimò G. A new tumor marker in breast carcinoma comparison with CEA, TPA and CA 15.3. Barcelona: XVI Congress International Society for Oncodevelopment Biology and Medicine, 1988.
 38. Muller-Brand J, Caravatti M, Macke H. A new monoclonal antibody (b-12) for *in vitro* monitoring of breast cancer. Nuclear Medicine communication 1987; 8: 297.
 39. Monreal JI, Gil M, González Hernández A, De Pablo P. Valoración de MCA plasmatic levels in the spreading of breast carcinoma. Barcelona: XVI Congress International Society for Oncodevelopment Biology and Medicine, 1988.