



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**SENSIBILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES CEA Y
CA15.3 EN EL TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN DEL
CÁNCER DE MAMA DURANTE EL PERIODO ENERO 2006 –
MAYO 2009 EN EL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO DE LOJA**

Previo a la obtención del título
de Bioquímico Farmacéutico

AUTOR (ES):

María Daniela Castillo Jaramillo
Gabriela Alexandra Ordóñez Sarmiento

Directora:

Dra. Katherine Acurio

Loja- Ecuador

2009



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**SENSIBILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES CEA Y
CA15.3 EN EL TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN DEL
CÁNCER DE MAMA DURANTE EL PERIODO ENERO 2006 –
MAYO 2009 EN EL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO DE LOJA**

Previo a la obtención del título
de Bioquímico Farmacéutico

AUTOR (ES):

María Daniela Castillo Jaramillo
Gabriela Alexandra Ordóñez Sarmiento

Directora:

Dra. Katherine Acurio

Loja- Ecuador

2009

Loja, 17 de agosto de 2009

Dra.
Katherine Acurio
DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICA:

Que una vez revisado el trabajo de investigación realizado por las Srtas. María Daniela Castillo Jaramillo y Gabriela Ordóñez Sarmiento, previo a la obtención del título de BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO, se autoriza su presentación final para la evaluación correspondiente.

Dra. Katherine Acurio
DIRECTORA

AUTORÍA:

Los conceptos, ideas y resultados vertidos en el desarrollo del presente trabajo de investigación son absoluta responsabilidad de su autor.

María Daniela Castillo Jaramillo, Gabriela Ordóñez Sarmiento

DEDICATORIA:

El presente trabajo de investigación está dedicado primero a Dios ya que Él nos ha permitido culminar una etapa más de nuestra vida y a nuestra familia por ser la fuente de nuestra inspiración y motivación para superarnos cada día y así poder luchar para que la vida nos depare un futuro mejor.

AGRADECIMIENTO:

Al finalizar nuestro trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis es inevitable que te asalte un muy humano egocentrismo que te lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que has hecho. Este trabajo no hubiese sido posible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que llegue a un feliz término. Por ello, es para nosotras un verdadero placer utilizar este espacio para ser justas y consecuentes con ellas, expresándoles nuestros agradecimientos.

Queremos agradecer a la Universidad Técnica Particular de Loja por habernos dado su apoyo en la realización de este tema y de manera especial y sincera a la Dra. Katherine Acurio por permitirnos realizar esta tesis bajo su dirección, quien con su capacidad intelectual y científica guió el desarrollo de manera acertada y poniendo su confianza en nosotras, hemos podido culminar con éxito esta tesis y así cumplir con uno de nuestros ideales.

Y también a nuestros padres y hermanos, por darnos estabilidad emocional y sentimental, parte importantísima para nuestro desarrollo.

CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHO DE TESIS:

Nosotras, María Daniela Castillo Jaramillo y Gabriela Ordóñez Sarmiento declaramos conocer y aceptar la disposición del Art. 67 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad"

María Daniela Castillo Jaramillo
Tesisista

Gabriela Alexandra Ordóñez Sarmiento
Tesisista

Dra. Katherine Acurio
Directora de Tesis

INDICE DE CONTENIDOS

	PÁG.
CERTIFICACIÓN	i
AUTORÍA	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS DE TESIS	v
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
OBJETIVOS	x
1. Introducción	1
1.1. Cáncer	1
1.1.1. Histología de la mama	1
1.1.1.1. Factores pronósticos y Predictivos	2
1.1.2. Incidencia de cáncer	3
1.1.3. Factores de riesgo	4
1.1.4. Tratamiento del cáncer	5
1.1.4.1. Procedimientos quirúrgicos	5
1.1.4.2. Quimioterapia	6
1.1.4.3. Radioterapia	6
1.2. Marcadores tumorales	7
1.2.1. Utilidad	8
1.2.2. Sensibilidad y especificidad	10
1.2.3. Antígeno CEA	11
1.2.4. Antígeno CA15.30	12
2. Materiales y métodos	14
2.1. Población de estudio	14
2.2. Métodos	14
2.3. Análisis estadístico	14
3. Resultados	15
4. Discusión	22
5. Conclusiones	27
6. Recomendaciones	28
7. Bibliografía	29

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curva de la edad	15
Figura 2. Tipo histológico	16
Figura 3. Estadio tumoral TNM	16
Figura 4. Marcadores tumorales CEA y CA 15.3 antes del tratamiento de acuerdo a los estadios clínicos	17
Figura 5. Porcentaje de MT patológicos CEA y CA 15.3 antes del tratamiento	18
Figura 6. Sensibilidad del CEA, CA 15.3 y CEA - CA 15.3	18
Figura 7. Paciente en estadio II sin actividad tumoral después del tratamiento	19
Figura 8. Paciente en estadio IV con buena respuesta al tratamiento	19
Figura 9. Paciente en estadio III con metástasis	20
Figura 10. Paciente en estadio IV en remisión después de haber presentado metástasis	20
Figura 11. Paciente en estadio IV en recidiva	21

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer produciendo 519000 muertes a nivel mundial en el 2004. Su diagnóstico precoz es capaz de disminuir la mortalidad hasta un 30%.

En el presente estudio se trabajó con pacientes con cáncer de mama a las que se efectuó cuantificación de marcadores tumorales CEA y CA 15.3 durante el periodo comprendido entre enero 2006 y mayo 2009 en el Hospital de Solca Núcleo de Loja.

Según los resultados obtenidos los marcadores tumorales se relacionan con el estadio tumoral, encontrándose por lo general normales en los estadios tempranos y elevados en los estadios avanzados.

La sensibilidad del CEA fue 30% y la del CA 15.3 52% considerándose de esta manera el principal MT en el seguimiento del cáncer de mama. Su sensibilidad aumentó a 57% al combinar dichos marcadores.

Cabe destacar que los MT aumentan en presencia de metástasis o recidiva tumoral siendo útiles para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución del tumor mediante un control seriado de los mismos. Los incrementos en la supervivencia no sólo van unidos a un diagnóstico más temprano de la enfermedad, sino también a la modificación de las pautas terapéuticas existentes.

Palabras clave: CEA, CA 15.3, cáncer de mama.

ABSTRACT

The breast cancer is the most frequent tumor in women, being it's diagnose precocious able to reduce the mortality even in a 30%.

The present research was developed with patients with an histologic breast cancer diagnose to whom the quantification of CEA and CA 15.3 tumor markers was realized during January 2006 to May 2009 in "Solca Núcleo de Loja" Hospital.

According to the results, the sensibility of the tumor markers varies in relation with the tumoral stage: it could be low in the initial stages, and high in the advanced stages.

The sensibility to the CEA was 30% and the sensibility of the CA 15.3 was 52% being and the sensibility of both MT was 57%.

The main function of the tumor markers is to monitor the neoplastic illness development. Basically it is used in the recurrence detection and in the response to the treatment in each patient who has an advanced disease.

It is necessary to highlight that the MT increased within the presence of a methastasis or when the tumor gets back, being useful in order to evaluate the correct response to the treatment and also to the evolution of the tumor by a serial control. The increase of the survival statistics, are not only joined to an early diagnostic of the disease, but to the modification in the different types of therapies that exist.

Key Words: CEA, CA 15.3, breast cancer.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Estudiar la sensibilidad de los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 en el tratamiento y monitorización del cáncer de mama durante el periodo enero 2006 - mayo 2009 en el Hospital de Solca Núcleo de Loja.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demostrar la relación entre el estadio (TNM) y los marcadores tumorales antes del tratamiento.
- Identificar la sensibilidad de los dos MT en combinación y la sensibilidad de cada uno por separado.
- Determinar la relación existente entre los marcadores tumorales CEA y CA 15.3, la monitorización del paciente y la efectividad del tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer

La palabra cáncer abarca todas aquellas neoplasias malignas que tienen en común una proliferación anormal de las células y la capacidad de metastatizar (World Health Organization). Esta enfermedad se caracteriza por cambios en los mecanismos de control que regulan la proliferación y diferenciación celular (Gibbs 2000). Estos cambios son el resultado de anomalías genéticas que pueden aparecer por la mutación de un grupo específico de genes. Muchos de estos genes actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular, y su pérdida o inactivación da lugar a una división celular descontrolada (Burgués *et al.* 2005).

Debido a los altos índices de incidencia, así como a su impacto a nivel económico y social es que se reconoce al cáncer como un problema importante de salud pública a nivel mundial y ocupa un lugar de especial importancia en los programas de salud pública, asistencia médica, prevención e investigación (World Health Organization).

1.1.1. Histología de la mama

La mama está compuesta por lóbulos y conductos. Cada mama tiene de 15 a 20 secciones llamadas lóbulos que incluyen secciones más pequeñas, denominadas los lobulillos, los cuales se encuentran revestidos por un epitelio doble de células cúbicas monoepiteliales y se conectan entre sí a través de conductos. Cada mama tiene también vasos sanguíneos y vasos linfáticos (Corral Jaime 2007).

El cáncer de mama consiste en la transformación de células benignas a células malignas que crecen de forma autónoma y desordenada debido a una mutación o alteración genética. Se disemina por contigüidad, a través de los conductos linfáticos y por vía sanguínea hacia los ganglios linfáticos de la axila. Los órganos más frecuentemente afectados son el pulmón, hueso, hígado, ganglios linfáticos y cerebro (Corral 2007).

El carcinoma de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes y de mayor mortalidad en las mujeres de los países industrializados, el tipo más común de cáncer de mama es el carcinoma ductal (70 – 80 %) que comienza en las células de los conductos (Corral 2007).

Debido al comportamiento agresivo de algunas variedades y dado que la mama es un órgano accesible para el diagnóstico temprano, el cáncer de mama es objeto permanente de estudios en relación con los métodos de diagnóstico y tratamiento (Coronato *et al.* 2002).

1.1.1.1. Factores pronósticos y predictivos

Los factores pronósticos validados son los siguientes: en la categoría de características de la enfermedad el estado de los ganglios axilares, el tamaño tumoral y el tipo y grado histológico; entre las características del paciente, independientes de la enfermedad, la edad; y como marcadores tumorales el antígeno CEA y el antígeno CA15.3.

- **Estado de los ganglios linfáticos:** La metástasis a ganglios linfáticos, es el factor pronóstico más importante, se correlaciona con supervivencia y la recidiva (Albaina *et al.* 2003).
- **Grado histológico:** El grado histológico compara la morfología de las células normales con las células tumorales, de grado I, células muy diferenciadas, a grado

III, muy indiferenciadas y de crecimiento rápido (Albaina *et al.* 2003).

- **Tamaño tumoral:** El tamaño del tumor primario se asocia con la mortalidad. Estos datos ilustran un hecho conocido clásicamente: que el tamaño tumoral es un potente factor pronóstico del comportamiento de esta enfermedad (Robbins y Cotran 2005). Las mujeres con carcinoma menor a 1cm de diámetro sin adenopatías tienen un pronóstico igual a las mujeres que no presentan cáncer, a diferencia de aquellas que tienen carcinoma mayor a 2cm de diámetro con metástasis a ganglios tienen un peor pronóstico.
- **Proliferación del tumor:** La capacidad de proliferación del tumor, se refiere a la velocidad con que se dividen las células cancerosas, cuanto más rápido es el crecimiento peor es el pronóstico (Albaina *et al.* 2003).
- **Edad:** Casi todos los estudios sugieren que las mujeres jóvenes con cáncer de mama, particularmente de menos de 35 años, tienen mayor probabilidad de que a su enfermedad se le asocien factores pronósticos negativos, generalmente condicionando resultados pobres (Robbins y Cotran 2005).

1.1.2. Incidencia de cáncer y Epidemiología

En el 2004 el cáncer produjo 7.4 millones de muertes a nivel mundial y específicamente, el cáncer de mama ocupó el quinto lugar respecto a otros tipos de cáncer con el 7% (519000 muertes).

Según el Registro Nacional de Tumores del Ecuador, se producen al año alrededor de 55 mil muertes por distintas causas, el 12% tienen origen en el cáncer, especialmente de mama y cérvix (cuello uterino) y próstata y estómago en los hombres (Yépez 2006).

La prevalencia del cáncer de mama en el Ecuador entre 1998 y el 2001 ocupó el segundo lugar con un 27% del total respecto a otros tipos de cáncer. Sin embargo, en el 2002 ocupó el tercer lugar después del cáncer cérvico-uterino y de estómago (Prevalencia del cáncer de mama en América Latina 2006).

En la provincia de Loja durante el periodo 1997 al 2002 se ha presentado una alta incidencia de cáncer, la cual representa el 45,28% del total de casos a nivel nacional. El cáncer de mama específicamente ocupó el segundo lugar correspondiendo al 12,29% del total de mujeres en Loja durante el periodo 1997 - 2003 (Yunga, Garrido 2006).

1.1.3. Factores de Riesgo

Entre los posibles factores de riesgo en el cáncer de mama cabe destacar:

- **Historia familiar:** El riesgo de una mujer de contraer cáncer de mama aumenta si tiene familiares cercanos con cáncer de mama u ovario. El riesgo se ve afectado por la proximidad del parentesco, el número total de familiares con cáncer de mama u ovario y la edad que tenían los familiares al momento de su diagnóstico sobretodo en edad premenopáusica (Las mamografías y la salud mamaria 2006).

Aproximadamente el 8% de todo los casos de cáncer de mama son hereditarios. La mitad de los casos se atribuyen a la mutación en dos genes autosómicos dominantes de susceptibilidad de cáncer de mama: el BRCA1 y BRCA2 (Albaina *et al.* 2003).

- **Historia personal:** Enfermedades benignas de la mama como las lesiones proliferativas atípicas, y pueden aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer (Albaina *et al.* 2003).

El riesgo de cáncer de mama está en relación con el estímulo estrogénico y un mayor número de ciclos ovulatorios, por tanto la menarquia precoz (antes de los 12 años), la menopausia tardía (después de los 55) y la nuliparidad o un menor número de embarazos aumentarían el riesgo de cáncer de mama. El uso de estrógenos o de combinaciones de estrógenos y progestágenos durante más de 5 años se considera factor de riesgo (Albaina *et al.* 2003).

1.1.4. Tratamiento del cáncer

En la actualidad, se cuenta con tres estrategias principales para el tratamiento del cáncer: procedimientos quirúrgicos, y quimioterapia y radioterapia.

1.1.4.1. Procedimientos quirúrgicos

La cirugía es un procedimiento quirúrgico por medio del cual se extirpa el tumor y un poco de tejido de su alrededor para evitar que el tumor vuelva a crecer. Por lo general, después de la cirugía, el tratamiento se complementa con quimioterapia, radioterapia y/o terapia de bloqueo de hormonas (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos 2007).

Existen varios tipos de cirugías como la lumpectomía o cirugía conservadora que elimina solamente el tejido canceroso y la mastectomía que es la cirugía por la cual se extirpa la glándula mamaria (American Society for Radiation Oncology 2009).

Los efectos secundarios de la cirugía dependen principalmente del tamaño y ubicación del tumor y del tipo de cirugía. En la actualidad se usan métodos especiales para evitar que las células cancerosas se diseminen después de la cirugía (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos 2007).

1.1.4.2. Quimioterapia

La quimioterapia es un procedimiento terapéutico farmacológico, que consiste en la utilización de fármacos, denominados antineoplásicos para el tratamiento curativo o atenuante del cáncer. Se emplea en fases tempranas del tratamiento (a menudo en combinación con cirugía o radiación) ya que es entonces cuando los tumores son más curables y el paciente tiene mayor capacidad de tolerar el tratamiento (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos 2007). Los agentes quimioterápicos se pueden administrar por inyección directa al flujo sanguíneo o por dosificación oral para ser absorbidos hacia la sangre (Lindholm 2005).

El objetivo fundamental del tratamiento antineoplásico es la destrucción de las células cancerosas afectando lo menos posible a las células normales, sin embargo los fármacos antineoplásicos presentan un margen terapéutico muy estrecho, una elevada toxicidad y pueden inducir la aparición de resistencia en células cancerosas (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos 2007).

1.1.4.3. Radioterapia

Es un procedimiento terapéutico que utiliza cantidades (dosis) altas de radiación ionizante para destruir células cancerosas y evitar que se propaguen (rieguen) (Zomeño 2002).

La radioterapia destruye o demora el crecimiento de las células cancerosas pero afecta también a las células sanas. Para proteger las células sanas durante el tratamiento se puede usar una cantidad de radiación lo más baja posible, dar el tratamiento en varias sesiones a lo largo de un periodo de tiempo y dirigir la radiación a una parte exacta del cuerpo (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos 2007).

1.2. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales (MT) son sustancias biológicas producidas por las células tumorales o liberadas por el huésped, detectadas y cuantificadas en el suero del paciente, por diversas técnicas de laboratorio (Martínez *et al.*, 2000).

El término marcador tumoral (MT) ha sido muy utilizado para definir cualquier antígeno de superficie celular o proteína intracelular asociados a tumor, detectados en el tejido neoplásico (Martínez Cedillo 2004). Es decir, un marcador tumoral es un amplio espectro de moléculas producidas, o inducidas, por la célula neoplásica, que reflejan su crecimiento y actividad, y que permiten conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno (Cruz Iglesias *et al.* 2004).

Según Lindblom *et al.*, (2000) y Coronato *et al.* (2002) los marcadores pueden identificarse de tres maneras principales: por técnicas en la misma célula que los produce (con pruebas citoquímicas o de citometría de flujo), directamente en el tejido (por técnicas histoquímicas y pruebas en el citosol), o en fluidos biológicos, tales como sangre, suero, plasma y líquido cefaloraquídeo.

Para detectar marcadores tumorales localizados en los tejidos neoplásicos, se utilizan técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), de inmunofluorescencia y enzimoimmunoensayo (ELISA) que tienen por finalidad visualizar aquellos marcadores contra los cuales se dispone de anticuerpos monoclonales específicos. Estas técnicas son de gran utilidad para identificar antígenos intracelulares y de membrana en biopsias. Una técnica ampliamente utilizada, es la detección de receptores hormonales, ER, PR, P53, Ki 67, Her2neu, para evaluar la susceptibilidad del carcinoma mamario a la terapéutica antiestrogénica (Coronato *et al.* 2002).

Si los marcadores tumorales pasan al torrente sanguíneo y alcanzan concentraciones suficientes, su detección puede ser

utilizada para realizar estudios en la población, diagnóstico, monitoreo de la respuesta terapéutica, indicadores pronósticos o detección de recidivas. En cáncer de mama son relativamente pocos los MT que pueden ser medidos en sangre. De ellos, los más utilizados en la actualidad son la mucina CA 15.3 y el Antígeno Carcino-Embrionario (CEA) (Coronato *et al.* 2002).

1.2.1. Utilidad de los marcadores tumorales

Uno de los ensayos que permiten determinar el tratamiento y monitorización del cáncer es la aplicación de los marcadores tumorales, los mismos que han sido incorporados a la práctica clínica y que brindan una importante información acerca del comportamiento biológico del tumor y la posible respuesta a la radio o quimioterapia. Por lo tanto, los marcadores orientan la terapéutica a implementarse, el uso de un panel de marcadores tumorales proporciona información más certera que la que puede suministrar un solo factor (Cheung *et al.* 2000).

Debido a que muchos pacientes con carcinoma avanzado reciben quimioterapia, los marcadores tumorales deben ser un método confiable, útil y no invasivo que permita una rápida y correcta determinación de la respuesta al tratamiento para prevenir, en su caso, la toxicidad innecesaria asociada al fármaco poco eficaz y permitir la rápida evaluación de otros (Martínez Cedillo 2004).

Según el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (2007), la medición del nivel de los marcadores tumorales puede ser útil, cuando se utiliza junto con radiografías y otras pruebas, para la detección y el diagnóstico de algunos tipos de cáncer.

Además, los niveles de algunos marcadores tumorales se miden antes y durante el tratamiento para ayudar a los médicos a programar la terapia apropiada y para predecir la evolución de la respuesta de la enfermedad al tratamiento (Martínez *et al.* 2000).

Una disminución o restitución al nivel normal de un marcador tumoral puede indicar que el cáncer ha reaccionado favorablemente a la terapia, sin embargo, si el nivel del marcador tumoral aumenta, puede indicar que el cáncer está creciendo. Por lo tanto, el uso principal de los marcadores tumorales es evaluar la reacción del cáncer al tratamiento y controlar la recaída (Ocampo Molano *et al.* 2008).

Es importante señalar que las modificaciones en los niveles de un marcador observados en medidas seriadas se deben al cambio en la actividad tumoral y debe considerarse significativo cualquier cambio mayor de los valores del intervalo de confianza para 95% respecto al valor previo. También es importante señalar que la especificidad de un marcador puede incrementarse ante la presencia de episodios benignos que pudieran alterar su valor (Brown 2000).

La monitorización de un marcador tumoral para la detección de recurrencia posterior a su resección quirúrgica constituye la segunda utilidad más frecuente de estas moléculas. En este sentido, lo deseable es monitorizar al paciente usando marcadores tumorales altamente sensibles para detectar la recurrencia de la forma más precoz posible. Intervalos de seis meses a un año son normalmente suficientes para proceder al análisis seriado del marcador específico. Sin embargo, en caso de sospecha, se deberán considerar periodos o intervalos más próximos. En la monitorización de la recidiva, la pendiente de los niveles séricos de marcadores tumorales es más importante que en la monitorización del tratamiento debido a que en este último puede haber influencia o cambios subsidiarios al mismo proceso terapéutico. La pendiente definida como la tasa de incremento en las concentraciones del marcador puede llegar a ser el factor más significativo, determinando tanto la frecuencia del análisis como la estrategia terapéutica en caso de confirmarse un incremento del mismo (Canché Chan *et al.*, 2005).

1.2.2. Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales

Como prueba de diagnóstico se requiere alta sensibilidad para localizar un tumor en etapa temprana y alta especificidad para proteger a los pacientes de resultados falsos positivos (Martínez Cedillo 2004).

Sensibilidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad (Pita Fernández *et al.* 2003).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{FP}{FP + FN}$$

De ahí que también la sensibilidad se conozca como “fracción de verdaderos positivos (FVP)” (Pita Fernández *et al.* 2003).

Especificidad

Es la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a las personas sanas (Pita Fernández *et al.* 2003).

$$\text{Especificidad} = \frac{FN}{FN + FP}$$

De ahí que también sea denominada “fracción de verdaderos negativos (FVN)” (Pita Fernández *et al.* 2003).

1.2.3. Antígeno CEA

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una proteína oncofetal que se encuentra casi siempre en el embrión y en el intestino fetal (Martínez Cedillo 2004) y normalmente en cantidades pequeñas en la sangre de la mayoría de las personas sanas, pero puede elevarse en personas que tienen cáncer o algunas enfermedades benignas (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos 2007).

El CEA no es un marcador específico de tumor, se expresa en células de mucosa normal incluyendo colon, pulmón y mama y se sobre expresa en adenocarcinomas especialmente en cáncer colorrectal, aunque también se puede elevar en otras neoplasias como cáncer de mama, pulmón, estómago, páncreas y vejiga (Martínez *et al.* 2000).

Incluso pueden observarse niveles discretamente elevados en ausencia de enfermedades malignas, por ejemplo el tabaquismo, enfermedad acidopéptica, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, hipotiroidismo, cirrosis y obstrucción benigna de las vías biliares. Pero las elevaciones en estas situaciones son usualmente inferiores a 4,7 ng/ml (Martínez Cedillo 2004).

Las mediciones de CEA se efectúan por radioinmunoanálisis y los niveles pueden variar según la técnica empleada. Los valores normales habitualmente se sitúan en torno a 4,7 ng/ml. La magnitud de la elevación de CEA en otros tumores (carcinoma de mama, pulmón, estómago o páncreas), se relaciona con la extensión de la enfermedad y el pronóstico (Martínez *et al.* 2000).

La determinación de CEA, previa a la intervención, presenta utilidad por su valor pronóstico, y no es útil para el diagnóstico por su falta de especificidad (Cruz Iglesias *et al.* 2004)

La elevación preoperatoria aumenta el riesgo de recurrencia posterior a la resección quirúrgica. Se informan 50% de recaídas en pacientes con niveles preoperatorios no normales en

comparación con 25% en pacientes con valores normales (Martínez Cedillo 2004).

Es útil en el monitoreo del tratamiento y para detectar recaída durante el seguimiento de los pacientes. Posterior a la resección completa, los niveles de CEA se deben normalizar entre cuatro y seis semanas y su elevación posterior al tratamiento indica persistencia o recurrencia. Habitualmente los valores descienden en respuesta al tratamiento y aumentan con la progresión. Sin embargo, los datos actuales son insuficientes para recomendar el uso de CEA como única prueba para monitorizar la respuesta al tratamiento (Martínez Cedillo 2004, Lumachi *et al.* 2000).

En cáncer de mama, entre el 30% y el 50% de las pacientes tienen elevación de CEA y presentan mayor incidencia y niveles más altos en metástasis hepáticas y óseas. La ASCO no lo recomienda para detección, diagnóstico, clasificación o vigilancia sistemática en pacientes con cáncer de mama después del tratamiento primario. Sin embargo, en algunos estudios su elevación correlaciona con recurrencia (Bast *et al.* 2001, Guber *et al.* 2005).

1.2.4. Antígeno CA 15.3

El antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15.3) es una glicoproteína con concentraciones séricas normales inferiores a 25 U/ml. En el cáncer de mama, el antígeno CA 15.3 se utiliza como complemento en el diagnóstico de las metástasis (Coronato *et al.* 2002), en la detección de recidivas de la enfermedad y en el monitoreo de la respuesta al tratamiento, si bien, dada su baja tasa de detección en estadios tempranos, no está indicado su uso en el diagnóstico de la enfermedad (Lindblom *et al.* 2000).

Sin embargo, no es específica para cáncer de mama ya que una proporción de pacientes con neoplasia de próstata, ovario y páncreas también presentan elevación en los niveles de este marcador. Los niveles elevados de CA 15.3 pueden estar

relacionados con trastornos no cancerosos tales como, enfermedades benignas del seno o el ovario, endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria y la hepatitis. El embarazo y la lactancia también pueden causar aumento en los niveles de CA 15.3 (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos 2007).

El 50% de las pacientes de cáncer de mama en estadio IV y entre el 10 y 20% en estadio II, presentan valores elevados del marcador (Martín Suárez *et al.* 2003), pero raramente los niveles de CA 15.3 se elevan en las mujeres con cáncer del seno en el estadio I (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos 2007).

El CA 15.3 es el marcador tumoral de elección para el cáncer de mama, pues se ha demostrado que los niveles séricos del mismo aumentan con el estado avanzado de la enfermedad. Asimismo, un valor inicial elevado de este marcador que no disminuye con el tratamiento reflejaría la falta de respuesta al mismo, considerándose un factor pronóstico adverso, y un indicador temprano de enfermedad metastásica. Por otra parte, un aumento posterior a cirugía y terapia primaria sugiere un gran riesgo de recurrencia del cáncer antes de que este sea detectado clínicamente (Guber *et al.* 2005).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Población de estudio

Se estudió a 80 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama a las que se efectuó cuantificación de marcadores tumorales CEA y CA 15.3 durante el periodo comprendido entre enero 2006 y mayo 2009 en el Hospital de Solca Núcleo de Loja.

2.2. Métodos

Para la cuantificación de los marcadores tumorales CEA y CA 15.3, se empleó el equipo analizador automatizado Cobas-e 411, que utiliza tecnología de electroquimioluminiscencia (ECLIA) que está basada en la interacción antígeno-anticuerpo (Fuentes Arderiu *et al.* 2006, Roche diagnostic 2004).

Los valores de referencia son: 0 – 4,7 ng/ml para el marcador CEA y 0- 25 U/ml para el marcador CA 15.3.

2.3. Análisis estadístico

Se utilizó el test X^2 para determinar la relación de dependencia entre el estadio clínico (I,II,III,IV) y los marcadores tumorales.

3. RESULTADOS

En este estudio, el 100 % de las pacientes fueron del sexo femenino (80). La máxima incidencia se produce entre los 49 y 58 años.

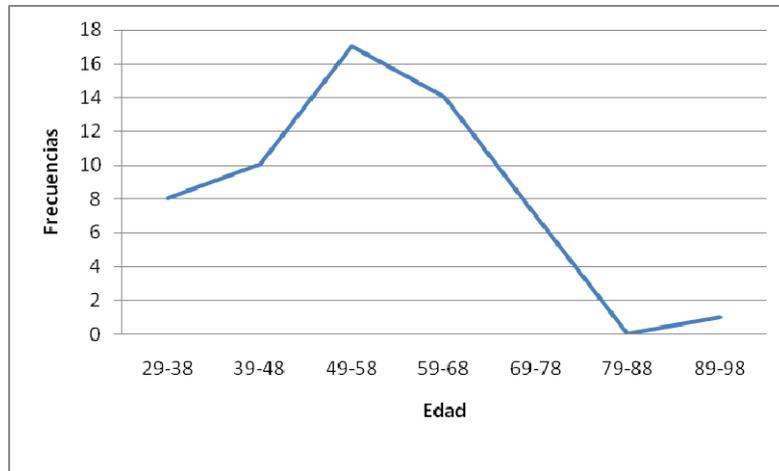


Fig. 1.- Curva de la edad de las pacientes diagnosticados con cáncer de mama

Como tipo histológico predominante se encontró el carcinoma ductal infiltrante con un 77%.

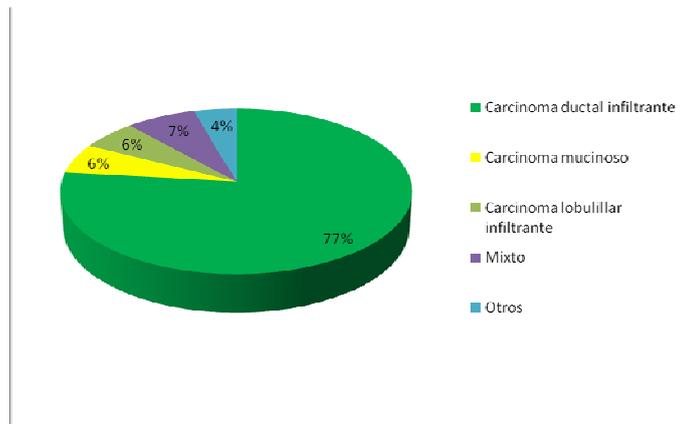


Fig. 2.- Tipo histológico en las pacientes diagnosticados con cáncer de mama

Para el estadiaje se empleó la clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis) agrupando a las pacientes en 4 estadios (I, II, III, IV) de los cuales predominó el estadio II con un 39%.

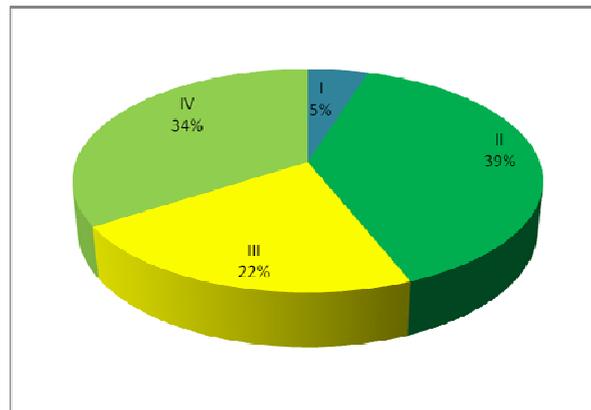


Fig. 3.- Estadio tumoral TNM (I, II, III, IV)

De las 80 historias revisadas, el 74 % tenía reportado el marcador CEA y CA 15.3, bien sea antes, durante, o después del tratamiento; y solo a un 26% no se le solicitó dichos marcadores.

Se clasificó a los marcadores tumorales en normal (Si CEA \leq 4,7ng/ml y CA 15.3 \leq 25 U/ml) y patológico (Si CEA $>$ 4,7 ng/ml y CA 15-3 $>$ 25 U/ml).

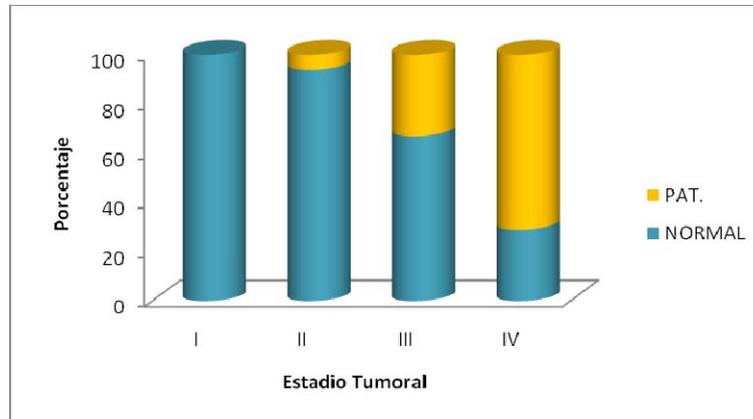


Fig. 4.- Marcadores Tumorales CEA y CA 15.3 antes del tratamiento de acuerdo a los estadios clínicos (I, II, III, IV).

Realizamos el test del Chi- cuadrado para buscar correlación entre el Estadio (TNM) y los marcadores tumorales antes del tratamiento por lo cual se agrupó a los marcadores en estadio I y II (Estadios tempranos) y estadios III y IV (Estadios avanzados).

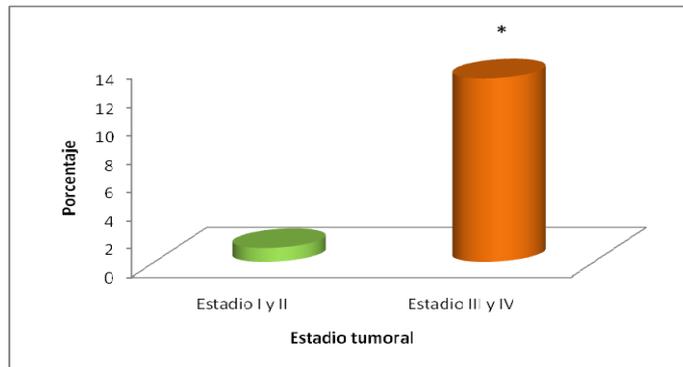


Fig.5.- Porcentaje de Marcadores Tumorales Patológicos CEA y CA 15.3 antes del tratamiento *p= 0.019

La sensibilidad para el CEA fue del 30%; para el Ca 15.3, 52% y para los MT en combinación fue del 57%.

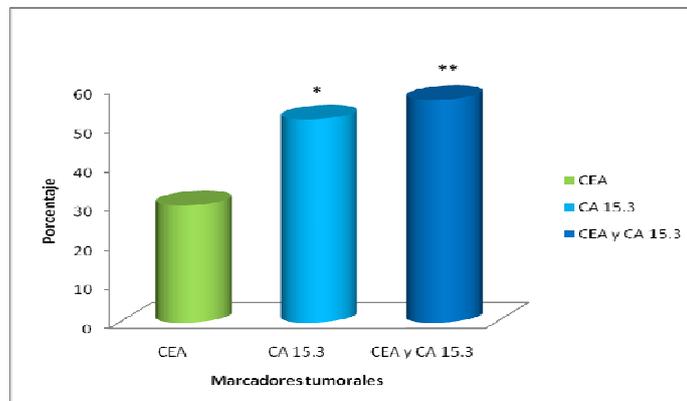


Fig. 6.- Porcentaje de la sensibilidad del CEA, CA 15.3 y CEA – Ca 15.3

Se observó el comportamiento de los marcadores tumorales en pacientes con cáncer de mama.

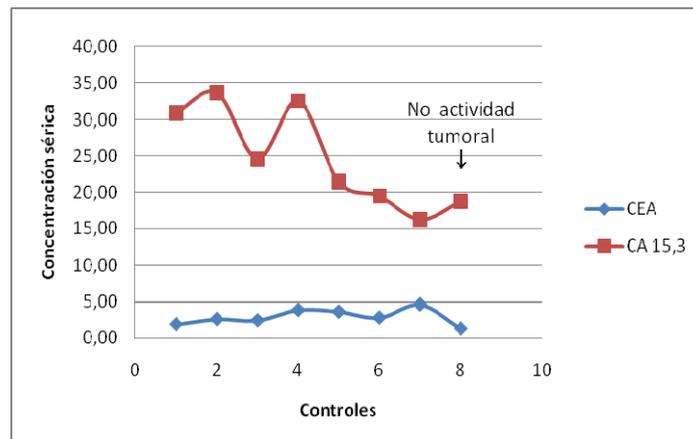


Fig. 7.- Concentración sérica de CEA y CA 15.3 en un paciente en estadio II sin actividad tumoral después del tratamiento

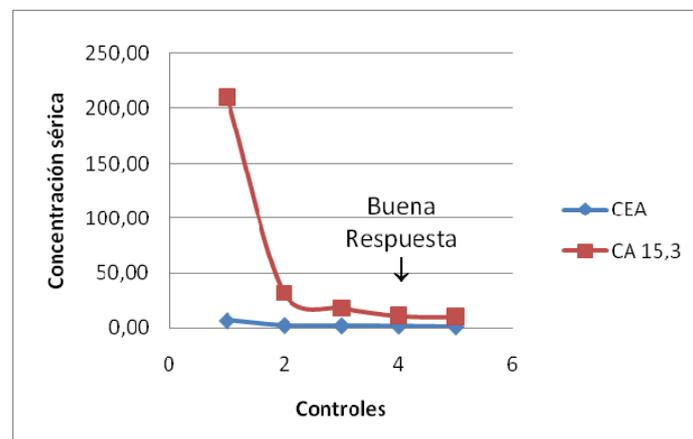


Fig. 8.- Concentración sérica de CEA y CA 15.3 en un paciente en estadio IV tratado con buena respuesta al tratamiento

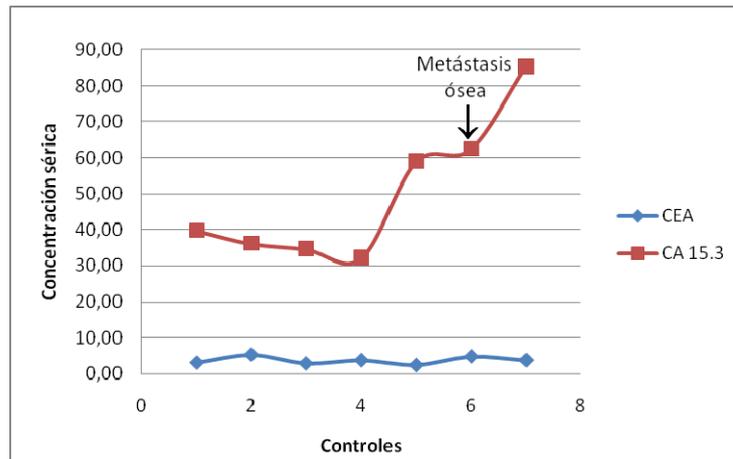


Fig. 9.- Concentración sérica de CEA y CA 15.3 en un paciente en estadio III con metástasis

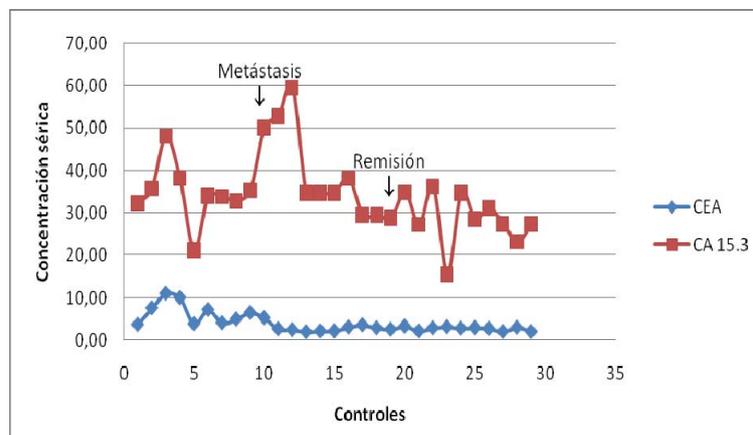


Fig. 10.- Concentración sérica de CEA y CA 15.3 en un paciente en estadio IV en remisión después de haber presentado metástasis.

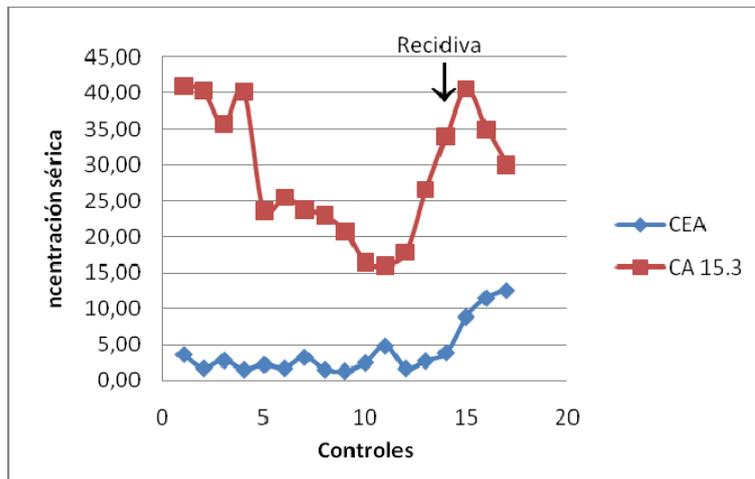


Fig. 11.- Concentración sérica de CEA y CA 15.3 en un paciente en estadio IV tratado en recidiva.

4. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudió la sensibilidad de los MT CEA y CA 15.3 en el tratamiento y monitorización del cáncer de mama.

Todos los trabajos de la literatura están de acuerdo en que el cáncer de mama es más frecuente en mujeres, presentándose en hombres en el 1%, por lo que en este estudio se trabajó únicamente con pacientes mujeres durante el periodo 2006- 2009 a quienes se las clasificó de acuerdo al estadio tumoral.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la fig 4, existe relación de dependencia entre los marcadores tumorales y el estadio, es decir, el porcentaje de los marcadores varía de acuerdo a la etapa de la enfermedad. Se observó que no existe un porcentaje notable de marcadores tumorales elevados en los estadios I y II, a diferencia del gran incremento que hubo en los estadios III y IV, lo que concuerda con lo reportado por Ultrillas *et. al.* (2003) y Ebeling *et. al.* (2002), quienes afirman que la sensibilidad de los marcadores varía en relación con el estadio tumoral, siendo baja en los estadios tempranos (I, II) y elevada en los estadios avanzados (III, IV).

Según estudios realizados por Guber *et al.* (2005), los niveles de los marcadores son directamente dependientes del tamaño del tumor y de la metástasis, ya que es lógico suponer que a mayor tamaño del tumor existe un mayor número de células y una mayor vascularización y extensión, por ende un incremento en la producción de marcadores tumorales por parte de las mismas. Por consiguiente a medida que avanza el estadio se observan concentraciones más elevadas de MT. Por otro lado, la localización y las características propias del antígeno del MT también son importantes, ya que será más fácil su acceso a la circulación si está localizado en la membrana citoplasmática o bien es un producto de secreción como es el caso del CEA y del CA 15.3 a que sí se localiza en el núcleo.

Para determinar la sensibilidad de los MT tomamos en cuenta únicamente los estadios III y IV, porque en esta etapa de la enfermedad los MT se encuentran elevados. La sensibilidad del CA 15.3 fue 52% y la del CEA 30% (fig 6), comprobándose así lo planteado por Ultrillas *et al.* (2003), quien afirma que la sensibilidad del CA 15.3 es mayor que la del CEA, lo que hace del CA 15.3 el principal marcador tumoral en el seguimiento del cáncer de mama. Cabe destacar además que la sensibilidad de los marcadores tumorales en combinación fue del 57%, es decir, es mayor que la sensibilidad de los marcadores por separado. De esta manera nuestro estudio coincidió con investigaciones realizadas por Cheung *et al.* (2000), donde se demostró que efectivamente la sensibilidad aumenta cuando se combina los dos marcadores tumorales por lo que el uso de un panel de marcadores tumorales proporciona información más certera que la que puede suministrar un solo factor. De ahí la importancia de realizar una cuantificación de los dos marcadores tumorales en combinación.

Los MT no deben utilizarse con fines diagnósticos ya que su sensibilidad y especificidad no son adecuadas (Ebeling F. *et al.* 2002). No obstante, la historia natural de una neoplasia va más allá de su diagnóstico de naturaleza.

Desgraciadamente estos marcadores no son específicos de las neoplasias, pudiendo encontrarse concentraciones apreciables en gran número de situaciones no tumorales pero sus concentraciones séricas suelen ser moderadas y muy inferiores a las que se detectan en pacientes con metástasis (Fernández *et al.* 2007), lo que concuerda con Moral A. *et al.* (2004), Martínez Cedillo (2004) y Navarro *et al.* (2004) cuyos estudios determinaron que el CEA suele encontrarse elevado en diferentes enfermedades (hepatitis viral, necrosis hepática, cirrosis hepática, etc) y que en algunos individuos fumadores dicho antígeno puede alcanzar concentraciones de hasta 10 ng/ml, mientras que en pacientes con cáncer metastásico se pueden detectar concentraciones exponenciales.

El papel fundamental de los marcadores tumorales ha sido su empleo en la monitorización del curso de la enfermedad neoplásica, detección de recurrencia y en la monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada (Comin 2005), por lo que en este proyecto se estudió la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en diferentes pacientes por medio de la cuantificación seriada de los MT en un determinado tiempo, ya que en oncología la historia de un tumor no finaliza cuando éste es diagnosticado, antes al contrario empieza una nueva etapa en la que se necesita la máxima información disponible en cuanto a pronóstico, evolución o valoración de las terapéuticas que se administren.

Es importante señalar que las modificaciones en los niveles de un marcador se deben al cambio en la actividad tumoral y que deben ser superiores al 20% para ser consideradas como significativas, por lo que se necesita realizar dos o tres determinaciones seriadas (Ocampo Molano *et al.* 2008) como ocurrió en nuestro trabajo donde cada una de las pacientes se hizo su control respectivo.

Según Martínez *et al.* (2000), los niveles de los MT ayudan a los médicos a programar la terapia apropiada y a predecir la evolución de la respuesta de la enfermedad al tratamiento, como se muestra en la fig. 7 un paciente sin actividad tumoral cuyas concentraciones séricas del CEA y CA 15.3 están dentro de los rangos normales luego de recibir el tratamiento respectivo. Esta normalización de los marcadores indica que el cáncer está respondiendo favorablemente al tratamiento (fig 8).

Cabe destacar además que la señal de alarma aparece cuando existen incrementos anormales en las concentraciones de los marcadores tumorales (Fernández *et al.* 2007). En la figura 9 se observó una paciente en la cual el marcador CA 15.3 se incrementó seriadamente antes de diagnosticarse la presencia de metástasis, corroborándose con estudios realizados por Quezada – Chanto (2003) y Navarro *et al.* (2004), donde la sensibilidad del marcador tumoral se incrementó notablemente (50- 95 %) en presencia de metástasis al igual que se

incrementaron las concentraciones séricas, hasta valores claramente superiores a los hallados en ausencia de neoplasia

Según Navarro *et. al.* (2004), en un paciente con antecedentes de un tumor maligno, si las concentraciones del marcador tumoral supera los valores en dos o más determinaciones sucesivas, siempre de orden creciente, debe sospecharse recidiva tumoral, como se observa en la fig 11, en la cual un paciente en estadio IV presentó incremento de las concentraciones séricas del CA 15.3 incluso meses antes de diagnosticarse la recidiva tumoral.

Aunque todo incremento fue debido a la presencia de cáncer, la posibilidad de una segunda neoplasia debe tenerse siempre en cuenta, por lo que el seguimiento del MT, es útil cuando no hay otra evidencia de enfermedad.

Los niveles de MT pueden elevarse luego de un tratamiento efectivo (posiblemente en relación a la lisis celular), este incremento no siempre significa una falla a la terapia (Saldivia *et al* 2006; Canché – Chan y Simón Domínguez 2005). No obstante, un incremento consistente de los niveles de MT, junto a una falta de mejoría clínica, si puede indicar una falla en el tratamiento debido a que la elevación residual, después de un tratamiento definitivo, usualmente indica enfermedad persistente.

En general, si bien el control seriado de un determinado MT permite conocer la evolución del tumor responsable de su producción es importante, al evaluar un MT en el control evolutivo, considerar a cada paciente de forma individual (Fernández *et al.* 2007).

De acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación, los marcadores tumorales se relacionan con el estadio de la enfermedad y son utilizados en el seguimiento y monitorización del cáncer de mama. Se recomienda llevar un control seriado de los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 ya que al cuantificar los dos marcadores en combinación aumenta su sensibilidad. Cabe destacar que estos marcadores no deben

ser utilizados como método de diagnóstico ya que su sensibilidad es baja y no son específicos de cáncer de mama.

5. CONCLUSIONES

- Los marcadores tumorales se relaciona con el estadio de la enfermedad, encontrándose generalmente dentro de los rangos normales en los estadios tempranos a diferencia de los estadios avanzados donde existe un gran incremento de los mismos.
- El MT CA 15.3 tiene una mayor sensibilidad que el MT CEA, por lo que es considerado el principal marcador tumoral en el seguimiento del cáncer de mama.
- Para la evaluación de un determinado tratamiento en el cáncer de mama es necesario cuantificar los marcadores tumorales CEA y CA 15.3, puesto que su sensibilidad aumenta cuando se los combina.
- La concentración del marcador refleja el éxito de un procedimiento terapéutico, puesto que indica la eficiencia del tratamiento antineoplásico utilizado y facilita la accesibilidad a una valoración rápida del curso del tratamiento y monitorización de la enfermedad.

6. RECOMENDACIONES

- Acudir a un profesional médico especialista (oncólogo) ante la presencia de cualquier masa extraña en la mama para garantizar que el diagnóstico sea el correcto.
- Seguir realizando campañas masivas incentivando a la población especialmente femenina a prevenir el cáncer de mama con solo tocarse las mamas periódicamente
- Realizar un control seriado de los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución del tumor.
- Llevar a cabo estudios en busca de marcadores tumorales específicos de la enfermedad antineoplásica para una mejor determinación de la evolución del tumor y la respuesta al tratamiento

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Aguilar E., De la Flor M., Ballesteros M., Miralles R. M. (2001). Evaluación de los factores pronósticos del cáncer de mama. *Ginecología Clínica y Quirúrgica*. **2(4)**: 200-203
2. Albaina Latorre L., Viana Zulaica C. (2003). Cáncer de mama. *Guías Clínicas en Atención Primaria*. **3(7)**.
3. American Society for Radiation Oncology. (2009). www.rtnswers.org. Julio 2009.
4. Bartsch R., Wenzel C., Pluschnig U. (2006). Prognostic value of monitoring tumour markers CA 15.3 and CEA during fulvestrant treatment. *BMC. Cancer*. **6**: 81.
5. Bast R., Ravdin P., Hayes D., Bates S., Fritsche H., Jessup J. (2001). Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical. *Clin Oncol*. **19**: 1865-1878
6. Bernal M., Gómez F. J. Gómez G. (2002). Epidemiología descriptiva del cáncer de mama en el año 2000. *Rev Senología y Patol Mam*; **15(2)**: 71-6
7. Bluch E., Jordán J, González C, Clavijo J. M., Roig F. J., Roig J. V. (2001). Epidemiología del cáncer de mama en el área de cobertura del hospital de Sagunto, Valencia, 1990-1996. *Rev Senología y Patol Mam*. **14(2)**: 59-65
8. Brown F. (2000). Urine cytology. Is it still the gold standard for screening. *Urol Clin North Am*. **27**: 25-37.
9. Burgués Gastón J., Pontones Moreno J., Vera Donoso C., Jimenez Cruz J., Ozonas Moraguez M. (2005). Mecanismos del ciclo celular y la apoptosis implicados en la resistencia a los fármacos de uso intravesical en el cáncer superficial de vejiga. *Actas Urológicas Españolas*. **29(9)**: 846 – 859

10. Canché Chan J., Simón Domínguez J. (2005). Utilidad de los marcadores tumorales Ca 15.3 y Ca 27.29 en pacientes con carcinoma mamario. *Rev Mex Patol Clin.* **52**: 139-144
11. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. (2000). Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat* **26**: 91-102.
12. Coronato S., Laguens G., Spinelli O., Di Girolamo W. (2002). Marcadores tumorales en cáncer de mama. *Medicina.* **62**: 73-82.
13. Comin Novella L. (2005). Nuestra experiencia en el cáncer de Mama. *Boletín Oncológico.*
14. Corral Jaime J. (2007). Cáncer de mama. Contigo-oncología para el paciente y su entorno. **8**: 6-9
15. Cruz Iglesias E., Valcárcel Piedra G., García Arias M. T., Cándenas Arroyo M., Gacimartín García M. V., Venta Obaya R., Gutiérrez Cecchini B., Bao C. G. (2004). Marcadores tumorales séricos. Hospital San Agustín. Servicio de análisis clínicos.
16. Ebeling F., Stieber P., Untch M., Nagel D., Konecny Gm, Schmitt U. (2002). A Fateh-Moghadam^{1,3} and D Seidel¹ Serum CEA and CA 15.3 as prognostic factors in primary breast cancer *British Journal of Cancer.* **86**: 1217-1222
17. Fernández A., Martínez A., Gaspar M., Filella X., Molina R., Ballesta A. (2007). Marcadores tumorales serológicos. *Química Clínica.* **26 (2)**: 77-85
18. Fuentes Arderiu X., Castiñeiras Lacambra M. J., Queraltó Compañó J. M. (2006). *Bioquímica clínica y patología molecular. Segunda edición. Editorial Reverté S. A. Volumen I.*

19. Gibbs J. B. (2000). Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science* **287**: 1969-1973.
20. Gómez T., Álvarez–Sala R. (2002). Marcadores tumorales en el cáncer de pulmón. *Rev Patol Respir*. **5**: 53-54.
21. Guber R., Arias de Sandoval N., Ruiz de Martínez N., Soria de González A. (2005). Valores de referencia para marcadores tumorales séricos dosados por inmunoensayo. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. **39 (3)**: 315-22
22. Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. (2007). www.nci.nih.gov. Octubre 2008.
23. Las mamografías y la salud mamaria. (2006). Guía de información para la mujer. Departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos. Centros para el Control y la Prevención de enfermedades.
24. Lindblom A., Liljegren A. (2000). Tumour markers in malignancies. *BMJ*. **320**: 424-7.
25. Lindholm P. (2005). Cytotoxic Compounds of Plant Origin (Biological and Chemical Diversity). Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from The Faculty of Pharmacy. *Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala*.
26. Lumachi F., Brandes A. A., Ermani M., Bruno G., Boccagni P. (2000). Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in breast cancer recurrences and correlation with different prognostic factors. *Anticancer Res*. **20**: 4751-5.
27. Martínez Cedillo J. (2004). Marcadores tumorales séricos. Aplicación clínica. *Gama*. **3**: 38-43.
28. Martínez E., Marcos M., Domínguez M., Arias F., Villafranca E., Dueñas M. (2000). Circulating tumour markers of prognostic value. *ANALES*. **24**: 53-61

29. Martín Suárez A., Alonso Díaz L., Ordíz Álvarez I., Vázquez J., Vizoso Piñeiro F. (2003). Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. *Aten primaria*. **32**: 227-39.
30. Moral A., Magarzo José. (2004). Marcadores tumorales serológicos en cirugía Hepatobiliopancreática. *Cir Esp*. **76(5)**: 276-83
31. Navarro M., Guindeo M., Dominguez C. (2004). Marcadores Tumorales. *Biocancer*. **1**: 1-9
32. Ocampo Molano L. F., Ocampo Molano L., Martínez Oviedo A., García Dinbier A., Gallardo Ganuza M C. (2008). Marcadores Tumorales: Revisión de la situación actual.
33. Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S. (2003). Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. *Cad Aten Primaria*. **10**: 120-124.
34. Prevalencia del cáncer de mama en América Latina (2006). Octubre 2008.
35. Roche diagnostic. (2004). www.centralizeddiagnostics.cl. Febrero 2009.
36. Robbins y Cotran. (2005) Patología Estructural y Funcional. 7ma Edición. Elsevier. Madrid- España.
37. Utrillas Martínez A. C., Del Val Gil J. M., López Bañares M. F., Rebollo López F. J., Minguillón Serrano A., González Penabad M., Bermejo Zapatero A. (2003). ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos. *Cir. Esp*. **74 (3)**: 139 – 143.
38. Vicente García F, Larrañaga B, Miranda Murua MC, Soriano Gil Albarellos P, Calvo Benito A, Lera Tricas JM. (2001). Valoración inmunohistoquímica de la expresión de cerb B2

como variable independiente en el carcinoma mamario T2N1 patológico. Cir Esp. **70**: 142-146.

39. World Health Organization. www.who.int/cancer/en. Enero 2009
40. Wu, J. y Nakamura, R. (1998) Human circulating tumor markers. Current Concepts and Clinical Applications.
41. Yépez J. (2006). Instituto Nacional de Tumores. Quito – Ecuador. www.HOYonline.com. Octubre 2008.
42. Yunga E., Garrido H. (2006). Incidencia de cáncer en Loja. Registro de tumores Loja. Primera edición. Editorial UTPL. Loja-Ecuador.
43. Zomeño M. (2002). Glosario de radioterapia. Panacea. **3**: 9-10