

UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas
Carrera de Bioquímica y Farmacia

Valor predictivo de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en el control y seguimiento de pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2016-2019

Trabajo de titulación previo a la obtención del
título de Bioquímico Farmacéutico

Autores:

Bryan Rómulo Sinche Montaleza

C.I: 0104705827

Correo electrónico: bryansinche@gmail.com

Juan Diego Aucapiña Guamán

C.I: 0105273593

Correo electrónico: juanato87@gmail.com

Directora:

Dra. Vivian Alejandra Neira Molina

C.I: 0301630802

Cuenca – Ecuador

18-octubre-2022

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama es una de las patologías más frecuentes en mujeres, con más de 2.3 millones de casos en 2020 y una tasa de incidencia de 132 casos por cada 100000 habitantes. Es la segunda neoplasia maligna más frecuente en la población femenina de Cuenca, con la más alta tasa de incidencia en el período 2010-2014, según las estadísticas de SOLCA, Cuenca. Se ha comprobado que el CA 15.3 y el CEA contribuyen de manera importante en el control, seguimiento y pronóstico de la enfermedad.

Objetivo: Analizar y comparar los marcadores CA 15.3 y CEA para evaluar la respuesta al tratamiento y seguimiento del cáncer de mama de pacientes que acuden al Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2016-2019.

Metodología: La presente investigación es de evaluación de la eficacia de una prueba clínica en el control y seguimiento de pacientes con cáncer de mama. Se recopilaron los datos de las historias clínicas de las pacientes según los criterios de inclusión, por el sistema MIS AS 400, tabulando en Excel. Posteriormente se analizaron los datos mediante estadística descriptiva e inferencial utilizando R Studio, IBM SPSS V22 y Microsoft Excel.

Resultados: El tipo de cáncer más frecuente es el carcinoma ductal invasivo (62.58%) y el estadio más común es el IIB (23.13%). El CA 15.3 posee una SE: (0.81), SP: (0.93), VPP: (0.81) y VPN: (0.93), mientras que el CEA posee una SE: (0.75), SP: (0.87), VPP: (0.60) y VPN: (0.93), CA15.3-CEA poseen una SE: (0.80), SP: (0.97), VPP: (0.80) y VPN: (0.97). Los puntos de corte fueron; CA 15.3 (29.41 U/mL), CEA (2.71 ng/mL) y conjuntamente (19.84 U/mL y 2.58 ng/mL). Se estableció que existe relación entre la concentración del marcador tumoral y la presencia de metástasis ($p < 0.05$). Igualmente se confirmó la existencia de relación entre el estadio y la tasa supervivencia ($p < 0.05$) y se evidenció una relación entre el incremento de la concentración y el estadio.

Conclusiones: Se determinó que el CA 15.3 posee mayor SE, SP, VPP y VPN que el CEA. Finalmente, la asociación CA15.3-CEA mejora los parámetros y justifica su empleo en la práctica clínica para evaluar el tratamiento, seguimiento y pronóstico del paciente.

Palabras clave: Cáncer de mama. Marcador tumoral. CA 15.3. CEA. Valor predictivo.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is one of the most frequent pathologies in women, with more than 2.3 million cases in 2020 and an incidence rate of 132 cases per 100 000 inhabitants. It is the second most frequent malignant neoplasm in the female population of Cuenca, with the highest incidence rate in the period 2010-2014, according to statistics from SOLCA, Cuenca. CA 15.3 and CEA have been found to contribute significantly in the control, follow-up and prognosis of the disease.

Objective: To analyze and compare CA 15.3 and CEA markers to evaluate the response to treatment and follow-up of breast cancer in patients attending the Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga in the period 2016-2019.

Methodology: The present investigation is an evaluation of the efficacy of a clinical test in the control and follow-up of patients with breast cancer. Data were collected from the patients' medical records according to the inclusion criteria, using the MIS AS 400 system and tabulated in Excel. Subsequently, the data were analyzed by descriptive and inferential statistics using R Studio, IBM SPSS V22 and Microsoft Excel.

Results: The most frequent type of cancer is invasive ductal carcinoma (62.58%) and the most common stage is IIB (23.13%). CA 15.3 has an SE: (0.81), SP: (0.93), PPV: (0.81) and NPV: (0.93), while CEA has an SE: (0.75), SP: (0.87), PPV: (0.60) and NPV: (0.93), CA15.3-CEA has an SE: (0.80), SP: (0.97), PPV: (0.80) and NPV: (0.97). The cut-off points were: CA 15.3 (29.41 U/mL), CEA (2.71 ng/mL) and jointly (19.84 U/mL and 2.58 ng/mL). It was established that there is a relationship between the concentration of the tumor marker and the presence of metastasis ($p < 0.05$). Likewise, the existence of a relationship between stage and survival rate was confirmed ($p < 0.05$) and a relationship between the increase in concentration and stage was evidenced.

Conclusions: It was determined that CA 15.3 has higher SE, SP, PPV and NPV than CEA. Finally, the association CA15.3-CEA improves the parameters and justifies its use in clinical practice to evaluate the treatment, follow-up and prognosis of the patient.

Keywords: Breast cancer. Tumor marker. CA 15.3. CEA. Predictive value.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
DEDICATORIA	13
AGRADECIMIENTOS	14
CAPÍTULO I: ANTECEDENTES	15
INTRODUCCIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
CAPÍTULO II: FUNDAMENTO TEÓRICO	20
1.1. Mama: Anatomía y fisiología	20
1.2. Cáncer de mama	21
1.2.1. Tipos de cáncer de mama	22
1.2.2. Factores de riesgo para el cáncer de mama	23
1.2.4. Signos y síntomas	31
1.2.5. Diagnóstico	31
1.2.6. Tratamiento	35
1.3. Marcador tumoral	38
1.3.1. Tipos de marcadores tumorales	39
1.3.2. CA 15.3	40
1.3.3. CEA	42
1.3.4. Asociación de los biomarcadores CA 15.3 y CEA	43
1.4. Sensibilidad y Especificidad de una prueba diagnóstica	44

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	45
2.1. Tipo de Investigación	45
2.2. Área de estudio	45
2.2.1. Universo y muestra	45
2.2.2. Criterios de inclusión y exclusión	45
2.2.3. Variables del estudio	46
2.2.4. Operacionalización de variables (Anexo 4)	46
2.2.5. Hipótesis	46
2.2.6. Método, técnicas e instrumentos	46
2.2.7. Manejo estadístico de datos, plan de tabulación y análisis	46
2.2.8. Procedimiento	47
2.2.9. Tamaño de muestra de toda la población	47
CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN	48
RESULTADOS	48
DISCUSIÓN	71
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	76
CONCLUSIONES	76
RECOMENDACIONES	77
BIBLIOGRAFÍA	78
ANEXOS	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mama y sus partes anatómicas (Fuente: American Cancer Society, 2017).	20
Figura 2. Gráfico de frecuencia de acuerdo el estado de las pacientes.	48

Figura 3. Distribución de frecuencia de la edad de los pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga durante el 2016-2019.

49

Figura 4. Porcentaje de los tipos de cáncer de mama diagnosticados en las pacientes incluidas en el estudio.

50

Figura 5. Recuento de casos de acuerdo al estadio clínico/patológico de cáncer mamario.

51

Figura 6. Clasificación de las pacientes de acuerdo a la intervención quirúrgica realizada en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

52

Figura 7. Distribución de frecuencia de las pacientes con afectación ganglionar.

53

Figura 8. A: Distribución de frecuencia, B: Distribución porcentual de los pacientes con metástasis.

54

Figura 9. Frecuencia de lugares de diseminación individuales o conjuntamente.

55

Figura 10. Curva ROC concentración CA 15.3.

58

Figura 11. Curva ROC CEA.

59

Figura 12. Curva ROC asociación CA 15.3 y CEA.

60

Figura 13. Diagrama de frecuencia de los períodos de elevación de la concentración de CA 15.3.

64

Figura 14. Diagrama de frecuencia de los períodos de elevación de la concentración de CEA.

65

Figura 15. Diagrama de frecuencia de los períodos de elevación de la concentración de CA 15.3 y CEA.

66

Figura 16. Diagrama de frecuencia del número de determinaciones de los marcadores tumorales.

67

Figura 17. Diagrama de frecuencia de la supervivencia del paciente según el estadio.

69

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de mama

26

Tabla 2. Estadiaje del cáncer de mama y características

27

Tabla 3. Clasificación TNM del cáncer de mama

29

Tabla 4. Relación del estadiaje con la clasificación TNM del cáncer de mama.

29

Tabla 5. Subtipos de cáncer de mama determinados por perfiles de expresión génica.

30

Tabla 6. Medicamentos y posología utilizada en la quimioterapia y tratamiento endocrino	36
Tabla 7. Tipos de marcadores tumorales y sus características	39
Tabla 8. Pacientes totales de la muestra de acuerdo al estado.	48
Tabla 9. Frecuencia y media de las edades en las que se presenta el cáncer de mama.	49
Tabla 10. Tipos de cáncer de mama atendidas en HJCM.	49
Tabla 11. Clasificación de acuerdo con el estadio de cáncer mamario.	51
Tabla 12. Porcentajes de casos en cada tipo de intervención en las pacientes con cáncer de mama.	52
Tabla 13. Distribución de los casos de acuerdo el número de ganglios afectados.	53
Tabla 14. Casos de pacientes con cáncer metastásico.	54
Tabla 15. Lugares de diseminación del carcinoma mamario.	54
Tabla 16. Biomarcadores empleados en el estudio y frecuencia de solicitud.	56
Tabla 17. Valores normales y elevados de CA 15.3 y CEA en presencia de metástasis.	56
Tabla 18. Indicadores de validez y seguridad diagnóstica del CA 15.3 y CEA en presencia de metástasis.	57
Tabla 19. Valores de CA 15.3 y CEA en presencia de metástasis.	61
Tabla 20. Índice de Kappa y su grado de concordancia	61
Tabla 21. Prueba Exacta de Fisher de la concentración del CA 15.3 en Metástasis.	62
Tabla 22. Prueba de Exacta de Fisher de la concentración del CEA en Metástasis.	62
Tabla 23. Prueba Exacta de Fisher de la concentración del CA 15.3 y CEA en Metástasis.	63
Tabla 24. Elevación de la concentración sérica del marcador tumoral CA 15.3 en diferentes periodos de tiempo.	64
Tabla 25. Elevación de la concentración sérica del marcador tumoral CEA en diferentes periodos de tiempo.	65
Tabla 26. Elevación de la concentración sérica de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en diferentes periodos de tiempo.	66
Tabla 27. Número de determinaciones de las mediciones de los marcadores tumorales.	67
Tabla 28. Número de pacientes fallecidos y vivos en relación con el estadio del cáncer.	68
Tabla 29. Prueba de Chi cuadrado entre el estadio y la supervivencia del paciente.	69

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Acta de entrega del protocolo en el HJCA.	84
Anexo 2. Aprobación del protocolo por parte del HJCA	85
Anexo 3. Aprobación del acceso a las historias clínicas.	86
Anexo 4. Operacionalización de variables.	88

Cláusula de Propiedad Intelectual

Sinche Montaleza Bryan Rómulo autor del trabajo de titulación “Valor predictivo de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en el control y seguimiento de pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2016-2019”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 18 de octubre del 2022



Bryan Rómulo Sinche Montaleza

C.I: 0104705827

Cláusula de Propiedad Intelectual

Aucapiña Guamán Juan Diego autor del trabajo de titulación “Valor predictivo de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en el control y seguimiento de pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 2016-2019”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 18 de octubre del 2022



Juan Diego Aucapiña Guamán

C.I: 0105273593

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Sinche Montaleza Bryan Rómulo en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Valor predictivo de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en el control y seguimiento de pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2016-2019", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 18 de octubre del 2022



Bryan Rómulo Sinche Montaleza

C.I: 0104705827

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Aucapiña Guamán Juan Diego en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Valor predictivo de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en el control y seguimiento de pacientes con cáncer de mama en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2016-2019", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 18 de octubre del 2022



Juan Diego Aucapiña Guamán

C.I: 0105273593

DEDICATORIA

A Dios por brindarnos vida y las oportunidades para poder realizarnos como personas en todos los ámbitos; a mis padres Rómulo Sinche Peralta & Mercy Montaleza Alvarado, por su esfuerzo y quienes han sido pilares fundamentales con su apoyo incondicional en toda esta etapa y hacer posible mi formación como profesional, por los valores y siempre impulsarme a seguir mejorando constantemente sin dejar de lado la humildad y gratitud.

También quiero dedicársela a mi tía Estela Sinchi por su gentileza, nobleza y gran apoyo a toda la familia, a mi hermano y a el resto de mi familia quienes de una u otra forma me han brindado su apoyo.

Bryan R. Sinche

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mi familia que siempre me ha apoyado durante todo mi recorrido académico, especialmente a mis hermanos que siempre supieron aconsejarme y brindarme su ayuda incondicional. De igual manera, dedico este trabajo a mis amigos que me han acompañado lealmente durante todos estos años y hemos estado tanto para estudiar como para celebrar nuestros logros.

Juan Aucapiña

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento en primer lugar a Dios, por habernos permitido culminar nuestros estudios, pese a todas las dificultades. Igualmente agradecemos de corazón a nuestras familias.

De manera especial agradecemos a nuestra tutora de tesis, Dra. Alejandra Neira Md, por la confianza, los conocimientos impartidos y además por ser partícipe de este proyecto.

A las autoridades y personal del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, por la apertura y facilidades para poder realizar nuestra investigación siempre con gentileza y bondad, especialmente al Dr. Juan Carlos Ortiz Calle y a la Lcda. Claudia Cabrera Toral por su colaboración y apoyo en todo momento.

Al Dr. Andrés Andrade, Oncólogo Clínico de SOLCA por las directrices iniciales, sugerencias y lineamiento de la investigación.

A mis amigos y ahora colegas de profesión; Hernán Ortiz, Jonathan Guayas, Leonardo Castro, Vinicio Castro, Luis Santos, Genaro Portilla, Israel Lazo & José Naranjo por los momentos compartidos en este camino y ser parte de este proceso, quiénes de una u otra forma me brindaron su apoyo, consejos y conocimientos para culminar esta etapa.

A todos, ¡MUCHAS GRACIAS!

Bryan R. Sinche & Juan Aucapiña

CAPÍTULO I: ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial de etiología muy heterogénea que se presenta más comúnmente en mujeres entre los 40 y 50 años. Esta patología puede ser mortal si no se diagnostica en su estadio inicial. Se desarrolla por la interacción de factores genéticos y ambientales contribuyendo a que a nivel celular se presenten mutaciones provocando una proliferación descontrolada (Santiburcio, López, Arjona, & Carrasco, 2004; Reyes & Miranda, 2016). Las células tumorales se caracterizan por proliferar de manera descontrolada e independiente, llegando a diseminarse e invadir los tejidos circundantes e incluso órganos distantes cuando ya se ha producido una metástasis, lo cual ocurre cuando las células cancerosas se separan del tumor primario y se trasladan a través del sistema circulatorio o linfático a otros tejidos u órganos formando un nuevo tumor (Santiburcio et al., 2004; Reyes & Miranda, 2016).

En la población femenina mundial es la causa más frecuente relacionada con cáncer, a nivel mundial la tasa de mortalidad reportada en el 2018 fue del 6.6% y una incidencia del 20-25% en el sexo femenino. En el Ecuador la incidencia es de 18.2% con una tasa de crecimiento marcada con un elevado índice de mortalidad y de acuerdo a datos dados por el INEC, el cáncer de mama ocupa el puesto número 11 en la lista de causas de muerte femenina en el año 2017. En la población cuencana, es la segunda neoplasia más frecuente (INEC, 2017; GLOBOCAN, 2018; OMS, 2018).

La aplicación clínica de marcadores tumorales a este tipo de neoplasia de acuerdo a varios estudios ha sido de gran utilidad al ser un método confiable, útil y no invasivo durante el control y seguimiento durante el tratamiento, detección de recidivas y metástasis, así como por su valor pronóstico. Siendo el marcador tumoral de elección para el carcinoma mamario el antígeno carbohidratado CA 15.3 con la asociación del antígeno carcinoembrionario CEA (Lakmini et al., 2018).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda monitorizar el marcador CA 15.3 en pacientes con enfermedad metastásica durante la terapia en su fase activa, donde una disminución o restitución a nivel normal se asocia con que el cáncer ha reaccionado favorablemente a la terapia, mientras, que si la concentración del marcador tumoral

aumenta indica que el cáncer sigue desarrollándose (Lakmini et al., 2018). Las mediciones seriadas se realizan habitualmente en intervalos de seis meses a un año, no obstante, en casos confirmados o de sospecha se debe considerar intervalos más cortos, pudiendo ser semanal o mensual. Las modificaciones en las mediciones seriadas se deben al cambio en la actividad tumoral y se debe considerar significativo cualquier cambio mayor de los valores del IC 95% respecto al valor previo. Por lo cual, el uso principal es en la evaluación del tratamiento y prevención de recidivas (Lakmini et al., 2018; Reyes & Miranda, 2016).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la OMS alrededor del mundo en el 2020 se han reportado 685000 defunciones por cáncer de mama, dentro de la población femenina (OMS, 2021). En el Ecuador en 2017 se registraron 670 defunciones causadas por cáncer de mama en mujeres, con una mortalidad de 3.99 defunciones por cada 100000 habitantes (MSP, 2018). De acuerdo con el Ministerio de Salud Pública, cada año 30 de cada 100000 mujeres son detectadas con cáncer de mama y cerca de la mitad son diagnosticadas en etapas avanzadas (Morales & Echeverría, 2019). En la ciudad de Cuenca en el periodo 2010-2014 se registraron 370 casos de cáncer de mama (SOLCA, 2020).

La detección temprana de cáncer de mama mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad, por lo que es importante detectar este tipo de cáncer de manera temprana. Los métodos utilizados para detectar el cáncer de mama incluyen mamografías, técnicas de biología molecular como PCR en tiempo real, procedimientos histopatológicos y biomarcadores tumorales (Boulehmi et al., 2013). Estos biomarcadores son producidos por células tumorales o células normales ante la presencia de carcinomas, por lo que la severidad del proceso maligno está en función de la concentración del marcador tumoral (Morales & Echeverría, 2019)

Diversos marcadores tumorales han sido asociados al desarrollo de cáncer de mama, no obstante, los que más se emplean para su detección son los marcadores CA 15.3 y el antígeno carcino embrionario (CEA). Sin embargo, estos marcadores tumorales se elevan en otros procesos malignos (Morales & Echeverría, 2019). Cada uno de estos marcadores posee una sensibilidad y especificidad diferente, por lo tanto, es necesario evaluar el valor pronóstico de estos marcadores en el diagnóstico de cáncer de mama, de manera individual y en forma conjunta, de tal modo que justifique el costo de la utilización de ambos marcadores tumorales. De igual modo, estos marcadores tumorales se usan para evaluar las recidivas y la eficiencia del tratamiento contra el cáncer, por lo tanto, se debe analizar cuál marcador tumoral se ajusta mejor al seguimiento del tratamiento anticancerígeno del paciente (Baena, 2005).

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública de primera línea ya que es una de las patologías más frecuente en mujeres, con más de 2.3 millones de casos en 2020 y una tasa de incidencia de 132 casos por cada 100000 habitantes, con una probabilidad estimada de desarrollar cáncer de mama de 1 de cada 8 (GLOBOCAN,2018; OMS,2018).

En Latinoamérica es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte en mujeres, con una incidencia del 25.2% y una mortalidad de 15.1%. Es la segunda neoplasia maligna más frecuente en la población femenina de Cuenca, con la más alta tasa de incidencia en el período 2010-2014 constituyendo aproximadamente el 25% de todos los casos de cáncer en mujeres, según las estadísticas de SOLCA Cuenca. Cabe señalar que se han registrado mayor número de casos y fallecimientos en países de bajo a medio poder socioeconómico, como la población de nuestro medio (OPS, 2015; SOLCA, 2018).

Dicha patología presenta una etiología muy heterogénea ya que intervienen diversos factores tanto endógenos como exógenos de forma simultánea, y en la mayoría de los casos ha sido diagnosticada cuando ya existe metástasis, por lo cual el control y seguimiento es de vital importancia para que se pueda detectar de manera precoz recidivas o el desarrollo de enfermedad diseminada, además de una forma de valorar la respuesta al tratamiento (Barba, 2013; Reyes & Miranda, 2016).

Se ha comprobado que los marcadores CA 15.3 y CEA contribuyen de manera importante en el control y seguimiento de cáncer de mama lo cual se asocia con un mejor pronóstico de la enfermedad. La utilidad clínica radica en la medición y relación de concentraciones séricas de CA 15.3 y CEA con la carga tumoral. Por otro lado, estudios clínicos apoyan que a pesar del tratamiento con quimioterapia sistémica las concentraciones séricas tanto del CA 15.3 como del CEA aún tiene valor pronóstico para evitar recidivas y con ello influir de manera positiva a la tasa de supervivencia de las pacientes (Barba, 2013; Reyes & Miranda, 2016; Cruz, Villegas, & Ramírez, 2018).

Por lo expuesto, nos planteamos conocer estadísticas reales a nivel local para tratar de establecer una asociación entre las mediciones de CA 15.3 y CEA, y su uso potencial como marcadores para la detección precoz, control y seguimiento de la enfermedad. La idea es establecer valores predictivos, sensibilidad y especificidad de forma individual y conjunta. Esta información servirá para actualizar las estadísticas locales en relación a la utilidad e importancia clínica de estos marcadores.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA para predecir la respuesta al tratamiento y seguimiento del cáncer de mama de pacientes que acuden al Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2016-2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la utilidad del valor predictivo de la respuesta al tratamiento y seguimiento con los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
- Evaluar el CA 15.3 y CEA en cada estadio de la enfermedad para determinar su importancia dentro del tratamiento aplicado.
- Establecer de manera individual y conjunta la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA.

CAPÍTULO II: FUNDAMENTO TEÓRICO

1.1. Mama: Anatomía y fisiología

La mama es un órgano glandular ubicado en la parte anterior y superior del tórax, representa una característica sexual secundaria del sexo femenino y cuya principal función en los mamíferos es la producción de leche materna. Las glándulas mamarias se componen de tejido adiposo, tejido glandular y de tejido fibroso, también existen en el hombre en el cual tiene el mismo origen embriológico, pero con una funcionalidad rudimentaria y ausencia de desarrollo (Silverthorn et al., 2019; Barret et al., 2013).

Las mamas se constituyen en el curso del desarrollo embrionario y adoptan aspecto definitivo en la pubertad, cuya forma media es la de una semiesfera terminada en vértice saliente o prominencia, el pezón. La mama es más saliente hacia la base que hacia la parte superior y su límite inferior forma con la pared torácica subyacente un surco denominado surco submamario, que separa la región inframamaria. La areola mamaria es un área circular de piel pigmentada en la cual se encuentra el pezón (Silverthorn et al., 2019; Barret et al., 2013).

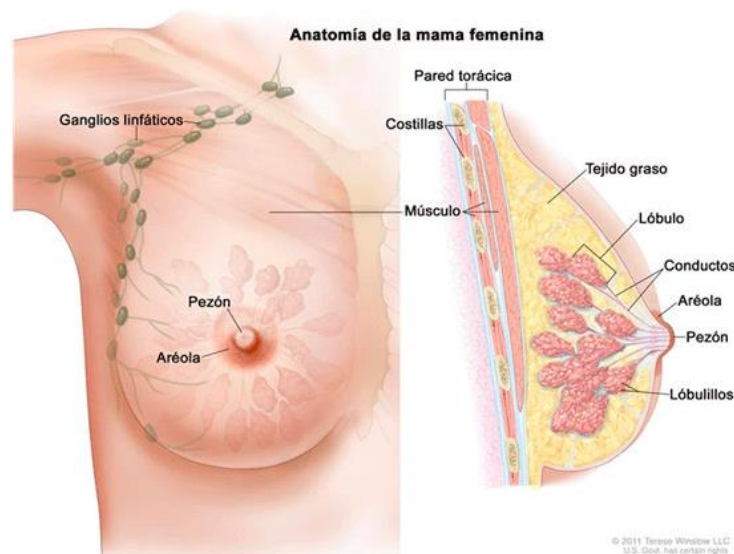


Figura 1. Mama y sus partes anatómicas (Fuente: American Cancer Society, 2017).

La forma de las mamas es muy variable de acuerdo a las razas, edad y estados fisiológicos como la menstruación, embarazo y lactancia. Lo mismo ocurre con la consistencia, que es firme y elástica en la mujer joven nulípara, en mujeres multíparas

suelen volverse grandes y péndulas, en cambio en la mujer de edad se vuelve blanda y flácida (Silverthorn et al., 2019). El tamaño es variable y no guardan relación en general con la talla, en término medio en la mujer adulta va de 10 a 11 cm de alto, 12 a 13 cm de ancho y de 5 a 6 cm de espesor, sin embargo, puede existir múltiples variaciones (Silverthorn et al., 2019).

Se irrigan por la arteria axilar y sus ramas, arteria torácica interna y las arterias intercostales. Los conductos linfáticos tienen un doble origen: cutáneos y glandulares (Silverthorn et al., 2019). El drenaje venoso de la mama se dirige principalmente a la vena axilar, aunque también drena una parte en la vena torácica interna, por su parte el drenaje linfático es importante, debido a su papel en las metástasis de las células cancerosas. La linfa pasa desde el pezón, la areola y los lóbulos de la glándula hacia el plexo linfático subareolar (Silverthorn et al., 2019; Barret et al., 2013).

1.2. Cáncer de mama

Es una enfermedad multifactorial de etiología muy variable que se presenta más comúnmente en mujeres entre los 40 y 50 años, esta patología se desarrolla por la interacción de factores genéticos y ambientales contribuyendo a que a nivel celular se presenten mutaciones (Santiburcio, López, Arjona, & Carrasco, 2004; Reyes & Miranda, 2016). Las células tumorales se caracterizan por proliferar de manera descontrolada e independiente, llegando a diseminarse e invadir los tejidos circundantes e incluso órganos distantes cuando ya se ha producido una metástasis, lo cual ocurre cuando las células cancerosas se separan del tumor primario y se trasladan a través del sistema circulatorio o linfático a otros tejidos u órganos formando un nuevo tumor (Santiburcio et al., 2004; Reyes & Miranda, 2016).

Las masas tumorales suelen presentarse de manera inicial en cualquier parte del seno, siendo la localización más común los conductos que llevan la leche al pezón y en los lobulillos. Se presenta como un nódulo o una masa dura, pétreo y de contornos mal definidos, adheridos a planos superficiales y/o profundos con retracción de la piel o pezón, en estadios avanzados puede presentarse ulceración y edematización en la región mamaria (Santiburcio et al., 2004; Reyes & Miranda, 2016).

Se puede detectar cuando en la palpación y exploración, se observa alteraciones en la forma, consistencia, movilidad sobre los planos profundos y el estado de la piel que la cubre. La paciente siente un bulto anormal en la mama o drenaje de un líquido por el pezón, en muchos casos pasa inadvertido hasta que se realiza dicho examen físico mamario con la inspección y palpación de toda la mama y anexos a los ganglios linfáticos.

Si durante la inspección se detecta un nódulo, edema, retracción cutánea en mujeres mayores de 35 años se debe realizar una mamografía obligatoriamente, con la finalidad de comprobar la presencia del nódulo, definir las características, tamaño y detectar zonas no palpables. Tras identificar un nódulo, es importante establecer un diagnóstico de benignidad o malignidad, seguimiento y manejo, y terapia. Cuando este es maligno, se denomina carcinoma mamario, que aparece cuando los procesos celulares se alteran y permiten que las células malignas proliferen rápidamente. Tales carcinomas tienden a destruir una proporción del tejido mamario normal y con el tiempo producir metástasis (Reyes & Miranda, 2016; Barba, 2013; Santiburcio et al., 2004).

Cabe recalcar que la prueba gold standard empleada para el diagnóstico definitivo de cáncer de mama, es la biopsia de tejido mamario, en ausencia de resultados positivos en estudios de imagen (Palmero et al., 2021).

1.2.1. Tipos de cáncer de mama

Según Costanzo (2007) se distinguen los siguientes tipos de cáncer de mama, siendo los más frecuentes:

- **Carcinoma ductal *in situ*:** Representa el primer estadio de carcinoma de mama morfológicamente reconocible, confinado a la región ductal. Las células que revisten a los conductos por donde circula la leche se han tornado cancerosas, pero no se ha propagado al tejido circundante mamario.
- **Carcinoma lobulillar *in situ*:** Se manifiesta cuando las células con aspecto de células cancerosas crecen en el revestimiento de las glándulas productoras de leche del seno, pero no atraviesan la pared de los lobulillos, es decir, permanecen confinadas a dicha región.
- **Carcinoma ductal invasivo:** Es el segundo tipo de cáncer más frecuente, este

ocurre cuando invade la pared del conducto, y crece en los tejidos mamarios cercanos. Pudiendo diseminarse a otros órganos y/o tejidos a través del sistema linfático y el torrente sanguíneo.

- **Carcinoma lobulillar invasivo:** Se inicia en las glándulas de la mama que producen leche. Este tipo de carcinoma se ha alejado del lóbulo donde se originó y puede propagarse hacia los ganglios linfáticos u otros órganos.
- **Otros tipos menos frecuentes:** Cáncer del seno inflamatorio, enfermedad de Paget del pezón, tumores filoides y angiosarcoma.

1.2.2. Factores de riesgo para el cáncer de mama

Entre los factores de riesgo para cáncer mamario se incluyen sexo, edad creciente, antecedente personal o familiar de cáncer mamario, antecedente de enfermedad mamaria benigna e influencias hormonales que promueven la maduración mamaria y pueden incrementar la probabilidad de mutación celular. Así como la menarca temprana, menopausia tardía, ausencia de embarazos a término o primer hijo después de los 30 años de edad y ausencia de lactación. Entre los factores de riesgo modificables se incluyen obesidad, inactividad física y consumo de alcohol (Grossman & Porth, 2014).

- **Envejecimiento:** La prevalencia del cáncer de mama está estrechamente relacionada con la edad, ya que a medida que incrementa la edad existe un aumento en el número de casos. Debido a que cerca del 75% de los cánceres de mama son diagnosticados después de la menopausia. Sin embargo, el mayor porcentaje del número de fallecimientos por cáncer se dan en mujeres de entre 35 a 55 años. En Estados Unidos cerca del 71.2% de las muertes asociadas a cáncer de mama corresponde a mujeres de entre 40 y 60 años. Por lo cual se recomienda realizar una mamografía antes de los 40 años (Osorio et al., 2020; Yi et al., 2017).
- **Historia familiar:** Las mujeres cuyos familiares han tenido cáncer de mama son más propensas a padecer esta enfermedad, debido a que entre el 5-10% de los casos, tiene un carácter hereditario. Parte de esta susceptibilidad se relaciona principalmente con mutaciones en genes dominantes de alta penetración, tales como los genes supresores tumorales *BRCA1* y *BRCA2*. Los cambios en la secuencia de estos genes conducen a la aparición de síndromes hereditarios denominados HBC-SS (Hereditary

Breast Cancer Site Specific) o síndrome HBOC (Hereditary Breast Ovarian Cancer), relacionados con la aparición de cáncer de mama (65%) o de ovario (45%). Sin embargo, también se ha podido observar el desarrollo de cáncer de mama en mujeres jóvenes sin antecedentes familiares, lo que sugiere la aparición de mutaciones nuevas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, debido a factores ambientales (Kamińska et al., 2015). Estas mutaciones son responsables de la tercera parte de los casos de cáncer de mama con historia familiar. La función de estos genes se relaciona con la reparación del ADN. Los trastornos en estos genes ocasionan un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama de hasta 6 veces (Osorio et al., 2020). De igual manera, la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) puede ocasionar cáncer de mama inflamatorio (Yi et al., 2017; Sifuentes et al., 2015). Los médicos también recomiendan considerar mutaciones en genes involucrados con el desarrollo neoplásico como: *CHEK2* (checkpoint kinase 2), *PTEN* (homólogo de fosfatasa y tensina), *PALB2* (compañero y localizador de *BRCA2*), *RAD51C* y *CDH1* (cadherina 1) (Kamińska et al., 2015).

Las mujeres con una enfermedad proliferativa benigna; como hiperplasia atípica, también tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Debido a esto se recomienda a las mujeres realizarse un examen clínico de mama cada 6 o 12 meses, si es que tiene familiares con: aparición temprana de cáncer de mama, útero o peritoneo, combinación de cáncer de mama con cáncer de tiroides, adrenocortical, endometrio, páncreas, ovario o cáncer de mama masculino (Smith et al., 2009).

- **Factores reproductivos:** La aparición de la menstruación después de los 13 años reduce cerca del 50% el riesgo de cáncer de mama en comparación con mujeres de una edad de menarquia menor a los 12 años; cada año de retraso en la menarquia disminuye el riesgo en un 5%; debido a un periodo mayor de exposición a los estrógenos. De igual manera los retrasos en los ciclos menstruales y el ejercicio de alta intensidad asociado a la disminución de los ciclos ovulatorios, tiene un efecto protector. La menopausia que se da después de los 55 años, aumenta en un 50% el riesgo de padecer cáncer de mama. Por otro lado, la menopausia antes de los 40 años, posee un efecto protector. De igual manera el embarazo especialmente antes de los 20 años,

reduce el riesgo de padecer cáncer de mama; cada vez que una mujer da a luz disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 10%. Si se compara con mujeres nulíparas o que presentan una gestación después de los 30 el riesgo es 1.9 veces mayor (Yi et al., 2017; Sifuentes et al., 2015). Existe una relación entre la lactancia materna y la reducción del riesgo de cáncer de mama, ya que cada año de lactancia disminuye en un 4.3%, el riesgo de padecer esta enfermedad, una de las posibles explicaciones es que la lactancia materna facilita la correcta diferenciación de las células epiteliales de los conductos galactóforos. También se ha observado que la lactancia por 1 año o más disminuye en un 32 % el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres portadoras de una mutación del gen *BRCA1* (Kamińska et al., 2015).

- **Estrógeno:** En el cáncer de mama las células de las glándulas mamarias se convierten en tumorales debido a la alta concentración de estrógenos en la sangre. Los estrógenos pueden proceder tanto de fuentes exógenas como endógenas. El uso de anticonceptivos y la terapia de reemplazo hormonal es la principal fuente de estrógenos exógenos. Por el contrario, la ovariectomía es capaz de disminuir el desarrollo de cáncer de mama. Estas altas concentraciones también se deben a la cirrosis, síndrome de Klinefelter o a una alteración en la función normal de los testículos; en el caso de los hombres (Yi et al., 2017; Osorio et al., 2020). Del mismo modo, se ha observado que las neoplasias que presentan receptores de estrógenos aumentan frecuentemente a partir de los 50 años, principalmente después de la menopausia (Kamińska et al., 2015).

- **Estilo de vida:** El alcohol puede activar el receptor de estrógenos debido a un incremento de hormonas relacionadas, además de afectar el metabolismo de estrógenos en el hígado. Se ha comprobado que el alcohol actúa sobre las membranas celulares del epitelio mamario incrementando de esta manera la concentración de estrógenos (Osorio et al., 2020). Diversos estudios demuestran que el consumo de aproximadamente 40 gramos de alcohol por día, incrementa en un 32% el riesgo de padecer cáncer de mama. Se cree que existe cierta asociación entre el uso del cigarrillo y el incremento del cáncer de mama, debido a la presencia de sustancias mutágenas en el humo del cigarrillo. Se ha demostrado que fumar a edades tempranas, aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama (Yi et al., 2017). Además, se ha demostrado que

el consumo de alimentos con una gran cantidad de antioxidantes puede disminuir hasta en un 20 % en el riesgo de cáncer de mama (Kamińska et al., 2015).

- **Actividad física:** El ejercicio habitual protege del cáncer de mama, debido a que retrasa la menarquía y a su vez la exposición a estrógenos. Por lo cual, las mujeres que realizan ejercicio reducen en la mitad el riesgo de padecer cáncer de mama. De igual modo el ejercicio físico disminuye la cantidad de grasa y los niveles de estrógenos, ya que dentro de las células adiposas se forman los estrógenos (Osorio et al., 2020). Diversos estudios han demostrado que realizar actividad física de 3 a 5 veces por semana, disminuye el riesgo de desarrollo de cáncer de mama del 20 al 40 %, además refuerza el sistema inmunológico y mejora la calidad de vida (Kamińska et al., 2015).
- **Otros factores:** La duración de la lactancia materna se ha asociado a un efecto protector contra el cáncer de mama. La exposición a radiación ionizante en la zona torácica incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama a los 40 años de edad. Para las mujeres que se han sometido a una irradiación torácica se recomienda realizarse una mamografía anual (Smith et al., 2009). De igual manera el color de la piel es un factor de riesgo ya que las mujeres de piel clara son más propensas en comparación con las mujeres de piel oscura (Osorio et al., 2020; Sifuentes et al., 2015). Ya que según la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), existe una prevalencia de 127.4 por cada 100000 personas en las mujeres caucásicas, mientras que en las mujeres negras la prevalencia es de 121.4 por cada 100000 personas; no obstante, su tasa de mortalidad es mayor debido a la detección del cáncer en estadio avanzado, lo que dificulta el tratamiento antineoplásico (Kamińska et al., 2015).

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de mama

Raza	Blanca
Edad	Avanzada
Historia familiar	Cáncer de mama en madre, hermana o hija (sobre todo bilateral o pre menopáusica)
Genética	Mutación <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>
Antecedentes – comorbilidades	Cáncer endometrial, formas proliferativas de trastornos fibroquísticos. Cáncer en otro seno

Antecedente menstrual

Menarquía temprana (menor de 12 años)
Menopausia tardía (después de los 50 años)

Historia reproductiva

Nulípara o primer embarazo tardío

Fuente: (Silverthorn et al., 2019).

1.2.3. Estadios del cáncer de mama

Se realiza para determinar si el cáncer se ha diseminado a otras regiones del cuerpo, este procedimiento se realiza de acuerdo con el nombre de clasificación por etapas. Con el propósito de planificar el tratamiento de acuerdo a la etapa en que este se encuentre, de acuerdo con la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) se han descrito 4 estadios o etapas:

Tabla 2. Estadiaje del cáncer de mama y características

Estadio	Características
Estadio 0	El carcinoma <i>in situ</i> es un cáncer del seno en su estadio más temprano que podría llegar a ser un cáncer de tipo invasivo, es decir, aquel que se ha diseminado del ducto a los tejidos anexos.
Estadio I	En este caso el carcinoma no mide más de dos centímetros y no se ha extendido fuera de la región mamaria.
Estadio II	Este estadio se divide en Estadio IIA y IIB . Estadio IIA se caracteriza porque el carcinoma no mide más de 2cm, pero se ha diseminado a los ganglios linfáticos debajo del bazo (ganglios linfáticos axilares). Por otro lado, en el estadio IIB, el carcinoma mide entre 2-5 cm, pero no se ha diseminado a los ganglios axilares.
Estadio III	Se subdivide en Estadio IIIA, IIIB y IIIC . Estadio IIIA el carcinoma mide menos de 5cm, se ha diseminado a los ganglios

	linfáticos axilares, y los ganglios linfáticos están unidos entre sí, o a otras estructuras. O bien el cáncer mide más de 5cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares. Por su parte, en el estadio IIIB el carcinoma se ha diseminado a tejidos cercanos al seno como la piel o pared torácica incluyendo los huesos y músculos. Y se ha diseminado a los ganglios linfáticos dentro de la pared torácica del esternón. Finalmente, en el estadio IIIC el tumor pueden medir cualquier tamaño y se ha diseminado por más de 10 ganglios linfáticos internos o por debajo de la clavícula.
Estadio IV	El cáncer se ha diseminado a otros órganos del cuerpo, frecuentemente huesos, pulmones, hígado o cerebro, o bien se ha diseminado a nivel epitelial y a ganglios linfáticos dentro del cuello.

Fuente: (ASCO, 2017).

Se han descrito recidivas o recurrencias, tras culminar el tratamiento pudiendo presentarse nuevamente. El pronóstico de estos estadios es muy variable, estimando una supervivencia de 5 años en el 95% de casos en estadio I, el 80% en estadio II, el 60% en estadio III y 25% en el estadio IV (Prieto Valtueña & Yuste, 2019).

De acuerdo con la última modificación a la clasificación por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabla 3), donde el sistema TNM empleado para describir el tipo de tumor y su diseminación del cáncer al tejido cercano, donde la letra “T” indica el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer al tejido cercano; la letra “N” hace referencia a la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos y la letra “M” se refiere las metástasis.

Tabla 3. Clasificación TNM del cáncer de mama

T (tumor)			N (ganglios)	M (metástasis)	
Tx	Tumor que no es posible valorar en forma adecuada.	Nx	No es posible valorar los ganglios regionales.	Mx	No se evaluó.
T0	Sin evidencia de tumor primario.	N0	Sin evidencia de metástasis a ganglios regionales.	M0	Sin metástasis a distancia.
Tis	Tumor <i>in situ</i> .	N1-N3	Creciente compromiso de ganglios linfáticos regionales.	M1	Metástasis a distancia presente, especificar sitios.
T1-T4	Aumento progresivo en el tamaño del tumor o el compromiso.				

Fuente: (Silverthorn et al., 2019; Barret et al., 2013).

Tabla 4. Relación del estadiaje con la clasificación TNM del cáncer de mama.

Estadio	Clasificación TNM
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II A	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio II B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio III A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0

Estadio III B

T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Estadio III C

Cualquier T, N3 M0

Estadio IV

Cualquier T, cualquier N M1

Fuente: (ASCO, 2017).

Tabla 5. Subtipos de cáncer de mama determinados por perfiles de expresión génica.

Subtipo	Inmunofenotipo Expresión IHQ	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP(+); HER 2/neu (-)	Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico Bajo grado histológico. Respuesta hormonal Asociado al incremento de edad
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER 2/neu (+)	Similar al subtipo luminal A. Peor resultado que el subtipo luminal A. Más frecuente RE (+) /RP (-)
Basal	RE (-) y/o RP (-); HER 2/neu (-) CK 5/6 y/o EGFR (+)	Subtipo agresivo Alto grado histológico e índice mitótico Riesgo en edades menores < 40 años Más frecuente en mujeres pre menopáusicas afroamericanas
HER 2/NEU (+) RE (-)	RE (-) y/o RP (-); HER 2/neu (+)	Menos común. Subtipo altamente agresivo Alto grado histológico Riesgo en mujeres < 40 años, mayor que el subtipo luminal La etnia afroamericana puede ser un FR Resultado mejorado por HER2/neu (+)

Fuente: (Imigo et al., 2011).

1.2.4. Signos y síntomas

El 70% de las pacientes con cáncer de mama refieren como principal molestia un bulto en la mama, por lo general sin dolor en el seno. Los síntomas menos frecuentes son dolor de seno, descarga de pezón, erosión, retracción, agrandamiento, comezón, endurecimiento y enrojecimiento del pezón (Doherty, 2018; Barrett, 2013).

1.2.5. Diagnóstico

El cáncer mamario puede manifestarse en clínica como una masa, retracción del pezón o secreción peculiar. Las mujeres deben someterse a un examen clínico a cargo de un profesional de la salud capacitado al menos cada 3 años entre los 20 y 40 años de edad y anualmente después de los 40 años (Grossman & Porth, 2014).

- **Biopsia de mama:** La biopsia se usa como método definitivo para diagnosticar el cáncer de mama (Gold standard). Existen dos métodos denominados citología por aspiración con aguja fina (FNAC) y biopsia con aguja gruesa (CNB). La FNAC es menos invasiva, se basa en la extracción de células mediante una aguja delgada, para un análisis posterior en el laboratorio, usando extendidos en placas; este método es poco invasivo y de bajo costo. En cambio, CNB extrae porciones de tejidos mediante una aguja más gruesa que la FNAC, para ser analizadas, con el fin de encontrar células malignas, este método posee una mayor precisión que FNAC ya que permite extraer una muestra de tejido cuando no se palpe ninguna masa (Smith et al., 2009). Para poder diferenciar la etiología del cáncer de mama se usan pruebas tales como inmunohistoquímica, hibridación *in situ* y PCR con transcriptasa inversa (Nounou et al., 2015; McDonald et al., 2016).
- **Mamografía:** Proporciona datos de interés diagnóstico, es la única técnica de detección temprana de lesiones no detectables por la clínica de la paciente y se emplea como un método de screening, en la detección de pacientes asintomáticos y/o como estudio complementario.

Las proyecciones que se emplean habitualmente son la cefalocaudal, colocando la placa debajo de la mama, y la mediolateral, con la placa colocada de lado lateral de la

mama. También permite distinguir entre estructuras líquidas y sólidas, así como detectar pequeños tumores en el seno, mediante el uso de rayos X (Espinosa, 2018).

El control y diagnóstico del cáncer de mama por medio de la mamografía reduce cerca del 19 % su mortalidad, con un menor beneficio para las mujeres de menos de 40 años (15%) y un mayor beneficio para las mujeres de más de 60 años (32%). No obstante, uno de los aspectos negativos es la presencia de resultados falsos positivos cercanos al 61% durante un período de 10 años en las mujeres que empiezan con exámenes de control entre los 40 y 50 años de edad; el riesgo de falsos positivos disminuye con la edad (Singh et al., 2008). Por otro lado, el uso de la radiación puede alterar los resultados principalmente en mujeres de senos muy densos (Wang, 2017; McDonald et al., 2016).

La Sociedad Estadounidense del Cáncer recomienda realizarse una mamografía anual desde los 45 años. Sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales mediante biopsias para reforzar el diagnóstico (Nounou et al., 2015).

- **Imágenes por resonancia magnética (RMI):** La RMI se basa en la aplicación de un campo magnético y de un agente de contraste para crear imágenes transversales de diferentes secciones del pecho. Se usa para complementar otras pruebas diagnósticas de cáncer de mama, principalmente la mamografía; incrementa la sensibilidad a cerca del 92.7 %, ya que permite obtener una imagen en alta resolución. La RMI posee una mejor sensibilidad (84.6%), que la mamografía (38.6%) y ecografía (39.6%), no obstante, posee una baja especificidad. Se recomienda su uso para mujeres con un elevado riesgo de padecer cáncer de mama; por ejemplo, pacientes con mutaciones *BRCA*, cuando el paciente es más joven, se sospecha una mutación genética o una enfermedad multifocal. Sin embargo, no se recomienda en la mayoría de los casos ya que posee una alta tasa de resultados falsos positivos, elevados costos y tiempos de espera (Wang, 2017; McDonald et al., 2016). La RMI puede ser usada en la evaluación de la extensión del tumor cuando se usa radioterapia como tratamiento, ya que permite evaluar las respuestas al tratamiento y a la planificación quirúrgica (McDonald et al., 2016).

- **Imágenes moleculares de mama (MBI):** Este método se basa en la irradiación del tejido maligno en el seno por medio de marcadores radiactivos. Posee una sensibilidad parecida a la de la resonancia magnética y una especificidad alta, ya que puede detectar lesiones mamarias mínimas (Wang, 2017). Las imágenes moleculares también permiten observar la actividad de moléculas tales como las proteínas, quinasas, además de procesos biológicos como la apoptosis, angiogénesis y metástasis, que influyen en el comportamiento del tumor y en la respuesta a la terapia (Alcántara et al., 2014).
- **Ensayo de detección de *HER2 / neu*:** Los pacientes con cáncer de mama suelen presentar incrementos de los niveles de *HER2* en aproximadamente el 30% de las pacientes. Estudios recientes establecen que un paciente sano posee niveles de *HER2* de 2-15 ng/mL, mientras que un paciente con este cáncer presenta niveles de 15-75 ng/mL. Las concentraciones de *HER2* también se relacionan con el estadio y pronóstico del paciente, sin embargo, *HER2* se emplea para monitorear recidivas y seleccionar el mejor tratamiento para el paciente (Wang, 2017). El análisis por inmunohistoquímica también se utiliza para analizar el estado del receptor de estrógeno y el receptor de progesterona, sin embargo, se utilizan más para predecir la respuesta al tratamiento (McDonald et al., 2016).
- **Biomarcadores tumorales séricos:** Los marcadores tumorales más utilizados son el CA 15.3, el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA 27.29. Sin embargo, estos biomarcadores se emplean para identificar recidivas y supervisar el tratamiento de cáncer de mama. Se recomienda el uso de estos marcadores tumorales en casos de metástasis. De igual manera la detección de incrementos en las concentraciones séricas de diferentes proteínas como: RS/DJ-1, p53, proteína de choque térmico 60 (HSP60), HSP90, mucina 1 (MUC1) y antígenos del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2*) y mamoglobina, se han asociado a cáncer de mama en estadios iniciales, sin embargo, estas proteínas también se encuentran elevadas en otros tipos de cáncer (Wang, 2017; Nounou et al., 2015).
- **Ultrasonido mamario:** Esta técnica se puede utilizar de manera conjunta con la mamografía; ya que mejora su sensibilidad, especificidad y no utiliza radiación ionizante,

en mujeres jóvenes, embarazadas y lactantes, mujeres con tejido mamario denso. El ultrasonido puede detectar de 3 a 4 cánceres adicionales por cada 1000 mujeres en grupos de alto riesgo. Más del 90 % de los cánceres observados solo en la ecografía se encuentran en senos densos, de los cuales el 94% son invasivos y el 70% miden menos de 1 cm y, por lo tanto, son clínicamente impalpables (Singh et al., 2008).

Esta técnica es útil para localizar lesiones tumorales y poder realizar la biopsia, cuando se trabaja de manera conjunta con la en la resonancia magnética. Además, permite la observación de las características internas del tumor y de los ganglios linfáticos.

Existe una técnica similar conocida como ecografía de contraste, ya que utiliza una inyección de perfluorocarbono como agente de contraste, para observar las lesiones mamarias mediante ecografía. Esta técnica se usa para el diagnóstico, detección de recidivas, seguimiento de la respuesta al tratamiento, y ayuda a la punción de ganglios linfáticos malignos ya que estos no captan el agente contraste (Alcántara et al., 2014).

- **Receptores hormonales:** La presencia o ausencia de receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) es un elemento crítico en el tratamiento del cáncer de mama. Los pacientes cuyo tumor primario es positivo al receptor tienen un curso más favorable que los que tienen tumores negativos al receptor (Doherty, 2018; Barrett, 2013). El estado del receptor de progesterona puede ser más sensible que el receptor de estrógenos para determinar a las pacientes que tienen más probabilidad de responder a la manipulación hormonal. Cerca del 35% de los carcinomas de la glándula mamaria en mujeres en edad reproductiva depende de los estrógenos en la circulación, Los tumores no se curan al reducir la secreción de estrógenos, pero la sintomatología si disminuye notablemente y el tumor puede presentar regresión en meses o años antes de recurrir (Doherty, 2018; Barrett,2013).

- **Células cancerígenas:** La detección de células promotoras de la angiogénesis y células malignas poseen un valor diagnóstico ya que estas células contribuyen al crecimiento tumoral (Wang, 2017).

- **ADN y ARN:** Las altas concentraciones de ADN y ARN se deben a la apoptosis y necrosis ocasionada por los tejidos malignos. La hipermetilación del ADN está asociado

a la inactivación de genes que poseen características antitumorales. Se ha demostrado que el ADN libre circulante es mayor en pacientes con cáncer de mama que en pacientes sanos. Además, el ADN circulante es un buen biomarcador no invasivo, ya que puede aislarse del plasma y otros fluidos corporales. Diversos estudios han descrito la obtención de imágenes de ADN circulante mediante la utilización de un marcador de fluorocromo (Alcántara et al., 2014).

- **Autoanticuerpos:** Los autoanticuerpos son producidos para combatir células tumorales, por lo que se ha sugerido el uso de autoanticuerpos para el diagnóstico de cáncer de mama. El autoanticuerpo p90 / CIP2A es especialmente útil para el cáncer de mama en estadios iniciales. De igual manera la concentración de autoanticuerpos como HSP60 y HSP90 están directamente asociadas a un mal pronóstico (Wang, 2017; Nounou et al., 2015).

1.2.6. Tratamiento

Entre los métodos de tratamiento para el cáncer mamario se encuentran la cirugía, quimioterapia, radioterapia y manipulación hormonal (Barrett, 2013). El pronóstico y tratamiento del cáncer de mama va a depender del estadio del tumor, diseminación linfovascular, estado de los receptores de estrógenos, progesterona y *HER2*, estado menopáusico y de la edad de la paciente (Maughan et al., 2010).

- **Tratamiento quirúrgico:** Consiste en la remoción del tumor maligno por medio de cirugía. Se recomienda realizarla hasta 4 semanas después del diagnóstico definitivo de cáncer de mama (Nounou et al., 2015). Se considera a la intervención quirúrgica como el principal tratamiento del cáncer de mama local.

La mastectomía radical modificada se usa frecuentemente en los cánceres de mama invasivos en etapa temprana y se recomienda su uso en mujeres con una mama pequeña y mujeres con cáncer de mama primario sin calcificaciones extensas. A las pacientes sometidas a mastectomía puede realizarse una reconstrucción inmediata de la piel y el pezón (McDonald et al., 2016). En cambio, la mastectomía parcial o cuadrantectomía del seno consiste en extirpar el tumor sin extirpar el exceso de tejido mamario sano. La radioterapia después de la cirugía conservadora del seno disminuye

las recidivas e incrementa el porcentaje de supervivencia. La cirugía conservadora del seno posee una elevada tasa de éxito en pacientes con cáncer de seno en etapa temprana, sin embargo, no se recomienda para mujeres con alto riesgo de recurrencia local (Maughan et al., 2010).

- **Terapia endocrina:** El objetivo de esta terapia es disminuir la producción de hormonas. Se usan tanto los inhibidores de la aromatasa y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, que evitan la producción de estrógenos. Sin embargo, la terapia endocrina no es eficaz contra los cánceres que no poseen receptores hormonales.

La terapia con moduladores selectivos de los receptores de estrógenos durante más de 5 años reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 9.2%. Por otro lado, el uso de inhibidores de la aromatasa debe indicarse en todas las mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales, debido a que bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos y reducen el riesgo de recidivas. Por ejemplo, el uso de letrozol con tamoxifeno disminuye la tasa de mortalidad en pacientes con infiltración en ganglios linfáticos (Maughan et al., 2010). El Tamoxifeno se usa en pacientes que presentan intolerancia a los inhibidores de la aromatasa, sin embargo, solo se observa una mejora del 3% en 10 años de tratamiento (McDonald et al., 2016).

- **Quimioterapia:** La quimioterapia se recomienda en la gran mayoría de los cánceres de mama. Se emplea principalmente antraciclinas, mientras que la adición de taxanos mejora la eficacia de la quimioterapia. Además, se administra durante 12 a 24 semanas (Nounou et al., 2015; Seguro Social Costa Rica, 2012).

La quimioterapia también se utiliza como adyuvante después de la cirugía en pacientes con un alto riesgo de recidivas, como es el caso de pacientes con varios receptores de estrógenos, progesterona, *HER2*, tumoraciones grandes; de más de 1 cm e infiltración en los ganglios linfáticos. Se ha observado que la edad también se debe considerar antes de usar quimioterapia (McDonald et al., 2016; Maughan et al., 2010).

Tabla 6. Medicamentos y posología utilizada en la quimioterapia y tratamiento endocrino

Tipo de tratamiento	Grupo medicamentoso	Medicamento	Posología
Quimioterapia	Antraciclinas	Doxorrubicina (Adriamicina)	Vía intravenosa cada 14 a 21 días durante 4 a 6 ciclos; utilizado junto con un taxano.
		Epirubicina (Ellence)	Vía intravenosa cada 21 a 28 días durante 3 a 8 ciclos, junto con ciclofosfamida o fluorouracilo.
	Taxanos	Docetaxel	Vía intravenosa cada 21 días durante 3 o 4 ciclos, en combinación con doxorrubicina o epirubicina.
		Paclitaxel	Vía intravenosa cada 7 a 21 días por 4 a 12 ciclos, en combinación con doxorrubicina.
Endocrino	Inhibidores de la aromatasa	Anastrozol (Arimidex)	Una tableta al día durante 5 años, junto con tamoxifeno.
		Exemestano (aromasina)	Una tableta al día por 2 a 5 años, junto con tamoxifeno.
		Letrozol (Femara)	Una tableta al día por 2 a 5 años, junto con tamoxifeno.
	Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina	Goserelina (Zoladex)	Por vía subcutánea de 1 a 3 meses durante 2 años
	Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	Tamoxifeno	Una tableta al día durante 2 a 5 años, junto con un inhibidor de la aromatasa.

Fuente:(Maughan et al., 2010).

- **Radioterapia adyuvante:** Se suelen utilizar elementos radiactivos tales como cobalto 60 (Nounou et al., 2015). La radioterapia se realiza después de una cirugía conservadora del seno, ya que tiene un papel crucial en el alivio de los síntomas de la metástasis ósea, cerebral y de partes blandas.

La dosis de esta terapia debe ser individualizada porque depende del tamaño tumoral. Se recomienda una dosis única de 8Gy en pacientes con metástasis (Harbeck et al, 2019). Un estudio demostró que la radioterapia después de la cirugía redujo la recurrencia en 5 años. No obstante, la radioterapia es costosa y emplea mucho tiempo (Maughan et al., 2010).

- **Otras terapias:** Terapia dirigida a quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y terapia dirigida por *HER2* (Nounou et al., 2015; Seguro Social Costa Rica, 2012). La terapia dirigida a tejidos se considera una terapia adyuvante de la quimioterapia. Este método se basa en que del 20 al 30% de los cánceres de mama en etapa temprana sobreexpresan *ERBB2*. Por lo que el uso de un anticuerpo monoclonal anti-ERBB2 mejora la tasa de supervivencia. Este método se usa en pacientes con ganglios positivos (Maughan et al., 2010).

1.3. Marcador tumoral

Son sustancias detectables en los líquidos orgánicos procedentes de las células neoplásicas o de las células normales en respuesta a un proceso maligno, que denotan la existencia y el desarrollo de un tumor, cuya utilidad clínica está en función de su especificidad y sensibilidad (Santiburcio et al., 2004).

Existe una amplia variedad de sustancias que pueden ser clasificadas como marcadores tumorales, dentro de éstos se incluyen: antígenos de superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas, hormonas, antígenos oncofetales entre otros. Esto debido a que su naturaleza es diversa y puede abarcar desde un ácido nucleico (ADN o ARN), un péptido, un antígeno asociado a tumor, una proteína específica o metabolitos, hasta procesos como apoptosis, angiogénesis y proliferación, entre otros (Hermida et al., 2016).

Los marcadores tumorales pueden ser medidos cuantitativamente por métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos, en tejidos y fluidos corporales. Se emplean para el diagnóstico, indicación de una posible metástasis, respuestas al tratamiento, seguimiento y pronóstico de la enfermedad. Los marcadores tumorales deben presentar una alta sensibilidad y especificidad (Santiburcio et al., 2004; Hermida et al., 2016).

De acuerdo con varios autores, un marcador tumoral ideal sería aquel que sea específico para un determinado cáncer y posea una alta sensibilidad, presentándose en todos los casos de una patología oncológica para la cual se emplea y pueda ser detectado en estadios tempranos del desarrollo neoplásico. También que la concentración del marcador tumoral tenga correlación con la masa tumoral y sea fácilmente detectable en los fluidos corporales (Santiburcio et al., 2004; Hermida et al., 2016).

Sin embargo, en la práctica clínica no ocurre esto, por ello se utiliza como ayuda diagnóstica y esencialmente como monitoreo de la respuesta del paciente a la terapia. Por lo tanto, no se le utiliza como un dato confirmatorio o excluyente de un proceso oncológico. Actualmente, se ha asociado el uso de dos o más marcadores tumorales con la finalidad de aumentar su sensibilidad y especificidad (Prieto Valtueña & Yuste, 2019; Reyes & Miranda, 2016; Santiburcio et al., 2004; Hermida et al., 2016).

1.3.1. Tipos de marcadores tumorales

Los marcadores tumorales se pueden clasificar de acuerdo con su origen y utilidad clínica. Pueden clasificarse a su vez en aquellos inducidos por la presencia de tumores (PCR, ferritina, citocinas e interleucinas) y aquellos producidos por los tumores; tales como CEA, alfafetoproteína, PSA, beta HCG. La especificidad y sensibilidad son las características más importantes de un tumor, en función de estas características se clasifican los marcadores tumorales (Lazcano et al., 2016).

Tabla 7. Tipos de marcadores tumorales y sus características

Tipo de marcador	Características	Ejemplo
Marcadores tumorales de muy elevada especificidad y sensibilidad	Pueden ser detectados en varios procesos fisiológicos, entre ellos ante la presencia de un tumor maligno.	Beta-HCG y calcitonina.
Marcadores tumorales de especificidad y sensibilidad variable	Las concentraciones basales son difíciles de diferenciar en pacientes sanos y en los que padecen cuadros malignos tempranos. Mientras que en estadios avanzados nos permite monitorizar la eficacia del tratamiento.	PSA, AFP, CEA, CA 125, CA 15.3, NSE y SCC entre otros.

Marcadores tumorales de baja especificidad Las concentraciones basales son detectables en estadios avanzados del cuadro maligno. LDH y CYFRA 21.

Fuente: (Lazcano et al., 2016).

1.3.2. CA 15.3

Definición

Es una glicoproteína considerada como un antígeno derivado de la mucina epitelial polimórfica de alto peso molecular y se encuentra localizado en el polo apical del epitelio, ductos, y alvéolos de las glándulas mamarias. Y está presente como antígeno circulante, en condiciones normales en pequeñas concentraciones (Prieto Valtueña & Yuste, 2019).

El CA 15.3 es el marcador de elección en el cáncer de mama, pero no es específico ya que también se puede elevar sus niveles en el carcinoma ovárico, en el tumor endometrial y el carcinoma pulmonar. En el carcinoma de mama, la determinación de CA 15.3 tiene utilidad clínica en el seguimiento de pacientes ya tratadas, en las que la elevación de este marcador puede preceder en varios meses el diagnóstico clínico de metástasis, de igual forma se emplea en el seguimiento de la respuesta antitumoral. En el momento de descubrir la primera metástasis, el CA 15.3 se encuentra elevado en más del 60% de los casos (Prieto Valtueña & Yuste, 2019; Santiburcio et al., 2004; Reyes & Miranda, 2016).

Otros antígenos mucínicos mamarios son el antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA) y el antígeno carbohidrato 549, no utilizados en la rutina clínica (Prieto Valtueña & Yuste, 2019).

Valores referenciales

- Valor referencial < 35 U/mL; 0 – 51 U/mL
- Valor elevado > 100 U/mL (Prieto Valtueña & Yuste, 2019).

Causas de elevación del marcador tumoral CA 15.3

Se ha observado niveles elevados de CA 15.3 en gran parte de pacientes diagnosticados con cáncer de mama metastásico y solo un 20% en paciente con carcinoma de mama localizado al momento del diagnóstico. En ciertos casos las elevaciones no son debidas a la presencia de un tumor en la mama, sino que puede deberse a otras enfermedades reflejando resultados falsos positivos como en el caso de pacientes con diversas hepatopatías, insuficiencia renal y anemia megaloblástica, lo cual es debido a que en tales órganos es donde se produce el catabolismo de este tipo de marcador tumoral (Prieto Valtueña & Yuste, 2019; Reyes & Miranda, 2016).

En otros casos, se ha asociado a enfermedades benignas de etiología pancreática, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y en tumores benignos de la mama, denominados lipomas. De acuerdo con Jhonson (2013) también puede verse elevado en tumores malignos como el cáncer de pulmón, gastrointestinal, de ovario, próstata, colorrectal y de estómago.

Relación del biomarcador con el cáncer de mama

Se lo ha relacionado principalmente con el cáncer de mama debido a que este carbohidrato se encuentra en las mucinas y se localiza en las glándulas mamarias. Además, presenta un epítipo específico que puede ser detectado por anticuerpos monoclonales y que puede ser expresado por varios adenocarcinomas.

Sin embargo, se ha asociado con la mama. No es considerado como determinante para un diagnóstico precoz ya que se manifiesta en una minoría de pacientes, en cambio ya en estadios III y IV se hace más inminente reflejando niveles más elevados (Prieto Valtueña & Yuste, 2019; Reyes & Miranda, 2016).

Así mismo, cambios en las concentraciones del CA 15.3 indican una evolución del cáncer mientras que una reducción indica una respuesta favorable al tratamiento instaurado. Los cambios menores en determinaciones sucesivas se han atribuido a que la enfermedad ha llegado a un equilibrio (Reyes & Miranda, 2016).

Importancia clínica del biomarcador en los estadios de pacientes

En pruebas de tamizaje no es de gran utilidad ya que solo el 20% de pacientes en estadios tempranos presentan niveles elevados. Los niveles pre operativos elevados de CA 15.3 son indicios de un mal pronóstico ya que se correlacionan con estadios avanzados, tumores grandes, proceso de metástasis e incluso invasión linfática (Prieto Valtueña & Yuste, 2019; Reyes & Miranda, 2016).

Un aumento del 25 % indica un progreso del carcinoma en el 95% de pacientes, mientras que una reducción del 25% refieren una respuesta adecuada a la terapia. Cambios menores del 25% ya sean positivos o negativos están asociados a un equilibrio o estabilidad de la enfermedad. En ocasiones se ha presentado un pico máximo que pudiera mal interpretarse con un aumento en las primeras semanas relacionándolo con una falla terapéutica (Prieto Valtueña & Yuste, 2019; Barba, 2013; Reyes & Miranda, 2016).

Este marcador posee una mayor sensibilidad y especificidad para el carcinoma de mama que el CEA, no obstante, la sensibilidad en términos generales es baja (Barba, 2013).

1.3.3. CEA

Definición

Es una glucoproteína oncofetal que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se sintetiza en el páncreas y tracto gastrointestinal del embrión. Sus concentraciones suelen aumentar en presencia de tumores malignos y benignos colorrectales. También suele incrementarse en metástasis hepática, debido a que suele eliminarse mediante la vía hepática.

La concentración de CEA se utiliza para evaluar el estadio de la enfermedad, la eficacia del tratamiento y la posibilidad de recurrencia postoperatoria. El CEA posee una sensibilidad 79.9% y una especificidad 88.2% (Cruz et al., 2008; Barba, 2013).

Valores referenciales

- Valor referencial: Mujeres no fumadoras < 2.5 ng/mL, Fumadoras < 5 ng/mL
- Valor elevado: Enfermedad avanzada > 20 ng/mL (Barba, 2013).

Causas de elevación del marcador tumoral CEA

Las elevaciones de CEA se asocian principalmente con el cáncer colorrectal. Los altos niveles séricos también se relacionan con melanomas, linfomas, cáncer de mama, pulmón, páncreas, estómago, cérvix, vejiga, riñón, tiroides, hígado y ovario. De igual modo los niveles altos de CEA se presentan en pacientes con cirrosis hepática, hepatitis, infecciones del tracto gastrointestinal, insuficiencia renal, EPOC, colitis ulcerosa y quiste de ovario. El uso del tabaco también puede contribuir a elevar los niveles de CEA (Barba, 2013).

Relación del biomarcador con el cáncer de mama

En el cáncer de mama este marcador se utiliza para el seguimiento y validación del tratamiento. El pronóstico y tamaño tumoral se relaciona con los niveles basales de CEA, además en las pacientes con cáncer de mama existe una relación. Los valores considerados normales después del tratamiento se encuentran entre 4.3 a 10 ng/mL. Cuando los niveles séricos se duplican, se tiene 40.6% de probabilidades de presentar metástasis o recurrencia (Reyes & Miranda, 2016).

Importancia clínica del biomarcador en los estadios de pacientes

Este marcador tumoral se emplea mayoritariamente para evaluar el cáncer colorrectal, tanto en la fase preoperatoria como en la monitorización postoperatoria y en las recidivas. Sin embargo, debido a su falta de especificidad y sensibilidad no se recomienda su uso para tamizaje o diagnóstico temprano (Reyes & Miranda, 2016).

1.3.4. Asociación de los biomarcadores CA 15.3 y CEA

Dicha asociación se ha realizado en la práctica clínica dado que en el caso del CA 15.3 presenta una baja sensibilidad y especificidad, al asociarlo con CEA aumenta su valor diagnóstico, detección precoz de recidivas, monitoreo y durante el seguimiento de la respuesta a la terapia (Cruz et al., 2018; Prieto Valtueña & Yuste, 2019). Estudios recientes han demostrado que la determinación en serie del CA 15.3-CEA 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 CA 15.3 y CEA pueden utilizarse para predecir la respuesta a la

quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico (Cruz et al., 2018; Prieto Valtueña & Yuste, 2019).

La concentración de los marcadores refleja el éxito de un procedimiento terapéutico tal como la cirugía o la quimioterapia. Por el contrario, valores elevados después de la cirugía podrían indicar una resección incompleta del proceso neoplásico o bien la presencia de metástasis o recurrencia (Cruz et al., 2018; Prieto Valtueña & Yuste, 2019). Los oncólogos clínicos sugieren que las determinaciones se realicen cada 3 meses conjuntamente con la valoración clínica (SOLCA, 2015) (Hospital Universitario Ramón y Cajal, 2013).

1.4. Sensibilidad y Especificidad de una prueba diagnóstica

- **Sensibilidad:** Es la proporción de pacientes diagnosticados correctamente con la enfermedad por medio de la prueba diagnóstica empleada. Es decir, la proporción de verdaderos positivos identificados correctamente por la prueba del total de pacientes enfermos.
- **Especificidad:** Corresponde a la proporción de individuos correctamente diagnosticados con ausencia de la condición o enfermedad por la prueba diagnóstica en estudio. Es decir, la proporción de verdaderos negativos que fueron correctamente identificados por la prueba del total de individuos sanos según el estándar de referencia (Bravo & Cruz, 2015).

De acuerdo con Lazcano et al., (2016) la sensibilidad se define como el porcentaje de pacientes portadores de un determinado tumor maligno, que presentan concentraciones séricas de marcadores tumorales, superiores a los intervalos normales. Mientras que la especificidad es el porcentaje de pacientes sin un cuadro maligno, con valores normales de un determinado marcador tumoral.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

2.1. Tipo de Investigación

La presente investigación es de evaluación de la eficacia de una prueba clínica, el tipo de investigación es transversal retrospectivo, dado que se recolectó información de historias clínicas de pacientes de sexo femenino que han acudido desde el año 2016 al 2019, donde se realizaron y registrado diferentes mediciones de los marcadores tumorales de interés en el periodo mencionado durante el tratamiento y control de tales pacientes.

2.2. Área de estudio

- **Lugar:** Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga (HJCA).
- **Ubicación:** Cuenca – Azuay, Ecuador.

2.2.1. Universo y muestra

- **Universo:** Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
- **Población de estudio:** Las historias clínicas de pacientes que acuden a control y seguimiento de cáncer mama al HJCA, el período 2016-2019.
- **Muestra:** No probabilística, conformada por las fichas clínicas de pacientes con cáncer de mama proporcionadas por el HJCA que cumplan los criterios de inclusión.

2.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de sexo femenino con cáncer de mama de 35 a 75 años.
- Pacientes con cáncer de mama en estadio I, II, III y IV.
- Pacientes que posean determinaciones de CA 15.3 y CEA en el tratamiento y seguimiento.
- Pacientes con reporte de inmunohistoquímica con diagnóstico de cáncer de mama.
- Historias clínicas de pacientes completas disponibles en el HJCA (edad, antecedentes familiares, paridad y receptores hormonales).

Criterios de Exclusión:

- Historias clínicas incompletas.
- Pacientes que no posean determinaciones de CA 15.3 y/o CEA en el tratamiento y seguimiento.

- Pacientes con pérdida del seguimiento.

2.2.3. Variables del estudio

- **Variable dependiente:** Concentración basal CA 15.3 y Concentración basal CEA.
- **Variable independiente:** Cáncer de mama, estadio tumoral, edad, paridad, procedencia, antecedentes familiares y receptores hormonales.

2.2.4. Operacionalización de variables (Anexo 4)

2.2.5. Hipótesis

- **Hipótesis nula:** La asociación de marcadores tumorales CA 15.3 y CEA poseen el mismo valor predictivo que de forma individual en la respuesta al tratamiento y seguimiento de pacientes diagnosticados con cáncer de mama en el HJCA en el periodo 2016-2019.
- **Hipótesis alternativa:** La asociación de marcadores tumorales CA 15.3 y CEA no poseen el mismo valor predictivo que de forma individual en la respuesta al tratamiento y seguimiento de pacientes diagnosticados con cáncer de mama en el HJCA en el periodo 2016-2019.

2.2.6. Método, técnicas e instrumentos

- **Método:** Se realizaron revisiones de los resultados de exámenes e historias clínicas de las pacientes que acuden a consulta y controles de cáncer de mama en el HJCA, Cuenca. Específicamente se recopilaban datos de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA y factores asociados de cada paciente obtenida de su historia clínica. El acceso a los datos de los pacientes se autorizó por el área.
- **Técnicas:** Se recopiló toda la información de las historias clínicas de las pacientes del HJCA de acuerdo con los criterios de inclusión.
- **Instrumentos:** Medios digitales: Microsoft Excel, IBM SPSS, Rstudio y GraphPad Prism 9.

2.2.7. Manejo estadístico de datos, plan de tabulación y análisis

Todos los datos que se recolectaron de las historias clínicas y se registraron en una base de datos en Excel. Se realizaron gráficos de proporción, porcentaje y tablas de frecuencias utilizando Rstudio y GraphPad Prism 9, de acuerdo los tipos de variables. Además, se empleó Excel para cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN. También se utilizó

el IBM SPSS Versión 22 para la realización de Curvas ROC del CA 15.3, CEA y la asociación CA 15.3 y CEA.

Se trabajó con un intervalo de confianza del 95 % y el valor P correspondiente, para establecer la asociación entre las variables y la significancia estadística.

2.2.8. Procedimiento

Se solicitó acceso al sistema para la revisión de las historias clínicas al coordinador general de investigación, Dr. Juan Carlos Ortiz Calle (Anexo 1).

La coordinación general de planificación del HJCA con el CIE 10 de cáncer de mama (C50), facilitó las bases de datos con el número de historia clínica de las pacientes con diagnóstico C50 (C50.0 - C50.929) que se deben revisar para desarrollar la investigación.

Posterior a ello, se procedió con el acceso a las historias clínicas por el sistema Medical Information System (MIS) AS 400, la recolección de datos, tabulación en una base de datos en Excel, desarrollo de gráficos y test estadísticos, posterior análisis y finalmente presentación de los resultados.

2.2.9. Tamaño de muestra de toda la población

Para obtener el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula

$$N = \frac{N * Z^2 * p * q}{d^2(N - 1) + Z^2 * 1.96^2}$$
$$N = \frac{581 * 1.96^2 * 0.50 * 0.50}{0.07^2(581 - 1) + 0.5^2 * 1.96^2}$$
$$n = 147$$

Dónde:

- **N:** Tamaño de la población
- **Z:** Valor obtenido a través de los niveles de confianza, para un intervalo de confianza de 95%, se usa 1.96
- **p:** Proporción esperada (50%)
- **q:** 1-p
- **d:** Límite aceptable de error muestra

Una vez obtenida el tamaño de la muestra se procedió a seleccionar las historias clínicas de manera aleatoria.

CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

De las 147 historias clínicas de las pacientes que se incluyeron en el estudio, en la Tabla 8. se indica si la paciente se encuentra viva o fallecida.

Tabla 8. *Pacientes totales de la muestra de acuerdo al estado.*

Estado del paciente	Frecuencia	Porcentaje (%)
Vivos	118	80.27%
Fallecidos	29	19.73%
Total	147	100%

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

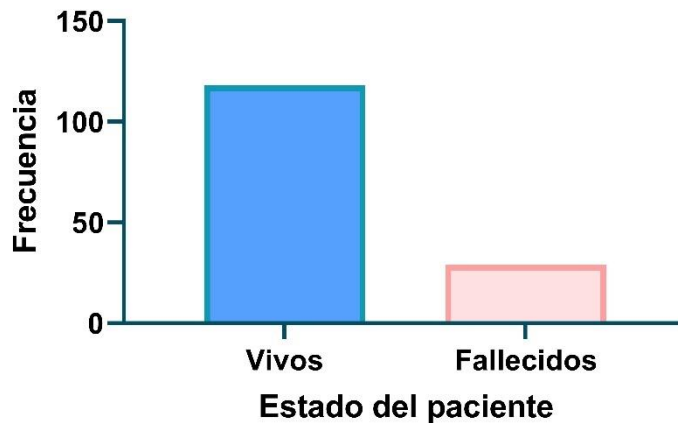


Figura 2. Gráfico de frecuencia de acuerdo al estado de las pacientes.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Del total de las HC de estudio, las edades de tales pacientes comprenden entre los 35 a 75 años. En la Tabla 9 se indica que la media fue de 57,97 años con una DE de $\pm 10,80$.

Tabla 9. Frecuencia y media de las edades en las que se presenta el cáncer de mama.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	35	75	57.97	±10.80

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

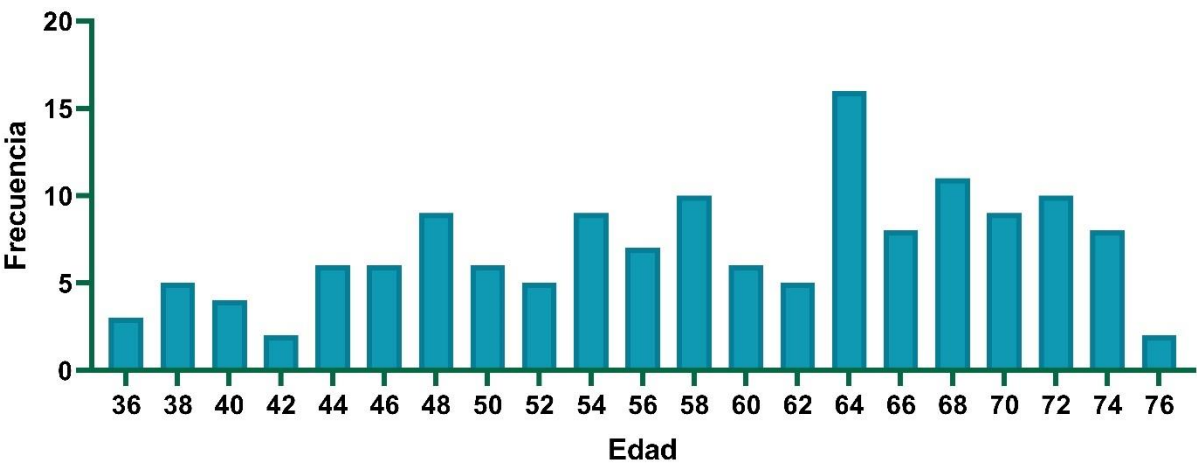


Figura 3. Distribución de frecuencia de la edad de los pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga durante el 2016-2019.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Tabla 10. Tipos de cáncer de mama atendidas en HJCM.

Tipo de cáncer de mama	Frecuencia	Porcentaje (%)
CDI	92	62.58%
CDIS	37	25.17%
CL	4	2.72%
CLI	8	5.44%
CM	1	0.68%
EPP	3	2.04%
TFM	2	1.37%
TOTAL	147	100%

CDI: Carcinoma ductal invasivo, **CDIS:** Carcinoma ductal *in situ*,
CL: Carcinoma lobulillar, **CLI:** Carcinoma lobulillar *in situ*,
CM: Carcinoma metaplásico, **EPP:** Enfermedad de Paget del pezón

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

CDI: Carcinoma ductal invasivo, **CDIS:** Carcinoma ductal *in situ*, **CL:** Carcinoma lobulillar, **CLI:** Carcinoma lobulillar *in situ*, **CM:** Carcinoma metaplásico, **EPP:** Enfermedad de Paget del pezón

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

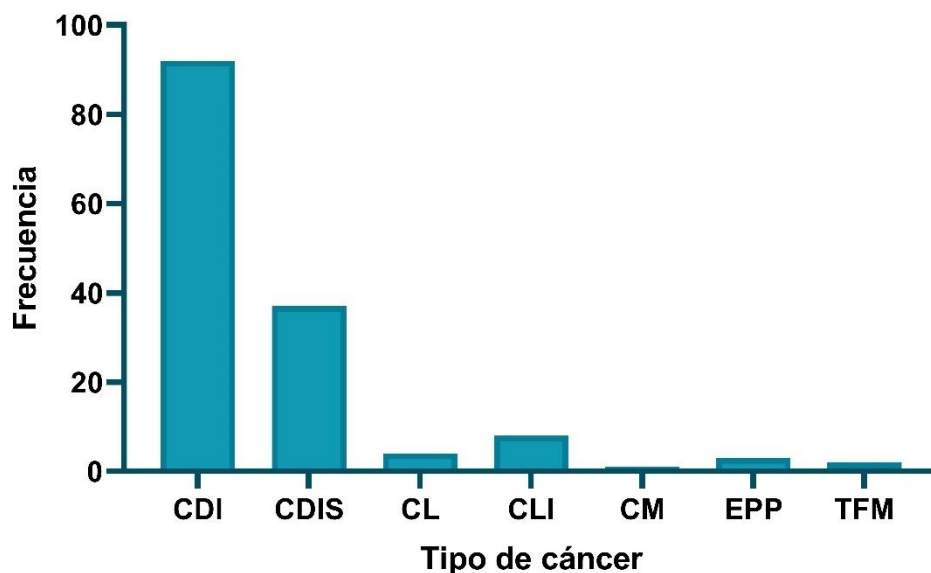


Figura 4. Porcentaje de los tipos de cáncer de mama diagnosticados en las pacientes incluidas en el estudio.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Se evidencia que el tipo de cáncer más frecuente es el carcinoma ductal invasivo con un $n=92$, seguido del carcinoma ductal *in situ* con un $n=37$. Por lo tanto, se puede indicar que el carcinoma ductal invasivo e *in situ* son los más prevalentes. Mientras que el cáncer metaplásico es el menos frecuente con 0,68% como se refleja en la Tabla 10 y Figura 4.

Tabla 11. Clasificación de acuerdo con el estadio de cáncer mamario.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje (%)
I	33	22.45%
IIA	27	18.36%
IIB	34	23.13%
IIBX	2	1.36%
IIIA	12	8.16%
IIIB	6	4.08%
IIIC	2	1.36%
IV	31	21.09%
TOTAL	147	100%

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

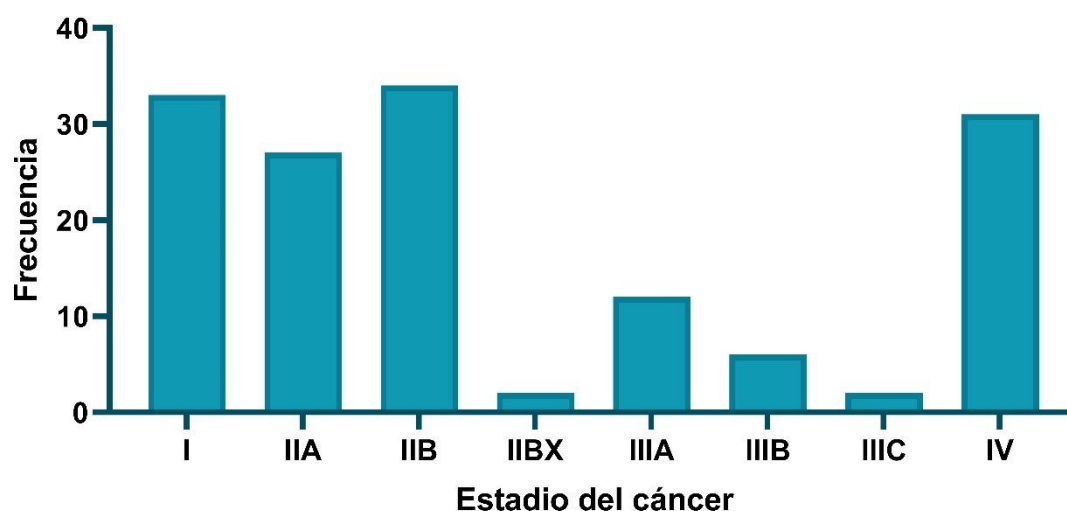


Figura 5. Recuento de casos de acuerdo al estadio clínico/patológico de cáncer mamario.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

En la Tabla 11 y Figura 5, se refleja que los estadios más predominantes en las pacientes de estudio son en el siguiente orden IIB, I, IIA y IV.

Tabla 12. Porcentajes de casos en cada tipo de intervención en las pacientes con cáncer de mama.

Tipo de intervención	Frecuencia	Porcentaje (%)
MRM	79	53.74%
CT	36	24.48%
OTROS	32	21.78%
TOTAL	147	100%

MRM: Mastectomía radical modificada, **CT:** Cuadrantectomía, **Otros:** Otras pruebas.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

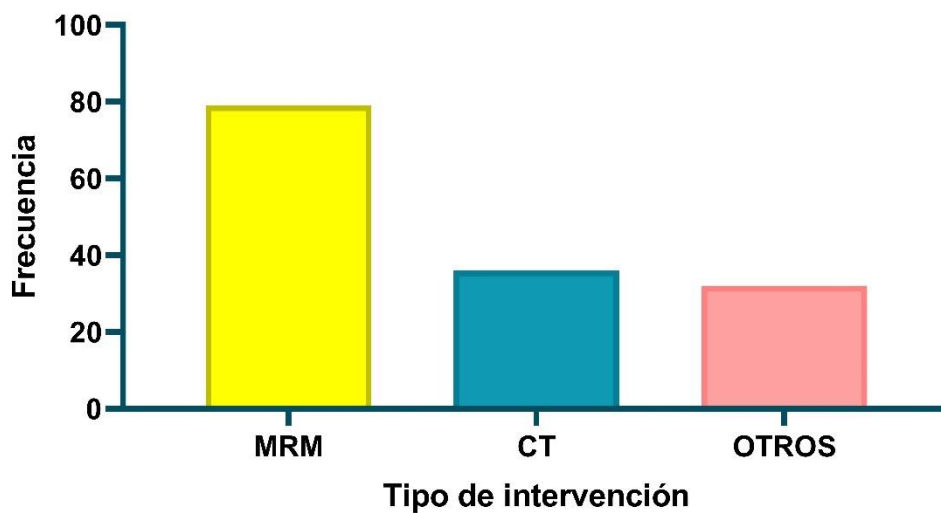


Figura 6. Clasificación de las pacientes de acuerdo a la intervención quirúrgica realizada en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Las pacientes con cáncer de mama fueron sometidas a intervención quirúrgica, siendo el tipo de intervención más realizada la mastectomía radical modificada (53,74%) ya que las pacientes presentaron un cáncer de tipo invasivo.

Tabla 13. Distribución de los casos de acuerdo el número de ganglios afectados.

Afectación ganglionar	Frecuencia	Porcentaje (%)
0	83	56.46%
1-3	28	19.04%
4-10	27	18.36%
>10	9	6.14%
TOTAL	147	100%

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

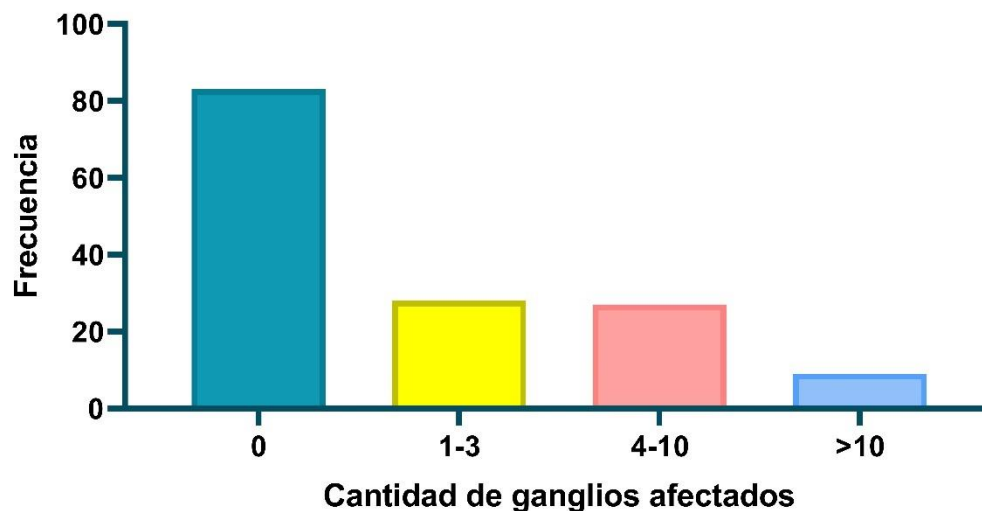


Figura 7. Distribución de frecuencia de las pacientes con afectación ganglionar.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Se evidencia que en más de la mitad de las pacientes no existió afección a ganglios linfáticos con 56.46%. En caso de presentarse afectación ganglionar fue una afección de 1 a 3 ganglios con 28 casos y 4 a 10 ganglios afectados con 27 casos. Lo cual se relaciona con estadios avanzados.

Tabla 14. Casos de pacientes con cáncer metastásico.

Presencia de metástasis	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin metástasis	116	79%
Con metástasis	31	21%
TOTAL	147	100%

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

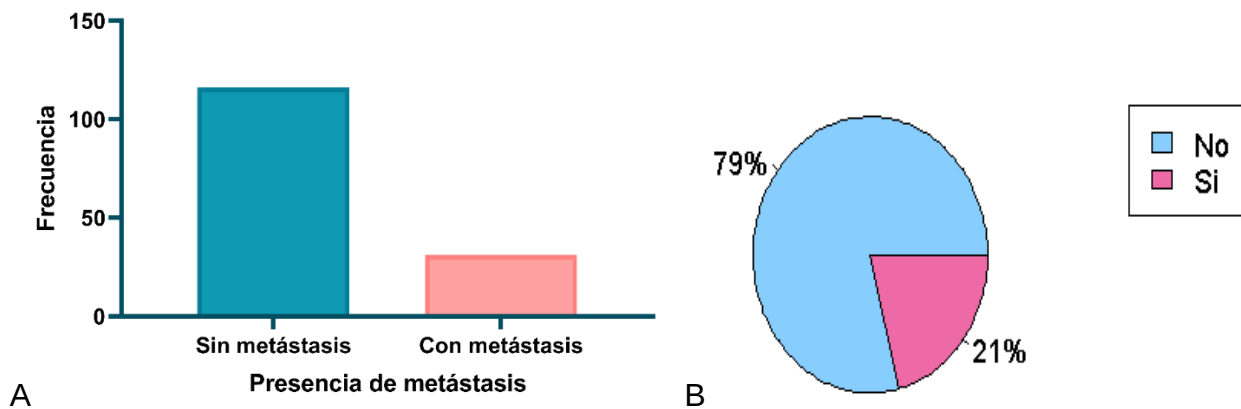


Figura 8. A: Distribución de frecuencia, B: Distribución porcentual de los pacientes con metástasis.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

En lo que respecta a la presencia o no de metástasis, en el estudio se pudo observar que el 79% no hay metástasis, es decir no hay diseminación a otros órganos o tejidos. En el 21% de los casos si hubo metástasis a otros órganos.

Tabla 15. Lugares de diseminación del carcinoma mamario.

Lugar de diseminación de la metástasis	Frecuencia	Porcentaje (%)
C	4	12.90%
H	1	3.22%
O	3	9.67%
OH	2	6.45%
P	5	16.13%

PC	1	3.22%
PH	2	6.45%
PHC	1	3.22%
PO	6	19.35%
POC	2	6.45%
POH	4	12.90%
TOTAL	31	100%

C: Cerebral **H:** Hepática **O:** Ósea **OH:** Ósea-hepática **P:** Pulmonar

PC: Pulmonar-cerebral **PH:** Pulmonar-hepática **PHC:** Pulmonar-hepática-cerebral **PO:** Pulmonar-ósea **POC:** Pulmonar-ósea-cerebral **POH:** Pulmonar-ósea-hepática

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

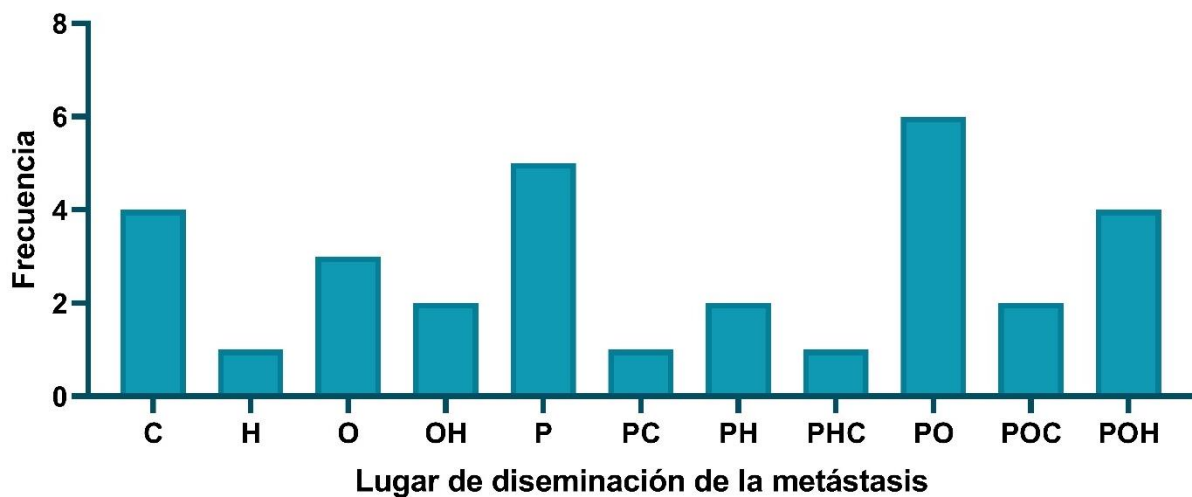


Figura 9. Frecuencia de lugares de diseminación individuales o conjuntamente.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Se muestra que principalmente hubo diseminación; pulmonar-ósea, seguida de pulmonar, pulmonar-óseo-hepático y cerebral.

Tabla 16. Biomarcadores empleados en el estudio y frecuencia de solicitud.

Biomarcadores	Frecuencia	Porcentaje
CA 15.3	88	65%
CEA	20	9%
CA 15.3 y CEA	39	26%
TOTAL	147	100%

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

En la práctica clínica, se empleó para el diagnóstico inicial, control y seguimiento el biomarcador CA 15.3 mayormente en un 65%, seguido de su asociación con el CEA en un 26% y finalmente en un menor porcentaje se solicitó únicamente el CEA 9%.

Condiciones de validez y seguridad diagnóstica de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA

Para poder establecer la validez de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA, de manera individual y en asociación, se procedió a calcular la sensibilidad y especificidad. Para ello, se realizó el cálculo de los valores predictivos, tanto positivos como negativos como se indica en la Tabla 19.

Tabla 17. Valores normales y elevados de CA 15.3 y CEA en presencia de metástasis.

Biomarcadores		Metástasis	
		SI	NO
CA 15.3	Elevado	18 (VP)	4 (FP)
	Normal	4 (FN)	62 (VN)
CEA	Elevado	3 (VP)	2 (FP)
	Normal	1 (FN)	14 (VN)
CA 15.3 y CEA	Elevado	4 (VP)	1 (FP)
	Normal	1 (FN)	33 (VN)

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Para determinar la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Se emplearon las siguientes fórmulas:

$$SE = VP / (VP + FN); SP = VN / (VN + FP); PPV = VP / (VP + FP)$$

$$NPV = VN / (VN + FN)$$

Tabla 18. Indicadores de validez y seguridad diagnóstica del CA 15.3 y CEA en presencia de metástasis.

Biomarcadores	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
CA 15.3	0.81	0.93	0.81	0.93
CEA	0.75	0.87	0.6	0.93
CA 15.3 y CEA	0.8	0.97	0.8	0.97

VPP: Valor predictivo positivo **VPN:** Valor predictivo negativo

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Se establece que el CA 15.3 presenta una mayor sensibilidad cuyo valor fue de 81% y una especificidad del 93% respecto al CEA que presentó una menor sensibilidad, siendo del 75% y al igual una menor especificidad siendo del 87%. De igual manera, se establece que la asociación de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA es positiva ya que presenta tanto una elevada sensibilidad siendo del 80% como una elevada especificidad siendo del 97%.

Por otro lado, se determinó que el VPP tanto del CA 15.3 como de su asociación con el CEA son similares con valores de 0.81 y 0.80 respectivamente, lo cual indica la probabilidad de que los pacientes sean correctamente diagnosticados con presencia de cáncer de mama en caso de obtener un resultado elevado y la presentar metástasis con un resultado positivo/elevado.

Respecto al VPN, se establece que tanto el CA 15.3 y el CEA presentan el mismo valor 0.93, mientras que la asociación de los dos marcadores es mayor con un valor de 0.97, con lo cual indica que un resultado negativo en la determinación de la concentración de ambos marcadores indica que es más probable que la paciente realmente esté sana.

Puntos de corte - curvas ROC de CA 15.3, CEA y asociación

Para establecer los puntos de corte de cada marcador se realizó las curvas ROC con el software SPSS.

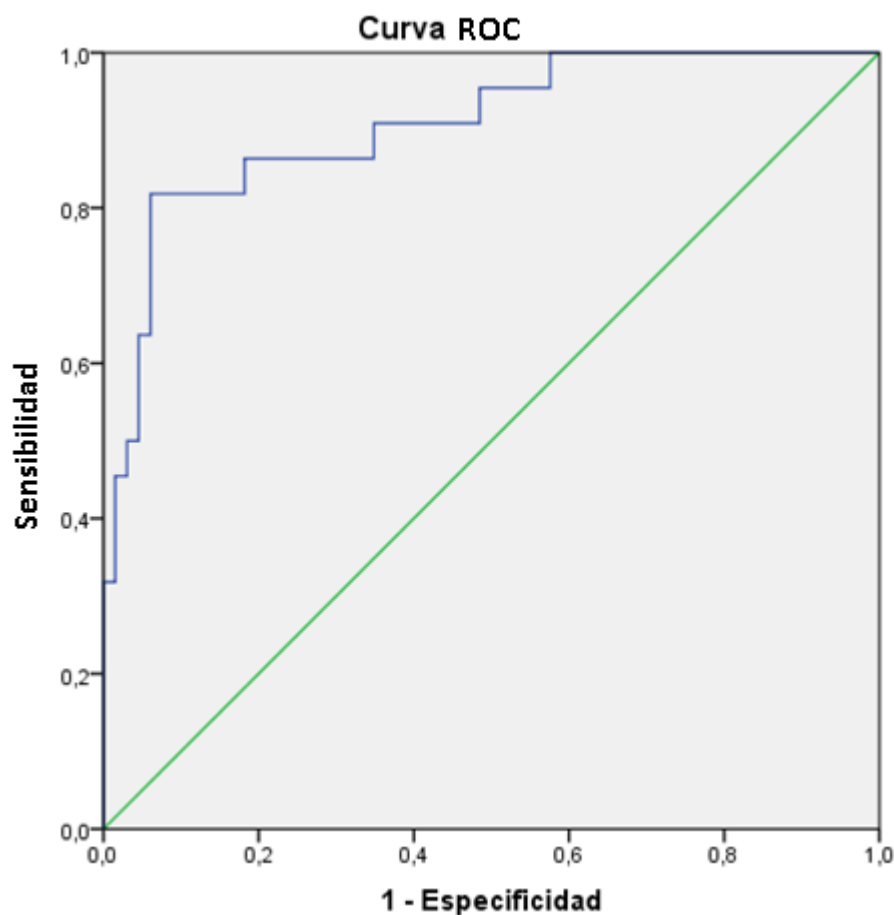


Figura 10. Curva ROC concentración CA 15.3.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Por medio del análisis de las curvas ROC para el CA 15.3 en pacientes con metástasis se obtuvo un valor de AUC: 0.907 con un IC del 95% (0.833 - 0.981) y un valor $p < 0.05$.

El punto de corte fue de 29.41 U/mL con una sensibilidad de 81.8%, una especificidad de 93.9% y un índice de Youden: 0.757.

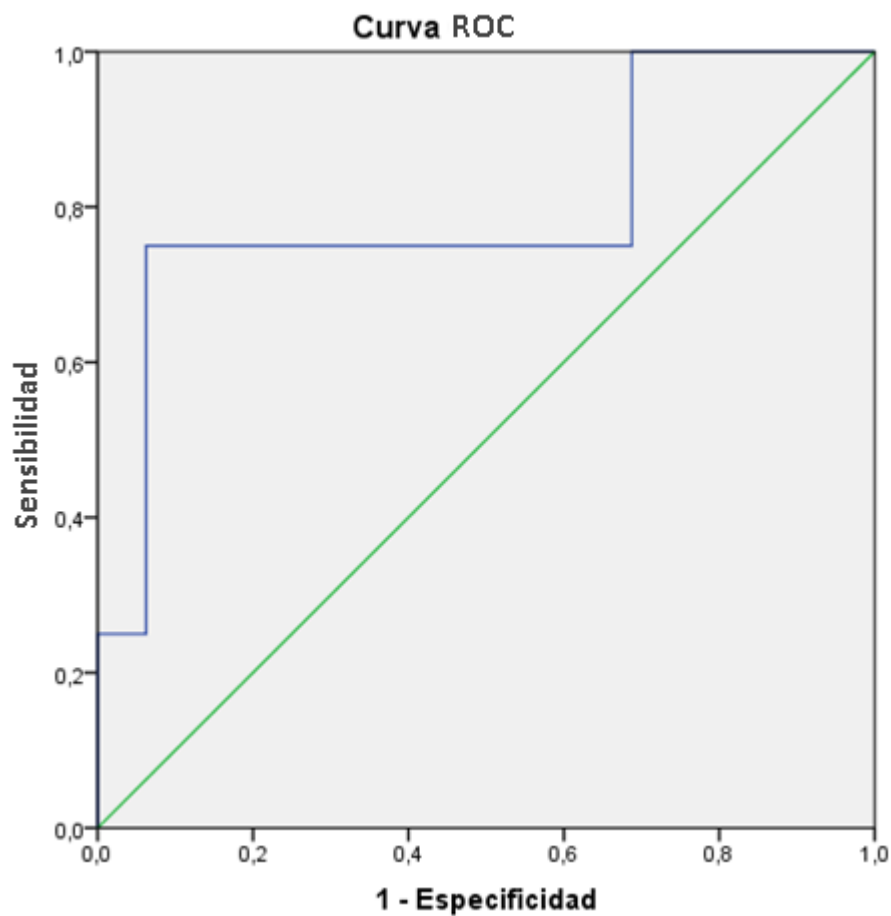


Figura 11. Curva ROC CEA.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

En el caso del CEA en pacientes con metástasis se obtuvo un valor de AUC: 0.797 con un IC 95% (0.503 - 1) y un valor p de 0.073.

El punto de corte fue de 2.71 ng/mL con una sensibilidad del 75%, una especificidad del 93.7% y un índice de Youden de 0.687.

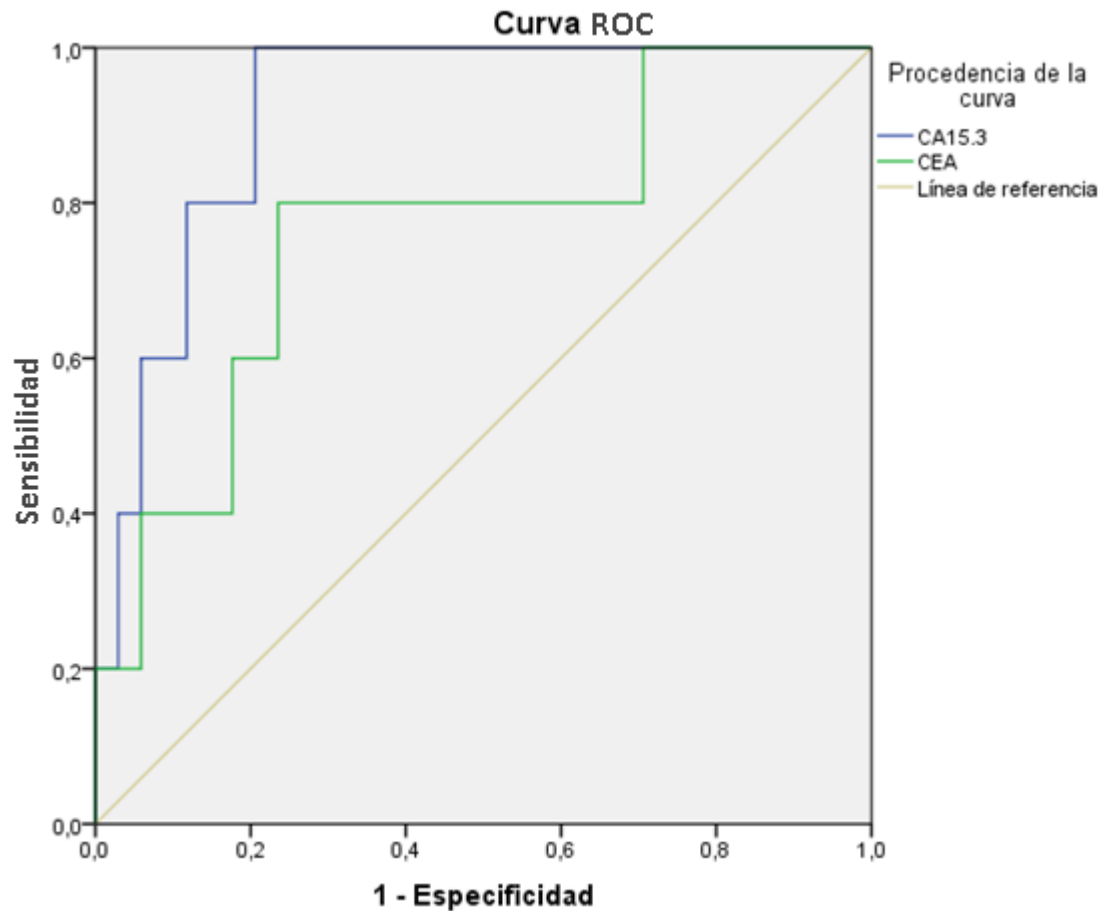


Figura 12. Curva ROC asociación CA 15.3 y CEA.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Para el caso de la asociación CA 15.3-CEA se obtuvo un AUC de 0.918 con un IC 95% (0.823 - 1) para el CEA un AUC de 0.765 con un IC 95% (0.530 - 1) ambos con un valor $p < 0.05$ (0.03 y 0.059 respectivamente).

Los puntos de corte, para el CA 15.3 fue 19.84 U/mL (SE: 100%; SP: 79.4%) y el punto de corte del CEA fue 2.58 ng/mL (SE: 80%; SP: 76.5%). con un índice de Youden de 0.794 para el CA 15.3 y un índice de Youden de CEA de 0.564.

Evaluación de la capacidad del CA 15.3 y CEA en la determinación de relación entre las concentraciones séricas y el desarrollo de metástasis

Tabla 19. Valores de CA 15.3 y CEA en presencia de metástasis.

Biomarcadores		Metástasis		
		SI (%)	NO (%)	Total (%)
CA 15.3	Elevado	18 (12.25%)	4 (2.72%)	22 (14.96%)
	Normal	4 (2.72%)	62 (42.18%)	66 (44.90%)
CEA	Elevado	3 (2.04%)	2 (1.36%)	5 (3.40%)
	Normal	1 (0.68%)	14 (9.52%)	15 (10.20%)
CA 15.3 y CEA	Elevado	4 (2.72%)	1 (0.68%)	5 (3.40%)
	Normal	1 (0.68%)	33 (22.45%)	34 (23.13%)
Total		31 (21.09%)	116 (78.91%)	147 (100%)

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Tabla 20. Índice de Kappa y su grado de concordancia

Coeficiente de Kappa	Fuerza de concordancia
0.00	Pobre
0.01 - 0.20	Leve
0.21 - 0.40	Aceptable
0.41 - 0.60	Moderada
0.61 - 0.80	Considerable
0.81 - 1.00	Casi perfecta

Fuente: (Cerde & Villarroel, 2008).

Tabla 21. Prueba Exacta de Fisher de la concentración del CA 15.3 en Metástasis.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	50,505	1	,000		
Corrección por continuidad	46,545	1	,000		
Razón de verosimilitudes	47,929	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
N de casos válidos	88				

Índice de Kappa de Cohen = 0.757

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Conforme a la distribución de los valores normales y elevados del CA 15.3 se indica mediante la Prueba de Fisher que si existe una relación de asociación entre el marcador y la metástasis ya que el valor de p es <0.05 . De acuerdo al grado de concordancia el valor de Kappa para el CA 15.3 y presencia de metástasis fue de 0.757 lo que indica una considerable concordancia.

Tabla 22. Prueba de Exacta de Fisher de la concentración del CEA en Metástasis.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,667	1	,010		
Corrección por continuidad	3,750	1	,053		
Razón de verosimilitudes	5,938	1	,015		

Estadístico exacto de Fisher ,032 ,032

N de casos válidos 20

Índice de Kappa de Cohen = 0.571

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

De la misma forma, para establecer si existe o no relación entre la elevación del CEA y la metástasis se realizó la prueba de Fisher, donde el valor p es de 0.032, es decir, $p < 0.05$ lo que indica que si existe relación. Por lo tanto, cuando hay un proceso metastásico hay elevación del CEA. Respecto al índice de Kappa este fue de 0.571, que indica una moderada concordancia entre ambas variables.

Tabla 23. Prueba Exacta de Fisher de la concentración del CA 15.3 y CEA en Metástasis.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	50,505	1	,000		
Corrección por continuidad	46,545	1	,000		
Razón de verosimilitudes	47,929	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
N de casos válidos	88				
Índice de Kappa de Cohen = 0.770					

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

En la asociación de tales marcadores el valor de p es inferior a 0.05 con lo cual se indica que si existe relación significativa entre la elevación de cada biomarcador y en asociación cuando hay presencia de metástasis en cáncer de mama. El nivel de concordancia entre

ambos biomarcadores fue de 0.770 lo cual indica una buena concordancia con procesos neoplásicos y elevación de tales marcadores en el cáncer de mama.

Seguimiento de los marcadores tumorales en pacientes con cáncer de mama.

Tabla 24. Elevación de la concentración sérica del marcador tumoral CA 15.3 en diferentes periodos de tiempo.

Periodo de elevación	I	IIA	IIB, IIBX	IIIA	IIIB	IIIC	IV	Total
1 mes	0	0	0	0	0	0	3	3
3 meses	0	0	1	1	0	0	5	7
6 meses	1	0	0	0	0	1	6	8
12 meses	2	3	3	1	1	0	4	14
24 meses	2	3	3	0	1	0	2	11
Sin elevación	12	11	14	5	1	0	2	45
Total	17	17	21	7	3	1	22	88

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

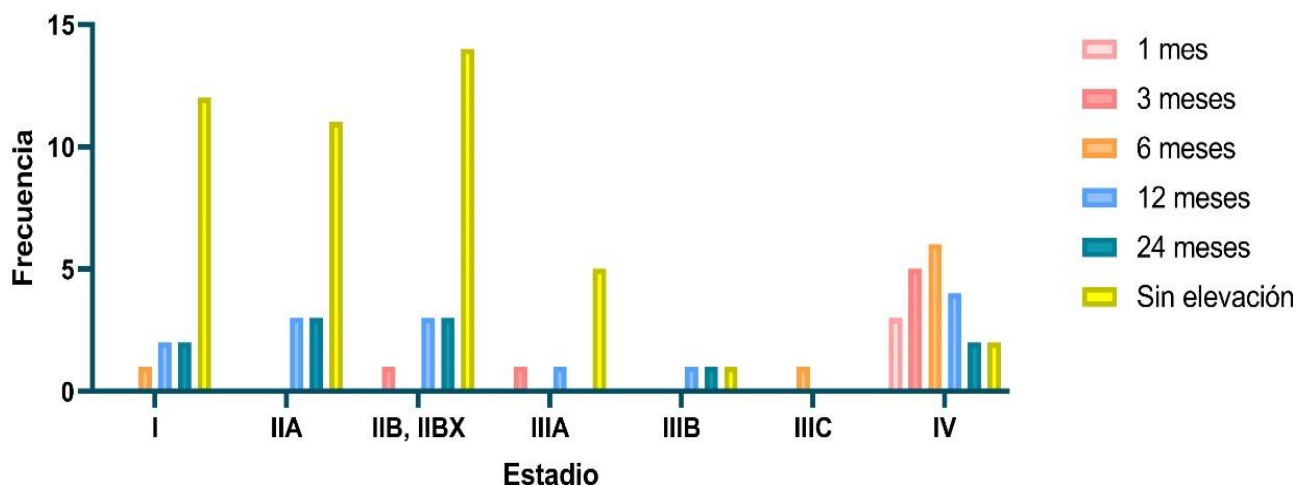


Figura 13. Diagrama de frecuencia de los períodos de elevación de la concentración de CA 15.3.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Se presenta las mediciones de CA 15.3 acorde al tiempo, donde en gran parte de los casos en estadios iniciales no hay elevación. En caso de existir elevación se muestra a

los 12 meses y 24 meses, principalmente en estadios avanzados como el IV, seguido de estadios más precoces pero invasivos como el IIA y IIB. De forma similar, se muestra que, en estadios iniciales como el I, no hay elevaciones significativamente considerables de las concentraciones séricas del CA 15.3.

Tabla 25. Elevación de la concentración sérica del marcador tumoral CEA en diferentes periodos de tiempo.

Periodo de elevación	I	IIA	IIB, IIBX	IIIA	IIIB	IIIC	IV	Total
1 mes	0	0	0	0	0	0	0	0
3 meses	0	0	0	0	0	1	1	2
6 meses	0	0	0	0	0	0	1	1
12 meses	1	1	0	0	0	0	2	4
24 meses	2	0	2	0	1	0	0	5
Sin elevación	3	2	2	1	0	0	0	8
Total	6	3	4	1	1	1	4	20

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

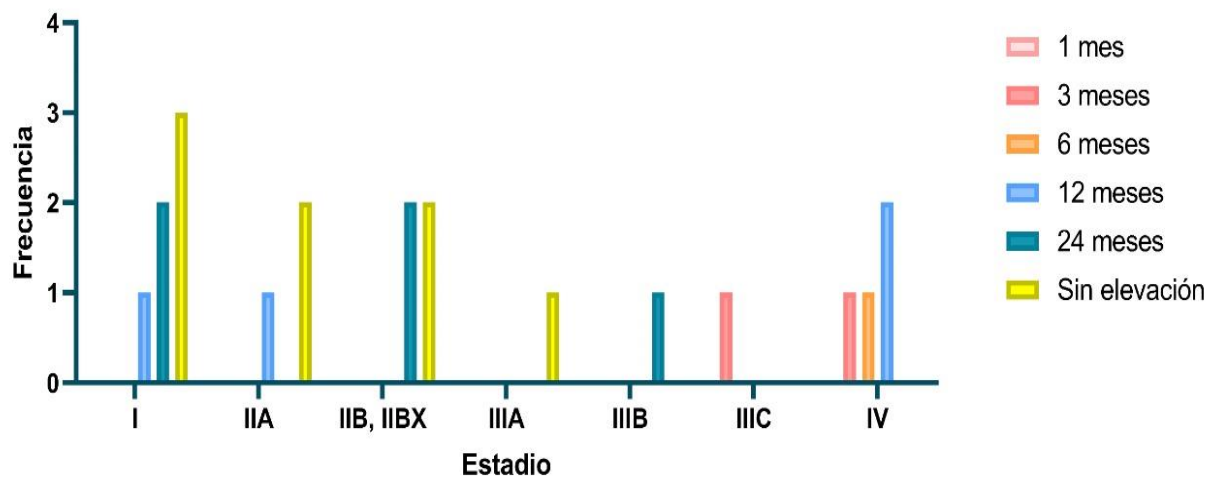


Figura 14. Diagrama de frecuencia de los períodos de elevación de la concentración de CEA.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Tanto en la Tabla 26. y Figura 14. se presenta que las pacientes con elevación de CEA de acuerdo el tiempo y estadio, se muestra que en los primeros estadios no hay elevación. En el caso de existir elevación se muestra a los 12 meses y 24 meses principalmente en estadios avanzados como el IV seguido de estadios más precoces pero invasivos como el IIA y IIB.

Tabla 26. Elevación de la concentración sérica de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA en diferentes periodos de tiempo.

Periodo de elevación	I	IIA	IIB, IIBX	IIIA	IIIB	IIIC	IV	Total
1 mes	0	0	0	0	0	0	0	0
3 meses	0	1	0	1	1	0	2	5
6 meses	1	0	1	0	0	0	2	4
12 meses	1	1	2	1	1	0	1	7
24 meses	2	1	2	0	0	0	0	5
Sin elevación	6	4	6	2	0	0	0	18
Total	10	7	11	4	2	0	5	39

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

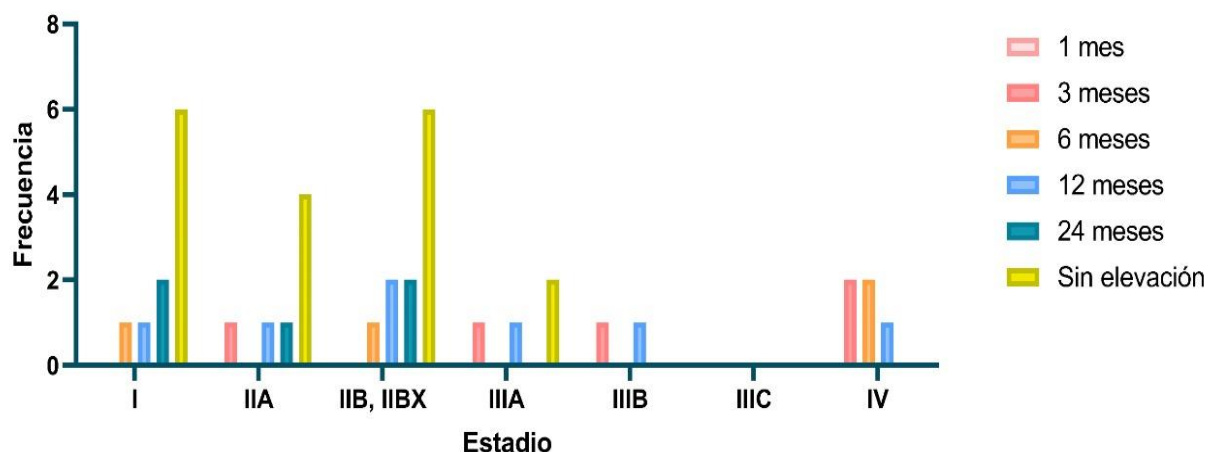


Figura 15. Diagrama de frecuencia de los períodos de elevación de la concentración de CA 15.3 y CEA.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Por otra parte, se realizó para la asociación del CA 15.3 y CEA donde se evidencia lo mismo que en la determinación de cada biomarcador. No hay elevación sérica en la mayoría de los estadios iniciales no invasivos. Sin embargo, si registran elevaciones séricas en el estadio IV a partir de los 3 meses, en gran parte de los casos la elevación es mayor a los 12 meses y seguido de las determinaciones a los 24 meses. También se puede evidenciar que en los primeros meses al menos uno de los dos se eleva.

Número de determinaciones de CA 15.3, CEA y CA 15.3-CEA realizados en el HJCA.

Tabla 27. Número de determinaciones de las mediciones de los marcadores tumorales.

Mediciones	CA 15.3	CEA	CA 15.3 y CEA	Total
2	9	3	4	16
3	7	13	13	33
4	21	3	16	40
5	15	1	5	21
6	14	0	1	15
>6	22	0	0	22
Total	88	20	39	147

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

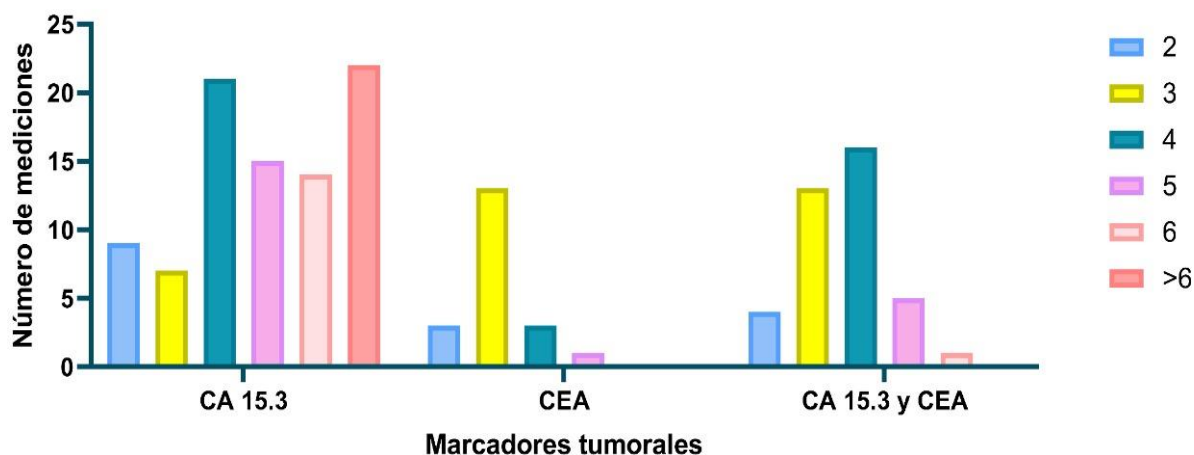


Figura 16. Diagrama de frecuencia del número de determinaciones de los marcadores tumorales.

Tanto en la Tabla 28. y Figura 16. se refleja que el servicio de oncología del HJCA solicitó para el seguimiento y control del tratamiento principalmente CA 15.3 con un total de 88 determinaciones al ser el biomarcador de elección en la práctica clínica. En consecuencia, hay un mayor número de determinaciones seriadas, en el presente estudio se registró que se solicitaron más de 6 mediciones del mencionado biomarcador, lo cual aporta significativamente al seguimiento. Por el contrario, del CEA hubo un menor número de determinaciones siendo de 20 determinaciones. De las cuales, en 13 casos se solicitaron 3 mediciones.

Finalmente, en la determinación simultánea de ambos biomarcadores se solicitaron en varios casos tanto 3 y 4 determinaciones séricas seriadas para poder realizar el control y seguimiento. No obstante, a excepción del CA 15.3, ni el CEA ni la asociación CA 15.3-CEA registran más de 6 determinaciones en el presente estudio.

Determinación de la relación entre el estadio del cáncer de mama y la tasa de supervivencia

Tabla 28. Número de pacientes fallecidos y vivos en relación con el estadio del cáncer.

	Estadio								
Supervivencia	I	IIA	IIB	IIBX	IIIA	IIIB	IIIC	IV	Total
Fallecido	0	1	3	1	2	3	1	18	29
Vivo	33	26	31	1	10	3	1	13	118
Total	33	27	34	2	12	6	2	31	147

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

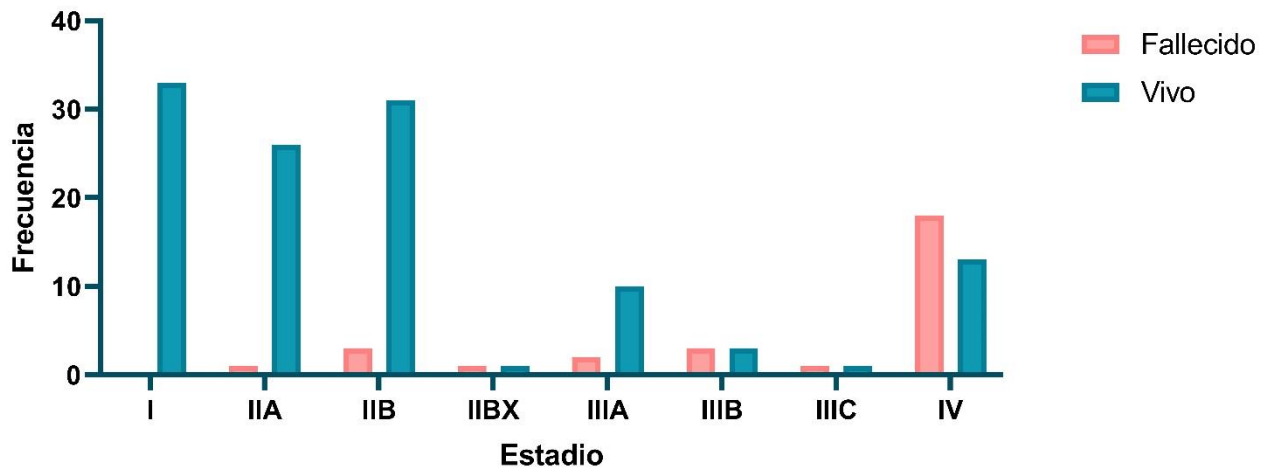


Figura 17. Diagrama de frecuencia de la supervivencia del paciente según el estadio.

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Tabla 29. Prueba de Chi cuadrado entre el estadio y la supervivencia del paciente.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	49,669	7	,000
Razón de verosimilitudes	50,313	7	,000
N de casos válidos	147		
Valor p: 1.677e-08			

Autores: Diego Aucapiña & Bryan Sinche, 2022

Se observa que el porcentaje de supervivencia es mayor en los estadios iniciales y disminuye conforme avance el estadiaje. En el estadio I, II hay un mayor número de casos de pacientes vivos mientras que a medida que avanza el cáncer, y más aún en estadios avanzados con metástasis la supervivencia se reduce notablemente.

También se evidencia que los pacientes que presentaron cáncer de mama en estadios iniciales sobreviven en un mayor porcentaje. Se puede comprobar lo indicado anteriormente, al realizar la relación por medio de la prueba de Chi cuadrado, donde se

relaciona el estadio con la supervivencia que dio un valor de $p < 0.05$, lo cual indica que si existe relación entre el estadio y la tasa de supervivencia.

DISCUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos, se encontró que el carcinoma ductal es el más prevalente ya sea *in situ*, es decir, confinado a la región ductal o bien con invasión de dicha región y con propagación al tejido mamario circundante. Lo cual concuerda con un estudio realizado por Morales en el año 2018, donde el carcinoma ductal invasivo es el principal carcinoma que afecta a las pacientes, de igual manera en otro estudio realizado por Jhonson, et al., (2015) refieren que el CDI es el más prevalente. En cambio, el cáncer metaplásico es el menos frecuente con 0.68% lo cual se corresponde a lo documentado en la literatura, donde se indica que el carcinoma metaplásico es un tumor raro que representa menos del 5% de los tumores malignos de mama que se presenta más frecuentemente en mujeres de edad avanzada, suele presentar afección ganglionar y positividad para los receptores hormonales tanto de estrógenos y progesterona.

Se evidencia que los estadios más frecuentes en que las pacientes son diagnosticadas son el IIB (28.57%), I (24,48%), IIA (21,08) y IV (12,24%). Lo cual guarda relación con el estudio de Maffuz, et al., 2017 realizado en México, dado que el 36% fueron diagnosticadas en etapas tempranas I y IIA, el 45% en estadios avanzados IIIB a IIIC y el 7.7% en etapa metastásica, es decir, en estadio IV.

En otro estudio, realizado por Abarca & Jiménez en el período junio 2018-junio 2019 en Guayaquil, donde se determinó el estadio de cáncer de mama al momento del diagnóstico, registraron que el estadio más frecuente el IIA (31.37%) seguido por el estadio I y IIB con una frecuencia de (21,24%). Así mismo, Castillo & Ordoñez (2009) en su estudio donde valoraron la sensibilidad del CA 15.3 y CEA en el cáncer de mama en SOLCA, Loja y obtuvieron que el estadio predominante fue el II con un 39%, seguido del IV con un 34% y III con un 22%.

En contraste, el estudio de Morales (2018) difiere ligeramente, ya que en tal estudio la gran parte de pacientes son diagnosticados mayormente en estadios avanzados IIIA, IIIB y IIB.

Las pacientes con cáncer de mama se sometieron a intervención quirúrgica, siendo el tipo de intervención más realizada la mastectomía radical modificada (53,74%) ya que las

pacientes presentaron un cáncer de tipo invasivo. En un estudio similar realizado por Morales (2018) determinó que la mayoría, representando el 66% fue intervenida quirúrgicamente por mastectomía radical, de igual forma, por predominio de carcinoma invasivo. Por otra parte, en su estudio Martínez, et al., (2014) indicaron que a un 87% de los 54 casos reportados con cáncer de mama localmente avanzado se les realizó una mastectomía radical modificada y a un 13% que representan 8 casos se le intervino por cuadrantectomía con vaciamiento axilar.

En lo que respecta a la afectación ganglionar se obtuvo que en más de la mitad no existió afectación, seguido de una afección de 1 a 3 y de 4 a 10 lo cual se relaciona con el avanzado estadio de cáncer. Shao, et al., 2015 indicaron que esto se relaciona con la elevación de los niveles séricos de los biomarcadores tumorales, de tal manera que al presentar elevadas concentraciones preoperatorias pueden ser de gran utilidad para determinar el riesgo de recidivas y metástasis futuras (Shao, et al., 2015).

En cuanto a la correlación entre los niveles de los marcadores y el lugar o lugares de metástasis, los resultados hasta ahora son discordantes. Tampellini et al., (2011) informaron que el aumento de los niveles de CA 15.3 era más frecuente en metástasis con diseminación hepáticas y con derrame pleural. Yerushalmi et al., (2012) no identificaron diferencias significativas en los niveles de CA 15.3 y CEA entre los distintos lugares de metástasis, mientras que Morales (2018) refiere que las pacientes presentaron principalmente metástasis óseas y metástasis pulmonares seguidos de metástasis óseas combinadas con pulmonares.

En el presente estudio principalmente hubo metástasis a nivel pulmonar, seguido de metástasis óseas y la combinación ósea pulmonar. Esto se asemeja a lo descrito por Dávila (2014) en su estudio donde las metástasis más frecuentes fueron óseas, presentado 40 casos (81.6%) bien de forma aislada como en 30 casos (75%) o en combinación con metástasis en otras localizaciones extraóseas o viscerales (10.25%). Se necesitan más estudios que investiguen el efecto del lugar de la metástasis en la elevación del CA 15.3 y del CEA. Los niveles elevados de CA 15.3 en los casos con múltiples metástasis pueden reflejar la carga tumoral.

En la práctica clínica la unidad de oncología del HJCA, solicitó el CA 15.3 mayormente en un 65% por ser de elección en el cáncer de mama, seguido de su asociación con el CEA en un 26%. Dicha asociación es con la finalidad de aumentar su valor pronóstico, detección precoz de recidivas, control y seguimiento del tratamiento. La asociación se justifica porque en la literatura se refleja una baja sensibilidad y especificidad del CA 15.3 y al asociarlo con el CEA tanto la sensibilidad como especificidad aumenta, dado que en algunos casos principalmente en estadios iniciales las determinaciones de CA 15.3 resultan negativos pero las mediciones de CEA positivas (Reyes & Miranda, 2016).

La asociación de CA 15.3 y CEA potencia la sensibilidad y especificidad ya que presenta una sensibilidad del 80% y una especificidad del 97%. Pedersen et al., (2013) en su estudio *Sensitivity of CA 15.3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer*, concluyeron que la combinación de CA 15.3 y CEA presenta una mayor sensibilidad con un valor de 59.6% en cambio al solo utilizar el CA 15.3 su sensibilidad disminuye a 51.9%, también pudieron indicar que las determinaciones de estos biomarcadores son de mayor utilidad clínica en enfermedad diseminada. Pero, el estudio de los referidos autores no concuerda con el presente estudio, ya que en el presente es estadísticamente no significativo dado que la sensibilidad es prácticamente la misma siendo la sensibilidad del CA 15.3 del 81% y del CA 15.3-CEA del 80%. Sin embargo, la especificidad si es mayor al asociar ambos biomarcadores siendo esta del 97%.

Por otro lado, Yang et al., (2017) evaluaron el valor predictivo del CA 15.3 y CEA en pacientes con cáncer mamario estable, estos autores expresan que los niveles elevados de los marcadores son predictores o sugestivos de recaídas, lo que indica una respuesta deficiente al tratamiento y se correlaciona negativamente con el control de la enfermedad lo que disminuye la probabilidad de supervivencia. En el estudio de Morales (2018) sostiene que al determinar el VPP de CA 15.3-CEA es mayor en comparación a la de los marcadores individuales, por esta razón, poseen una mayor probabilidad de revelar que una paciente presente metástasis en caso de obtener un resultado positivo/elevado. Mientras que el VPN del CA 15.3 presentó un valor mayor respecto al CEA y a la asociación CA 15.3.

En cambio, en el presente estudio el VPP tanto del CA 15.3 como de la asociación CA 15.3-CEA es muy similar y puede indicarse que no hay diferencias significativas. Mientras que el VPN de la asociación CA 15.3-CEA es mayor respecto a la determinación individual de cada biomarcador, lo cual indica que la asociación aumenta la probabilidad de que la paciente no tenga carcinoma mamario y/o presente metástasis al obtener un resultado negativo/normal. Además, se estableció el nivel de concordancia entre los biomarcadores y los procesos metastásicos, evidenciándose una considerable o buena concordancia en el caso de la asociación CA 15.3-CEA lo cual es indicativo de elevación de tales marcadores al presentarse procesos metastásicos.

En lo que respecta a puntos de corte, para el CA 15.3 fue de 29.41 U/mL, para el CEA 2.71 ng/mL y en el caso de CA 15.3-CEA, se obtuvo un valor de 19.84 U/mL y 2.58 ng/mL respectivamente. Con una mayor sensibilidad y especificidad en la determinación del CA 15.3, seguida de la asociación CA 15.3-CEA y en último lugar únicamente del CEA. Estos resultados guardan relación con lo que sostiene Morales (2018) donde sus resultados para el CA 15.3 fue 24.25 U/mL, para el CEA 3.13 ng/mL y en el caso de CA 15.3-CEA, fueron 24.25 U/mL y 3.34 ng/mL respectivamente. Esto puede deberse, al ser dos ciudades de la misma región presente similitudes poblaciones.

Según Reyes & Miranda (2016) el punto de corte del CA 15.3 para personas sanas es de 11.45 ± 4.33 U/mL y para las pacientes con diagnóstico de cáncer posterior a tratamiento sistémico o quirúrgico en un estado libre de enfermedad los valores de corte se hallan menores a 25 U/mL. De igual manera para el CEA en el seguimiento y valoración del tratamiento, para las personas sin enfermedad el punto de corte es menor 2 ng/mL.

En el caso del seguimiento y supervivencia de las pacientes con determinaciones CA 15.3 y CEA, se evidencia que las pacientes con elevación de CA 15.3, CEA y CA 15.3-CEA conforme al tiempo, en gran parte de los casos no hay elevación etapas iniciales. De hecho, se comienza a observar incrementos de las concentraciones séricas en estadios avanzados como el estadio IV a partir de los 3 meses, siendo mayor la elevación a los 12 y 24 meses. Seguido de estadios más precoces pero invasivos como el IIA y IIB así mismo a los 12 y 24 meses. Se refleja que el porcentaje de supervivencia es mayor en los estadios

iniciales I y II, contrariamente disminuye conforme avance la etapa de cáncer siendo menor cuando ya se ha diagnosticado un proceso de metástasis.

Las directrices de la ASCO indican que, en el seguimiento de la terapia de cáncer de mama metastásico, el CA 15.3 debe emplearse junto con el diagnóstico por imagen, historia clínica y el examen físico (Reyes & Miranda, 2016). El riesgo de recidiva se ve afectado por el estadio de presentación inicial y la biología subyacente del tumor. En el ámbito clínico para mejorar la detección precoz de la recidiva y la supervivencia, el CA 15.3 y el CEA se utilizan ampliamente en el diagnóstico precoz del carcinoma metastásico. Durante el seguimiento, se ha demostrado que los niveles de CA 15.3 y CEA detectan el 40-60% de las recidivas antes de la evidencia clínica o radiológica de la enfermedad, con un tiempo de espera de 2-18 meses. La medición combinada de ambos marcadores séricos permite el diagnóstico precoz de las metástasis hasta en un 60-80% de las pacientes con cáncer de mama (Reyes & Miranda, 2016).

A partir de los resultados, aceptamos la hipótesis alternativa que establece que la asociación CA 15.3-CEA es más sensible y específico para el seguimiento de cáncer mamario, agregando a lo anterior que existe relación de dependencia entre la elevación sérica de los marcadores tumorales en procesos cancerosos metastásicos.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

En base al presente estudio se pudo establecer que el biomarcador tumoral de elección para cáncer de mama en la práctica clínica es el CA 15.3, aunque no sea específico para dicha patología. Esto es, ya que permite dar un mejor seguimiento y evaluación del tratamiento, mientras que el CEA se emplea como control de manera más amplia al existir o poder presentarse más procesos cancerígenos junto con otros biomarcadores según el tipo de carcinoma no necesariamente mamario. No obstante, es importante mencionar que el CA 15.3 no es un método de diagnóstico sino de seguimiento, control del tratamiento y recidivas.

De acuerdo con el valor predictivo tanto positivo como negativo son de gran utilidad para establecer que las pacientes con valores elevados en caso de ser VPP son correctamente diagnosticadas con cáncer de mama. En cambio, en el caso de presentarse valores elevados de VPN indica una mayor probabilidad de que la paciente no presente cáncer de mama. Lo cual, permite establecer precozmente intervención quirúrgica en caso de ser necesario y pautas de tratamiento. Se puede establecer que en estadios iniciales como es el estadio I, y II no guarda relación la concentración sérica de los marcadores tumorales respecto a la presencia de carcinoma mamario, ya que se encuentra en niveles normales a pesar de ya presentar un proceso neoplásico. En estadios avanzados, ya existe relación entre las concentraciones séricas y procesos metastásicos como ocurre en el estadio IV.

Se establece que el CA 15.3 presenta una mayor sensibilidad cuyo valor fue de 81% y una especificidad del 93%, en cambio el CEA presentó una sensibilidad del 75% y una especificidad del 87%. La asociación de los marcadores tumorales CA 15.3 y CEA es positiva ya que presenta tanto una elevada sensibilidad 80% como una elevada especificidad 97%.

Finalmente, se justifica el uso de marcadores CA 15.3 y CEA para el control y seguimiento de cáncer de mama en la práctica clínica al ser un método no invasivo y de fácil monitorización en las pacientes a lo largo del tiempo, de tal manera que se pueden tomar medidas de manera temprana durante el seguimiento del cáncer de mama para aumentar el porcentaje de supervivencia de las pacientes.

RECOMENDACIONES

- En el caso del CEA realizar un mayor número de determinaciones, para poder trabajar con una muestra más representativa y poder establecer una mejor correlación con el CA 15.3.
- Realizar desde el diagnóstico inicial la determinación sérica de la asociación de CA 15.3 y CEA al menos unas cinco determinaciones para poder establecer una mejor relación y de manera más significativa.
- Se recomienda emplear el método TNM para poder estadificar el cáncer, dado que presenta información de manera más detallada.
- Hacer más estudios en nuestra población sobre el cáncer de mama, factores de riesgo más frecuentes y de igual manera sobre el tratamiento y seguimiento de modo que se disponga de mayor información.
- Realizar más estudios comparativos con otros marcadores tumorales, que también son usados en el monitoreo del cáncer de mama.
- Establecer puntos de corte para la población local o nacional con un grupo de control, donde la concentración sérica puede ser sugestiva del estadio de cáncer de mama que cursa la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

Abarca Arroyo, J. & Jiménez Benavides, P. (2020). *Eficacia del CA 15.3, en el seguimiento del tratamiento y evolución, en pacientes de 35-75 años con cáncer de mama en el HETMC, Junio 2018 - Junio 2019*. (Tesis de pregrado). Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

Alcantara, D., Leal, M., García-Bocanegra, I. & García-Martín, M. (2014). Molecular imaging of breast cancer: present and future directions. *Frontiers in Chemistry*, 2(112), 1-11. doi:10.3389/fchem.2014.00112

American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2017). Cáncer de mama, Cancer.Net. Recuperado de <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/estadios>

Amillano Párraga, K., Elorriaga Barandiaran, K., Alberro Aduriz, J. A., Martín López, A., Rezola Solaun, R., & Plazaolo Alcibar, A. (2004). Carcinoma metaplásico de mama. Revisión a propósito de un caso. *Oncología*. <https://doi.org/10.4321/s0378-48352004000900006>

Baena-Cañada, J. (1995). Estudio prospectivo del uso de los marcadores tumorales en el seguimiento, diagnóstico de la recidiva y control terapéutico del cáncer de mama. Tesis de grado. Universidad de Sevilla. España.

Barba-Evia, J. (2013). Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 60 (3), 166-196

Barcina, G., Martín Bueno, M., Bujanda Fernández de Piérola, A. E., Hernández Hernández, L., Julio Ortiz de Zárate Tercero, J., Suárez Torre, A., ... Loizate Totorikaguena, C. (2002). Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama y cáncer de pulmón.

Barrett, K., Barman, S., Boitano, S. & Brooks, H. (2013). *Ganong Fisiología Médica - Lange*. 24ª ed. Editorial McGraw-Hill.

Bonilla-Sepúlveda, Ó. A., & Bonilla-Sepúlveda, Ó. A. (2020). Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática. *Ginecología y Obstetricia de México*, 88(12), 860–869. <https://doi.org/10.24245/GOM.V88I12.4269>

Boulehmi, H., Mahersia, H., Hamrouni, K., Boussetta, S. & Mnif, N. (2013). Breast cancer detection: A review on mammograms analysis techniques, 1–6. doi:10.1109/SSD.2013.6563999

Bravo-Grau, S. & Cruz, J. (2015). Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. *Revista Chilena de Radiología*. 21(4), 158-164

Brecha Salarial Entre Hombres, L. Y., & Isabel Carrasco Monsalve Director, V. (2022). Facultad de Ciencias de la Administración Carrera de Economía Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de economista.

Cerda, J. & Villarroel, L. (2008). Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr*, 79 (1), 54-58

Ciriello, G., Gatz, M. L., Beck, A. H., Wilkerson, M. D., Rhie, S. K., Pastore, A., ... Kandoth, C. (2015). Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell*, 163(2), 506–519. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.033

Cruz-Tapias, P., Villegas-Gálvez, V., & Ramírez-Clavijo, S. (2008). Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos. *Revista Ciencias de la Salud*, 6(2), 85-98.

Costanzo, L. S. (2007). Fisiología (5a. ed). Editorial Elsevier Saunders. Barcelona

Dávila, C. (2013). *Cáncer de mama y metástasis ósea*. (Tesis de pregrado). Universidad de Granada, España.

Doherty G.M. (2018). Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos, 14ed. McGraw Hill.

Espinosa-Ramírez, M. (2018). Cáncer de mama. *Revista Médica Sinergia*, 2(1), 8 - 12

Geng, B., Liang, M.-M., Ye, X.-B., & Zhao, W.-Y. (2015). Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 3(1), 232–236. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.419>

Grossman, S., & Porth, C. M. (2014). *Porth Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos* (9a. ed). Barcelona: Wolters Kluwer.

GLOBOCAN. Global Cancer Observatory (2018). Recuperado de <https://gco.iarc.fr/>

Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortés, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J. & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 66–. doi:10.1038/s41572-019-0111-2

Imigo, F., Mansilla, E., Delama, I., Poblete, M. & Fonfach, C. (2011). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuad. Cir.*, 25, 67-74

Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. *Menopausal Review*, 14(3), 196–202. doi:10.5114/pm.2015.54346

Lazcano, H., Sánchez-Tejero, I., Nerín-Sánchez, E., Cordero-Bernabé, C., Mora Escudero, R., & Sánchez, P. (2016). Marcadores Tumorales. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 9(1), 31-42.

Lakmini, K. B., Gaya, B. W., Shania, N. G., Shania, N. G., & Abeysiriwardhana, N. L. (2018). Elevated pre-surgical CA15-3: does it predict the short-term disease-free survival of breast cancer patients without distant metastasis? *International Journal of Women's Health Dovepress*. Recuperado de <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=42815>

Maffuz-Aziz, A., Labastida-Almendaro, S., Espejo-Fonseca, A., & Rodríguez-Cuevas, S. (2017). Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 85(3), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.08.004>

Maughan, K., Lutterbie, M. & Ham, P. (2010). Treatment of Breast Cancer. *American Family Physician*, 81(11), 1339- 1346.

Martínez Vázquez, P., Burruchaga, H. J., Abeszyc, D., Forno, M., De, L., Roza, L., & Arias, S. M. (2014). CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO Características y manejo en el Hospital Magdalena V. de Martínez Pacheco, Partido de Tigre. *Revista Argentina de Mastología* (Vol. 33).

McDonald, E., Clark, A., Tchou, J., Zhang, P. & Freedman, G. (2016). Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine*, 57(2), 9-16. DOI: 10.2967/jnumed.115.157834

Morales, D. & Echeverría, I. (2019). Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas. *Rev Fac Cien Med*, 44 (2): 24-33. <https://doi.org/10.29166/rfcmq.v44i2.2688>

MSP. (2018). Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama. Recuperado de: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>

Nounou, M., Elamrawy, F., Helal, N., Abdelraouf, K., Goda, S. & Syed-Sha-Qhattal, H. (2015). Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 9(S2), 17–34. doi:10.4137/BCBCR.S29420

OMS. (2021). Cáncer de mama. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/breast-cancer>

Organización Mundial de la Salud. OMS (2018) Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer>

Organización Panamericana de Salud. OPS (2015) Recuperado de <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index4.htm>

Osorio-Bazar, N., Bello-Hernández, C. & Vega-Bazar, L. (2020). Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 36(2), 1-13

Palmero, J., Lassard, J., Juárez, L. & Medina, C. (2021). Cáncer de mama: una visión general. *Acta Med Grupo Angeles*, 19 (3), 354-360. <https://dx.doi.org/10.35366/101727>

Pedersen, A. C., Sorensen, P. D., Jacobsen, E. H., Madsen, J. S., & Brandslund, I. (2013). Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum *HER2* in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(7), 1511–1519. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0488>

Prieto Valtueña, J. & Yuste, J. (2019). Balcells. La clínica y el laboratorio - Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploración de los síndromes. Cuadro biológico de las enfermedades.

Quesada-Chanto, A. (2015). Diagnóstico de laboratorio. Principales Pruebas de Bioquímica Clínica y Hematología 1° ed. San José- Costa Rica, 2015

Reyes García, N., & Miranda Devora, G. (2016). Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. *Revista Mexicana de Mastología*, 6(1), 9–13. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/revmexmastol>

Santiburcio, J., López, E., Arjona, J., & Carrasco, S. (2004). Estudio de los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, 7, 4–153.

Seguro Social Costa Rica. (2012). Guía de Práctica Clínica del Tratamiento para el Cáncer de Mama. Caja Costarricense de Seguro Social Gerencia Médica Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud-Proyecto de Fortalecimiento Atención Integral del Cáncer Área de Atención Integral a las Personas: Costa Rica

Sifuentes-Álvarez, A., Castañeda-Martínez, L., Lugo-Nevares, M. & Reyes-Romero, M. (2015). Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México. *Ginecol Obstet Mex*, 83(11), 662-669.

Barrett, K., Barman, S., Boitano & Brooks, H. Ganong (2013). Fisiología Médica - Lange. 24ª ed. Editorial McGraw-Hill.

Shao, Y., Su, X., He, Y., & Liu, H. (2015). Los niveles elevados de marcadores séricos de tumores CEA y CA15-3 son parámetros pronósticos para diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama. *Plos one*, 10(7), e0133830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133830>

Singh, V., Saunders, C., Wylie, L. & Bourke, A. (2008). New diagnostic techniques for breast cancer detection. *Future Oncology*, 4(4), 501–513. doi:10.2217/14796694.4.4.501

Smith, M., Tsangaris, T., Williams, C. & Yankeelov, T. (2009). Breast Cancer Screening and Diagnosis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 7(10), 1060-1096. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0070>

SOLCA. (2020). Séptimo informe incidencia del cáncer en el cantón Cuenca 2010 - 2014, Primera edición. Cuenca: Registro de tumores Cuenca

Wang, L. (2017). Early Diagnosis of Breast Cancer. *Sensors*, 17(7), 1–20. doi:10.3390/s17071572

Yang, Y., Zhang, H., Zhang, M., Meng, Q., Cai, L., & Zhang, Q. (2017). Elevation of serum CEA and CA15-3 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients. *Oncology Letters*, 14(6), 7549-7556. doi: 10.3892/ol.2017.7164

Yi-Sheng, S. Zhao, Z., Zhang-Nv, Y., Fang, X., Hang-Jing, L. Zhi-Yong, Z., Wen, S., Jianmin, J.; Ping-Ping, Y. & Han-Ping, Z. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397. doi:10.7150/ijbs.21635

ANEXOS

Anexo 1. Acta de entrega del protocolo en el HJCA.



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA
COORDINACIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN

ACTA DE ENTREGA RECEPCIÓN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

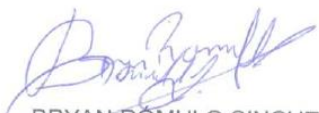
En la ciudad de Cuenca, con fecha 9 de mayo del presente año, recibo documento.

FECHA DE RECEPCIÓN	9/05/2022
FECHA DE ACEPTACIÓN	
FIRMA DE APROBACIÓN:	
REVISADO POR:	DR. JUAN CARLOS ORTIZ CALLE
TÍTULO	VALOR PREDICTIVO DE LOS MARCADORES TUMORALES CA 15.3 Y CEA EN EL CONTROL Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA EN EL AÑO 2019
CONTENIDO	PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
FIN DE PROYECTO	MAYO 2022
AUTOR	BRYAN RÓMULO SINCHE MONTALEZA CI:01047005287 JUAN DIEGO AUCAPIÑA GUAMAN CI:0105273593
CORREO ELECTRONICO	bryan.sinche@ucuenca.edu.ec juan.aucapina@ucuenca.edu.ec
DIRECCIÓN	CALLE DE LAS AREPAS 3-47 RICAURTE
TELÉFONO	
CELULAR	0987098701 0984037377

Para constancia de lo actuado se firma en original y una copia



LCDA. CLAUDIA CABRERA TORAL
ASISTENTE



BRYAN RÓMULO SINCHE
UNIVERSIDAD DE CUENCA

Av. José Carrasco Arteaga entre Popayan y Pacto Andino Conmutador: 07 2861500 Ext. 2063 P.O. Box 0101045 Cuenca – Ecuador, Investigación telf: 07 2864898 E-mail: revista.medica.hjca@gmail.com

Anexo 2. Aprobación del protocolo por parte del HJCA



Memorando Nro. IESS-HJCA-CGI-2022-0125-M

Cuenca, 10 de mayo de 2022

PARA: Sr. Mgs. Pablo Federico Muñoz Calderón
Coordinador General de TIC'S - Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga

ASUNTO: Dar las facilidades a Bryan Rómulo Sinche Montaleza y Juan Diego Aucapiña Guamán

De mi consideración:

Luego de un cordial y atento saludo, mediante la presente la Coordinación General de Investigación, informa a usted, haber autorizado a Bryan Rómulo Sinche Montaleza CI:0104705287 y Juan Diego Aucapiña Guamán CI:0105273593, estudiantes de la Universidad de Cuenca con el fin de que puedan desarrollar su investigación, sobre el tema: **"VALOR PREDICTIVO DE LOS MARCADORES TUMORALES CA 15.3 Y CEA EN EL CONTROL Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA EN EL AÑO 2019."**

Sírvase en disponer a quién corresponda, dar las facilidades necesarias para la ejecución de dicha investigación, con el acceso al sistema AS-400 hasta el mes de junio 2022.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente

Dr. Juan Carlos Ortiz Calle
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN - HOSPITAL DE ESPECIALIDADES - JOSÉ CARRASCO ARTEAGA

Anexos:
- compromisos_de_bryan_sinchi_y_juan_aucapiña.pdf



Firmado electrónicamente por:
**JUAN CARLOS
ORTIZ CALLE**

www.iesg.gob.ec

Síguenos en:

1/1

* Documento firmado electrónicamente por Quipux

Anexo 3. Aprobación del acceso a las historias clínicas.



Memorando Nro. IESS-HJCA-CGI-2022-0127-M

Cuenca, 10 de mayo de 2022

PARA: Sra. Ing. María del Carmen Zambrano Andrade
Coordinadora General de Planificación y Estadísticas del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga

ASUNTO: Dar las facilidades a Bryan Rómulo Sinche Montaleza y Juan Diego Aucapiña Guamán

De mi consideración:

Luego de un cordial y atento saludo, mediante la presente la Coordinación General de Investigación, informa a usted, haber autorizado a Bryan Rómulo Sinche Montaleza CI:0104705287 y Juan Diego Aucapiña Guamán CI:0105273593, estudiantes de la Universidad de Cuenca con el fin de que puedan desarrollar su investigación, sobre el tema: **“VALOR PREDICTIVO DE LOS MARCADORES TUMORALES CA 15.3 Y CEA EN EL CONTROL Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA EN EL AÑO 2019.”**

Sírvase en disponer a quién corresponda, dar las facilidades necesarias para la ejecución de dicha investigación, con la base de datos de enero a diciembre 2019 de los diagnósticos CIE-10:

C50	C50.1	C50.21	C50.31	C50.411	C50.512	C50.619	C50.82
C50.0	C50.11	C50.211	C50.311	C50.412	C50.519	C50.62	C50.821
C50.01	C50.111	C50.212	C50.312	C50.419	C50.52	C50.621	C50.822
C50.011	C50.112	C50.219	C50.319	C50.42	C50.521	C50.622	C50.829
C50.012	C50.119	C50.22	C50.32	C50.421	C50.522	C50.629	C50.9
C50.019	C50.12	C50.221	C50.321	C50.422	C50.529	C50.8	C50.91
C50.02	C50.121	C50.222	C50.322	C50.429	C50.6	C50.81	C50.911
C50.021	C50.122	C50.229	C50.329	C50.5	C50.61	C50.811	C50.912
C50.022	C50.129	C50.3	C50.4	C50.51	C50.611	C50.812	C50.919
C50.029	C50.2	C50.31	C50.41	C50.511	C50.612	C50.819	C50.92
C50.921	C50.922	C50.929					

CORREOS: bryan.sinche@ucuenca.edu.ec
juan.aucapina@ucuenca.edu.ec

Memorando Nro. IESS-HJCA-CGI-2022-0127-M

Cuenca, 10 de mayo de 2022

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente

Dr. Juan Carlos Ortiz Calle
**COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN - HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES - JOSÉ CARRASCO ARTEAGA**



Firmado electrónicamente por:
**JUAN CARLOS
ORTIZ CALLE**

www.iesg.gob.ec

Síguenos en:    

2/2

Anexo 4. Operacionalización de variables.

Variable	Dimensión	Indicador	Escala
Pacientes con cáncer de mama			
Edad	Años	Historia clínica	Adulto joven: 18 - 44 años. Adulto mayor: 45 - 65 años Anciano: Mayor a 65 años.
Antecedentes familiares de cáncer de mama	Biológico-genético		Si No
Paridad	Biológico		0 hijos 1 - 3 hijos Más de 4 hijos
Diagnóstico de cáncer de mama	Tipo de cáncer de mama		Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Presencia/ Ausencia de metástasis	TAC trimestral, semestral o anual positiva		Presencia Ausencia
Marcador tumoral CA 15.3 y CEA			
Respuesta al tratamiento terapéutico	Concentración sérica basal de CA 15.3 y CEA (U/mL)	Medición sérica de CA 15.3 y CEA	CA 15.3 Referencial: < 35 U/ mL 0 - 51 U/mL Elevado: > 100 U/mL
Seguimiento del cáncer de mama			CEA Referencial: < 5ng/mL Elevado: > 20 ng/mL