

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

TITULO: ESTUDIO PROSPECTIVO DEL USO DE LOS MARCADORES
TUMORALES EN EL SEGUIMIENTO, DIAGNOSTICO DE LA RECIDIVA Y
CONTROL TERAPEUTICO DEL CANCER DE MAMA.

TESIS PRESENTADA POR JOSE MANUEL BAENA CAÑADA, LICENCIADO EN
MEDICINA Y CIRUGIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR.

27

114

Sevilla,

El Jefe del Negocio de Teles,

Rosa Caffillo

D. José Villar Ortiz, profesor titular del departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Sevilla y D. José A. Moreno Nogueira, jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, certifican que bajo su dirección ha sido realizado el trabajo titulado "Estudio prospectivo del uso de los marcadores tumorales en el seguimiento, diagnóstico de la recidiva y control terapéutico del cáncer de mama" por D. José M. Baena Cañada para optar al grado de doctor en medicina.

Mi

[Signature]

Sevilla. Mayo de 1995.

[Signature]

DEDICATORIA:

Este libro de tesis doctoral está dedicado a Hermi,
Guillermo y Cristina.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, deseo expresar mi profundo agradecimiento al Doctor J.A. Moreno Nogueira por su inestimable colaboración en la elaboración de la presente tesis doctoral y por su contribución a mi formación como oncólogo médico.

Agradezco también al Doctor J. Villar Ortiz su ayuda como director de esta tesis doctoral.

A la Doctora C. Rey Romero agradezco su contribución en los aspectos analíticos y de laboratorio, indispensables para el desarrollo de la tesis doctoral.

También quiero expresar mi agradecimiento a todos los miembros de los servicios implicados en el estudio de las pacientes con cáncer de mama, sin cuyo trabajo sería imposible la realización de la tesis doctoral: servicios de oncología médica, de cirugía, de radioterapia, de radiología y de laboratorio del hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Entre ellos quiero resaltar la ayuda y contribución del personal de enfermería, administrativos y facultativos especialistas del servicio de oncología médica, no sólo en lo que se refiere a esta tesis doctoral, sino también a los diferentes aspectos de mi formación como oncólogo médico.

Por último, no quiero dejar sin agradecer la insustituible ayuda técnica y humana proporcionada en diversos aspectos del desarrollo de la tesis por Herminia Vaca Alba.

INDICE

- 1.- Introducción.
 - 1.1.- Recuerdo histórico del cáncer de mama.
 - 1.2.- Epidemiología y etiología del cáncer de mama.
 - 1.3.- Anatomía patológica e historia natural del cáncer de mama.
 - 1.4.- Diagnóstico del cáncer de mama.
 - 1.4.1.- Diagnóstico de laboratorio en el cáncer de mama.
 - 1.4.1.1.- Marcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer de mama.
 - 1.4.1.2.- Receptores hormonales en el cáncer de mama.
 - 1.5.- Pronóstico del cáncer de mama.
 - 1.5.1.- Marcadores tumorales como factores pronósticos.
 - 1.6.- Tratamiento del cáncer de mama.
 - 1.6.1.- Tratamiento de los estadios I y II.
 - 1.6.1.1.- Terapia adyuvante del cáncer de mama precoz.
 - 1.6.2.- Tratamiento del estadio III.
 - 1.6.3.- Tratamiento del estadio IV.
 - 1.6.4.- Tratamiento de problemas clínicos especiales.
 - 1.7.- Marcadores tumorales y cáncer de mama.
- 2.- Planteamiento del problema.
- 3.- Material y método.
 - 3.1.- Características de las pacientes.
 - 3.2.- Evolución clínica.
 - 3.3.- Tratamientos.
 - 3.4.- Análisis del marcador tumoral.

3.5.- Variables. Recogida y análisis de datos.

4.- Resultados.

4.1.- Características de las pacientes.

4.2.- Marcadores tumorales.

4.3.- Marcadores tumorales en el cáncer de mama
locorregional.

4.3.1.- Diagnóstico.

4.3.2.- Pronóstico.

4.4.- Marcadores tumorales en el diagnóstico de la
recidiva.

4.4.1.- CEA.

4.4.2.- CA 15.3.

4.4.3.- MCA.

4.4.4.- PHI.

4.4.5.- Asociación de marcadores tumorales.

4.4.6.- Tiempos de anticipación.

4.4.6.1.- CEA.

4.4.6.2.- CA 15.3.

4.4.6.3.- MCA.

4.4.6.4.- PHI.

4.5.- Marcadores tumorales en la enfermedad metastásica.

4.5.1.- Sensibilidad.

4.5.2.- Monitorización del tratamiento.

5.- Discusión.

5.1.- Marcadores tumorales en el cáncer de mama
locorregional. Aplicación diagnóstica y
pronóstica.

- 5.2.- Marcadores tumorales en el diagnóstico de la recidiva.
- 5.3.- Marcadores tumorales en la enfermedad metastásica.
- 6.- Conclusiones.
- 7.- Resumen.
- 8.- Bibliografía.

1.- INTRODUCCION

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer (1). Su alta prevalencia e incidencia en los países occidentales justifica la gran proliferación de numerosos estudios que intentan introducir nuevas metodologías diagnósticas o aportaciones terapéuticas.

El riesgo de muerte por cáncer de mama se relaciona con su extensión en el momento del diagnóstico y la agresividad biológica de la enfermedad. En fases precoces, tras la aplicación de un tratamiento local, se logra la curación en el 25% de las enfermas con un seguimiento de 20 años. La introducción de los tratamientos sistémicos durante la última década ha hecho aumentar la supervivencia libre de enfermedad en una cuarta parte. La duración media de la supervivencia en el cáncer de mama metastásico es de unos 2 años, independientemente de la aplicación o no de tratamiento sistémico.

1.1.- RECUERDO HISTORICO DEL CANCER DE MAMA

Las descripciones o referencias más remotas a cerca de la patología tumoral mamaria se encuentran en las culturas egipcia (papiro de Ebers y de E. Smith) (2) (3), india (poema épico Ramayana) (4) y asiria (tablas de escritura cuneiforme) (5). La medicina grecorromana sentó las bases del tratamiento local, de manera que se establecieron las primeras indicaciones de la cirugía y de las cauterizaciones (6), (5). A pesar de las prohibiciones eclesiásticas medievales, la cirugía del cáncer de mama continuó llevándose a cabo con los modelos clásicos. Además, en la cultura islámica se desarrollaron excelentes cirujanos entre los que destaca Abu-El-Quasim, autor del primer libro de cirugía conocido (5). Durante el renacimiento aparecen novedades, como la aportada por A. Paré al comprobar la importancia de los ganglios linfáticos axilares en esta enfermedad (5) y por G. Falopio, quien introdujo la idea de que la fijación pectoral en el cáncer localmente avanzado constituía un signo de inoperabilidad y proporcionó la primera diferenciación pronóstica al reconocer la gravedad del carcinoma inflamatorio (5). En el transcurso de los siglos XVII y XVIII la consideración del cáncer de mama como enfermedad sistémica hace desarrollar nuevas teorías a cerca de la aparición de metástasis a distancia. La de N. Tulp proponía la intoxicación interna a partir de los cánceres ulcerados; su idea fue considerada por cirujanos posteriores y durante cierto tiempo el cáncer de mama fue tenido por contagioso. La

de J. Hunter afirmaba que el agente etiológico era la coagulación linfoide (5). Petit fue el primero en describir las vías de diseminación linfática axilar y hematógena, admitiendo que el cáncer de mama era en principio una enfermedad localizada y posteriormente se extendería a los ganglios axilares y al resto del organismo (6).

A pesar de todo, hasta 1830 en que J. Syme realizó la primera mastectomía con disección axilar en una paciente premenopáusica, la mayoría de los cirujanos continuaba amputando con guillotina y tratando tópicamente o mediante sangrados los cánceres avanzados (5). En el siglo XIX los descubrimientos en las diferentes áreas de la medicina, proporcionaron las lógicas innovaciones en el campo de la patología tumoral mamaria. En este sentido se sitúan las contribuciones en el campo de la histopatología (Virchow), de la antisepsia, de la anestesia, de los primeros estudios descriptivos de series amplias (S.D. Gross), de la epidemiología (A. Rigoni-Stern) (7) y de la cirugía. Halsted y Meyer fueron los primeros en publicar los resultados de la mastectomía radical con extirpación de ambos pectorales (8).

Por fin en el siglo XX todas las facetas anteriores se desarrollan hasta la actualidad. J.E. Lane-Clayton publicó en 1926 el primer estudio epidemiológico con casos control, donde se define la mayor frecuencia de cáncer de mama en mujeres solteras, con baja paridad, con primeros embarazos tardíos, sin lactancia natural y con intervalo menarquia-menopáusica prolongado (5). La técnica quirúrgica de Halsted

ha tenido gran difusión durante el siglo XX y en 1924 Lane-Claypon publicó uno de los primeros trabajos donde se analiza la supervivencia y se relaciona con el estadio (5). Las primeras clasificaciones datan también de primeros de siglo; C. Steinhil realiza una división basándose en la presencia de enfermedad localizada sólo en la mama, en la axila o en los ganglios supraclaviculares (5). A pesar de la precariedad tecnológica que imperaba en los albores de siglo, es en este momento cuando comienzan a sentarse las bases de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama (5). D.L. Parry y E. Pfahler son los primeros en demostrar el beneficio de la radioterapia complementaria a la cirugía, W. Stephen en 1922 es el primero en proponer el tratamiento radioterápico incluso en los cánceres de mama operables y Koning publica la indicación de la cirugía para los estadios I y de la radioterapia para los estadios III (5). Por último, durante el presente siglo aparecen dos nuevas modalidades terapéuticas: la hormonoterapia y la quimioterapia. En realidad, la primera comprobación del beneficio proporcionado por la ooforectomía se debe a A. Schizinger, quién en 1889 la propuso para las mujeres premenopaúsicas. Pronto se introdujo como tratamiento de tumores avanzados, ya fuese la castración quirúrgica o radioterápica (9). Huggins en 1940 introdujo la adrenalectomía en el cáncer de mama metastásico (10) y Luft en 1953 la hipofisectomía (11).

Al igual que los estudios en animales de experimentación que demostraban la avidez de los estrógenos marcados con

timidina tritiada por diversos tejidos como el útero y la vagina (12), y su posterior fijación en el núcleo de sus componentes celulares (13), Folca y cols (14) administraron por vía intravenosa estrógenos marcados a pacientes con cáncer de mama metastásico que iban a ser sometidas a una adrenalectomía quirúrgica. De esta forma, diferenciaron por primera vez en 1961 los tumores mamarios con receptores estrogénicos de los que no los poseían. Los trabajos posteriores de Toft, Gorski, Shymala y Jensen (13) (15) (16) permitieron elaborar la teoría que explica el mecanismo de acción de los estrógenos: tras atravesar la membrana citoplasmática, se unirían a su receptor modificando su estructura espacial; el complejo estrógeno-receptor atraviesa luego la membrana nuclear y es en el núcleo donde ejecutaría su acción. La dosificación inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales introducida más recientemente, ha podido demostrar que los receptores estrogénicos sólo se localizan en el núcleo (17), por lo que se ha postulado la hipótesis de que los receptores estrogénicos sólo son nucleares y que su hallazgo en el citoplasma por métodos convencionales sería un artefacto. El útero, la vagina, la mama, el hipotálamo, la hipófisis, la piel y algunos tumores malignos no mamarios como el melanoma contienen receptores estrogénicos (18) (19) (20) (21) (22) (23).

A primeros de siglo, los primeros intentos para detectar un biomarcador en el cáncer de mama fueron tan inespecíficos como la demostración del incremento de la

actividad glucolítica en el tejido neoplásico de ratas afectas de carcinomas de mama espontáneos (24). El test consistía en determinar la concentración de glucosa y ácido láctico en la vena de drenaje del tumor y compararlo con la menor concentración de los mismos en el drenaje venoso de otros tejidos no neoplásicos (25). Los avances tecnológicos en el campo de la bioquímica pronto permitieron la dosificación sérica de las enzimas implicadas en la glucolisis, por lo que se constató el incremento de su actividad, aunque sólo en fases muy avanzadas de la enfermedad neoplásica (26).

Fruto de los avances anteriormente aludidos, fue la descripción en la década de los años treinta y su determinación sérica posterior de numerosas enzimas. En relación con la patología mamaria pronto se halló utilidad a la medición de la fosfatasa alcalina (27) y a la 5-nucleotidasa (28) en la monitorización evolutiva y en el diagnóstico de las metástasis óseas y hepáticas. El desarrollo de la inmunología introdujo a mediados de siglo un nuevo enfoque en la búsqueda de biomarcadores: la detección de antígenos asociados a tumores (29) (30) (31). El antígeno polipeptídico tisular (TPA) fue uno de los primeros descritos en enfermedades neoplásicas (32). En 1965 se consigue aislar una proteína (33), más tarde identificada como la alfa-fetoproteína del suero de pacientes con hepatocarcinoma (34) y neoplasias germinales de testículo y ovario (35). Igual que ocurrió con el anterior marcador, al mejorar la sensibilidad

de su detección se comprobó también que su especificidad en dichas enfermedades neoplásicas no era ni mucho menos del 100%. En 1965 Gold y Freedman identificaron una glucoproteína en intestino grueso fetal y en neoplasias gastrointestinales (36) a la que denominaron antígeno carcinoembriónico. Se probó su alta especificidad en enfermedades tumorales en fases avanzadas y de igual modo que con otros marcadores dicha especificidad disminuyó cuando por radioinmunoensayo su detección se hizo más sensible (37). Mediante la técnica de radioinmunoensayo se descubrieron en la década de los sesenta numerosos marcadores tumorales, entre los que destacan la gonadotropina coriónica (38) y posteriormente su cadena beta (39), de especial interés por su altísima sensibilidad y especificidad en tumores trofoblásticos. Tras el desarrollo en 1985 de la técnica de la hibridación celular y la posibilidad de obtener anticuerpos monoclonales a gran escala (40), ha aparecido un sin número de antígenos tumorales con posibilidad de aplicación clínica. Entre todos ellos son de utilidad en la patología tumoral mamaria el antígeno carbohidrato CA 15.3 y el "mucin-like associated antigen" (MCA), que junto con el CEA y la fosfohexosaisomerasa (PHI), son motivo de investigación en la presente tesis.

1.2.- EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer y su principal causa de muerte entre los 35 y los 50 años. Las tasas de incidencia oscilan ampliamente de unas regiones a otras; así, la mayor frecuencia se registra entre la población blanca de Hawai con 80,3 casos nuevos por 100.000 habitantes y año, y una de las menores incidencias en la tribu Buluwayo de Africa con 10 por 100.000 y año (41). El aumento en la incidencia es constante, incluso en países de baja frecuencia. En España, país con incidencia media, se sitúa entre 46,43 (registro de Tarragona) y 32,27 (registro de Asturias). Y la mortalidad anual por cáncer de mama oscila entre 12,93 en Tarragona y 24,75 en Guipúzcoa (42). Se supone que aparecen cada año unos 9000 cánceres mamarios y mueren por su causa unas 3000 mujeres en España. Su incidencia en los hombres se cifra alrededor del 1% de todos los carcinomas mamarios.

El cáncer de mama es muy raro antes de los 25 años, aumenta paulatinamente a partir de esta edad y se estabiliza en el periodo de mayor riesgo (situado entre 45 y 50 años). En los países de alta incidencia vuelve a crecer en frecuencia a partir de los 60-65 años, hecho que no ocurre en regiones de menor incidencia (41). En los países occidentales la incidencia podría llegar a 450/100.000 y año en las mujeres nonagenarias, a 200 en las de 50 años y a 50 en las de 40 años (43). Las diferencias entre áreas geográficas son explicadas por la acción de distintos factores genéticos o

factores ambientales y socioeconómicos (44).

La exposición a radiaciones es el agente etiológico mejor conocido (45) (46) (47). La etiología vírica nunca ha sido demostrada en la especie humana (48). Existen claras evidencias epidemiológicas y experimentales que apuntan hacia la dieta y el influjo hormonal como principales factores predisponentes del cáncer de mama. Los altos contenidos en grasas y en calorías totales de las dietas occidentales se relacionan intensa e independientemente con la incidencia de cáncer de mama (49) (50) y existe alta probabilidad de que el impacto de la dieta en el desarrollo de la neoplasia tenga lugar a edades tempranas como la niñez o la adolescencia (51) (52). La implicación hormonal en la etiología del cáncer de mama también es muy sugestiva pero no está aclarado el papel de cada una de ellas. Si bien en animales está demostrada la relación con los niveles de prolactina, en humanos no es así (53). Existen estudios que demuestran que el empleo de estrógenos en preparados anticonceptivos no incrementa el riesgo de cáncer de mama, pero otros estudios sí que sugieren que su uso prolongado puede aumentar el riesgo en mujeres jóvenes y sobre todo en el varón (54). Las dietas con alto contenido en grasas están asociadas a un aumento de la secreción hormonal; además, las mujeres obesas tienen una producción suprarrenal de androstenediona aumentada y esta hormona se convierte en el tejido adiposo en estrógenos, fuente de producción continua durante la postmenopausia. De este modo trata de explicarse la interrelación entre la

dieta, las hormonas y el cáncer de mama (49) (50) (51) (52).

Un 5% de los cánceres de mama pueden considerarse familiares. En estos casos la enfermedad tiende a ser temprana y bilateral, es frecuente diagnosticar además carcinomas asociados en colon, útero y ovario, las mujeres de las familias afectas tienen un 50% de riesgo de enfermar y la predisposición se hereda de manera autosómica dominante tanto por vía materna como paterna (55).

Junto con la edad y el cáncer de mama en la familia, es un factor de alto riesgo (aumento de tres veces o más) el haber sufrido un cáncer previo en una mama, sobre todo si ocurrió antes de la menopausia (56). La enfermedad quística con quistes visibles mayores de 3 mm, los papilomas intraductales múltiples y la enfermedad proliferativa de la mama con hiperplasia atípica también suponen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (57) (58). El carcinoma lobular in situ posee un riesgo de cáncer invasor del 30% (59). Las mujeres nulíparas y las que tuvieron el primer embarazo después de los 31 años tienen unas 4 veces más riesgo de padecer cáncer de mama que las que terminaron su primer embarazo antes de los 18 años (60). Por último, el síndrome de Klinefelter (61), la ginecomastia (62) y la historia familiar de neoplasia de mama en varones suponen también un riesgo elevado de cáncer de mama en el varón.

Los siguientes acontecimientos ocasionan un aumento moderado (1,2 a 1,5 veces) del riesgo de desarrollar un cáncer de mama: la menarquia temprana y la menopausia tardía

(60), la ingesta de estrógenos orales ya comentada (54), la historia previa de cáncer de ovario, útero o colon (55), la diabetes mellitus y el consumo de bebidas alcohólicas. Por contra, los factores que disminuyen el riesgo están constituidos por los ancestros asiáticos (63), el primer parto a término antes de los 18 años de edad, la menopausia temprana y la castración quirúrgica antes de los 37 años de edad (60). En contraposición a lo que antes se creía, la multiparidad, la lactancia y el amamantamiento no tienen ningún influjo sobre el riesgo de padecer un cáncer de mama (64).

1.3.- ANATOMIA PATOLOGICA E HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE MAMA

Los adenocarcinomas mamarios no infiltrantes o in situ pueden aparecer en los ductos o en los alveolos. En el primer caso nos hallamos ante el carcinoma ductal in situ, situado en los ductus y sin sobrepasar la membrana basal. Puede ser microscópico o llegar a medir varios centímetros de diámetro, localizándose en zonas centrales de la mama con frecuencia multicéntrico (65) y se caracteriza porque frecuentemente provoca secreción hemorrágica por el pezón (66). Puede adoptar patrones de crecimiento cribiforme, comedocarcinoma, micropapilar, sólido y papilar. Se cree que es un precursor de los carcinomas ductales infiltrantes, con los que a menudo se asocia. Supone el 4% de todos los carcinomas mamarios (67) y sólo en un 3% se acompaña de metástasis ganglionares (66).

El carcinoma lobular in situ es una lesión no invasiva secundaria a la proliferación celular epitelial de los acinis. Suele acompañarse de microcalcificaciones periféricas y a veces son tan extensas que invaden todo el lóbulo (68). Afecta predominantemente a mujeres premenopaúsicas y tiende a ser multicéntrico (69). Con frecuencia es bilateral (30% de los casos) y el riesgo de desarrollar un cáncer invasor es de 20-30% en la mama afectada y de 15-20% en la contralateral (70).

La enfermedad de Paget del pezón consiste en la proliferación intraepitelial de un adenocarcinoma, que suele manifestarse clínicamente como eczema unilateral del pezón y

asociarse a un carcinoma ductal (71).

Los adenocarcinomas infiltrantes también pueden ser ductales o lobulares. El carcinoma ductal infiltrante es el más común de todos los tumores mamarios con una frecuencia de 78%. Suele ser unilateral y oscilar entre unos milímetros y varios centímetros de tamaño. A menudo se acompaña de una intensa reacción desmoplásica (carcinoma escirro) (72), de infiltración linfocitaria T periférica y de necrosis (73).

El adenocarcinoma lobular infiltrante representa el 9% de los cánceres mamarios, tiene tendencia a ser multicéntrico y bilateral. Sus variantes sólida y de células en anillo de sello tienen peor pronóstico por su tendencia a metastatizar en peritoneo, de forma difusa o en finos nódulos provocando una importante reacción fibrótica (74).

Otros tipos especiales de adenocarcinomas mamarios son el comedocarcinoma (5%), el carcinoma medular (4%), el coloide (3%) y el papilar (muy infrecuente). El carcinoma inflamatorio (1%) no es un tipo histológico específico sino una entidad anatomoclínica (75) que se caracteriza por la presencia de calor local, dolor, inflamación y enrojecimiento, acompañado o no de tumoración palpable subyacente. Histológicamente se comprueba infiltración de los vasos linfáticos dérmicos (76).

Los cánceres de mama se diseminan por contigüidad, por vía linfática y por vía hemática. Los puntos afectados con mayor frecuencia por metástasis sintomáticas son los ganglios regionales, la piel, los huesos, el hígado, el pulmón y el

cerebro (77). Alrededor del 55 al 70 % de las paciente tienen afectados los ganglios linfáticos en el momento de realizar el diagnóstico y el 40% de las axilas clínicamente negativas presentarán metástasis al analizar histológicamente los ganglios provenientes de la disección axilar. Durante la misma se obtendrá un número variable de ellos (entre 0 y 80) y el pronóstico no dependerá de la cantidad que se hayan extraído sino del número de los que contienen metástasis. Las positividadades se incrementan en un 30% si se practican secciones seriadas meticulosas. Los ganglios intramamarios están afectados en el 25% de los tumores de cuadrantes internos y en el 15% de los de cuadrantes externos, siendo muy raro que los ganglios axilares no estén también afectos. El tamaño del tumor está muy relacionado con la presencia de metástasis axilares, así cuando el tumor es menor de 1 centímetro hay afectación en cuatro o más ganglios en el 25%, si mide entre 1 y 2 centímetros en el 35%, entre 2 y 3 centímetros en el 50% y si es mayor de 3 cm entre el 55 y el 65% (78).

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con diferentes ritmos de crecimiento según las pacientes y al realizarse el diagnóstico es casi siempre una enfermedad sistémica (64). Cuando un tumor mamario mide un centímetro contiene unas 10 elevado a 9 células y ha sufrido 30 de las 40 duplicaciones precisas para provocar la muerte de la paciente. El tiempo de duplicación tumoral del cáncer de mama es variable: desde 23 a 209 días en fases precoces y hasta

500 días en estadios avanzados (64). EL efecto del tratamiento local sobre la supervivencia es limitado; las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico y/o radioterápico local tienen una supervivencia mayor que las no tratadas, pero al compararlas con pacientes control emparejadas por edad continúan muriendo más rápidamente durante los 20 años siguientes al tratamiento. La supervivencia media de las enfermas sin tratamiento oscila alrededor de los 2,5 años. El riesgo de metástasis no se modifica sustancialmente como consecuencia del tratamiento local; dos terceras partes de las pacientes presentan ya metástasis a distancia en el momento de realizar el diagnóstico. Las pacientes con metástasis axilares tienen un alto índice de metástasis a distancia a pesar del adecuado control local. Las recidivas locales del carcinoma de mama se asocian en un 90% de los casos a metástasis a distancia. Los ganglios linfáticos regionales no constituyen barreras a la diseminación tumoral, sino precursores de la diseminación metastásica. La tasa de supervivencia a los diez años de los pacientes sin metástasis axilares ganglionares es del 65%, con uno a tres ganglios positivos es del 40% y con más de cuatro del 15% (64).

Las manifestaciones paraneoplásicas más frecuentemente asociadas al cáncer de mama son la hipercalcemia, la dermatomiositis, la acantosis nigricans, las enfermedades neuromusculares paraneoplásicas y mucho más raros el síndrome de Cushing y las diátesis hemorrágicas (71). Las segundas

neoplasias asociadas al cáncer de mama suelen ser el cáncer de ovario y el colorrectal (cáncer de mama familiar) y los meningiomas (55).

1.4.- DIAGNOSTICO DEL CANCER DE MAMA

El cáncer de mama suele manifestarse en el 90% de las pacientes como un bulto en la mama. Las características dominantes de una masa tumoral típica son: tumor único, unilateral, sólido, duro, irregular, sin movilidad y no doloroso al tacto. El segundo signo más frecuente es la secreción espontánea del pezón; es una manifestación benigna en el 90% de los pacientes sin un diagnóstico previo, pero aparece en el 3% y 20% de mujeres y hombres respectivamente con cáncer de mama. Las galactorreas son las secreciones con contenido lácteo, las purulentas son secundarias a infecciones, y las secreciones multicolores y pegajosas son debidas a la ectasia de los conductos. En todas ellas se impone el tratamiento médico. Las secreciones cuya causa tiene un tratamiento quirúrgico suelen ser serosas, acuosas, serosanguinolentas y hemáticas; el papiloma intraductal (secreción del pezón sin masa), los quistes o el cáncer son los diagnósticos más habituales. Otros síntomas locales del cáncer de mama son los cambios dérmicos y las adenopatías axilares (64). Ya han sido comentadas las características de la enfermedad de Paget (71) y del carcinoma inflamatorio (76).

La evaluación posterior al descubrimiento de una masa con alguna característica dominante en la mama pasa ineludiblemente por la biopsia, que debe realizarse con la menor demora posible. La citología de aspiración con aguja fina es una técnica cómoda y rápida, con una sensibilidad

diagnóstica de 90-95% y carente prácticamente de falsos positivos (98% de especificidad) cuando se dispone de experiencia técnica y citopatológica (79). La biopsia escisional con procedimiento en dos estadios es la técnica estándar reconocida por el NIH Consensus Development Program (80) y debería ser practicada después de la realización del estudio de extensión. Tras el exámen histológico que diagnostica un cáncer de mama debe informarse a la paciente de las alternativas terapéuticas, salvo por exigencias de la enferma que solicite la mastectomía sin demora (80). Es ineludible además reservar tejido fresco para análisis de receptores estrogénicos y de progesterona. Un nódulo redondeado, blando y móvil puede corresponder a un quiste tratable mediante aspiración. Después de la misma es necesario realizar una biopsia si no ha sido posible aspirar nada de líquido, si tras la aspiración la masa continúa palpándose, cuando el líquido es sanguinolento, si después de dos semanas de control el nódulo vuelve a palparse y si la citología del líquido aspirado ha sido positiva para células neoplásicas (80).

La mamografía es la prueba reina del diagnóstico instrumental en el cáncer de mama. Tan sólo un 15% de los cánceres mamarios no se detectan en la mamografía y hasta un 45% de los tumores no palpables aún son descubiertos por este método (81). Si existe una masa palpable con mamografía normal, debe realizarse siempre una biopsia de la misma. Su utilidad queda limitada en mamas hiperdensas por lo que no es

recomendable en mujeres menores de 30 años; después de los 40 la radiodensidad disminuye por desaparición del tejido fibroglandular y aumenta de este modo la fiabilidad de esta exploración (82). Los signos sugestivos de malignidad de la mamografía poseen una sensibilidad del 75% y una especificidad del 90%. Los principales son los depósitos de calcio en forma de microcalcificaciones pues los que tienen forma de mora son propios del fibroadenoma y los curvilíneos de la enfermedad quística, la asimetría o la distorsión ductal y el engrosamiento cutáneo y del pezón (83). Las indicaciones indiscutibles de la mamografía se enumeran a continuación: evaluación de enfermedad benigna o maligna de la mama, examen de la mama contralateral en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, seguimiento de las pacientes con antecedente de cáncer de mama y seguimiento de enfermedades premalignas mamarias como la enfermedad quística, la papilomatosis múltiple, la neoplasia lobular y la atipia grave. Otras indicaciones de la mamografía son la evaluación de las mamas con dificultades exploratorias, el diagnóstico de un adenocarcinoma metastásico de origen desconocido y el seguimiento de pacientes con alto riesgo de cáncer de mama (mamas con prótesis de silicona y cáncer de mama familiar).

Al igual que en todos los tumores malignos, en el cáncer de mama puede realizarse una prevención primaria actuando sobre los agentes iniciadores y promotores para evitar el desarrollo de un carcinoma, o una prevención secundaria

haciendo diagnósticos más precoces. A efectos prácticos la prevención del cáncer de mama puede ser tenida en cuenta sólo en los grupos de alto riesgo. La mastectomía simple profiláctica y la cirugía reconstructiva pueden realizarse en pacientes con enfermedad de mama benigna e historia familiar de cáncer de mama, ya que en estas mujeres las masas sospechosas precisan ser biopsiadas con frecuencia con resultados a menudo de benignidad y la mastectomía obvia la morbilidad de las biopsias repetidas. Las pacientes con historia previa de cáncer de mama y enfermedad quística en la mama restante, así como las diagnosticadas de carcinoma lobular in situ también son candidatas a la mastectomía y reconstrucción mamaria. La edad de elección para realizar la mastectomía profiláctica no está bien definida pero en general se recomienda información y preparación para realizarla pasados los treinta años de edad (64).

La metodología diagnóstica para la detección del cáncer de mama también está en controversia. En realidad aún no se ha establecido la posible ventaja a largo plazo de detectar lesiones pequeñas. Se recomienda realizar una autoexploración mamaria con periodicidad mensual a todas las mujeres de más de 20 años (cinco días después de terminada la menstruación en premenopaúsicas y en el mismo día del mes en postmenopaúsicas). Es conveniente también una exploración física realizada por un médico cada tres años en mujeres con edad comprendida entre 20 y 40 años, y cada año en las mayores de 40. Además la Asociación Americana contra el

cáncer recomienda la realización de una mamografía de base para las mujeres entre 35 y 40 años, mamografías cada 1 ó 2 años para mujeres entre 40 y 50 años y mamografías anuales para mujeres mayores de 50 años (84).

Los sistemas de clasificación permiten encuadrar a cada paciente concreto e incluirlo dentro de un grupo que presenta las mismas características. Además ayudan al clínico a plantear el tratamiento y a establecer un pronóstico, facilitan el intercambio de información entre comunidades oncológicas y contribuyen a la investigación clínica oncológica (85). En 1954 la Unión Internacional contra el cáncer (86) perfeccionó los sistemas de clasificación previos y elaboró un sistema basado en la descripción del tumor (T), ganglios (N) y metástasis (M). Las diferentes combinaciones de T, N y M se unificaban en cuatro estadios. Este sistema estándar se encuentra en continuo desarrollo en respuesta a los nuevos hallazgos de la investigación. Existe un TNM clínico, que es el que se establece antes del estudio histológico y que consta de las siguientes categorías:

T (tumor):

Tx: tumor primario no determinado.

T0: no existe evidencia del tumor primario.

Tis: carcinoma in situ (intraductal, lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin tumor palpable).

T1: tumor de menos de 2 cm en su mayor dimensión.

T1a: menor de 0,5 cm.

T1b: entre 0,5 y 1 cm.

T1c: entre 1 y 2 cm.

T2: tumor entre 2 y 5 cm en su mayor dimensión.

T3: tumor mayor de 5 cm.

T4: tumor de cualquier tamaño pero con invasión de pared torácica o piel.

T4a: extensión a pared torácica.

T4b: edema (incluida piel de naranja), ulceración de la piel o nódulos satélites confinados en la mama.

T4c: T4a y T4b simultáneos.

T4d: carcinoma inflamatorio.

NOTAS: la pared torácica incluye las costillas, musculatura intercostal y músculo serrato anterior, pero no los pectorales.

El carcinoma inflamatorio de la mama se caracteriza por una difusa y fuerte infiltración de la piel con aspecto erisipelatoso generalmente sin masa palpable. Pequeñas retracciones de la piel, del pezón u otras alteraciones cutáneas (salvo las que determinan el T4b) pueden aparecer en las categorías T1, T2 y T3 sin que se modifique la clasificación.

N (ganglios):

Nx: no determinados.

N0: no existen metástasis en los ganglios axilares.

N1: metástasis en ganglio o ganglios axilares ipsilaterales móviles.

N2: metástasis en ganglio o ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras.

N3: metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilaterales.

M (metástasis):

Mx: no se han realizado los estudios necesarios para poder determinar la existencia de metástasis.

M0: no existen metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia, incluido los ganglios supraclaviculares.

La categoría M debe ser especificada de acuerdo a las siguientes abreviaturas:

PUL: pulmonares.

OSS: óseas.

HEP: hepáticas.

BRA: cerebrales.

LYM: ganglios linfáticos.

MAR: médula ósea.

PLE: pleura.

PER: peritoneo.

SKI: piel.

OTH: otras.

El TNM patológico o postquirúrgico se establece cuando se examina el tumor primario sin restos macroscópicos de tumor en los bordes de resección. Las categorías pT se corresponden exactamente con los T clínicos. En el caso de que en el carcinoma inflamatorio la biopsia de la piel fuese negativa y

no existe un tumor medible subyacente, la categoría pT es pTx. En la medición patológica del tumor debe tenerse en cuenta solamente el componente infiltrativo (una tumoración macroscópica de 4,5 cm en la que 4 cm corresponden a carcinoma in situ, debe ser clasificado como pT1a pues la porción de carcinoma infiltrante sólo es de 0,5 cm).

pN (ganglios):

pNx: no existen datos sobre los ganglios locorreionales (no extirpados o resecados con anterioridad).

pN0: no hay metástasis ganglionares.

pN1: metástasis en los ganglios ipsilaterales, móviles.

pN1a: micrometástasis (menores de 0,2 cm).

pN1b: metástasis mayores de 0,2 cm.

pN1bI: metástasis en 1 a 3 ganglios. Alguna metástasis mide más de 0,2 cm. Todos los ganglios miden menos de 2 cm.

pN1bII: metástasis en 4 o más ganglios axilares. Alguna metástasis mide más de 0,2 cm. Todos los ganglios miden menos de 2 cm.

pN1bIII: la metástasis se extiende más allá de la cápsula de un ganglio. Todos los ganglios miden menos de 2 cm.

pN1bIV: metástasis en ganglios mayores de 2 cm.

pN2: metástasis en ganglios axilares ipsilaterales, fijos entre sí o a otras estructuras.

pN3: metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral.

Las categorías de pM se corresponden con las de M, pero tras el estudio histológico.

Todas las categorías del TNM se agrupan en estadios como a continuación se expone:

Estadio 0: Tis N0 M0

Estadio I: T1 N0 M0

Estadio II:

II-A:

T0 N1 M0

T1 N1 M0

T2 N0 M0

II-B:

T2 N1 M0

T3 N0 M0

Estadio III:

III-A:

T0 N2 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

III-B:

T4 cualquier N, M0

Cualquier T, N3 M0

Estadio IV: cualquier T, cualquier N, M1

Los procedimientos de clasificación antes de realizar el tratamiento incluyen recuento y fórmula, pruebas de función hepática, niveles de fósforo y calcio, radiografía de tórax, mamografía, gammagrafía ósea (opcional si la paciente está en estadio I y no presenta dolor óseo ni elevación de fosfatasas alcalinas) y algún método de imagen hepática si existen síntomas, signos o alteración de las pruebas de función hepática sugestivos de metástasis (la ecografía puede ser muy eficaz en manos expertas y es inocua y barata), para las pacientes en estadios clínicos I y II. En estadios III y IV los métodos de imagen hepática, el aspirado de médula ósea si existe citopenia inexplicable o un frotis leucoeritroblástico y las radiografías de las zonas de dolor óseo o de depósitos gammagráficos, son ineludiblemente necesarias.

1.4.1.- DIAGNOSTICO DE LABORATORIO EN EL CANCER DE MAMA

El laboratorio es útil para obtener información sobre la afectación ósea y hepática. Las cifras elevadas de calcio y fósforo en sangre y orina son sugestivas de metástasis óseas. Los valores de fosfatasa alcalina nos aportan gran información; la elevación progresiva de esta enzima suele preceder en meses a la sintomatología dolorosa y a la positividad de los rastreos gammagráficos (87). La determinación de la hidroxiprolina tiene también gran importancia en el diagnóstico de las metástasis óseas pues su elevación tiende a ser previa a las positividades gammagráficas (88). Las cifras de bilirrubina y transaminasas tienen valor indicativo de afectación hepática pero no necesariamente metastásica. Mayor valor poseen los niveles altos de isoenzimas hepáticos de la fosfatasa alcalina y de la gammaglutamiltranspeptidasa.

1.4.1.1.-MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE MAMA

Aún no existe un marcador tumoral que pueda considerarse ideal en el diagnóstico del cáncer de mama. Con esta premisa, sin duda restrictiva, se hace de todo punto necesaria una utilización correcta de los marcadores disponibles. Para ello es necesario adaptar los resultados obtenidos con los marcadores a los conocimientos sobre la biología tumoral y a las posibilidades terapéuticas actuales en el cáncer de mama. Para obtener el mayor rendimiento posible de su empleo es imprescindible la consideración del cáncer de mama como una unidad, interrelacionando todos los conocimientos adquiridos.

El problema más importante de solucionar cuando se pretende introducir un marcador tumoral en un protocolo clínico es la elección del mismo entre todos aquellos marcadores disponibles. La lógica sugiere que este marcador debería ser exclusivo de la neoplasia en cuestión, es decir, poseer especificidad de modo que presente un número razonablemente bajo de falsos positivos y al mismo tiempo, debería ser detectado aún cuando las cantidades en cuestión fuesen pequeñas (poseer sensibilidad que determine una baja frecuencia de falsos negativos). El término marcador abarca todas aquellas sustancias que pueden constituir una señal de la presencia y del desarrollo del tumor. Este biomarcador es sintetizado por el tumor y liberado a la circulación general. Sin embargo, puede ser también producido por los tejidos normales, en respuesta a la invasión por parte de células

tumorales. Las características del marcador ideal pueden ser sintetizadas de la siguiente manera: 1º) ser producido sólo por células tumorales y ser dosificable fácilmente en los líquidos biológicos; 2º) evidenciar las eventuales diferencias entre el sujeto normal y el paciente con neoplasia; 3º) reflejar la masa tumoral (número global de las células neoplásicas) y por tanto, ser identificable también en las fases iniciales del crecimiento tumoral; 4º) correlacionarse con el resultado de la terapia antineoplásica, aumentando con la progresión de la enfermedad y dejando de ser detectado una vez alcanzada la remisión completa.

Siguiendo un criterio topográfico, los marcadores tumorales pueden dividirse en marcadores nucleares, citoplasmáticos, de superficie y circulantes. Si consideramos que los compartimentos celulares y extracelulares son comunicantes, algunos marcadores serían comunes a ambos. Entre los primeros se encuentran los marcadores genéticos, tales como los oncogenes y sus productos, que representan una nueva línea de investigación. Las técnicas moleculares o citogenéticas han demostrado la capacidad de los oncogenes de codificar proteínas alteradas, las cuáles se convierten en marcadores de transformación. En este área las investigaciones de base referidas principalmente a los mecanismos biológicos, han tenido un gran impacto en la oncología clínica experimental.

Los marcadores circulantes están constituidos por los

antígenos asociados al tumor (ATT), las enzimas e isoenzimas, las hormonas y subunidades hormonales y los productos con diferente significado biológico funcional. Asignar un marcador a una categoría no excluye su pertenencia a otra, por cuanto estas distinciones son totalmente convencionales, generalmente arbitrarias y tienen validez únicamente en cuanto ordenan por grupos una clase muy heterogénea de sustancias.

Las evaluaciones y juicios negativos que a veces se realizan sobre los marcadores tumorales se realizan casi siempre en un planteamiento no correcto del problema, generando consecuentemente expectativas falsas a cerca de los mismos e inadecuadas respecto a su real potencial y significación. La revolución científica por la llegada de la tecnología de hibridación somática también ha tenido un notable impacto en el tema que nos ocupa. Los anticuerpos monoclonales reconocen un solo determinante de una estructura antigénica, aumentando la especificidad de los marcadores y evitando las reacciones cruzadas que presentan los sueros policlonales. Sin embargo, aún persiste el problema de la falta de especificidad antitumoral absoluta pues ninguno de los anticuerpos monoclonales hasta ahora investigados para detectar marcadores circulantes responde a este rígido criterio de especificidad.

Siguiendo el esquema de análisis elaborado por Bombardieri, podemos hablar de un significado biológico y uno clínico en relación con los marcadores. Si se consideran las

numerosas sustancias propuestas (antígenos, enzimas, hormonas, proteínas), el significado biológico de compuestos tan diversos sólo puede ser examinado caso por caso y considerando por separado cada marcador. Sin embargo, es lícito afirmar que, para las sustancias pertenecientes al grupo de las enzimas, las hormonas y los productos genéricamente definidos del metabolismo celular normal, el significado biológico se refiere a la función diferenciada de la molécula misma, la cuál es mantenida aún después de la transformación neoplásica. El aumento de su producción y el relativo incremento sérico en presencia de un tumor derivan esencialmente de la proliferación celular que caracteriza a la neoplasia. En algunos casos pueden ser considerados como marcadores los factores de crecimiento. En otros, los procesos de transformación tumoral producen modificaciones estructurales de los productos finales del metabolismo. En tal caso, no siempre se conserva la primitiva función biológica de tales sustancias, a menudo utilizadas como marcadores, explicándose la desviación o la pérdida de la relación estructura/función. Más complejo, en cambio, es el problema del significado biológico de los llamados "antígenos asociados al tumor". En primer lugar debe aclararse que el término antígeno es impropio pues dichas sustancias son definidas de ese modo sólo porque son reconocidas como tales por los anticuerpos heterólogos usados en las reacciones analíticas de reconocimiento in vitro. En segundo lugar, en el ámbito de los antígenos asociados al tumor, es necesario

distinguir aquéllos ya caracterizados bioquímicamente, de los que se conoce la naturaleza, estructura molecular, metabolismo y biología, como el antígeno carcinoembrionario o la alfafetoproteína, de aquellos marcadores aislados e identificados por los anticuerpos monoclonales y definidos por su reactividad inmunológica pero que aún no han sido bien caracterizados bioquímicamente. En efecto, estos últimos generalmente no responden a una precisa definición fisicoquímica y estructural, salvo la parte correspondiente al determinante antigénico y, más que antígenos asociados al tumor, deberían llamarse en realidad epitopos asociados al tumor pues muy a menudo son vehiculizados por moléculas complejas que pueden exponer varios determinantes antigénicos de marcadores diversos.

La tecnología de hibridoma ha permitido, en efecto, individualizar numerosos determinantes antigénicos transportados por moléculas cuyos niveles hemáticos aumentan significativamente en presencia de neoplasias. Tales moléculas han sido propuestas como marcadores tumorales y sigladas como CA 15.3 y MCA, por poner dos ejemplos que incumben a esta tesis doctoral. A veces, las diferencias entre ellas son mínimas o los anticuerpos monoclonales que reconocen algunas moléculas identifican también determinantes comunes a otros marcadores y, por consiguiente, la pretendida especificidad de tales señales no puede ser exclusiva ni del marcador ni de una determinada neoplasia. Por estos motivos no es raro descubrir reacciones cruzadas entre los antígenos

mencionados.

Es importante destacar que gran parte de los antígenos identificados por los anticuerpos monoclonales son mucinas pertenecientes a las familias de las glicoproteínas. A menudo el determinante antigénico pertenece a la parte glucídica de la molécula y, en ciertos casos, la diferencia entre los diversos marcadores se halla ligada exclusivamente a la presencia o ausencia de un solo azúcar. Sin duda, la posibilidad de obtener anticuerpos monoclonales contra la parte proteica de tales moléculas contribuiría a una mayor definición analítica de los marcadores. En este sentido se están abriendo importantes perspectivas en base a recientes teorías, según las cuáles, el gen que controla la síntesis de las mucinas pertenecería a una única familia y la variabilidad de las glicoproteínas expresadas por los diversos órganos (y tumores derivados de diversos tejidos) residiría sólo en las diversas actividades enzimáticas responsables de la glicosilación de tales moléculas. Una gran aportación a estos estudios puede derivar de la ingeniería genética, que comienza a tener en este sector perspectivas de aplicación práctica. La familia de genes del CEA, por ejemplo, ya ha sido individualizada y descrita en el cromosoma 19. Se trata de 10 genes de los que 5 fueron clonados y demostraron una variabilidad en su actividad transcripcional. Se ha logrado establecer en forma parcial la secuencia y caracterización de la parte proteica. Asimismo, se han propuesto algunas hipótesis estructurales y se ha

reconocido la analogía con las moléculas de reacción cruzada con el CEA, en particular con el NCA ("non specific cross antigen"). Del mismo modo, se ha presentado la hipótesis evolutiva del gen del CEA que derivaría de la replicación y transformación de un gen ancestral, de donde se obtendría el NCA y sucesivamente el CEA a través de repetidas replicaciones y mutaciones. Aplicando a los llamados antígenos asociados al tumor todos estos nuevos conocimientos sobre biología molecular, es posible lograr un mayor orden conceptual y un mejor empleo analítico. Basta pensar sólo en la posibilidad de obtener antígenos sintéticamente y de esa manera disponer de estándares de referencia internacionales, lo cuál aún no sucede con todos los marcadores tumorales reconocidos por anticuerpos monoclonales.

Un marcador puede aportar información sobre las características de crecimiento tumoral, puesto que su producción está relacionada, por lo general, con el número de células que lo segregan y con la masa tumoral. Es obvio que la señal que supone todo marcador tiene más valor cuanto más exclusiva sea de una determinada neoplasia y cuanto más se distinga del "fondo". La biología de los marcadores tumorales indica que los productos de las neoplasias no se diferencian de las sustancias fisiológicamente producidas por células normales. Es por ello por lo que existe siempre un rumor de fondo para cualquier marcador y este inconveniente puede ser superado sólo si la señal es muy fuerte, es decir si la cantidad del marcador producido es suficientemente elevada.

Este concepto introduce la necesidad de adoptar un umbral discriminante que, de ser posible, excluya la contaminación por el rumor de fondo.

Un aspecto no suficientemente destacado es el hecho de que el marcador, por definición, da la posibilidad de caracterizar biológicamente una neoplasia, pues refleja la capacidad de la célula para producir y segregar una determinada sustancia, y por lo tanto se puede prestar a una interpretación pronóstica. En efecto, la entidad de producción y de secreción del marcador está ligada generalmente a las características de diferenciación y proliferación del tejido, a las relaciones de la neoplasia contraídas con el huesped y a los tratamientos a que es sometida. Por esta razón el estudio de los marcadores circulantes resume muchas informaciones de importancia para la evaluación pronóstica del paciente neoplásico.

La identificación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama puede estar dirigida hacia el diagnóstico de factores de riesgo sobre los cuáles puedan aplicarse medidas profilácticas que disminuyan la susceptibilidad para tal enfermedad. El "screening" en poblaciones de mujeres con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad ha demostrado reiteradamente su utilidad. De los factores de riesgo identificados para el cáncer de mama, el sexo, la edad, la menstruación prolongada ininterrumpida y la historia familiar y personal de cáncer de mama han sido los más barajados en diferentes publicaciones (89). Cuando se

analizan estos parámetros, que en un sentido amplio deben considerarse marcadores de cáncer de mama implicados en su diagnóstico, se observa que afectan tan sólo al 25% de todas las mujeres con más de 50 años que desarrollan esta enfermedad.

Los marcadores genéticos que confieren susceptibilidad para sufrir un carcinoma de mama están siendo activamente investigados. En casi la mitad de las familias con síndrome de Li-Fraumeni (extraordinario riesgo de desarrollar múltiples cánceres epiteliales y mesenquimatosos a edades muy precoces) (90) se detectan mutaciones en un alelo del gen supresor P53 (91). Por este motivo se esperaba que dichas mutaciones fueran frecuentes en pacientes con cáncer de mama con presunta patogenia genética (las menores de 40 años y con numerosos antecedentes familiares). Sin embargo, los estudios ya realizados encontraron mutaciones de la línea germinal P53 sólo en el 1% de las mujeres jóvenes con cáncer de mama (92). Por otra parte, se ha demostrado que un gen del cromosoma 17q, denominado BrCa1, confiere una mayor susceptibilidad para el desarrollo de carcinomas de mama y ovario en edades tempranas de la vida, pudiendo dar explicación a las presentaciones hereditarias de estas neoplasias (93). La clonación de este gen y su identificación como gen supresor tumoral supondrá un paso importante hacia el desarrollo de marcadores genéticos con los que realizar el "screening" en poblaciones de riesgo.

Recientes estudios han comunicado la hipótesis de que el

carcinoma de colon se desarrolla después de que el epitelio colónico normal sufre una serie de transformaciones por etapas, entre las que se encuentran la proliferación, la displasia, el carcinoma in situ y por fin el carcinoma invasor. Cada uno de estos cambios se asocia con modificaciones genéticas detectables mediante análisis moleculares (94). Este modelo podría ser aplicable en el cáncer de mama, utilizándose entonces las alteraciones histológicas, citológicas, bioquímicas y genéticas del epitelio mamario como marcadores de propensión a la malignidad. De hecho, la hiperplasia ductal atípica identificada mediante microscopía óptica tras aspiración con aguja y/o biopsia, debe considerarse como marcador de alta susceptibilidad de sufrir cáncer de mama, ya que confiere un riesgo de dos a cinco veces mayor que la población general en los diez años siguientes a ser diagnosticada (95). El empleo de la aspiración con aguja fina para obtener células ductales de manera no invasiva es una técnica con futuro en el "screening", si se consiguen identificar marcadores moleculares de cambios malignos precoces.

Como ya hemos comentado ningún marcador tisular o sérico es lo suficiente específico de tumor como para ser útil en diagnóstico del cáncer de mama precoz y no pueden usarse como técnica de vigilancia de la población general. Tal como ocurre en el cáncer de próstata y ovario, es posible que aparezcan nuevos marcadores en sangre u orina tan satisfactorios como el antígeno prostático específico o el CA

125, para la vigilancia del cáncer de mama (96) (97).

La sensibilidad de la mamografía oscila entre el 75 y el 90%, con un valor predictivo positivo de un hallazgo mamográfico de aproximadamente 25%. La ayuda suplementaria que pueden aportar los marcadores tumorales para distinguir entre los hallazgos mamográficos benignos y malignos es motivo de numerosos estudios actuales. De este modo, las mutaciones de P53 o la amplificación/sobreexpresión de HER-2/c-neu podrían ser diagnósticas debido a que estos cambios no han sido descritos en tejidos mamarios normales.

Los marcadores inmunohistoquímicos permiten concretar el fenotipo tisular cuando el tejido de origen de la muestra de biopsia obtenida es incierto. Es posible diferenciar entre tumores epiteliales, hematopoyéticos o mesenquimales, mediante los marcadores específicos de cada uno (marcadores de células de origen linfoide T o B, citoqueratinas, antígeno epitelial de membrana, proteína S 100, vimentina, desmina, etc.). Desafortunadamente ningún marcador diferencia el carcinoma de mama de otros tipos de tumores epiteliales. El antígeno de la proteína de la enfermedad fibroquística de la mama (GCDP) es bastante específica de los carcinomas de mama, aunque ha sido descrita su presencia en neoplasias salivares (98). Por otra parte, sólo el 40% de todos los carcinomas de mama expresan el GCDP, por lo que su ausencia no puede tomarse como evidencia de que el tejido en cuestión no es de origen mamario. Es posible que en un futuro cercano la identificación de epitopos de las moléculas de CEA o del

antígeno epitelial de membrana confieran la especificidad deseada al diagnóstico del carcinoma de mama (99).

A continuación destacaremos los marcadores más importantes en relación con la patología tumoral mamaria, escogidos a partir del enorme número de parámetros propuestos como marcadores serológicos en esta enfermedad:

El antígeno carcinoembrionario (CEA) ha sido y continúa siendo el más utilizado. Fue descrito por vez primera por Gold y Freedman en 1965 en carcinomas colorrectales (36) y no se trata de un marcador específico de la patología mamaria. Sus niveles séricos se encuentran elevados en el 20% de los carcinomas mamarios locorregionales y en el 70% de los metastásicos.

El antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15.3) es un marcador tumoral detectado por dos anticuerpos monoclonales, el DF-3 y el 115 D8 (100) (101). Ninguno de ellos es específico de neoplasia mamaria, ni si quiera de malignidad. Pueden detectarse valores patológicos de este marcador en el suero en el 25% de los tumores locorregionales y en el 75% de los metastásicos (102) (103).

El antígeno asociado a las mucinas (MCA) fue descrito más recientemente por Stahli et al (104) y está definido por un anticuerpo monoclonal que se une a una glucoproteína de elevado peso molecular (350.000 daltons) con propiedades típicas de las mucinas (105). Predomina en carcinomas mamarios aunque tampoco es específico ni de la patología mamaria ni de la neoplásica (106).

El antígeno polipeptídico tisular (TPA) está constituido por una sola cadena polipeptídica, sin carbohidratos. Se ha comprobado que posee mayor sensibilidad que el CEA (107), detectándose elevaciones séricas en el 27% de los cánceres de mama en estadio III y en el 89% de los estadios IV; sin embargo su escasa especificidad limita su empleo (incrementos de este marcador se observan en el 27% de casos con patología mamaria benigna) (107).

El antígeno glucoproteico asociado al carcinoma de mama (CA 549) fue descrito recientemente empleando un anticuerpo monoclonal murino obtenido a partir de una línea de carcinoma mamario (108). Se ha destacado la elevada sensibilidad de este marcador en carcinomas avanzados y su utilidad en el seguimiento de estas pacientes, pero también se ha destacado la baja sensibilidad en la enfermedad locorregional (menor de 15%). En cuanto a su especificidad se han evaluado sus niveles séricos en 31 pacientes con mastopatía fibroquística y en ninguna de ellas se encontraba elevado (109). Sin embargo, estudios posteriores demuestran incrementos importantes de este marcador en el 50% de los tumores ováricos, en el 40% de los prostáticos y en el 32% de los pulmonares (110).

La proteína del líquido quístico de la mastopatía fibroquística (GCDFP-15) fue aislada en 1977 (111) del contenido de los quistes de mujeres con mastopatía fibroquística, y posteriormente pudo comprobarse por medio del radioinmunoensayo que el suero de sujetos sanos también

la contenía (112). Los niveles séricos de GCDFP-15 están aumentados en el 55% de mujeres con mastopatía fibroquística, descendiendo tras la punción evacuadora de los quistes. En el 20-30 % de los cánceres de mama locorregionales y en el 70% de los metastásicos también se encuentran incrementados, por lo que puede ser útil en la monitorización de la enfermedad metastásica (113).

La lactoalbúmina y la caseína son dos proteínas específicas de la secreción láctea y por tanto del tejido epitelial mamario. Sin embargo los estudios encaminados a definir la validez de sus determinaciones séricas aportan escasa sensibilidad y especificidad (114).

Por último, en el cáncer de mama se han estudiado principalmente dos grupos de enzimas: las glucosiltransferasas y las glucolíticas como la fosfohexosa isomerasa (PHI), láctico deshidrogenasa (LDH) y aldolasa. Han sido comunicadas elevaciones séricas en relación al tamaño tumoral, al pronóstico y a la respuesta terapéutica, pero por su inespecificidad han sido relegadas únicamente a ayuda pronóstica y al seguimiento de la enfermedad diseminada (115).

1.4.1.2.- RECEPTORES HORMONALES EN EL CANCER DE MAMA

La glándula mamaria es un órgano diana de múltiples influjos hormonales que actúan de manera equilibrada para configurar la estructura y función de la misma. Una alteración de este equilibrio provocará una modificación de la morfología y función de la célula hormonosensible y por ende, de todo el órgano diana: la mama. Desde el descubrimiento de que en las células tumorales del cáncer de mama existían receptores específicos para los estrógenos y la progesterona (14) se ha intentado conocer su significado pronóstico y su relación con la respuesta al tratamiento. En la actualidad disponemos de la posibilidad de cuantificar los receptores de estrógenos y progesterona en el tejido mamario. Para ello se debe comenzar por la recogida de la muestra en el propio quirófano. Después de la extirpación del tumor se secciona un fragmento pequeño (un gramo es suficiente), procurando que esté limpio de sangre y grasa. El transporte y el almacenamiento hasta que se procese la muestra debe hacerse en nitrógeno líquido a -80 grados ya que los receptores hormonales son proteínas termolábiles y se deterioran a temperatura ambiente. En frío se pulveriza la muestra con objeto de destruir las membranas celulares y obtener el material citoplásmico, que es el lugar donde se encuentran los receptores. Después se homegeiniza con ditioeritrol contenido en un tampón a un pH de 7,4 y se ultracentrifuga a 2-4 grados durante media hora. De esta manera obtenemos el citosol, donde la cuantificación de

receptores puede hacerse por varios métodos. Se pueden detectar empleando métodos bioquímicos con carbono cubierto de dextrano o en el núcleo con métodos inmunohistoquímicos (RIA, ELISA) (116). Debe además determinarse la cantidad de proteínas contenida en el citosol ya que los receptores se expresan en femtomoles por miligramo de proteínas. Un tumor tiene receptores hormonales positivos cuando tiene 10 fmol/mg de proteínas o más.

La respuesta clínica a la hormonoterapia se relaciona directamente con el estado de los receptores hormonales y esto es especialmente trascendente cuando tratamos a enfermas metastásicas, ya que el índice de respuesta oscila entre 40 y 60% cuando los receptores son positivos y entre 8 y 16% cuando son negativos. La respuesta es máxima cuando la tasa de receptores supera los 100 fmol/mg (80% de respuestas), desciende al 40% cuando los receptores estrogénicos son positivos y los de progesterona son negativos y al 10% si ambos son negativos (117).

Las pacientes con carcinoma de mama operable también se benefician de la determinación de los receptores hormonales, si estos se utilizan como factor pronóstico: mejor pronóstico para los tumores con receptores positivos y peor para los negativos. Sin embargo se cuestiona el significado clínico del estado de receptor como factor pronóstico de la respuesta a la terapia hormonal. El metaanálisis de los resultados del Grupo Colaborador de Ensayos del Cáncer de Mama Precoz (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) indica que el

tratamiento con Tamoxifeno resulta beneficioso independientemente del estado de los receptores (118).

1.5.- PRONOSTICO DEL CANCER DE MAMA

Un análisis detallado de los factores pronósticos en el carcinoma de mama pasa ineludiblemente por la división en dos subgrupos: factores evolutivos presentes cuando la enfermedad es locorregional en el momento del diagnóstico y factores concernientes a la respuesta al tratamiento.

El estado de los ganglios linfáticos regionales ha sido y continúa siendo el principal factor influyente a la hora de pronosticar en una paciente con cáncer de mama. Junto a él el grado histológico del tumor son factores que nos van a indicar el grupo de enfermas con buen pronóstico. La invasión de los ganglios linfáticos depende del tamaño del tumor (el 20% son N+ cuando el T es menor de 1 cm, pero el 60% lo son cuando el T es mayor de 6 cm). Este factor es estadísticamente independiente de otros factores y el número de ganglios linfáticos invadidos tiene gran valor pronóstico ya que la supervivencia a los 10 años es del 70% si se trata de un N0, del 50% si se trata de un N+ y del 20% si hay más de 3 ganglios afectados (119) (120) (121). De todo lo anterior se extrae la lógica conclusión de la importancia de la disección de los ganglios linfáticos axilares homolaterales y de la verificación histopatológica, que representa la etapa esencial para establecer un pronóstico fiable en el momento del diagnóstico (122). Más del 50% de los tumores resecables presentan la axila afectada, existiendo un riesgo de recaída posterior proporcional al número de los ganglios metastásicos.

Entre los factores histológicos influyentes en el pronóstico vamos a analizar en primer lugar la influencia de los distintos tipos histológicos. Los más favorables son el mucinoso, el tubular y el papilar; los tipos intermedios son el medular, el lobulillar infiltrante y el ductal infiltrante. Están descritos tres subgrupos (grado 1, 2 y 3) según el grado de diferenciación, anisonucleosis y actividad mitótica (número de mitosis), aplicados sólo a las formas invasivas, que han demostrado tener valor pronóstico independiente (123). Aunque recientemente se ha perfeccionado el sistema con 5 subgrupos en los que no se tiene en cuenta el grado de diferenciación (124).

Entre los factores localizados en el propio tejido tumoral y que han demostrado poseer significado pronóstico, se encuentran el activador tisular del plasminógeno, la colagenasa IV y sobre todo, el enzima lisosómico catepsina D. Todos son proteasas que rompen la matriz extracelular así como los proteoglicanos de la membrana basal, con lo que aumentan la capacidad metastásica e invasiva de los tumores en los que aparecen en mayor concentración. La catepsina D ha demostrado ser un factor pronóstico independiente del estado ganglionar (125) (126).

Durante mucho tiempo la invasión peritumoral linfática y vascular ha sido reconocida como una característica de la agresividad tumoral en muchas neoplasias. Actualmente se considera que tiene valor pronóstico definitivo, independiente de otros factores y eficaz en la predicción de

la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en el carcinoma de mama. Se ha perfeccionado su determinación histológica por medio de técnicas inmunohistoquímicas que permiten visualizar el endotelio vascular (127) (128).

La presencia de micrometástasis en la médula ósea de las pacientes afectas de carcinoma de mama en el momento del diagnóstico aumenta la probabilidad de recidiva durante los primeros 5 años (44% si están presentes versus 17% en caso contrario). No todas las micrometástasis son clonogénicas y sólo una pequeña proporción de células neoplásicas asentadas en la médula ósea se harán clínicamente evidentes, hecho demostrado mediante inmunohistoquímica tras observar que se detectaban micrometástasis medulares en el 35% de las pacientes en estadios I y II en el momento del diagnóstico, para pasar a un 3% a los 18 meses en pacientes sin recaídas (129) (130).

El índice de marcaje con H-timidina es un parámetro semicuantitativo extremadamente variable a causa de la heterogeneidad del tumor. Sin embargo, se ha identificado claramente su valor pronóstico independiente del estado ganglionar y de los receptores esteroideos (131). La citofluorometría de flujo ha eliminado las dificultades que presentaba el índice de marcaje. Este método mide el contenido celular de ADN de forma rápida y eficaz. En los tumores sólidos la calidad de la suspensión celular, los diferentes métodos de digestión tisular y la separación entre los núcleos normales y neoplásicos durante la medición,

continúan presentando problemas técnicos. La citofluorimetría de flujo de doble marcaje para el ADN y el análisis de citoqueratina permitirán un estudio más adecuado. Los cánceres de mama diploides representan una minoría (25%), están más diferenciados, contienen receptores hormonales y muestran un mejor pronóstico. Los resultados de los estudios sobre el significado del porcentaje de células en fase S siguen siendo controvertidos, excepto en lo que respecta al mal pronóstico ligado a un alto porcentaje de células en fase S entre los cánceres diploides con ganglios negativos (132).

El estudio de los factores de crecimiento, receptores y protooncogenes ha revelado la existencia de circuitos autocrinos y/o paracrinos que regulan la proliferación de las células del carcinoma de mama y de los tejidos adyacentes. Estos factores de crecimiento, al igual que los receptores hormonales, se expresan y poseen una función fisiológica en los tejidos normales. Algunas pruebas experimentales asocian los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFr) a la carcinogénesis (133). Sin embargo, el tejido contiguo al cáncer de mama contiene EGFr y muestra también mayor prevalencia de la coexpresión de EGFr y receptor de estrógenos (ER) que el propio tejido neoplásico (30% versus 17%) (134). Está demostrada la síntesis y secreción de EGF y/o un factor transformador del crecimiento (TGF)-alfa en las células cancerígenas de la mama. La presencia del receptor correspondiente en la superficie celular podría permitir una autorregulación local. En el 30% de los cánceres mamarios

ocurre una sobreexpresión del oncogen c-erb B-2 (HER-2), el equivalente del neu de la rata. Este gen codifica el receptor de superficie similar al EGFr. La presencia de éste se asocia con otros indicadores de mal pronóstico como N+, alto grado de malignidad, aneuploidía (135) y la ausencia de receptores estrogénicos (136) (137). Sin embargo se discute el valor real de este factor y su auténtica relación con otros factores pronósticos. Otros protooncogenes presentes en células de cáncer de mama son el c-myc, que codifica la proteína p62 que interviene en la regulación de la proliferación y diferenciación celular. Su sobreexpresión, presente en el 40% de los cánceres mamarios, aparece en tumores bien diferenciados, pero carece de significación pronóstica. Por otra parte, del protooncogén Int-2 se desconoce su función y se discute su verdadero significado pronóstico (138) (139).

A continuación analizaremos los factores pronósticos que influyen en la respuesta al tratamiento y lo esencial en este sentido es la positividad o negatividad de los receptores hormonales. Poseen valor pronóstico tanto en lo que se refiere a la respuesta al tratamiento hormonal como a la supervivencia y riesgo de recidiva. La expresión de los receptores es heterogénea tanto a nivel tisular como a nivel celular (140). Así, la concentración de receptores disminuye según la localización del tumor: primario > ganglionar > hígado > hueso (141) y se observan con mayor frecuencia en mujeres de edad avanzada y en tumores muy diferenciados. Sin

embargo, no se ha constatado variaciones a lo largo de la progresión de la enfermedad (142), aunque sí disminuye durante el tratamiento con antiestrógenos, probablemente debido a la interferencia con el ligando. Antes del tratamiento el 70% de los tumores contiene receptores estrogénicos, de los cuáles un 50% son también progesterona +. La expresión de este último receptor varía a lo largo del ciclo menstrual.

Se ha comprobado que existe una correlación no del todo dilucidada entre las concentraciones de receptor estrogénico y de receptor del factor de crecimiento epidérmico (136). El 60% de tumores ER son EGFr +, sugiriendo una sensibilidad hormonal de los tumores que expresan EGFr (137).

En el cáncer de mama avanzado el estado de los receptores hormonales (sobre todo ER) es, sin duda, un factor que influye en la probabilidad de la respuesta a la hormonoterapia (117). No obstante, un 20% de tumores ER + y PR + no responden a la terapia hormonal y un 5-10% de ER - y PR - son sensibles al tratamiento hormonal. Existen datos que explican este fenómeno, como es el hecho de la presencia de ER + con niveles bajos de unión estrogénica porque el receptor no es funcional (143) y el hecho de la detección de ARNm correspondiente al ER en tumores ER - (137). En realidad los receptores hormonales representan sólo el primer paso de la cascada bioquímica que determina la actividad hormonal. Se ha comprobado que si existe proteína pS2 (regulada por el estradiol), aparece con mayor certeza la sensibilidad

hormonal (144). Se acepta que los PR son indicadores más funcionales de la dependencia estrogénica.

En el cáncer de mama precoz se cuestiona el significado clínico del estado de receptor como factor pronóstico de la respuesta a la terapia hormonal. El metaanálisis de los resultados del Grupo Colaborador de Ensayos del Cáncer de Mama Precoz indica que el tratamiento con tamoxifeno resulta beneficioso independientemente del estado de los receptores (118).

En el cáncer de mama avanzado la duración mediana de la respuesta al tratamiento hormonal, cuando se produce, es de 2 años aproximadamente, sugiriendo las determinaciones subsiguientes de receptores hormonales, la aparición de una población celular hormonorresistente. En lo concerniente a la quimioterapia, las pacientes ER - muestran el porcentaje más alto de respuestas completas, pero también un intervalo libre de enfermedad más corto que las pacientes ER +.

Actualmente se discute el valor relativo de los receptores hormonales como factores pronósticos de la respuesta al tratamiento en el cáncer de mama precoz. Por otra parte no parecen ser factores totalmente independientes (145), siendo el receptor de progesterona el único que conserva un valor predictivo de la supervivencia libre de enfermedad sin tener en cuenta el estado ganglionar y el tratamiento con quimioterapia adyuvante (146).

La supervivencia aumenta parcialmente con el tratamiento hormonal adyuvante, tanto el intervalo libre de enfermedad

como la de los pacientes que responden después de la recaída (116) (141) (145) (147). Un ensayo canadiense ha subrayado la importancia de la concentración de ER (más de 160 fmol/mg indica una supervivencia prolongada independientemente del estadio TNM, del estado ganglionar y menopaúsico) (148).

Entre los tumores con adenopatías positivas, los tumores ER + tienen un buen pronóstico. La diferencia entre la supervivencia de los ER + y ER - disminuye con el tiempo. Fisher y el grupo NSABP aplicaron un protocolo con melfalán y 5-fluoruracilo con o sin tamoxifeno, y describieron un grupo insensible al tamoxifeno entre las pacientes N +, formado por pacientes menores de 49 años o de 50 a 59 años con PR < 10 fmol/mg, independientemente del estado ER (149). Por otra parte este mismo autor y grupo, al igual que el grupo de trabajo internacional de Ludwig, han demostrado de forma bastante clara que el estado ER no está relacionado con la supervivencia libre de enfermedad después de un seguimiento (mediana de 5 años) en las pacientes N - (147).

Se ha investigado el grado de ploidía e índices de proliferación para relacionarlos con la respuesta al tratamiento y se observa que las pacientes con índices elevados de marcaje se podrían beneficiar en mayor medida de una quimioterapia adyuvante (131) (140).

También se ha intentado establecer una correlación entre ER, EGFr y la respuesta a la quimioterapia en muchos ensayos clínicos, pero nunca con carácter prospectivo. Generalmente se trata de estudios retrospectivos sobre diferentes

regímenes quimioterápicos, en los que además se han investigado los receptores hormonales en el tumor primitivo o en las metástasis, lo que explica la disparidad de resultados. No obstante, la impresión general es que los tumores ER - y EGFr + son quimiosensibles.

1.5.1.- MARCADORES TUMORALES COMO FACTORES PRONOSTICOS

Existen múltiples publicaciones que recogen la validez pronóstica de los marcadores tumorales en el cáncer de mama. Cuando se realizan revisiones o actualizaciones sobre los factores pronósticos en el cáncer de mama se incluyen estos de una manera generalizada o estandarizada.

Como hemos analizado, el tamaño del tumor y la invasión axilar son dos de los parámetros pronósticos más importantes en el cáncer de mama. La relación entre la positividad de los marcadores tumorales y estos parámetros pronósticos permite suponer que la determinación de los marcadores tumorales pueda tener valor pronóstico. Existe discrepancia sobre si los niveles preoperatorios de marcadores pueden predecir el pronóstico del cáncer de mama; no hay unanimidad en lo publicado por diversos autores sobre el interés pronóstico del CEA (150) (151) (152), ni del CA 15.3 al cuál no suele atribuirse entidad pronóstica alguna (150) (103) (153).

La invasión ganglionar axilar es el parámetro pronóstico más importante en el cáncer de mama, por lo que las pacientes con dicho hallazgo tendrán un riesgo más elevado de recidivar. Los marcadores tumorales deberían proporcionar información pronóstica suplementaria a la obtenida por el estado axilar, y la fosfohexosaisomerasa (PHI) cumple este requisito. Existió diferencia estadísticamente significativa entre el 85% de recidivas en mujeres con afectación axilar y PHI elevada, y el 43% en las mujeres con axila positiva pero sin elevación de PHI (150). El MCA es un marcador reciente

del que aún no se ha extraído una conclusión definitiva sobre su validez pronóstica. Se ha comprobado que en los tumores localmente avanzados, que son ER +, el CEA tiene valor pronóstico, y que si el estudio de CEA se realiza simultáneamente en tejido y suero, se puede aumentar la información pronóstica obtenida (150).

La determinación del pronóstico en pacientes con cáncer de mama primitivo de nuevo diagnóstico es esencial a la hora de decidir el tipo de tratamiento a aplicar. Aunque está demostrado que es preferible el tratamiento conservador de la mama porque proporciona una supervivencia equivalente al tratamiento mutilante y permite conservar la mama, en algunas pacientes puede no ser adecuado. Existen marcadores pronósticos de la recidiva tras el tratamiento primario del cancer de mama que permiten seleccionar a estas enfermas según el riesgo de recaída local. Entre ellos, la resección tumoral incompleta y la presencia de un extenso carcinoma in situ en los bordes del tumor incrementan notablemente el riesgo de recidiva. Conforme aumentan las campañas de vigilancia de la población, se incrementa también la detección de carcinomas mamarios precoces y, entre ellos, el carcinoma in situ. No está claro el comportamiento biológico ni la historia natural de esta entidad; así mientras unos terminan convirtiéndose en carcinomas invasores, es posible que un no despreciable porcentaje de ellos regrese hacia una histología normal con el transcurso del tiempo. Por ello, la decisión terapéutica a ofrecer a una paciente con carcinoma

in situ no está del todo establecida, pudiendo ser realizada una tumorectomía, una escisión tumoral más radioterapia o una mastectomía radical modificada. La separación de grupos pronósticos de carcinomas in situ permitiría una aplicación más precisa de las diferentes modalidades terapéuticas, así como de técnicas de vigilancia o tratamiento profiláctico del cáncer invasor. Varios estudios demuestran que los carcinomas intraductales de células grandes y con necrosis central (comedocarcinoma) tienen más predisposición para progresar a un carcinoma infiltrante (153). Otros marcadores pronósticos del carcinoma in situ son la aneuploidía y la amplificación/sobreexpresión de HER-2/c-neu (154).

Existe un sinfín de marcadores pronósticos en relación con la recaída sistémica del carcinoma de mama que ya han sido ampliamente comentados en el apartado de "Pronóstico del cáncer de mama".

1.6.- TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA

La heterogeneidad del cáncer de mama es un hecho perfectamente contrastado. Sin embargo, aún carecemos de la información necesaria para perfilar y delimitar con exactitud los distintos comportamientos biológicos y, por ende, clínicos de este carcinoma. Si nos basamos en el análisis de los diversos factores pronósticos conocidos (actividad que el oncólogo realiza a diario durante su labor asistencial a la hora de decidir el mejor tratamiento para una paciente en concreto) la aproximación al mejor tratamiento que debe recibir la enferma es bastante precisa.

El tratamiento del carcinoma de mama debe realizarse atendiendo en primer lugar al estadio de la enfermedad y, en líneas generales es práctico y útil diferenciar el cáncer de mama precoz del avanzado. En la enfermedad local limitada tienen sentido las distintas técnicas quirúrgicas y la radioterapia locorregional con objeto de asegurarse el control local de la enfermedad y, por otra parte, el tratamiento sistémico con la intención de evitar o retrasar la diseminación metastásica. En la enfermedad regional avanzada, es decir en el estadio III, la filosofía de la terapia se fundamenta en proporcionar a la paciente el mayor grado de control local posible y en postponer la aparición de metástasis. Y en el tratamiento de las metástasis, salvo algunos problemas locales que pueden solventarse con radioterapia o cirugía, es el tratamiento sistémico el preferible.

1.6.1.- TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS I Y II

La mastectomía total con disección de los ganglios axilares (mastectomía radical modificada) es la técnica quirúrgica estándar para las pacientes que eligen la cirugía como único tratamiento local, porque, en general no es necesario utilizar radioterapia después de este procedimiento (156). Aunque la radioterapia postoperatoria no consigue aumentar la supervivencia de las pacientes sometidas a cirugía mutilante, sí que disminuye el riesgo de recidivas locales. Por este motivo, con frecuencia se seleccionan las enfermas en base al tamaño tumoral y al número y calidad de las adenopatías axilares colonizadas para decidir quién va a beneficiarse de la irradiación postoperatoria.

La cirugía conservadora de la mama incluye la exéresis total del tumor mediante tumorectomía, cuadrantectomía o segmentectomía, la disección de los ganglios linfáticos axilares (para poder realizar la clasificación por estadios) y la irradiación postoperatoria. Para este último procedimiento toda la mama suele recibir 4000 cGy mediante irradiación externa gamma en megavoltaje y posteriormente un complemento en la zona tumoral de 1500-2000 cGy más mediante electrones o braquiterapia (157).

En el cáncer localizado la elección entre cirugía mutilante y conservadora de la mama es motivo de controversia. La información detallada a la enferma es el pilar fundamental en el que debería asentar la decisión de un método u otro, siendo responsabilidad del médico ayudar a

decidir a la paciente describiendo cuidadosamente las ventajas y desventajas de cada estrategia. Una contraindicación clara para la cirugía se establece cuando la paciente no puede, por cualquier motivo, tolerar la intervención. Las desventajas y complicaciones de la mastectomía pueden resumirse en la deformidad cosmética que provoca, el linfedema (cerca del 5%) y la lesión nerviosa responsable de déficits motores escapulohumerales y del síndrome postmastectomía (generalmente leves). Las ventajas de la mastectomía se fundamentan en la eficacia en eliminar todo el tejido mamario residual, que presenta alto riesgo de desarrollar una nueva neoplasia, y en que si va a ser preciso tratamiento quimioterápico adyuvante, se administra con menor toxicidad después de la cirugía que después de la radioterapia. Las ventajas de la cirugía conservadora más radioterapia son la excelente apariencia cosmética y la propia conservación de la mama, y sus desventajas y complicaciones son el posible asiento de recurrencias o de una nueva neoplasia primaria en la mama que se conserva y el hecho de que la radioterapia es larga y puede complicarse con eritema cutáneo, ulceración y fibrosis inflamatoria de la mama, neumonitis o pericarditis rádica, fracturas costales y carcinogénesis tardía. Las contraindicaciones de esta última modalidad de tratamiento son el carcinoma de mama multicéntrico, la ausencia de visualización del carcinoma en la mamografía, las mamas grandes y péndulas, la enfermedad de Paget y los carcinomas intraductales muy extensos (158).

1.6.1.1.- TERAPIA ADYUVANTE DEL CARCINOMA DE MAMA PRECOZ

En Septiembre de 1985 se desarrolló en Bethesda la "Consensus Development Conference on the Adjuvant Therapy and Endocrine Therapy for Breast Cancer", cuyas conclusiones aún son válidas (159). Las recomendaciones se basan en la experiencia acumulada hasta el momento, creando unas normas aplicables a los ensayos clínicos y a la práctica médica diaria. No se tratan de normas inamovibles y, así, en la tercera conferencia internacional sobre tratamiento adyuvante en el cáncer de mama celebrada en St. Gallen (Suiza) en Marzo de 1988, se incluyeron algunas modificaciones. La decisión de indicar o no un tratamiento adyuvante, así como la de emplear agentes hormonales o citostáticos, se evalúa barajando la positividad o negatividad de los ganglios axilares, la positividad o negatividad de los receptores estrogénicos, la edad y el estado menopáusico (pre o postmenopáusicas) (160).

Las pacientes premenopáusicas con ganglios axilares positivos deben recibir quimioterapia adyuvante, sea cual sea el estado de receptor estrogénico. Las pacientes postmenopáusicas con ganglios axilares positivos y receptores hormonales positivos deben recibir Tamoxifén, mientras que las que tienen receptores estrogénicos negativos también se benefician del Tamoxifén adyuvante, pero debe asociarse tratamiento quimioterápico.

Las pacientes con ganglios axilares negativos no deben recibir tratamiento adyuvante de manera estándar y lo ideal sería que fueran incluidas en un ensayo clínico con objeto de

evaluar su eficacia. Si no es así la valoración individualizada de los factores de riesgo disponibles, deben indicarnos la necesidad de tratamiento (161). Las premenopaúsicas de alto riesgo (receptores negativos) deben recibir quimioterapia adyuvante, mientras que las de bajo riesgo (receptores positivos) pueden beneficiarse del Tamoxifén adyuvante. Las postmenopaúsicas de alto riesgo deben recibir Tamoxifén y quimioterapia, y las de bajo riesgo sólo Tamoxifén.

A los 15 años de presentar los primeros resultados positivos de la quimioterapia adyuvante se ha podido comprobar un aumento manifiesto de la supervivencia libre de enfermedad independientemente de la edad o del estado hormonal o axilar de la paciente (162). El metaanálisis dirigido por Peto dentro del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, en el que se valoraron 133 ensayos de asignación aleatoria con 31.000 recidivas y 24.000 muertes en 75.000 mujeres detecta reducciones altamente significativas en las tasas anuales de recidivas y fallecimientos tras Tamoxifén, tras ablación ovárica antes de los 50 años y tras poliquimioterapia, pero no tras ablación ovárica en mujeres de mayor edad o tratadas con inmunoterapia (163). En las ancianas mayores de 70 años, el Tamoxifén se ha mostrado eficaz, pero la quimioterapia no ha sido evaluada. En edades comprendidas entre 50 y 69 años, la quimioterapia más Tamoxifén es mejor que la quimioterapia sola, tanto en lo referente a las recidivas como a la mortalidad, y mejor que

el Tamoxifén solo en el número de recidivas. En las mujeres menores de 50 años, la quimioterapia y la ablación ovárica muestran una eficacia comparable, y la combinación de ambas terapéuticas parece incluso mejor (163).

1.6.2.- TRATAMIENTO DEL ESTADIO III

Antes de analizar la metodología y secuencias terapéuticas es preciso hacer la distinción entre el estadio III-A (operable), el III-B (inoperable) y el carcinoma inflamatorio. No existen guías sólidas para el tratamiento del estadio III en el cáncer de mama. En las fases operables la cirugía tiene un valor claro para el control local de la enfermedad y, en general, está indicada. La radioterapia puede ser útil pero el volumen del tumor en estos pacientes disminuye la probabilidad de control local si se utiliza sola. La gran amenaza para estas pacientes es la recurrencia precoz y la muerte por enfermedad metastásica. Debido a estas consideraciones, el primer paso del tratamiento de la mayoría de estas pacientes es la mastectomía total con disección de los ganglios axilares. El tratamiento subsiguiente es individualizado: los casos de tumores con receptores hormonales y ganglios positivos pueden ser tratados postquirúrgicamente con radioterapia y Tamoxifén. Los casos con receptores hormonales negativos y ganglios positivos pueden ser tratados con quimioterapia con o sin radioterapia.

El tratamiento del grupo de pacientes con un carcinoma de mama en estadio III-B o inflamatorio es también motivo de controversia. Estas pacientes suelen tratarse con tres o cuatro tandas de quimioterapia (en general se emplean esquemas que contengan antraciclinas por su mayor efectividad en conseguir respuestas locales, aunque su utilización a expensas de programas menos tóxicos es aún controvertida).

Luego se administra radioterapia seguida o no de mastectomía y se continúa con el tratamiento sistémico, ya sea CMF o un protocolo con antraciclinas y/o tamoxifén para los tumores con receptores hormonales positivos (164) (165).

1.6.3.- TRATAMIENTO DEL ESTADIO IV

El tratamiento inicial de las pacientes metastásicas se basa en la quimioterapia y en la hormonoterapia. En enfermas cuya vida no se encuentra en peligro inmediato o que presentan recidivas después del primer año del tratamiento primario (intervalo libre de enfermedad largo), suele elegirse la hormonoterapia como primer tratamiento de las metástasis. Sin embargo, lo deseable es que antes de empezar con manipulaciones endocrinas, los receptores hormonales sean conocidos y que éstos sean positivos. El desconocimiento de los mismos también nos lleva a elegir la hormonoterapia debido a la menor toxicidad en comparación con la quimioterapia. La tasa de respuesta está directamente relacionada con la cantidad de receptores presentes en el tumor. Las pacientes con tumores carentes de receptores hormonales no deben ser tratadas inicialmente con manipulación endocrina ya que las respuestas son menores al 5% (166). El Tamoxifén a una dosis de 20 mg al día es el antiestrógeno primariamente utilizado en pacientes con receptores positivos o desconocidos, sin tener en cuenta la edad y debe administrarse de manera continua hasta la progresión (167).

El acetato de megestrol a dosis de 160 mg al día es un progestágeno utilizado con frecuencia como segunda elección para las pacientes en progresión después de haber demostrado la respuesta al Tamoxifén. Su toxicidad es escasa (168). La aminoglutetimida se emplea con el objeto de obtener una

supresión farmacológica de la función suprarrenal, manipulación hormonal de probada eficacia en tumores mamarios metastásicos hormonosensibles. Se utiliza por vía oral, con dosis de 500 mg al día y acompañada de tratamiento esteroideo sustitutorio. Su principal toxicidad, las reacciones cutáneas y la somnolencia, pueden ser limitantes (169). Como medicación antiestrogénica se han empezado a emplear los agonistas de la LHRH para obtener un bloqueo hormonal a partir del eje hipotálamo-hipófisis, sobre todo en premenopaúsicas (170). La castración quirúrgica es utilizada por algunos médicos para tratar a mujeres premenopaúsicas que presentan recurrencias del cáncer de mama con receptores hormonales positivos y la esterilización puede conseguirse igualmente con radioterapia, aunque si se emplea esta última, el tiempo que se tarda en conseguirse la respuesta es más largo y ésta puede ser incompleta. Han sido usadas la adrenalectomía e hipofisectomía quirúrgicas pero en general son preferibles otras estrategias menos cruentas.

El tratamiento quimioterápico se basa en la administración de fármacos citostáticos con finalidad paliativa en el cáncer de mama metastásico. Sus indicaciones se encuentran entre pacientes con receptores estrogénicos negativos, pacientes con receptores positivos refractarios al tratamiento hormonal y pacientes con enfermedad amenazante de la vida como la diseminación carcinomatosa linfangítica pulmonar, las metástasis hepáticas o cualquier localización que se disemina rápidamente (171).

Muchos citostáticos se usan solos y suelen ser eficaces para obtener respuestas parciales en el 20 al 35% de los casos, con una duración mediana de la respuesta de 4 a 6 meses. El fármaco más eficaz empleado en monoterapia es la adriamicina (172). Pero son las combinaciones de antineoplásicos las que obtienen mayor índice de respuesta. La pauta CMF resulta una buena elección, con tasas de respuesta de alrededor del 50%, con una duración mediana de la respuesta de un año o más y escasa toxicidad (173). Las combinaciones que incluyen la adriamicina o cualquier otra antraciclina son también eficaces, a veces se les atribuye mayores índices de respuesta, pero poseen mayor toxicidad (174). Cuando fracasan las primeras combinaciones de antineoplásicos pueden probarse fármacos solos en régimen de monoterapia y de manera secuencial. Así, el 5-fluoruracilo en infusión intravenosa continua puede ser un efectivo tratamiento paliativo en pacientes en las que han fracasado esquemas terapéuticos anteriores (175). Los alcaloides de la vinca, la mitomicina C o la ifosfamida a menudo ofrecen pequeñas, pero existentes, tasas de respuesta.

Los porcentajes de respuesta que se obtienen con los tratamientos quimioterápicos convencionales en el cáncer de mama significan que la mayoría de las pacientes que responden viven más (aunque este beneficio suele ser de pocos meses y en muy pocos casos es de larga duración) pero no significan una mejoría la supervivencia global de todas las pacientes metastásicas. El empleo de quimioterapia a altas dosis se ha

ido introduciendo progresivamente desde el inicio de los años 80. La filosofía del tratamiento con quimioterapia a altas dosis con soporte medular autólogo no es como con la quimioterapia convencional la paliación de síntomas, sino obtener el mayor porcentaje de remisiones completas y mantenerlas a largo plazo. Consiguiendo estos objetivos podrían contabilizarse un número suficiente de curaciones. Hay que señalar que los resultados son aún muy preliminares pero las primeras conclusiones se dirigen en este sentido y que la toxicidad derivada del tratamiento sigue siendo muy alta (176).

Generalmente las metástasis se tratan de forma sistémica, pero algunos problemas locales pueden solventarse con cirugía y/o radioterapia. De este modo, las metástasis óseas aisladas y dolorosas suelen responder bien a la radioterapia y las localizadas en la columna cervical y cuello de fémur deberían también radiarse y a veces precisan también fijación quirúrgica. Las metástasis axilares masivas normalmente requieren radioterapia local con o sin resección quirúrgica. En algunos casos de recurrencias locales está indicado un tratamiento quirúrgico y/o radioterápico. Algunas pacientes con metástasis cerebrales y orbitarias sobreviven muchos meses después del tratamiento radioterápico (64).

1.6.4.- TRATAMIENTO DE PROBLEMAS CLINICOS ESPECIALES

El carcinoma ductal in situ puede tratarse mediante cirugía conservadora de la mama y radioterapia cuando el tumor es pequeño y la paciente prefiere conservar la mama pues esta técnica parece ser tan eficaz como la mastectomía, que suele reservarse para mujeres con tumores grandes y márgenes afectos. La disección ganglionar axilar no parece ser necesaria. El carcinoma lobulillar in situ puede ser sometido a vigilancia periódica con exploración física cada cuatro meses y mamografías anuales o ser tratado mediante mastectomía total. En pacientes seleccionadas por su alto riesgo puede ser necesaria la mastectomía bilateral debido a la frecuente bilateralidad de la enfermedad (64).

El cáncer de mama afecta a uno de cada 3000 embarazos. No existen pruebas de que el embarazo altere la historia natural o supervivencia de las pacientes afectas y las neoplasias de mama que parecen ser más agresivas durante el embarazo sólo son el reflejo del curso clínico típico en este grupo de edad. Si el cáncer de mama es operable debe intervenirse tras el diagnóstico, si la gestación se halla en el primero o segundo trimestre. Durante el tercero, puede controlarse semanalmente y si el tumor no crece la cirugía puede postponerse hasta que el feto sea viable. La radioterapia ocasiona un 30% de riesgo de aborto y un riesgo pequeño, pero real de malformaciones congénitas. Por tanto, aunque puede administrarse con cierta seguridad, quizás debería demorarse una vez realizado el parto. Las pacientes que desarrollan un

cáncer de mama durante el embarazo y que se encuentran en estadio II de la enfermedad (ganglios axilares afectados) podrían llevar el embarazo a término y luego empezar quimioterapia adyuvante 2 ó 3 semanas después del parto. Las que quedan embarazadas durante el tratamiento quimioterápico deberían o bien abortar o dejar el tratamiento (177).

El edema postquirúrgico indoloro del brazo ocurre aún con las técnicas quirúrgicas menos agresivas, siendo la incidencia superior en pacientes que reciben radiación postoperatoria. Su tratamiento consiste en la elevación del brazo, medias elásticas, aplicación de la bomba de Jobst y ejercicios. Cuando al edema se añade dolor y parestesias y aparece más de un mes después de la cirugía, casi siempre significa recurrencia del tumor. Posteriormente aparece debilidad progresiva y atrofia de la musculatura del antebrazo y mano. Con el tiempo el tumor termina haciéndose evidente en la axila o en la fosa supraclavicular y las respuestas a los distintos tratamientos suele ser pobre y sin recuperación neurológica. Se recomienda la radioterapia a ciegas de la axila y fosa supraclavicular afectas, aunque no existan evidencias de tumor en las exploraciones físicas y radiológicas. Esta maniobra terapéutica tiene, probablemente, mayor índice riesgo-beneficio que la exploración quirúrgica del ápex axilar en busca de la recurrencia (64).

1.7.- MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE MAMA

Deben considerarse marcadores tumorales todas aquellas sustancias cualitativa o cuantitativamente perceptibles, que posean una conexión causal o de probabilidad con las neoplasias malignas. Pueden identificarse en muestras de tejido tumoral por medio de técnicas inmunohistoquímicas o como marcadores circulantes en los líquidos biológicos y revelar a distancia, la presencia y evolución de una neoplasia. Idealmente, un marcador tumoral debería satisfacer los requisitos de especificidad, sensibilidad y utilidad. En este sentido debería ser producido sólo por el tejido tumoral en cuestión, con exclusión de cualquier otro tejido; debería ser capaz de poner de manifiesto el cáncer, incluso en los estadios más precoces y debería tener interés diagnóstico, pronóstico y terapéutico, con valores correlativos a la fase de la enfermedad. Por último, debería ser determinado mediante técnicas sencillas con buena relación coste/beneficio (178). Como el lector puede comprobar esta declaración de buenas intenciones por parte del marcador ideal está formulada con los verbos conjugados en condicional; y esto es así porque este marcador ideal no existe, debido a que la semejanza entre la célula cancerosa y la normal impide, hoy por hoy, distinguir cualitativamente las enfermedades neoplásicas de las que no lo son.

El empleo de marcadores en oncología se basa en una valoración de tipo cuantitativo, con todos los problemas inherentes a la selección de un valor umbral, que

irremediablemente producirá un cierto número de falsos positivos y/o negativos. De todos es conocido el hecho de que cuanto más se haga descender el valor umbral, tanto mejor será la sensibilidad pero aumentarán los falsos positivos; mientras si se escoge un valor más alto, se gana en especificidad pero aumentan los falsos negativos. En las neoplasias avanzadas la presencia de altos niveles de un marcador rara vez se presta a dudas interpretativas. Sin embargo el problema del valor umbral o "cut-off" se hace más acuciante en la interpretación de los valores moderadamente aumentados, traducción, bien de los tumores en fase inicial de crecimiento, bien de patologías benignas o incluso situaciones de absoluta normalidad clínica.

Para la valoración de un marcador tumoral tiene especial trascendencia la determinación de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo del mismo. La sensibilidad es la capacidad de una prueba para detectar la sustancia que se investiga en todas las muestras que la contengan, es decir: $\frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}} \times 100$. La especificidad es la capacidad de una prueba para no dar positividad en muestras que no contengan la sustancia a determinar, es decir: $\frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}} \times 100$. Ambos parámetros son independientes de la población que se considere, por tanto la sensibilidad y especificidad de un marcador no cambian sea cuál sea la muestra de población estudiada. Por último, el valor predictivo indica la

probabilidad de que el sujeto sometido a la prueba padezca o no la enfermedad. El valor predictivo negativo vendría dado por $\frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos negativos}} \times 100$ y el valor predictivo positivo por $\frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}} \times 100$. Este parámetro está íntimamente ligado a la muestra de población que se analice (179).

No existe ningún marcador que reúna de forma absoluta todas las características mencionadas anteriormente, pero en el momento actual debido a continuos avances en las técnicas analíticas, ya se pueden llegar a medir concentraciones del orden de nanogramo o picogramo, lo que nos hace albergar esperanzas sobre la posibilidad de detectar sustancias que cada vez se aproximen más al marcador tumoral ideal. Al margen de tales consideraciones, las principales aplicaciones de los marcadores tumorales son las de ayudar a la identificación de pacientes con cáncer dentro de la población general o en grupos de alto riesgo, ayudar en el diagnóstico en pacientes con signos o síntomas sugestivos de cáncer, ayudar a la localización del tumor y sus metástasis, determinar la eficacia del tratamiento empleado (monitorización) y detectar recurrencias o diseminación de la enfermedad.

El número de células cancerosas necesarias para producir una cantidad detectable de marcadores es inferior a la masa crítica detectable por cualquier otro método de los actualmente disponibles, por lo que la determinación de

marcadores tumorales por medio de técnicas inmunoanalíticas representa la ventaja de la detección más precoz del cáncer. Aunque los avances en la tecnología diagnóstica (radiología, endoscopia, patología) han mejorado el diagnóstico precoz en pacientes con cáncer, estos métodos no son aún capaces de detectar tumores menores de mil millones de células (1 gramo de peso). Los marcadores tumorales son un importante complemento al diagnóstico, no suponen maniobras cruentas para el paciente pues se analizan en el suero, permiten establecer el pronóstico evolutivo de la enfermedad e identificar el estadio en que se encuentra. Una vez que el tumor ya está diagnosticado, el seguimiento de los niveles del marcador implicado permite establecer un estrecho control de la respuesta del paciente al tratamiento, traduciéndonos la remisión de la enfermedad, su estabilización o la reactivación de la misma. El correcto uso de los marcadores tumorales implica una sistemática analítica y no una determinación aislada, puesto que una de sus principales utilidades es la monitorización de los pacientes con cáncer.

Existen múltiples enfoques a la hora de clasificar los marcadores tumorales. La más clásica distingue varios tipos según el origen y la estructura química de las sustancias: antígenos oncofetales (CEA, alfa-fetoproteína), hormonas (HCG, ACTH, ADH), inmunoglobulinas (Ig G, A, M, D, E, proteína de Bence-Jones), enzimas (PAP, NSE, LDH, PHI), antígenos asociados a tumores (CA 125, CA 19.9, SCC), otros (beta-2-microglobulina, tiroglobulina, ferritina). Si nos

atenemos a su origen dentro de la célula neoplásica encontramos tres grandes grupos de marcadores tumorales: los nucleares constituidos fundamentalmente por los oncogenes, los citoplasmáticos entre los que se incluyen los enzimas, los antígenos oncofetales, las hormonas, las inmunoglobulinas y otros no clasificables, y por último, los de membrana entre los que están los antígenos asociados a tumor. Con frecuencia resulta ventajoso la utilización conjunta de varios marcadores. En unos casos este hecho viene motivado por la presencia de estirpes histológicas distintas de tumor en un mismo órgano, como el ovario, donde asientan tumores germinales detectables con la alfa-fetoproteína y la beta-HCG y tumores epiteliales detectables mediante el CEA y el CA 125. Y en otros casos la explicación del empleo simultáneo de varios marcadores viene dada por la ausencia de uno específico y sensible en la neoplasia de que se trate.

Del mismo modo que avanzan los métodos diagnósticos y terapéuticos en el cáncer de mama, estamos asistiendo al desarrollo de una nueva línea de investigación: la de los marcadores tumorales, cuya utilidad en el diagnóstico, pronóstico y control evolutivo de las pacientes con esta enfermedad aparece cada vez menos cuestionada. Sin embargo, la precariedad en cuanto a la universalidad de su uso práctico, con sólo una minoría realmente efectiva en situaciones concretas, hacen que el interés en su investigación haya generado una verdadera explosión de estudios con finalidad esclarecedora. En este apartado de la

presente tesis nos centraremos en profundizar sobre el estado actual de los marcadores tumorales séricos, dejando fuera los tisulares (que no son motivo de estudio de la misma) y haciendo especial hincapié en los cuatro cuya evaluación realizamos.

El CEA es una glucoproteína de 200.000 Daltons, perteneciente al grupo de los antígenos oncofetales, sintetizada en las células epiteliales columnares, concentrándose en el glicocáliz del borde luminal por el que se libera a los líquidos corporales (36). En las enfermedades malignas se eleva por aumento de la capacidad de síntesis de las células malignas, por aumento en el número de las mismas y por disminución de la capacidad para utilizar las vías normales de eliminación. Tras su descubrimiento se creyó que era exclusivo de los adenocarcinomas de aparato digestivo, pero al disponer de una prueba más sensible como el radioinmunoensayo para su detección, se observó que también se elevaba en varias enfermedades de carácter no maligno e incluso en individuos sin enfermedad aparente (37). Los niveles más elevados de CEA acontecen en los carcinomas colorrectales con metástasis hepáticas. Las hepatopatías no malignas, sobre todo aquéllas con componente colestático, también se asocian con elevación de los niveles plasmáticos de CEA, debido a que su aclaramiento en el hígado se ve manifiestamente mermado. Como hemos apuntado, este marcador tumoral es producido por un sinfín de neoplasias epiteliales, como los carcinomas colorrectales (60-90%), pancreático

(90%), gástrico (50%), pulmonar (70%) y de mama (50%). Las elevaciones en personas normales son raras (fumadores) y, en general, modestas. La patología benigna que con mayor frecuencia se asocia a elevaciones del CEA son la cirrosis hepática, hepatitis, colestasis, colitis ulcerosa, diverticulitis, pólipos rectales, enteritis regional y pancreatitis (180). No existe una diferencia umbral neta en las concentraciones del CEA en pacientes con enfermedades benignas respecto a las malignas. A causa de su baja especificidad y sensibilidad este marcador tumoral no debe considerarse como una prueba diagnóstica de cáncer y su importancia clínica fundamental radica en la vigilancia y detección temprana de la progresión de la enfermedad neoplásica y en la monitorización de la respuesta al tratamiento empleado (181). Se consideran significativas todas las variaciones que superen el 35% de los valores precedentes. No parece existir una correlación entre los niveles de CEA y el estadio evolutivo, sino más bien entre sus niveles y el grado de diferenciación tisular. El CEA suele estar presente en concentraciones muy bajas en el suero humano, generalmente inferiores a 5 ng/ml y estos valores son ligeramente más altos en los fumadores (hasta 10 ng/ml).

Como ocurre con otros marcadores tumorales séricos, la validez para monitorizar la respuesta al tratamiento de la enfermedad metastásica es una de las principales aplicaciones demostradas del CEA (182), sin embargo esta útil habilidad de este marcador tan sólo es factible en el 58% de las pacientes

con carcinoma de mama avanzado a causa de que únicamente este porcentaje de enfermas presenta elevación del CEA (183). El moderado significado diagnóstico y el valor del CEA en la detección del progreso o remisión de la enfermedad metastásica del carcinoma de mama ha sido demostrado por varios autores (182) (183) (184). La sensibilidad del CEA en el diagnóstico de la recidiva del cáncer de mama no puede considerarse satisfactoria: Engel y col. la cuantifican en un 38%, diferenciando un 41% en las recidivas óseas, un 34% en las viscerales, un 74% en las simultáneas (óseas y viscerales) y valores mucho menores cuando se trataba de una recidiva local o un nuevo cáncer de mama contralateral (185). Cuando la recurrencia del carcinoma de mama es clínicamente obvia, una gran masa tumoral está ya presente y las técnicas bioquímicas para detectarla no son precisas. Los posibles beneficios terapéuticos basados en diagnósticos más tempranos de la recidiva del cáncer de mama están aún por demostrar. En general, se admite que el examen físico, los estudios radiológicos, la enzimología hepática y el CEA constituyen la base de los parámetros con mayor sensibilidad para detectar la recurrencia (186). En un análisis retrospectivo de 580 pacientes con cáncer de mama, Buck (187) encuentra 12% de elevaciones preoperatorias de CEA, 9% en recidivas locales, 48% en metástasis a distancia y 34% en metástasis exclusivamente viscerales. Colomer y col. demuestran que los niveles elevados de CEA en el cáncer de mama metastásico se correlacionan con la extensión de dicha enfermedad, pero no

con el número de las metástasis ni con la supervivencia (188).

El CA 15.3 es un antígeno asociado a los tumores de mama humanos, conocido gracias a la existencia de dos anticuerpos monoclonales diferentes obtenidos a partir de los antígenos de membrana. Es una glucoproteína circulante secretada por las células del carcinoma mamario, que pertenece a las glucoproteínas expresadas en los epitelios mucinosos, luminales y ductales. En el carcinoma de mama precoz el antígeno es expulsado a la luz glandular y en fases más avanzadas, con destrucción tisular, pasa a la sangre, donde puede ser detectado. Puede, asimismo, identificarse en el tejido mamario y de tal determinación pueden obtenerse resultados que se correlacionan con el grado de diferenciación celular y nuclear, así como con el grado de positividad de los receptores hormonales. Como suele ocurrir con el tipo de sustancias que nos ocupan, su especificidad no es, ni mucho menos, absoluta. Podemos encontrar cifras elevadas de CA 15.3 sérico en hepatopatías crónicas, patologías autoinmunes, granulocitosis e infecciones (189). Colomer describe positividad del CA 15.3 en torno al 17% de tumores no mamarios, como el carcinoma de ovario, el hepatocarcinoma y el carcinoma de pulmón. Por este motivo el CA 15.3 tampoco es de utilidad en el diagnóstico diferencial entre una neoplasia mamaria y de otras localizaciones, ni es capaz de establecer el tumor primario en pacientes cuya presentación es la enfermedad metastásica (190).

En el carcinoma de mama suele detectarse niveles elevados del CA 15.3 preoperatorios en tumores localmente avanzados y metastásicos, pero raramente en el cancer de mama precoz (191). Los valores preoperatorios pueden proporcionar información pronóstica: se ha detectado una supervivencia media más corta (3 años) en el 27% de las enfermas con CA 15.3 elevado y se ha detectado además correlación entre los niveles de CA 15.3 y el tamaño tumoral y número de adenopatías axilares metastatizadas. La correlación con la cuantificación de los receptores estrogénicos es contradictoria según los diferentes autores (192) (193). En lo que respecta a la identificación temprana de la enfermedad metastásica es preciso apuntar que en una paciente sometida al tratamiento locorregional y sistémico adyuvante por un carcinoma de mama local o locorregional, una elevación de los niveles séricos de CA 15.3 no siempre significa recidiva o metástasis, aunque bien es cierto que cifras persistentemente elevadas, mayores de 60 U/ml y en ascenso paulatino, deben hacer sospechar al clínico responsable de su seguimiento la existencia de metástasis subclínicas. De hecho, el ascenso previo a las manifestaciones clínicas de este marcador ocurre en el 45% de los casos, con un intervalo medio de uno a dos meses (189). En la enfermedad metastásica por carcinoma de mama, la positividad de este marcador se cifra entre un 70 al 95% de los casos y se aprecian cifras significativamente mayores que en estadios más tempranos del carcinoma de mama, que en la patología tumoral no mamaria y que en la patología

no neoplásica. También parece existir relación entre la masa tumoral y el nivel del marcador en la enfermedad metastásica pues se han comprobado cifras menores en pacientes con una única localización metastásica que en las que eran portadoras de metástasis múltiples (191). Lógicamente se ha comprobado también mayor supervivencia en pacientes con niveles más bajos de CA 15.3 pues eran en éstas en las que predominaban las localizaciones metastásicas únicas (191). Una peculiaridad que puede ocurrir durante la monitorización del CA 15.3 es el denominado fenómeno de espiga. Consiste en un aumento mayor al 25% de su concentración respecto a su determinación anterior, seguido de un descenso a niveles inferiores a los de la primera determinación. Puede ocasionar errores en la interpretación evolutiva de las pacientes pues este fenómeno dura a veces hasta tres meses. En conclusión, el CA 15.3 es el mejor marcador en el carcinoma de mama y posee la mayor rentabilidad por mostrar la mejor sensibilidad y especificidad, la mejor correlación con el estadio clínico, la mayor eficacia en la detección de la recidiva y en la monitorización de la remisión o progresión de la enfermedad metastásica (194) (195).

El antígeno mucinoso asociado a carcinoma (MCA) es una glucoproteína de elevado peso molecular. Sus cadenas glucídicas contienen hexosas y ácido siálico. Al igual que ocurría con el CA 15.3 (comienzan las analogías) se sitúa en el borde apical de las células, desde donde es secretado o exfoliado a la luz glandular. El tejido neoplásico, al perder

dicha polaridad funcional, ve alterado este mecanismo y, como consecuencia, el MCA pasa al torrente sanguíneo donde puede ser detectado (196). En el suero de pacientes con cáncer de mama aparecen niveles significativamente mayores que en sujetos normales (94). También se aprecian estas diferencias al comparar enfermas con cáncer de mama precoz e individuos control. En mujeres gestantes, a partir del segundo trimestre, en tumores ováricos, en hepatopatías crónicas y en diversa patología autoinmune, pueden observarse niveles elevados de MCA. En un estudio con varios cientos de pacientes, Laurence (197) y Bombardieri (196) encuentran que las mucinas epiteliales (MCA y CA 15.3) proporcionan idéntica información en la monitorización durante el tratamiento de la enfermedad metastásica por cáncer de mama, reflejando de forma similar el progreso o la remisión de las metástasis. Se reafirman en un hecho que parece común a todos los marcadores tumorales disponibles en la actualidad, esto es, que ninguna de las dos mucinas son lo suficientemente sensibles para ponernos sobre la pista diagnóstica de neoplasias mamarias con pequeña masa tumoral (ya sean primarias o metastásicas). De igual manera que con el CA 15.3 (continúan las analogías), en recurrencias más extensas sí aparecen elevaciones del MCA y sus variaciones tras el tratamiento tienen una excelente correlación con el curso clínico (e incluso radiológico) de remisión, progresión o estabilización de la enfermedad. Un ejemplo clínico muy común en la práctica diaria del quehacer del oncólogo médico, consiste en la interpretación de

depósitos gammagráficos esqueléticos, que sugieren enfermedad metastásica ósea. La dificultad aparece cuando tras la evaluación radiológica de dichos depósitos no se detectan hallazgos. Se ha comprobado la utilidad adyuvante de la determinación del MCA: aparece elevación de este marcador en el 1.5% de los rastreos negativos y en el 75% de los rastreos positivos, lo cual supone un mayor grado de acercamiento a la seguridad diagnóstica de las metástasis óseas (198).

Como ya hemos comentado, las enzimas, mediadoras en numerosas reacciones bioquímicas de nuestro organismo, pueden ser detectadas en concentraciones anormales en distintas enfermedades neoplásicas y, de este modo ser utilizadas como marcadores tumorales (199). La fosfohexosa isomerasa (PHI) es una enzima glucolítica cuyo incremento en su actividad ha sido estudiado en relación al tamaño tumoral, pronóstico y seguimiento del carcinoma de mama. La especificidad de la PHI es la menor de los cuatro marcadores tumorales evaluados en la presente tesis, detectándose incrementos sólo en el 16% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama locorregional y se observan también aumentos importantes en otras enfermedades tumorales y no tumorales, por lo que ha sido considerada como un marcador de amplio espectro. Han sido publicadas evidencias de la relación entre los niveles de PHI y el estado ganglionar axilar en el cáncer de mama. Este hecho puede estar en relación con el valor pronóstico que se ha atribuido a este marcador (en varios estudios se detecta un intervalo libre de

enfermedad más corto en las pacientes con cifras más elevadas de PHI) (200).

Las enfermas con historia previa de cáncer de mama infiltrante mantienen un riesgo de recidiva 25 o 30 años después del tratamiento primario. La vigilancia de una presunta recaída durante toda la evolución de estas pacientes es una medida de aplicación universal y requiere, entre otras medidas, observar cambios en los marcadores tumorales en relación al parámetro tiempo. En la vigilancia de la recaída no tienen lugar las determinaciones estáticas de marcadores tumorales, como los detectados en muestras tisulares. Los marcadores tumorales solubles circulantes, gracias a que el suero o plasma son fácilmente accesibles, constituyen la referencia a la que dirigirse para la evaluación temporal en relación con la vigilancia de la recidiva. Como hemos ya comentado, diversos estudios han demostrado que el CEA y el CA 15.3 pueden elevarse antes de que aparezcan síntomas o sea posible detectar el carcinoma metastásico (186) (194) mediante métodos clínicos o radiológicos. Se acepta que entre el 40 y 50% de las pacientes que desarrollarán metástasis tendrán un aumento precedente de marcadores, con unos tiempos de anticipación que oscilan entre tres y dieciocho meses. Aunque el clínico posee esta metodología para predecir la recurrencia con cierto grado de certeza, su utilidad clínica continúa aún siendo incierta. Y esto debe ser así porque el tratamiento de metástasis asintomáticas con fármacos sistémicos no ha demostrado aumentar la tasa de curaciones o

prolongar la supervivencia y es muy dudoso que tratar pacientes asintomáticas mejore los resultados paliativos de las mismas.

El otro punto de significativo interés en relación al binomio marcadores tumorales/cáncer de mama es el de la vigilancia de las pacientes con la enfermedad metastásica ya establecida. El tratamiento paliativo de las pacientes con carcinoma mamario metastásico puede realizarse con varias modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia, hormonoterapia o quimioterapia, cada uno de ellos con los beneficios y riesgos inherentes a su propia idiosincrasia. El conocimiento exacto de la situación clínica de una enferma con carcinoma de mama metastásico es indispensable para poder realizar modificaciones terapéuticas (continuar o suspender un tratamiento, decidir el cambio a otra alternativa terapéutica). Como ya hemos apuntado, los marcadores tumorales suelen ser indicadores fiables de la evolución clínica del cáncer de mama avanzado. Los niveles circulantes de CA 15.3 se elevan en aproximadamente el 75-80% de las pacientes con carcinoma de mama metastásico. El CA 15.3 es un marcador sensible y fiable del curso clínico y, de hecho, se emplea junto a otros parámetros clínicos durante el seguimiento de las pacientes con enfermedad metastásica.

De todos los marcadores antigénicos y genéticos en el cáncer de mama con posible utilidad en la identificación, vigilancia, pronóstico, detección o monitorización de la enfermedad, los que ofrecen mayores posibilidades son el BrCa

1, el gen supresor tumoral P53, los factores pronósticos asociados a tejido (HER-2/neu, catepsina D, marcadores de angiogénesis) y los marcadores tumorales circulantes que proporcionan una información sobre la evolución clínica (CEA, CA 15.3 y MCA). Sin embargo, aún es preciso afinar y concretar la utilidad clínica de todos ellos.

Es especialmente importante aclarar la independencia relativa de los marcadores en relación con otros ya disponibles para soslayar el coste innecesario de la repetición. Por otra parte, el clínico deberá tener siempre presente la limitación que supone la ausencia de sensibilidad y especificidad absolutas, de tal forma que no se infra o sobrevalore el valor predictivo de cada marcador. Con las limitaciones apuntadas, el empleo juicioso de los marcadores tumorales de células germinales, de tejido y solubles, pueden mejorar el tratamiento de pacientes con cáncer de mama.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La explosión biotecnológica acaecida en los últimos años ha generado una serie de reactivos y un aumento de biomarcadores (muchos de ellos aún en experimentación), acerca de los cuáles es necesario conocer y clarificar entre otros aspectos, sus ventajas efectivas y su utilidad clínica. Los marcadores tumorales son indicadores indirectos del riesgo, la presencia, el estado o el futuro comportamiento de las neoplasias malignas, y, como tales, se consideran los cambios genéticos o bioquímicos asociados a las mismas.

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en los países occidentales, ofreciendo unas características particularmente adecuadas para que los marcadores tumorales sean de gran valor. Si bien existe controversia en cuanto a los beneficios que aportan el "screening", la vigilancia, la prevención y el tratamiento precoz (tanto el primario como el adyuvante o el paliativo) del carcinoma de mama, parece claro la ventaja real en ciertos subgrupos poblacionales.

La primera situación en la que los marcadores tumorales son aplicables es en la identificación de individuos especialmente susceptibles dentro de la población general, de desarrollar un carcinoma de mama. La segunda situación, siguiendo un orden definido por la evolución natural de esta enfermedad, sería la detección de aquellos individuos que ya han desarrollado la enfermedad pero no presentan aún manifestaciones clínicas. En el contexto de enfermedades ya establecidas, los marcadores tumorales constituyen una

inapreciable ayuda en la elaboración de diagnósticos diferenciales, sobre todo en pacientes con síndromes clínicos de incierta catalogación. Pueden colaborar a diferenciar entre patología benigna y maligna o a identificar la histología originaria. La implicación pronóstica que se desprende de la evaluación de los marcadores tumorales en el carcinoma de mama ya establecido, se refiere a la predicción del riesgo de recidiva, a la probabilidad de respuesta a un tratamiento concreto y a la detección de pacientes con enfermedad residual mínima después de la aplicación del tratamiento. La vigilancia de los pacientes con carcinoma de mama tras completar el tratamiento mediante la evaluación seriada de los marcadores tumorales, posee utilidad en la detección precoz de la recidiva. Por último, los enfermos recidivados pueden beneficiarse de la determinación de marcadores tumorales para medir la respuesta al tratamiento aplicado.

Los avances biotecnológicos en el campo de la inmunología tumoral y de la genética tumoral han dado lugar a la aparición de un sinfín de marcadores tumorales clínicamente útiles en prácticamente todas las situaciones clínicas detalladas anteriormente. El término "marcador tumoral" debe interpretarse de manera amplia y no restrictiva, pudiendo ser aplicado a diferentes especímenes histológicos, citológicos o fluidos orgánicos. La línea germinal de todas las células de la economía puede ofrecer marcadores genéticos susceptibles de ser empleados en la detección de poblaciones con alto

riesgo de desarrollar un carcinoma de mama. La biopsia o la punción aspirativa con aguja fina del tejido mamario proporcionan un material histológico o citológico adecuado para detectar marcadores de transformación maligna precoz. En pacientes con cáncer de mama ya establecido pueden investigarse marcadores cito-histológicos en la propia glándula mamaria con objeto de establecer y diferenciar grupos con diferente comportamiento biológico, o en tejidos no mamarios a distancia con objeto de diagnosticar la presencia de metástasis. Por último, los marcadores solubles relacionados con el tumor pueden detectarse en suero, orina o efusiones neoplásicas y ser reflejo tanto de su biología como de su masa celular.

Entre todos los marcadores tumorales evaluados en relación con el cáncer de mama, el CA 15.3 ha mostrado sólo en situaciones individualizadas, su utilidad para la detección temprana de metástasis en pacientes con enfermedad local y para establecer un pronóstico. La asociación de CEA y CA 15.3 no mejora lo suficiente los resultados como para justificar el costo de su utilización rutinaria. Al igual que los anteriores, el MCA es un marcador que puede ser útil en el seguimiento del cáncer de mama y de las informaciones provenientes de la comparación entre MCA y CA 15.3 surgen importantes correlaciones y diferencias.

La principal aplicación clínica de los marcadores tumorales en el cáncer de mama continúa siendo la monitorización de la respuesta al tratamiento empleado, y

para ello puede ser válido cualquiera de los marcadores citados. Si bien la PHI no ofrece la deseada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico precoz de la recidiva, sí que es útil como valor pronóstico.

Parece justificado, por tanto, verificar en el ámbito de un protocolo de investigación clínica, la utilidad de la asociación entre CEA, CA15.3, MCA y PHI en el seguimiento del cáncer de mama. El presente trabajo es un estudio prospectivo de la aplicación de este panel de marcadores serológicos con el objetivo de evaluar su utilidad en el seguimiento, diagnóstico de la recidiva y control del tratamiento de pacientes con cáncer de mama.

3.- MATERIAL Y METODO

Con objeto de evaluar, en el contexto de un estudio de investigación clínica, la utilidad de un panel de cuatro marcadores tumorales serológicos (CEA, CA 15.3, MCA y PHI) en el seguimiento clínico-oncológico del carcinoma de mama, iniciamos la determinación seriada de los mismos, incorporándolos al estudio clínico-analítico que ya se realizaba a las pacientes remitidas al servicio de oncología médica del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, tras el tratamiento local de dicha neoplasia. El planteamiento metodológico ha sido, pues, muy simple, ya que para alcanzar los objetivos propuestos de evaluación de los marcadores tumorales en el seguimiento de las pacientes con carcinoma de mama, se requería tan sólo la solicitud (previamente concertada) de dicho panel de marcadores serológicos en la rutina de estudio de cada visita a consulta. En este trabajo de investigación durante la evolución del carcinoma de mama, el parámetro "tiempo" era imprescindible para extraer conclusiones adecuadas y razonables, pues en el transcurso del mismo iban a tener lugar los eventos (persistencia de la remisión, recidivas, enfermedades intercurrentes, fallecimiento) con los que se relacionarían los valores de los marcadores tumorales. De la monitorización de las enfermas con este panel de marcadores deberían extraerse también conclusiones a cerca de las relaciones (similitudes y diferencias) entre ellos, así como entre el marcador y las características de la enfermedad en

las pacientes.

Los pilares fundamentales de nuestra evaluación están constituidos por la investigación sobre si los marcadores tumorales séricos CEA, CA 15.3, MCA y PHI en combinación pueden aportar información precoz y eficaz sobre la enfermedad metastásica en el cáncer de mama de alto riesgo, así como sobre la respuesta al tratamiento de la misma.

3.1.-CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES

Entraron en el estudio pacientes consecutivas con carcinoma de mama demostrado histológicamente, que estaban incluidas en el protocolo nacional, multiinstitucional de tratamiento adyuvante iniciado en el servicio de oncología del hospital Virgen del Rocío de Sevilla en el año 1988 y vigente en años posteriores.

Las pacientes requerían para su entrada en el estudio, un diagnóstico histológico de adenocarcinoma de mama. Precisaban tratamiento quirúrgico como medida de control local, mediante el cuál se obtenía el estadiaje patológico del tumor. Fueron incluidas enfermas con alto riesgo de recidiva, determinado por la positividad de los ganglios axilares resecaados durante la disección axilar. Los estadios patológicos admitidos para incluir a las pacientes abarcaban desde pTis hasta pT4 y pN1 y pN2 (aceptándose los pT4 y pN2 siempre que hubieran sido sometidas a mastectomía, sin enfermedad residual macroscópica). La investigación englobaba tanto a enfermas pre como postmenopaúsicas, sin definir límite de edad. Era precisa la ausencia de diagnóstico síncrono o metacrono de enfermedades neoplásicas, excepto carcinomas cutáneos y neoplasia intraepitelial de cérvix uterino. Podían ser incluidos varones (siempre que reunieran el resto de los criterios de inclusión) y mujeres no gestantes.

Todas las pacientes fueron sometidas, antes de la entrada en el estudio, a una anamnesis, exploración física, estudio de sangre periférica, bioquímica sérica que incluía

bioquímica hepática, LDH, calcio, fósforo e iones, CEA, CA 15.3, MCA Y PHI, radiografía de tórax, estudio de imagen abdominal con ecografía, gammagrafía ósea y mamografía. Estas investigaciones diagnósticas constituirían el estudio de extensión obligatorio a todas las enfermas. Independientemente de ellas fueron realizadas diversas pruebas opcionales cuando era preciso aclarar hallazgos clínicos o exploratorios.

3.2.- EVOLUCION CLINICA

Durante los seis meses de tratamiento sistémico adyuvante las pacientes eran visitadas mensualmente, siendo sometidas a anamnesis, exploración física, estudio de sangre periférica, bioquímica sérica, marcadores tumorales y las pruebas opcionales necesarias para aclarar posibles eventos acontecidos en la evolución clínica. Las visitas, con idénticos estudios, se repetían cada tres meses durante los primeros dieciocho meses, luego cada seis meses en los tres años siguientes y posteriormente anuales. Se solicitaron mamografías anuales a las pacientes mayores de 40 años.

La recidiva de la enfermedad se investigó con la repetición de la batería de pruebas enumeradas anteriormente y las necesarias para confirmar la presencia de metástasis. Se permitía el diagnóstico clínico (diagnóstico de imagen en el caso de metástasis óseas, pulmonares, hepáticas o cerebrales), citológico (mediante punción aspirado con aguja fina) o histológico (mediante biopsia) de la enfermedad metastásica.

Las pacientes diagnosticadas de metástasis en tratamiento eran seguidas mensualmente mediante anamnesis, exploración física, estudio de sangre periférica, bioquímica sérica y CEA, CA 15.3, MCA y PHI. Así mismo, se evaluaba la respuesta al tratamiento después de tres ciclos completos, con la repetición de las exploraciones que mostraban hallazgos relacionados con las metástasis. Cuando se conseguía la respuesta completa o respuesta parcial estables

en el tiempo, se procedía a espaciar las visitas paulatinamente, según el estado clínico de la enferma.

Una situación clínica especial, detectable cuando se atiende a un número grande de pacientes, es la identificación de marcadores tumorales elevados sin otra evidencia objetivable de enfermedad metastásica. Reunían este criterio aquellas enfermas con anamnesis y exploración física negativas, normalidad en los estudios de sangre periférica, bioquímica sérica y sin hallazgos patológicos en la radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea y mamografía. En estos casos se decidió realizar un seguimiento mensual, con especial atención a la remisión, estabilización o elevación de los valores del marcador tumoral.

3.3.- TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico fue el inicial y consistió en mastectomía radical modificada o cuadrantectomía más disección ganglionar axilar. Después de la mastectomía las pacientes recibieron radioterapia locorregional complementaria cuando el tumor medía 5 centímetros o más, cuando se aislaron 4 o más ganglios axilares metastatizados o cuando existía afectación ganglionar extracapsular. Siempre que la cirugía fue conservadora de la mama, la paciente recibió radioterapia locorregional complementaria. El volumen blanco estaba constituido por la pared costal, la cadena mamaria interna, la cadena supraclavicular y la cadena axilar (ésta última sólo cuando se comprobaba infiltración tumoral extracapsular). La pared costal y la cadena mamaria interna se trataban mediante puertas de entrada tangenciales, anterior y lateral, utilizándose filtros (cuñas) cuando la anatomía de la paciente lo requería. La cadena supraclavicular se trató mediante una puerta de entrada anterior y conformada, complementada con una puerta de entrada axilar posterior, cuando se incluía la cadena axilar. El fraccionamiento consistió en 5 sesiones por semana, 180 cGy por sesión, tratando todos los campos todos los días. La dosis total administrada alcanzó los 50 Gy en todos los volúmenes de tratamiento, normalizada a 1 centímetro en campo supraclavicular, 3 centímetros en mamaria interna y mitad de espesor en axilas y tangenciales.

Después del tratamiento local las pacientes fueron

aleatorizadas a diferentes formas de tratamiento sistémico adyuvante, tras obtener el consentimiento informado de las mismas.

Las mujeres premenopaúsicas se sometieron a randomización, que las separaba en dos brazos de tratamiento. A las enfermas asignadas al brazo A se las sometía a tratamiento con quimioterapia, mediante la administración de ciclofosfamida 600 mg/m², metotrexate 40 mg/m² y 5-fluoruracilo 600 mg/m², todos por vía intravenosa, el día 1, cada 28 días, por seis ciclos. Las incluidas en el brazo B fueron tratadas con seis ciclos, también mensuales, de prednimustina 60 mg/m², vía oral, los días 1 a 7 y tegafur 400 mg/día, vía oral, los días 1 a 28.

Las pacientes postmenopaúsicas también fueron aleatorizadas a dos brazos de tratamiento sistémico. Las del brazo A recibieron tamoxifeno 20 mg/día, vía oral, durante 2 años y las del brazo B, tamoxifeno 20 mg/día, vía oral, durante 1 año, más tegafur 400 mg/día, vía oral, durante seis meses (tabla 1).

Una vez finalizado el tratamiento adyuvante, y durante todo el tiempo en el que se mantenía la remisión completa de la enfermedad, las pacientes no recibían más tratamientos. Cuando se presentaba la enfermedad metastásica, las enfermas con receptores hormonales negativos volvían a ser tratadas con quimioterapia si referían síntomas atribuibles a ella. Aquellas pacientes que, aún estando asintomáticas, fueran portadoras de metástasis amenazantes de la vida a corto plazo

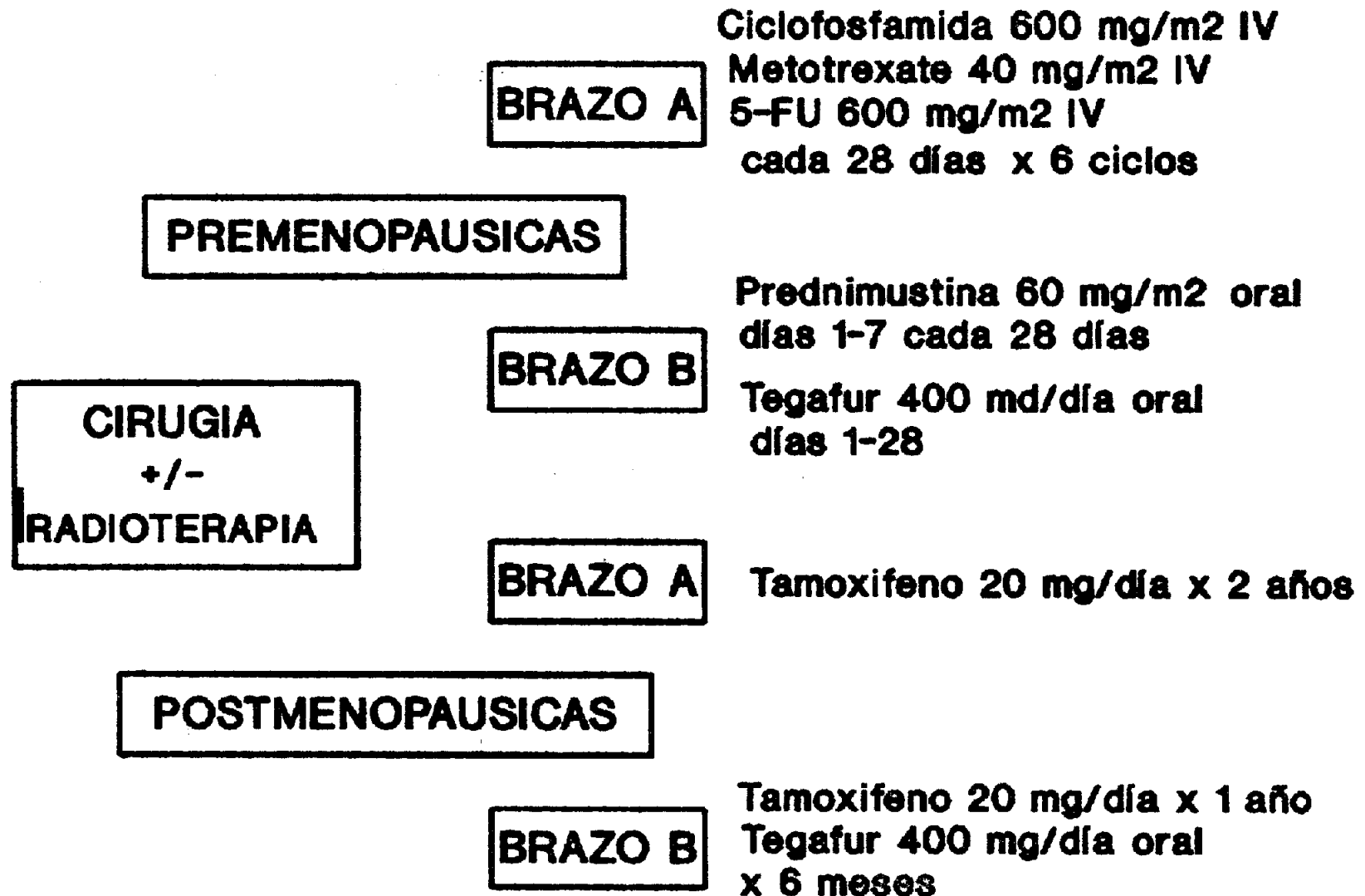


TABLA 1: TRATAMIENTOS

(hígado, pulmonares linfangíticas, pericárdicas) y las que, aún estando asintomáticas y teniendo receptores hormonales negativos, expresaran su deseo de ser tratadas, fueron también sometidas a tratamiento quimioterápico. En ausencia de determinación de receptores hormonales, se tuvieron en cuenta otros factores pronósticos de respuesta al tratamiento, como el intervalo libre de enfermedad, el estado menopáusico y la localización metastásica a la hora de decidir si iniciar el tratamiento sistémico con hormonoterapia o quimioterapia. Las pacientes con receptores hormonales positivos o desconocidos que no presentaban enfermedad metastásica amenazante de la vida, iniciaron tratamiento hormonal y recibieron posteriormente quimioterapia cuando se constataba el fracaso del mismo.

Diversos esquemas de quimioterapia fueron empleados para el tratamiento de las metástasis. Se seleccionaron después de realizar un planteamiento y evaluación meditada de las características de la paciente y de su enfermedad. Las combinaciones más frecuentemente empleadas fueron CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluoruracilo), CAF o CEF (ciclofosfamida, adriamicina o 4-epirrubicina, 5-fluoruracilo), triple M (mitoxantrone, mitomicina C, metotrexate) y otras que formaban parte de protocolos en curso en el servicio de oncología del hospital universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

El tratamiento hormonal empleado como primera línea fue el antiestrógeno tamoxifeno, los agonistas de la LHRH o la

castración, bien quirúrgica o bien radioterápica, si se trataba de pacientes premenopaúsicas. Si hubo respuesta al tamoxifeno, se utilizó una segunda línea de tratamiento hormonal con progestágenos, administrando a las pacientes acetato de megestrol o medroxiprogesterona. La suprarrenalectomía química con aminoglutetimida se prescribió a las enfermas postmeopaúsicas que habían respondido satisfactoriamente a las dos líneas hormonales previas.

Independientemente de los tratamientos sistémicos descritos, las pacientes fueron sometidas, cuando era preciso, a procedimientos terapéuticos o profilácticos como la radioterapia paliativa, la cirugía de las metástasis (sobre todo en recidivas locales y metástasis dérmicas), laminectomías, fijaciones quirúrgicas de huesos largos con grandes lesiones líticas o con fracturas patológicas, toracocentesis, paracentesis, pericardiocentesis, pleurodesis, pericardiodesis, etc.

3.4.- ANALISIS DEL MARCADOR TUMORAL

El CEA sérico se determinó utilizando Enzymun-test CEA, una prueba enzimoimmunológica de una etapa con tecnología de estreptavidina, basada en la técnica sandwich, de Boehringer Mannheim Immunodiagnosics. Se utilizó el valor recomendado de corte, 3 ng/ml y 10 ng/ml en no fumadores y fumadores respectivamente. La muestra, los estándares de CEA y el suero control y la solución de incubación (tampón de incubación con los anticuerpos monoclonales anti-CEA y el conjugado de anticuerpos anti-CEA-POD) se incubaron en los tubos de plástico recubiertos de estreptavidina con la solución sustrato-cromógeno (sustrato/tampón y cromógeno).

El CA 15.3 sérico se determinó utilizando la prueba Enzymun-test CA 15.3 de Boehringer Mannheim Immunodiagnosics, un test enzimoimmunológico de dos etapas basado en la técnica sandwich, usando tecnología de estreptavidina. El valor de corte recomendado por el laboratorio fue de 40 U/ml. El CA 15.3 en suero, los estándares y el suero control se incubaron con la solución de incubación en dos etapas (anticuerpos monoclonales anti-CA 15.3 y conjugado de anticuerpos anti-CA 15.3-POD). Dicha solución se incubaba en los tubos de plástico recubiertos de estreptavidina con la solución sustrato cromógeno.

El MCA EIA Roche fue el test de enzimoimmunoensayo utilizado para la determinación del MCA. El valor de corte proporcionado por el laboratorio es de 11 U/ml. También era una prueba en dos etapas, en fase sólida, basada en la

técnica sandwich. La prueba utiliza el mismo anticuerpo monoclonal de ratón anti-MCA en las dos posiciones del sandwich (como anticuerpo de captura y como anticuerpo de detección), porque este anticuerpo reconoce un lugar de enlace repetitivo en la molécula de MCA. Las muestras del paciente y los estándares de MCA se incuban en una primera etapa con bolas recubiertas de anticuerpo monoclonal b-12. Si la muestra contiene MCA, éste se ligará al anticuerpo en la bola anti-MCA. Tras el lavado se adiciona anti-MCA conjugado con peroxidasa (anticuerpo anti-MCA b-12 conjugado con peroxidasa de rábano picante). Tras una segunda incubación, el anti-MCA conjugado con peroxidasa no ligado se elimina mediante lavado. A continuación se añade un sustrato enzimático y se vuelve a incubar la muestra.

En las tres pruebas descritas la coloración resultante es proporcional a la cantidad del marcador tumoral de la muestra. Los valores del paciente o del control se determinan a través de una curva de referencia. La concentración del marcador en base a la curva de referencia se calculaba automáticamente mediante el fotómetro 4010 para el CEA y CA 15.3 y mediante el fotómetro EIA de Roche para el MCA.

El margen de normalidad en suero de la PHI se estableció en 75 U/l. Los niveles de PHI se obtuvieron mediante la prueba Testomar-PHI Mono de Behring diagnósticos. Es un test-UV con aumento de extinción según el siguiente esquema de reacción:

PHI

Fructosa-6-fosfato-----Glucosa-6-fosfato

G6P-DH

Glucosa-6-fosfato + NAD-----6-fosfogluconato + NADH2

Los reactivos tampón y la mezcla reactiva se incubaron con el suero problema, realizando la lectura con fotómetro digital.

Los controles de calidad sirvieron para controlar la precisión y la exactitud del método empleado. Si el valor del control estaba situado en el límite de confianza del valor teórico, se consideraban correctos los valores del marcador obtenidos para las muestras del paciente.

Los cambios de dos concentraciones seriadas del marcador en el mismo individuo pueden ser debidas a variaciones analíticas al azar, variaciones biológicas individuales y variaciones de la actividad de la enfermedad (regresión o progresión). Si la magnitud de los cambios en las concentraciones del marcador tumoral exceden de las que puedan esperarse por las variaciones analíticas y biológicas individuales, la variación podría explicarse por un cambio en la actividad de la enfermedad. Un cambio de dos concentraciones secuenciales del marcador se consideró significativo cuando el ascenso o descenso alcanzaba al menos el 25% del valor original.

Un periodo de anticipación negativo se definió como el número de días en los que la información proporcionada por el marcador a cerca de la recidiva (ascenso significativo) o la

remisión de la enfermedad (descenso significativo), precedió a la información clínica. Cuando la información clínica precedió a la información del marcador, el tiempo de anticipación fue positivo. En la evaluación de cada uno de los cuatro marcadores podían identificarse las siguientes situaciones clínicas: recaída del marcador sin recaída clínica, recaída del marcador con recaída clínica, ausencia de recaída del marcador sin recaída clínica y ausencia de recaída del marcador con recaída clínica; es decir, resultados falsos positivos, verdaderos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos, respectivamente. Las características intrínsecas de la prueba, esto es, sensibilidad y especificidad fueron calculadas a partir de los cuatro patrones clínicos descritos. La sensibilidad se definía como la probabilidad de obtener un resultado positivo en los individuos que tienen la enfermedad y la especificidad como la probabilidad de obtener un resultado negativo en los individuos que no tienen la enfermedad (tabla 2). En realidad, lo más interesante en relación con los marcadores tumorales en el diagnóstico de la recidiva es estimar la probabilidad de que un individuo con una prueba positiva tenga la enfermedad en estudio, o bien, si el resultado es negativo, la probabilidad de que no la tenga. Los índices que contestan a estas preguntas son el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo, que se calculan como se recoge en la tabla 2.

Desde el punto de vista clínico, es atractivo valorar el

RESULTADOS DE LA PRUEBA	CLASIFICACION DE LOS INDIVIDUOS		
	ENFERMOS	NO ENFERMOS	TOTAL
POSITIVO	A	B	M1
NEGATIVO	C	D	M2
TOTAL	N1	N2	N

Verdaderos positivos (A) . Falsos positivos (B). Falsos negativos (C). Verdaderos Negativos (D). Sensibilidad ($A/N1$): probabilidad de obtener un resultado positivo en los individuos que tienen la enfermedad. Especificidad ($D/N2$): probabilidad de obtener un resultado negativo en los individuos que no tienen la enfermedad. Valor predictivo positivo ($A/M1$): probabilidad de que un individuo que presenta un resultado de la prueba positivo tenga la enfermedad. Valor predictivo negativo ($D/M2$): probabilidad de que un individuo que presenta un resultado de la prueba negativo no tenga la enfermedad. Razón de probabilidad de una prueba positiva ($A/N1 / B/N2$) o negativa ($C/N1 / D/N2$): probabilidad de que un individuo enfermo tenga un resultado de la prueba positivo o negativo, comparado con la probabilidad de que lo tenga un individuo que no tiene la enfermedad.

TABLA 2: VALORACION DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA

riesgo que tiene un individuo de sufrir recaída de la enfermedad. Una forma de hacerlo es la siguiente: probabilidad de sufrir recidiva teniendo un marcador tumoral positivo (valor predictivo positivo), dividido por la probabilidad de sufrir recidiva teniendo el marcador negativo (1-valor predictivo negativo). Este índice depende de los valores predictivos y, por lo tanto, de la prevalencia de la enfermedad. Una manera de soslayar esta dificultad es la utilización de la razón o cociente de probabilidad de una prueba diagnóstica, en la que se compara la probabilidad que existe de obtener un determinado resultado en un individuo con la enfermedad, con la probabilidad de obtenerlo en un sujeto en el que se ha descartado la presencia de la misma. La razón o cociente de probabilidad de una prueba positiva se calcula dividiendo la proporción de casos que tienen un resultado de la prueba positiva, por la proporción de individuos que no tienen la enfermedad, pero en los que la prueba diagnóstica también ha dado un resultado positivo. La razón o cociente de probabilidad viene dado, pues, por la probabilidad de obtener un resultado positivo teniendo la enfermedad (sensibilidad) dividido por la probabilidad de obtener un resultado positivo sin tener la enfermedad (1-especificidad). Análogamente la razón de probabilidad de una prueba negativa se calcula dividiendo los casos que tienen un resultado negativo por la proporción de sujetos que no tienen la enfermedad y el resultado de la prueba es negativo; esto es, probabilidad de obtener un resultado negativo, teniendo

la enfermedad (1-sensibilidad) dividido entre la probabilidad de obtener un resultado negativo sin tener la enfermedad (especificidad).

Estos últimos parámetros tienen la ventaja de que relacionan la sensibilidad y la especificidad en un único índice y no se modifican con la prevalencia de la enfermedad. Por último, ofrecen la ventaja adicional de que pueden obtenerse razones de probabilidad según varios niveles del marcador y no es necesario expresar la información del mismo de forma dicotómica, como un resultado normal o anormal, o bien positivo o negativo (179).

3.5.- VARIABLES ANALIZADAS. RECOGIDA Y ANALISIS DE DATOS

Las variables analizadas fueron la edad, el CEA, CA 15.3, MCA, PHI, el tiempo de anticipación positivo, el tiempo de anticipación negativo, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global, como variables cuantitativas continuas. El estadio tumoral constituía la única variable cuantitativa discreta. Las variables cualitativas eran el estado menstrual, los receptores hormonales, las enfermedades asociadas, el tipo histológico, los tratamientos adyuvantes, las localizaciones metastásicas, el tratamiento de las metástasis y la respuesta al mismo.

El método de análisis de los marcadores tumorales y sus respectivos valores de normalidad han sido ya comentados en el apartado anterior. Igualmente han sido definidos los tiempos de anticipación positivos y negativos. El intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global se medían desde el primer tratamiento local hasta el diagnóstico de la recidiva y el fallecimiento de la paciente y se expresaban en meses.

El estadiaje tumoral definitivo realizado a las enfermas fue el patológico y se expresó según los criterios del TNM (ampliamente analizado en la introducción de la presente tesis) y donde se describía también el tipo histológico.

Se consideraron mujeres premenopaúsicas aquéllas que aún menstruaban o las que habían tenido la última regla hacía menos de cuatro años. Después de cuatro años desde la última regla eran consideradas postmenopaúsicas. Los receptores de

estrógeno y progesterona en el tumor fueron valorables cuando aportaban información cuantitativa en femtomoles por miligramo de proteína. Consideramos positivo un receptor estrogénico y de progesterona cuando su valor era superior a 3 y 10 fmol/mg respectivamente. Las enfermedades asociadas se evaluaron en relación a los distintos marcadores tumorales. Las localizaciones metastásicas podían ser únicas o múltiples y fueron definidas por el órgano afectado: dérmicas, ganglionares, óseas, hepáticas, pleuropulmonares, en sistema nervioso central, pericárdicas, peritoneales, en médula ósea, oculares (coroides), mamarias. Las recidivas locales se contabilizaban como metástasis dérmicas cuando la paciente había sufrido una mastectomía y como metástasis mamarias cuando el tratamiento local fue una cuadrantectomía. No existió un criterio netamente definido para diferenciar las metástasis en la mama contralateral de un nuevo carcinoma mamario primario en la mama restante. Los tratamientos a los que fueron sometidas las enfermas han sido descritos en el apartado correspondiente de material y método. La valoración de la respuesta al tratamiento de la enfermedad metastásica se realizó después de tres ciclos completos de quimioterapia o al menos seis semanas de hormonoterapia. Se siguieron los criterios propuestos por la OMS (199) en los que se considera respuesta completa a la desaparición completa de toda enfermedad medible, respuesta parcial al descenso de más del 50% de las lesiones medibles, estabilización al descenso menor del 50% y progresión al

incremento mayor de 25% de las mismas.

La recogida de datos se llevó a cabo rellenando la hoja de recogida de datos a partir de las historias clínicas de las pacientes. Posteriormente fueron archivados en un programa informático de base de datos (dBASE III+). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la razón o cociente de probabilidad fueron determinados según ha sido expuesto en el apartado de análisis del marcador. Las curvas de supervivencia se calcularon de acuerdo con el método de Kaplan-Meier (200), aceptándose una significación $p < 0,05$ por medio del test de log-rank (201). Además de la estadística descriptiva, se utilizaron test estadísticos para el análisis de los resultados: el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar el ajuste o no de los resultados a una distribución normal, el test de Mann-Whitney para la comparación entre grupos y el test de McNemar para la comparación de proporciones. Se ha considerado como límite de significación una $p < 0,05$. Para la valoración estadística de los resultados de las variables cualitativas se empleó el test de chi cuadrado.

El manejo de datos se realizó con la base de datos informática antes citada. El tratamiento estadístico se llevó a cabo con el programa de ordenador Statistix. Los gráficos y tablas, así como las diapositivas se diseñaron con el programa informático Harvard Graphic y el procesador de textos empleado fue el Word Perfect. La bibliografía fue seleccionada a través de búsquedas en lector de CD-ROM,

Medline y oncodisk.

4.- RESULTADOS

4.1.- CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES

Desde Enero de 1989 hasta Julio de 1993, 70 pacientes han sido incluidas en el estudio. Las principales características de las enfermas están resumidas en la tabla 3. Se trata de una población constituida exclusivamente por mujeres, con una mediana de edad de 46 años (rango: 31-76), de las que 47 eran premenopaúsicas y 23 postmenopaúsicas (figura 1).

En 30 se disponía de determinación de receptores hormonales, siendo 19 positivos y 11 negativos (tabla 3). El tipo histológico de carcinoma de mama predominante fue el ductal infiltrante (56 casos), seguido del lobulillar infiltrante (10 casos) y el medular (4 casos); se observó diferenciación tubular en 3 casos y papilar en 2 casos y carcinoma in situ asociado en 7 casos (figura 2). En 39 pacientes afectaba a la mama izquierda y en 31 a la derecha. En 36 casos asentaba en el cuadrante superoexterno, en 14 casos en el superointerno, en 11 casos en el inferoexterno, en 6 casos en el inferointerno y en 3 casos el tumor era multicéntrico (figura 3).

Las pacientes presentaban afectación ganglionar axilar, 5 en la categoría pN2 y 65 pN1. Se trataba de un grupo con alto riesgo de recidiva si nos atenemos al número de ganglios axilares metastatizados: media de 5 ganglios colonizados (rango 1-27). Con 1 a 3 ganglios afectados habían 37 pacientes (54%); con 4 a 6, 10 pacientes (14%); con 7 a 10, 13 pacientes (19%); con más de 10, 8 pacientes (12%) y con un

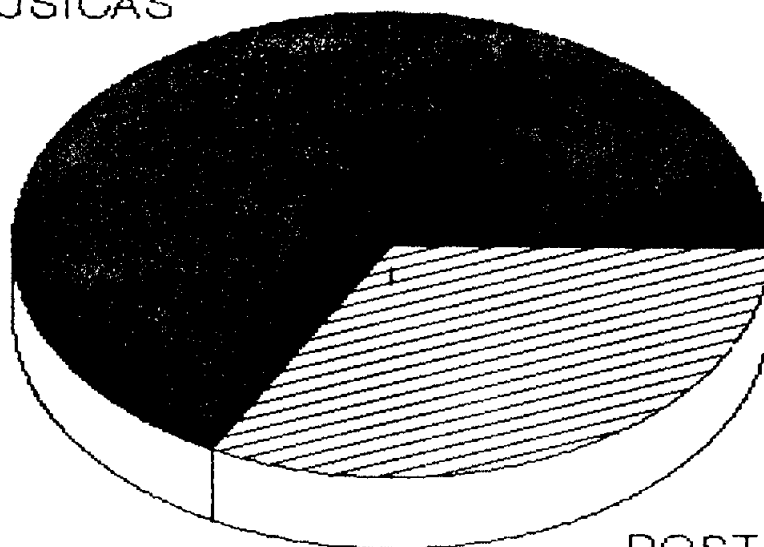
CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES

Nº	70
EDAD . MEDIANA (RANGO)	46 (31-76)
PREMENOPAUSICAS	47
POSTMENOPAUSICAS	23
C. DUCTAL	55
C. LOBULILLAR	10
C. MEDULAR	4
MAMA IZQUIERDA	39
MAMA DERECHA	31
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS	11
RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS	19

TABLA 3

EDAD Y ESTADO MENOPAUSICO

PREMENOPAUSICAS
47



POSTMENOPAUSICAS
23

EDAD MEDIANA 46 AÑOS (31-76)

FIGURA 1

TIPO HISTOLOGICO

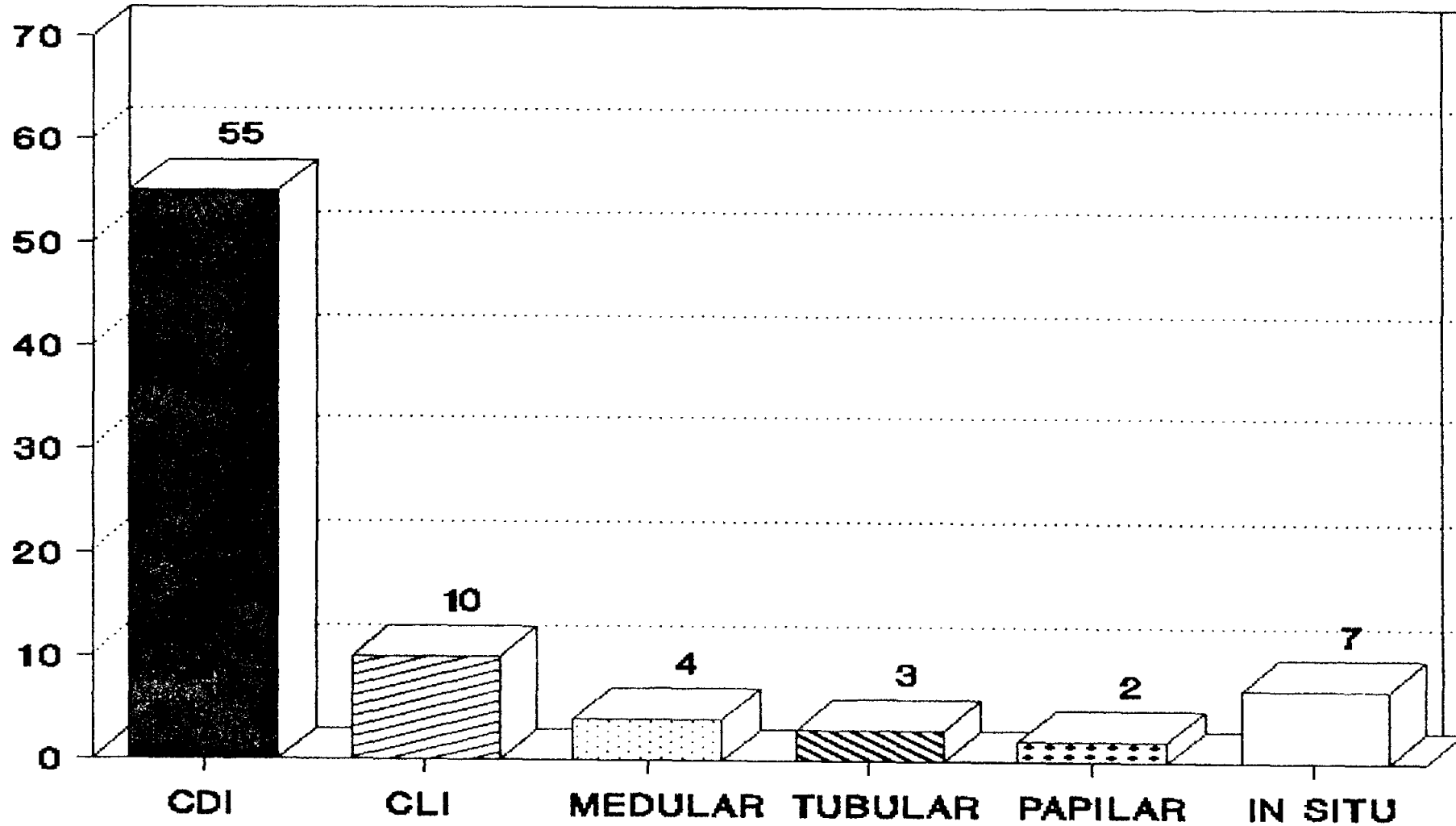
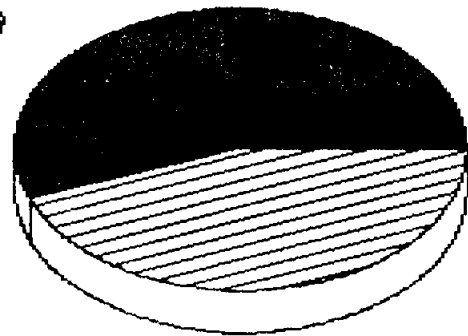


FIGURA 2

LOCALIZACION

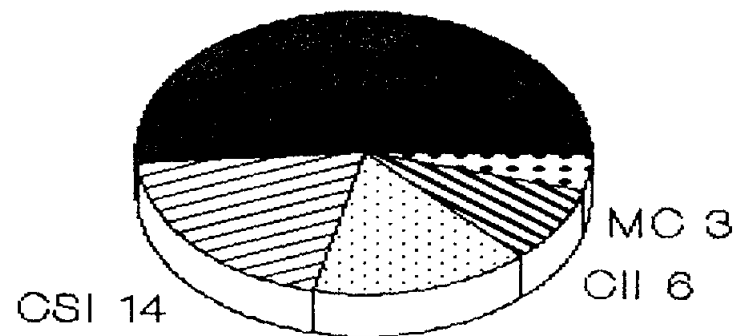
MAMA IZQUIERDA
39



MAMA DERECHA
31

MAMA

CSE 36



CSI 14

CIE 11

MC 3

CII 6

CUADRANTES

FIGURA 3

número no determinado por falta de información, 2 pacientes (figura 4).

El tamaño del tumor fue clasificado en la categoría T1 en 11 pacientes, T2 en 45 pacientes, T3 en 8 pacientes y T4 en 2 pacientes. En un caso no se encontró más que carcinoma in situ y en 3 pacientes el tumor era multicéntrico, con varias áreas de carcinoma invasor (figura 5).

Trece pacientes presentaban enfermedades asociadas al propio carcinoma de mama. Entre ellas, una depresión con toma de psicofármacos, dos hepatopatías crónicas, una hepatitis aguda, una insuficiencia aórtica, una gammapatía monoclonal benigna, una hidatidosis hepática, una colitis ulcerosa, una litiasis biliar, una diabetes, una anemia ferropénica, un herpes zoster, un asma bronquial, un ictus cerebral, un sarcoma de útero y un tumor mixto de parótida. Además, otra paciente tuvo una gestación durante el estudio (tabla 4). Fueron causas de falsos positivos, sobre todo en los valores de la PHI ya que este marcador se elevó, sin existir recidiva tumoral, en los dos casos de hepatopatía crónica, en la hepatitis aguda, en la colitis ulcerosa, en la diabetes, en el herpes zoster, en el accidente vascular cerebral y en el sarcoma uterino. También el MCA se elevó en los dos casos de hepatopatía crónica y el CA 15.3 en uno de ellos.

Todas las enfermas fueron sometidas a tratamiento quirúrgico como terapéutica local. La mastectomía radical modificada fue realizada en 56 de ellas y la cuadrantectomía en 14. Recibieron radioterapia locorregional 10 pacientes con

70 PACIENTES. GANGLIOS AXILARES POSITIVOS

MEDIA DE G.L. +: 5 (1-27). 65 N1 Y 5 N2

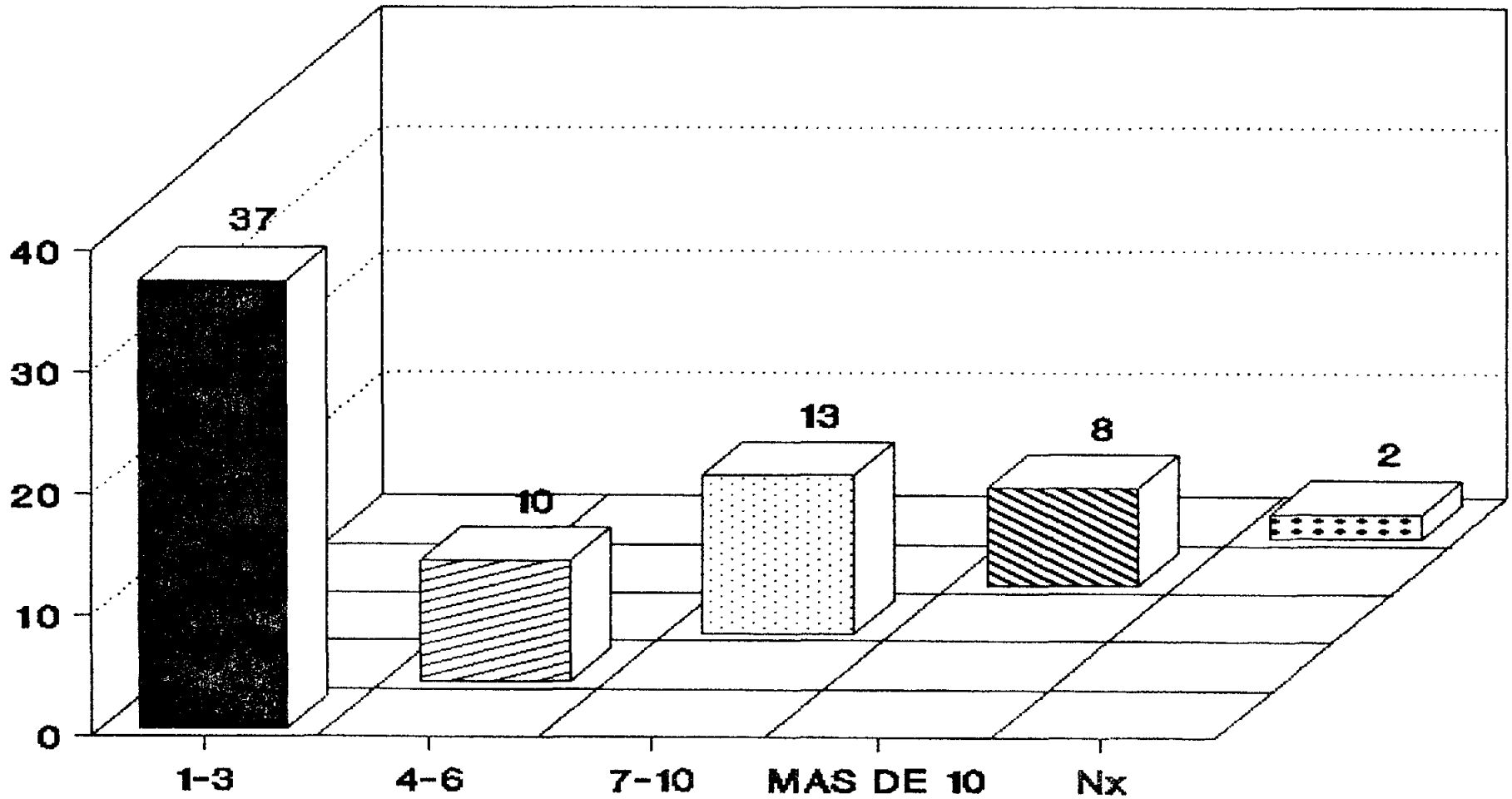


FIGURA 4

TAMAÑO TUMORAL

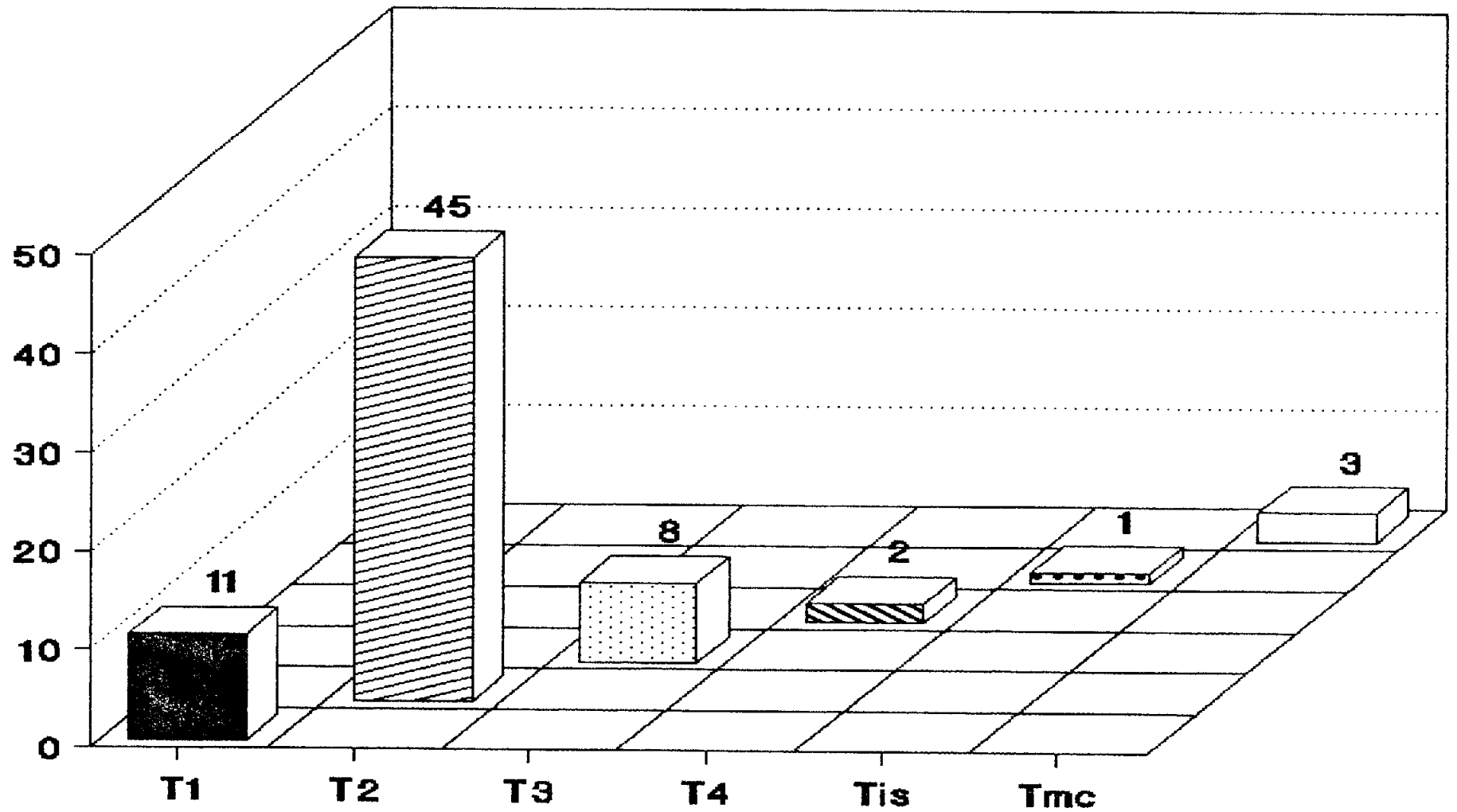


FIGURA 5

ENFERMEDADES ASOCIADAS

DEPRESION	1
HEPATOPATIA CRONICA	2
HEPATITIS	1
INSUFICIENCIA AORTICA	1
GAMMAPATIA MONOCLONAL	1
HIDATIDOSIS	1
COLITIS ULCEROSA	1
LITIASIS BILIAR	1
DIABETES	1
ANEMIA FERROPENICA	1
HERPES ZOSTER	1
ASMA BRONQUIAL	1
ICTUS	1
SARCOMA UTERO	1
TUMOR MIXTO PAROTIDA	1
GESTACION	1

TABLA 4

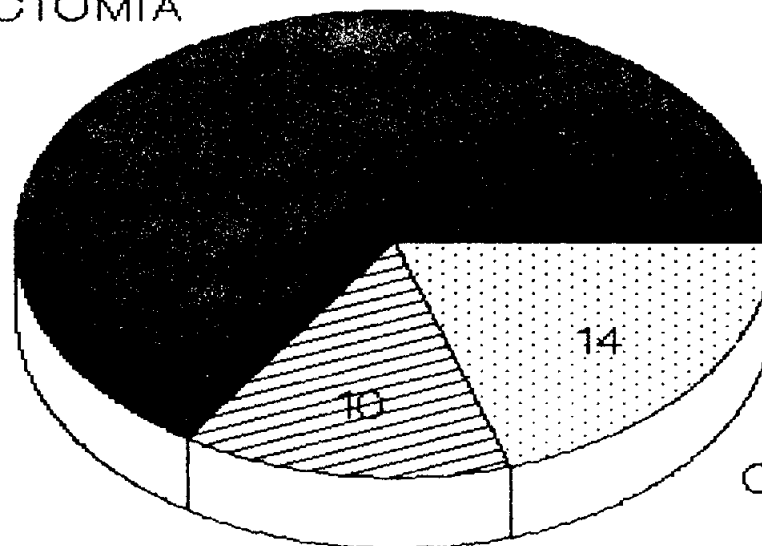
mastectomía y las 14 con cuadrantectomía (figura 6). Todas las pacientes recibieron tratamiento sistémico adyuvante. En el grupo de las premenopaúsicas, 25 fueron tratadas con quimioterapia CMF y 22 con prednimustina-tegafur. Las enfermas postmenopaúsicas recibieron tamoxifeno en 9 casos y tamoxifeno-tegafur en 14 casos (figura 7).

El seguimiento de las pacientes ha oscilado entre 5 y 67 meses, con una media de 38 meses. Durante este tiempo 33 enfermas han recidivado, con un intervalo libre de enfermedad entre 2 y 39 meses (media: 18 meses). Las localizaciones metastásicas predominantes fueron las pleuropulmonares, contabilizándose 16 casos, seguidas de las hepáticas 13, óseas 12, cutáneas/locales 11, ganglionares 6, sistema nervioso central 5, médula ósea 1 y mamarias 1 (figura 8). Los tratamientos aplicados a las pacientes recidivadas han sido sistémicos o locales; 15 enfermas han recibido quimioterapia, 9 hormonoterapia, 3 una combinación de quimioterapia y hormonoterapia, 3 cirugía, radioterapia y hormonoterapia, y 3 radioterapia y hormonoterapia. Tales terapéuticas constituían el primer tratamiento aplicado a la enfermedad metastásica, ya que en el transcurso de su evolución las pacientes recibieron otros tratamientos (figura 9).

Las respuestas observadas tras la aplicación del primer tratamiento han sido 3 remisiones completas (9%), 15 remisiones parciales (45,5%), 6 estabilizaciones (18%) y 9 progresiones (27%) (figura 10). Han fallecido 25 pacientes,

TRATAMIENTOS LOCORREGIONALES

MASTECTOMIA



CUADRANTECTOMIA + RT

MASTECTOMIA + RT

FIGURA 6

TRATAMIENTO SISTEMICO

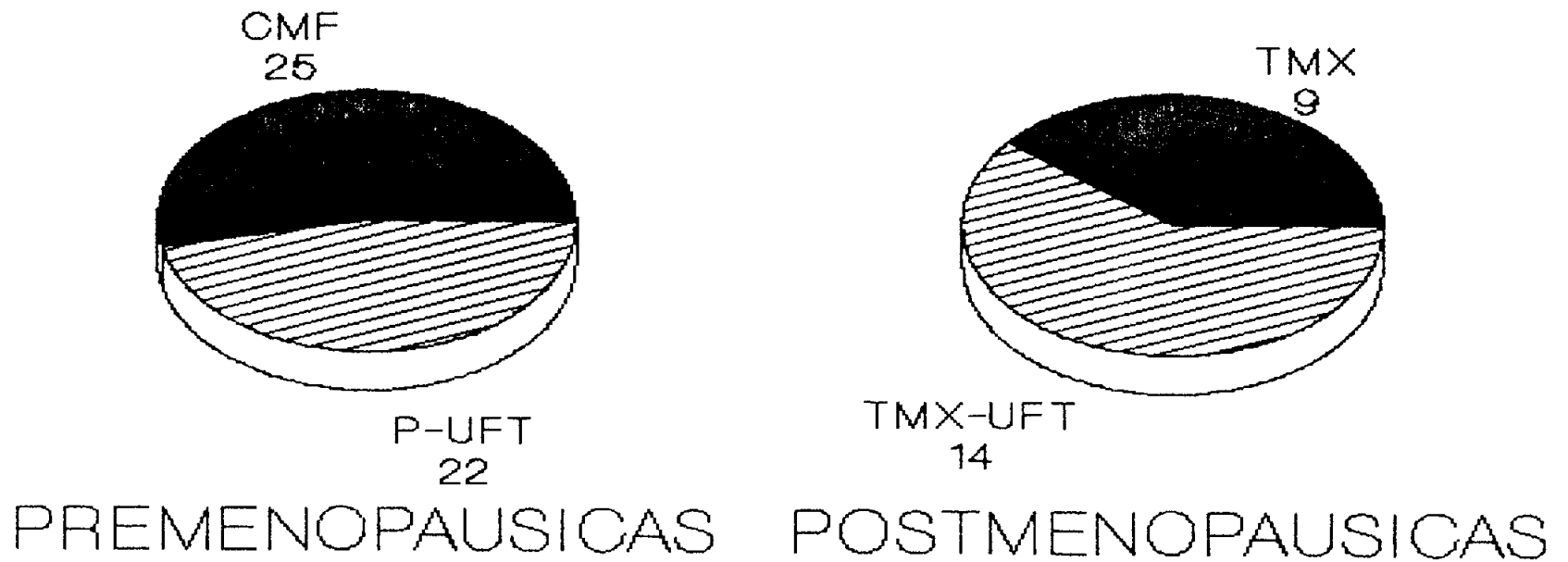


FIGURA 7

LOCALIZACIONES METASTASICAS

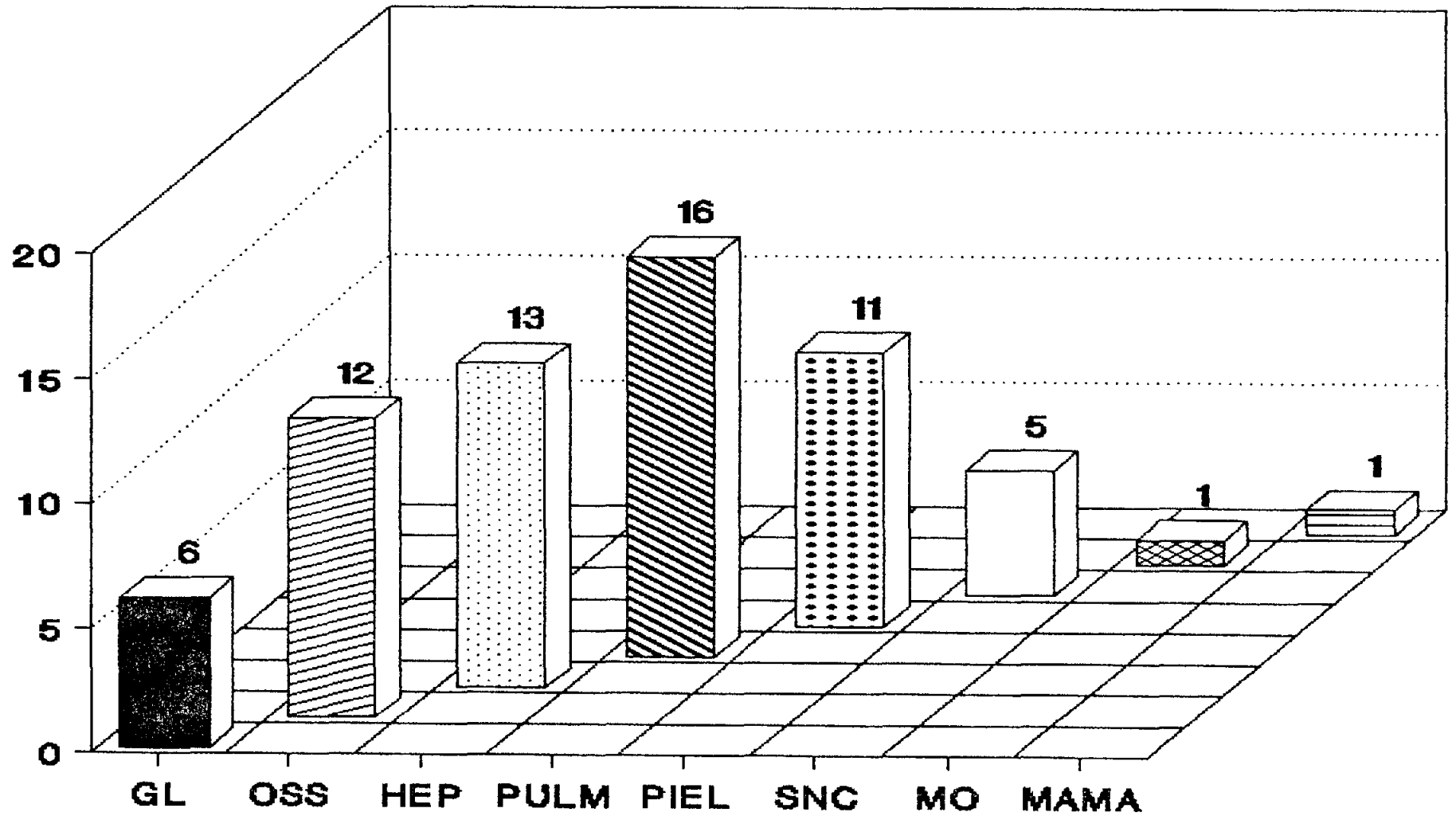


FIGURA 8

PRIMER TRATAMIENTO APLICADO 33 PACIENTES METASTASICAS

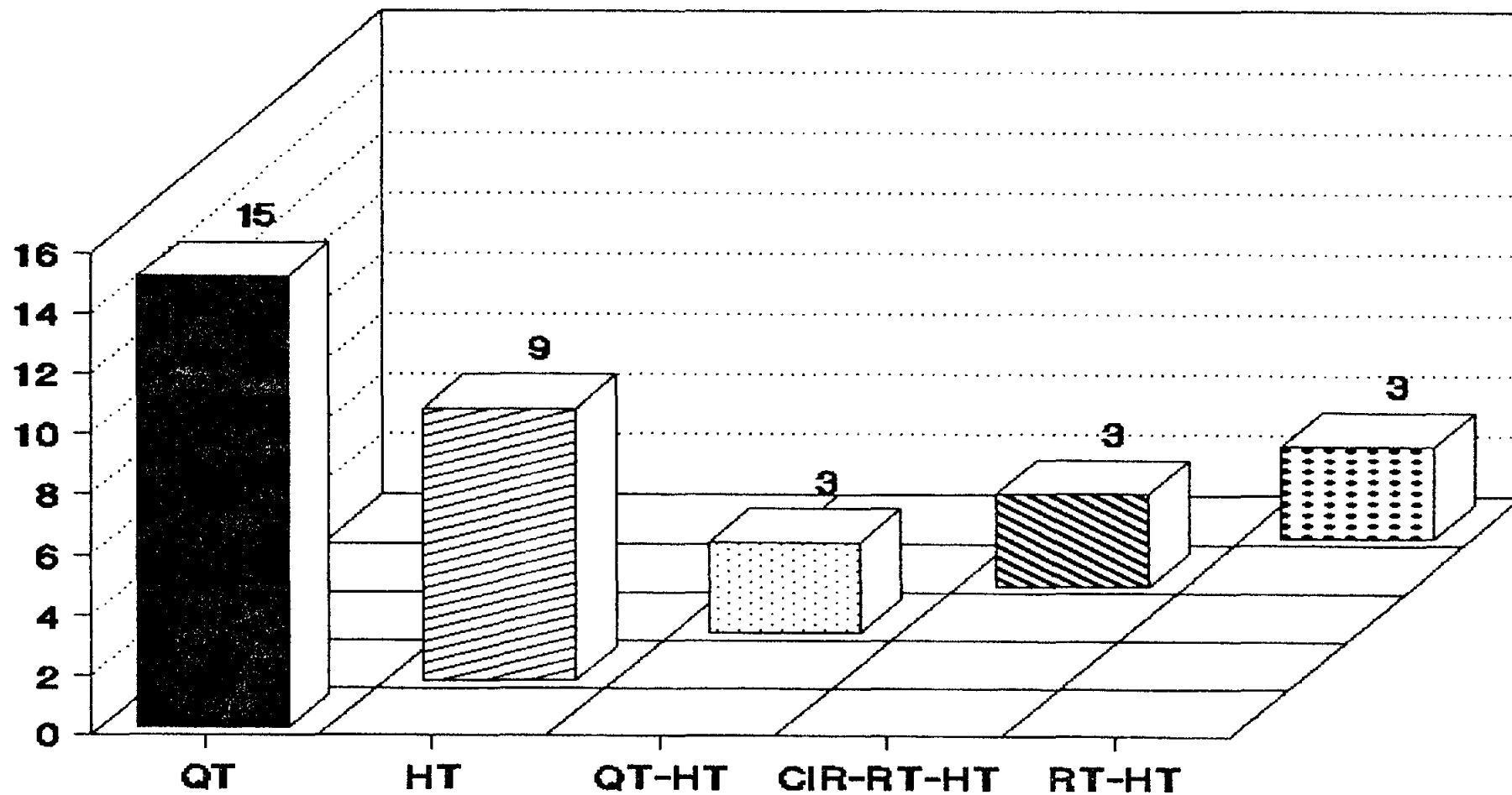


FIGURA 9

RESULTADO TERAPEUTICO 33 PACIENTES METASTASICAS

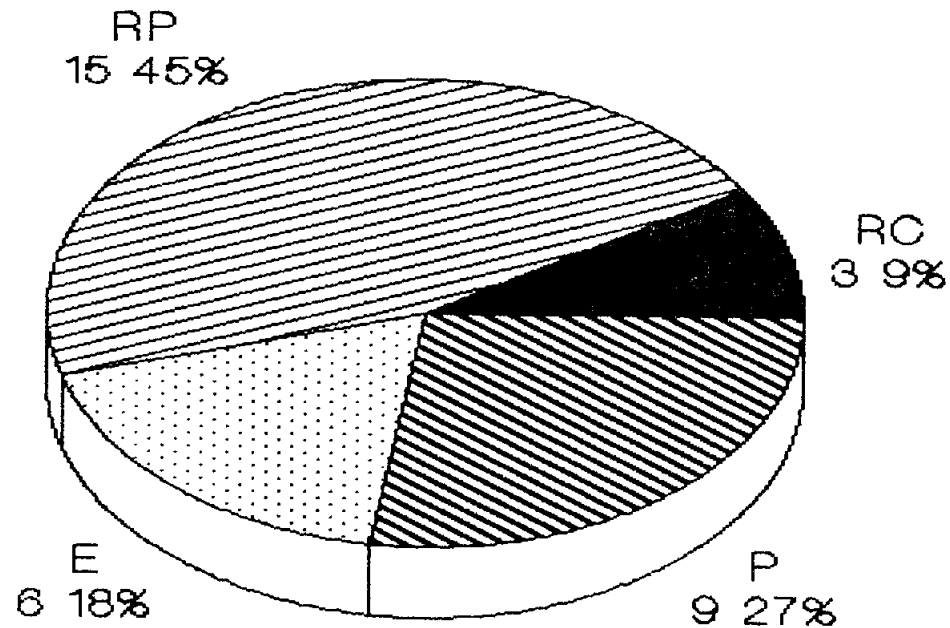


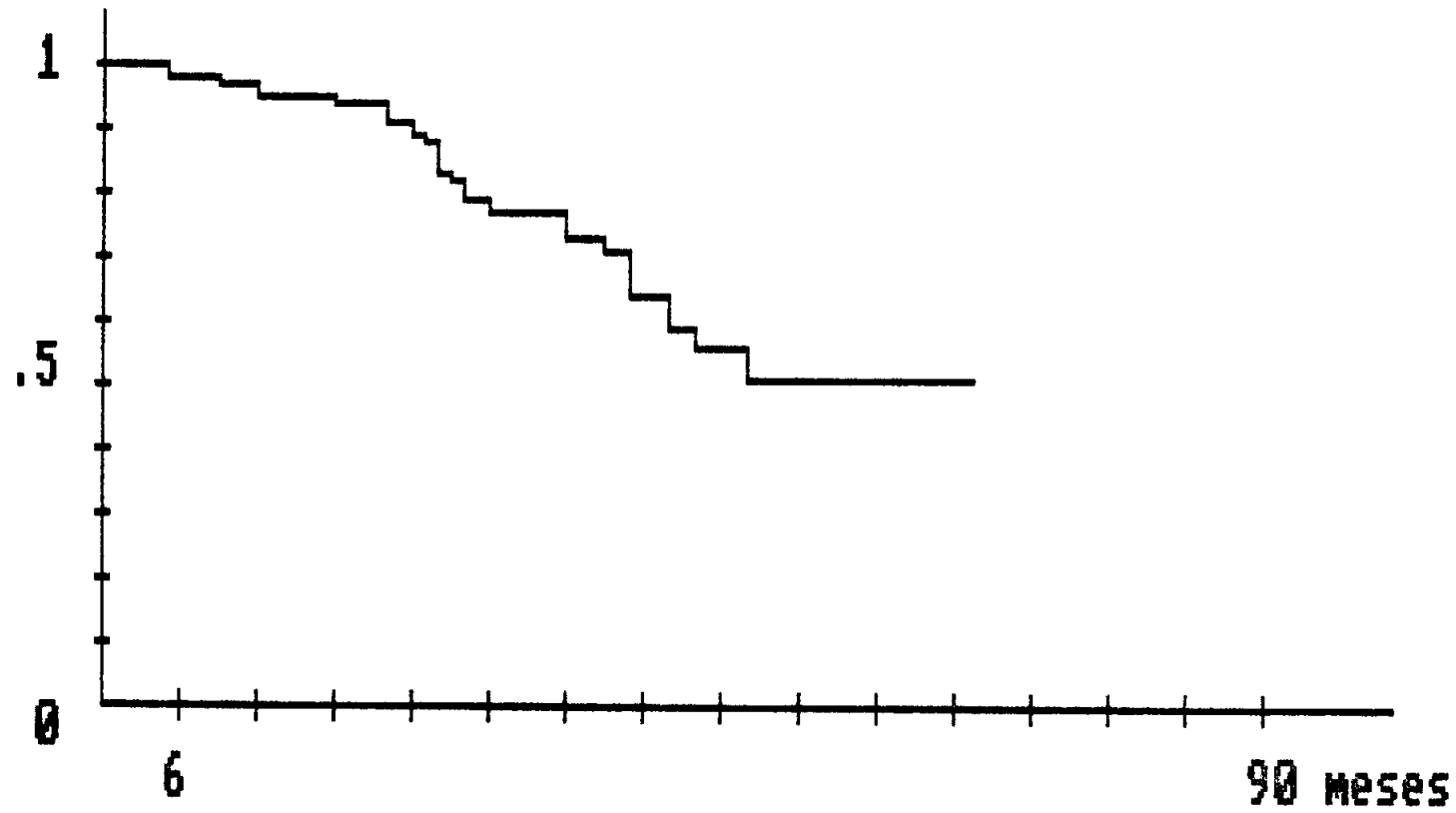
FIGURA 10

23 a causa del carcinoma de mama, una por un accidente vascular cerebral y otra por un sarcoma uterino. Las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad están recogidas en las figuras 11 y 12. Con un seguimiento máximo de 67 meses, las pacientes presentan una supervivencia actuarial del 51% y una supervivencia libre de enfermedad del 49%, siendo la supervivencia media de 42 meses.

SUPERVIVENCIA GLOBAL

FIG. 11

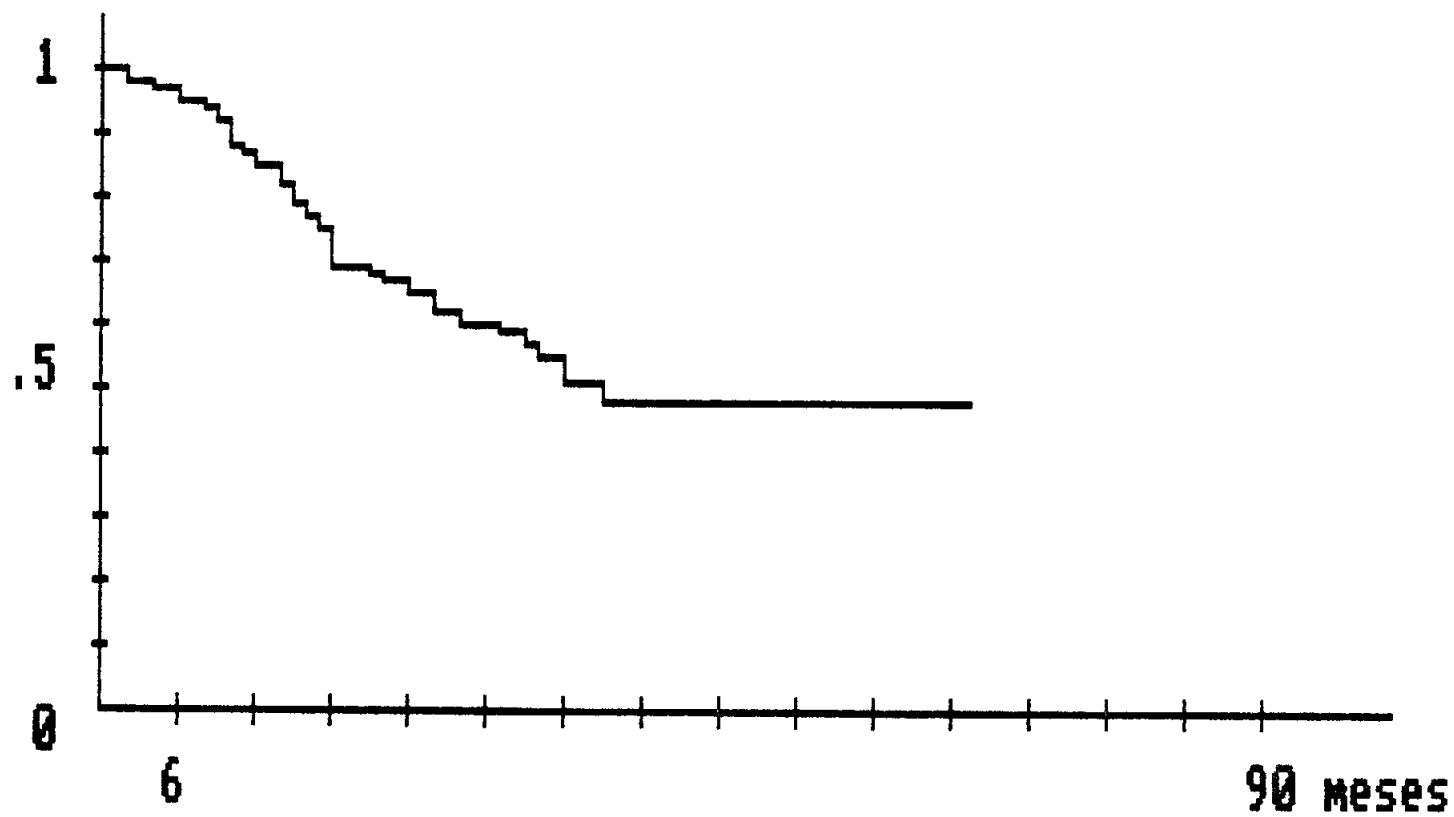
- 1 :51.



SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD

FIG. 12

- 1 :49.



4.2.- MARCADORES TUMORALES

Han sido efectuadas 3.640 determinaciones de los distintos marcadores en el periodo de tiempo de seguimiento de las enfermas. Los valores de CEA oscilaron entre 0 y 783 ng/ml. En las enfermas que permanecían en situación de remisión clínica, el valor medio de CEA fue de 1,7 ng/ml, oscilando entre 1,4 y 2 ng/ml para un intervalo de confianza del 95%. En el grupo de pacientes recidivadas el valor medio de CEA ascendió a 31 ng/ml (intervalo de confianza del 95%: 9-56 ng/ml).

El valor mínimo de las determinaciones de CA 15.3 fue 3,5 U/ml y el valor máximo 1.600 U/ml. En situación de remisión clínica el valor medio de este marcador fue 16 U/ml (13-18 U/ml para un intervalo de confianza del 95%), mientras que en situación de recidiva fue 137 U/ml (75-198 U/ml para un intervalo de confianza del 95%).

En relación al MCA, 0 y 1.592 U/ml fueron los valores mínimo y máximo de este marcador. El valor medio de MCA en la remisión clínica fue 7 U/ml (intervalo de confianza del 95%: 5-8 U/ml) y el valor medio de MCA en pacientes metastásicas fue 31 U/ml (intervalo de confianza del 95%: 12-50 U/ml).

Los valores extremos de PHI se situaron en 22 U/ml (mínimo) y 342 U/ml (máximo). En las pacientes en remisión clínica el valor medio de PHI fue 59 U/ml (28-65 U/ml para un intervalo de confianza del 95%). En las pacientes con enfermedad metastásica el valor medio de PHI fue 90 U/ml (79-101 U/ml para un intervalo de confianza del 95%) (figura 13).

VALORES MEDIOS DE LOS MARCADORES

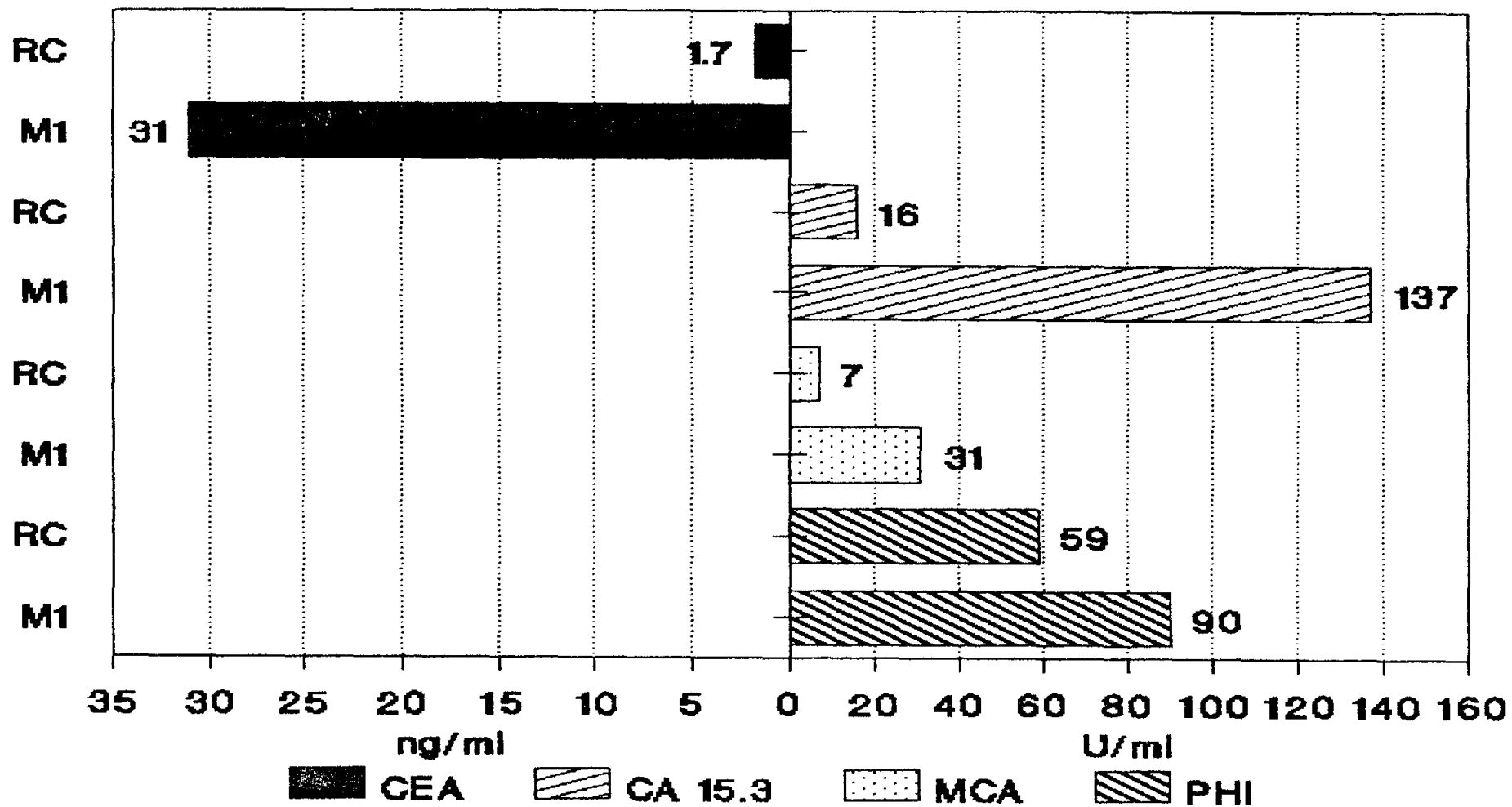


FIGURA 13

4.3.- MARCADORES TUMORALES EN EL CANCER DE MAMA LOCORREGIONAL

4.3.1.- DIAGNOSTICO

En 55 pacientes se dispuso de la determinación preoperatoria de los marcadores tumorales, en las cuáles hemos investigado la validez diagnóstica de los mismos. La sensibilidad diagnóstica del CEA fue 25% (14 de 55), la del CA 15.3 16% (9 de 55), la del MCA 22% (12 de 55) y la de PHI 29% (16 de 55).

En general, la sensibilidad de todos los marcadores, a pesar de mantenerse en rangos que demuestran su escasa eficacia diagnóstica, fue mayor en tumores más avanzados, tanto en lo que respecta al tamaño tumoral como al número de ganglios axilares metastatizados. Sin embargo, las diferencias nunca fueron estadísticamente significativas en relación al tamaño tumoral. Al comparar la sensibilidad de los marcadores tumorales según el grado de afectación axilar, hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con menos y más de 6 ganglios, para el CEA ($P=0,03$) y para el MCA ($P=0,007$). No hemos apreciado tales diferencias para el CA 15.3 ni la PHI.

Así, en los tumores T1, la sensibilidad del CEA fue 17% (1 de 6); en los tumores T2 fue 29% (10 de 35); en los tumores T3 fue 33% (3 de 9) ($P=NS$). En las pacientes con 1 a 3 ganglios axilares metastatizados, la sensibilidad del CEA fue 17% (5 de 30); en las que tenían 4 a 6 ganglios fue 33% (2 de 6); con 7 a 10 ganglios fue 33% (3 de 9); con más de 10

ganglios fue 80% (4 de 5) ($P=0,03$).

La sensibilidad diagnóstica del CA 15.3 según el tamaño tumoral y el número de ganglios axilares fue la siguiente: en tumores T1 0% (0 de 6), en tumores T2 20% (7 de 35) y en tumores T3 22% (2 de 9) ($P=NS$). Con 1 a 3 ganglios 17% (5 de 30), con 4 a 6 ganglios 17% (1 de 6), con 7 a 10 ganglios 11% (1 de 9) y con más de 10 ganglios 40% (2 de 5) ($P=NS$).

En tumores T1 la sensibilidad del MCA fue 0% (0 de 6), en tumores T2 23% (8 de 35) y en tumores T3 44% (4 de 9) ($P=NS$). En el grupo con 1 a 3 ganglios la sensibilidad del MCA fue 13% (4 de 30), con 4 a 6 ganglios 17% (1 de 6), con 7 a 10 ganglios 44% (4 de 9) y con más de 10 ganglios 60% (3 de 5) ($P=0,007$).

Por último, la sensibilidad de la PHI según el tamaño tumoral y el número de ganglios se describe a continuación: en tumores T1 17% (1 de 6), en tumores T2 34% (12 de 35) y en tumores T3 33% (3 de 9) ($P=NS$). En pacientes con 1 a 3 ganglios 27% (8 de 30), con 4 a 6 ganglios 33% (2 de 6), con 7 a 10 ganglios 33% (3 de 9) y con más de 10 ganglios 60% (3 de 5) ($P=NS$) (tabla 5).

En las 30 pacientes con cuantificación de receptores hormonales se disponía de la determinación preoperatoria de los marcadores tumorales en 25 pacientes (16 casos de receptores hormonales positivos y 9 casos de receptores hormonales negativos). La sensibilidad diagnóstica de los cuatro marcadores fue mayor en el grupo de pacientes con receptores hormonales positivos, comparado con el grupo de

SENSIBILIDAD EN EL CANCER DE MAMA LOCAL REGIONAL

	CEA	CA 15.3	MCA	PHI
CA MAMA LOCAL REGIONAL	25% (14/55)	16% (9/55)	22% (12/55)	29% (16/55)
T1	17% (1/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	17% (1/6)
T2	29% (10/35)	20% (7/35)	23% (8/35)	34% (12/35)
T3	33% (3/9)	22% (2/9)	44% (4/9)	33% (3/9)
1-3 GL	17% (5/30)	17% (5/30)	13% (4/30)	27% (8/30)
4-6 GL	33% (2/6)	17% (1/6)	17% (1/6)	33% (2/6)
7-10 GL	33% (3/9)	11% (1/9)	44% (4/9)	33% (3/9)
+10 GL	80% (4/5)	40% (2/5)	60% (3/5)	60% (3/5)

TABLA 5

pacientes con receptores hormonales negativos, aunque sin llegar a alcanzar el nivel de significación estadística significativa: CEA: 37% (6 de 16) versus 22% (2 de 9) (P=NS), CA 15.3: 31% (5 de 16) versus 11% (1 de 9) (P=NS), MCA: 31% (5 de 16) versus 0% (0 de 9) (P=0,06) y PHI: 25% (4 de 16) versus 22% (2 de 9) (P=NS) (tabla 6).

SENSIBILIDAD Y RECEPTORES HORMONALES

ENFERMEDAD LOCORREGIONAL

	RECEPTORES +	RECEPTORES -
CEA	37% (6/16)	22% (2/9)
CA 15.3	31% (5/16)	11% (1/9)
MCA	31% (5/16)	0% (0/9)
PHI	25% (4/16)	22% (2/9)

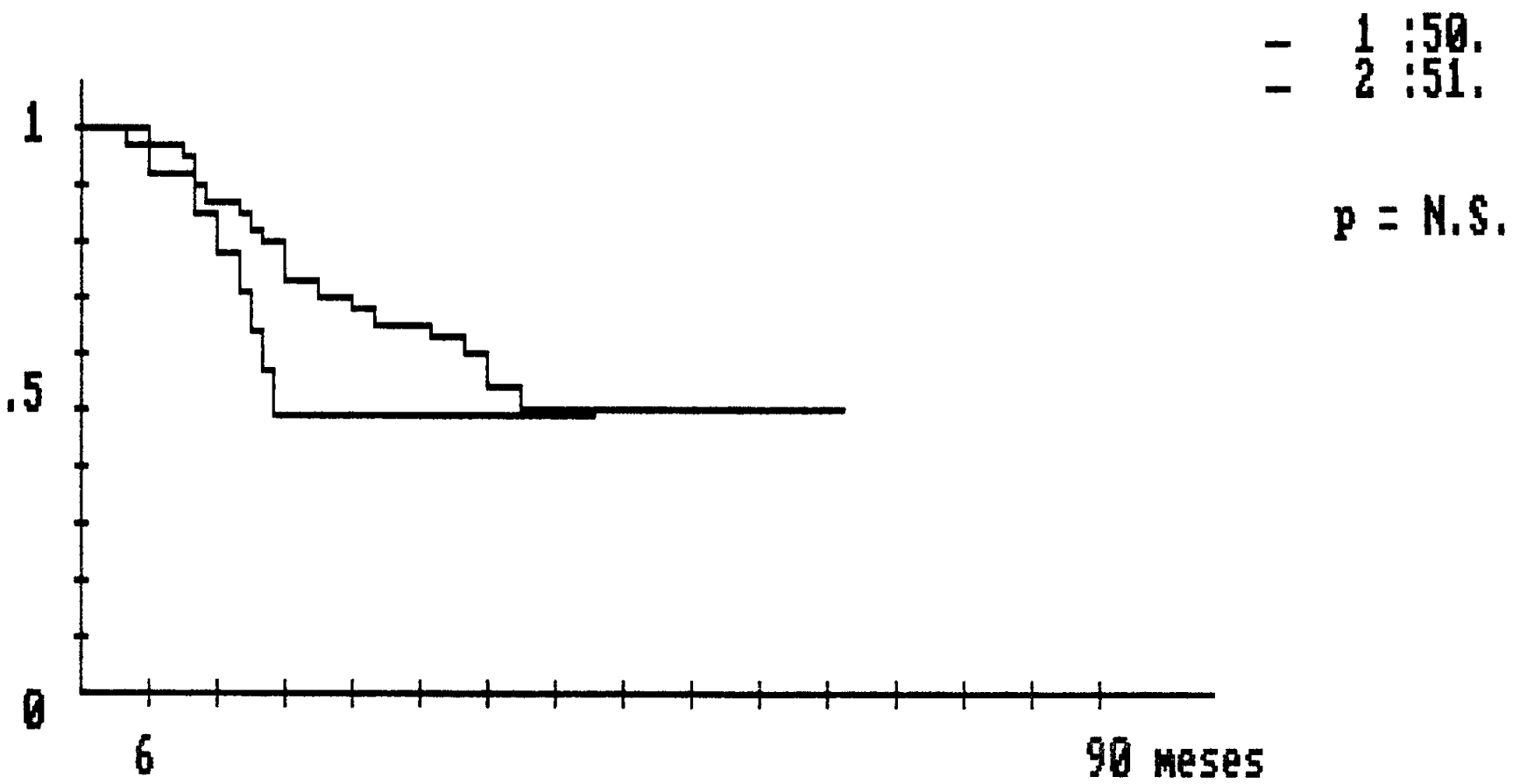
TABLA 6

4.3.2.- PRONOSTICO

La información pronóstica de los marcadores tumorales fue evaluada mediante la determinación de los intervalos libres de enfermedad en los grupos de pacientes con marcadores elevados y normales en el cáncer de mama locorregional aún no tratado. Al elaborar las curvas actuariales, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con marcadores tumorales normales, comparado con las que poseían marcadores tumorales elevados. Este hecho se observó con el CEA, CA 15.3, MCA y PHI, sin encontrar diferencias entre ellos. La mayor diferencia de supervivencia se constató al comparar el grupo de enfermas con PHI normal con el grupo de enfermas con PHI elevado. Pero como hemos comentado, sin alcanzar significación estadística (figuras 14-17).

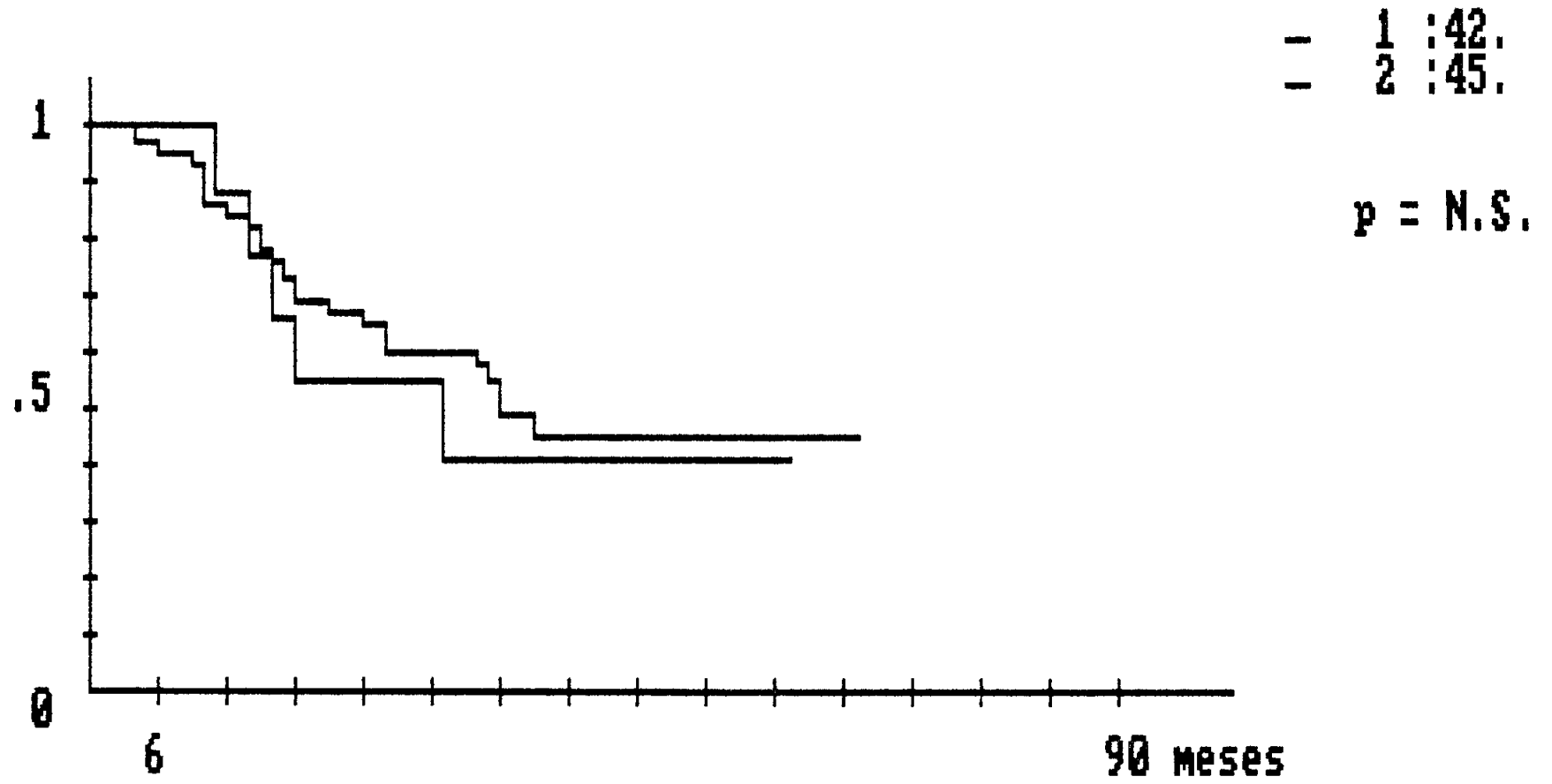
ILE. CEA NORMAL Y ELEVADO

FIG.14



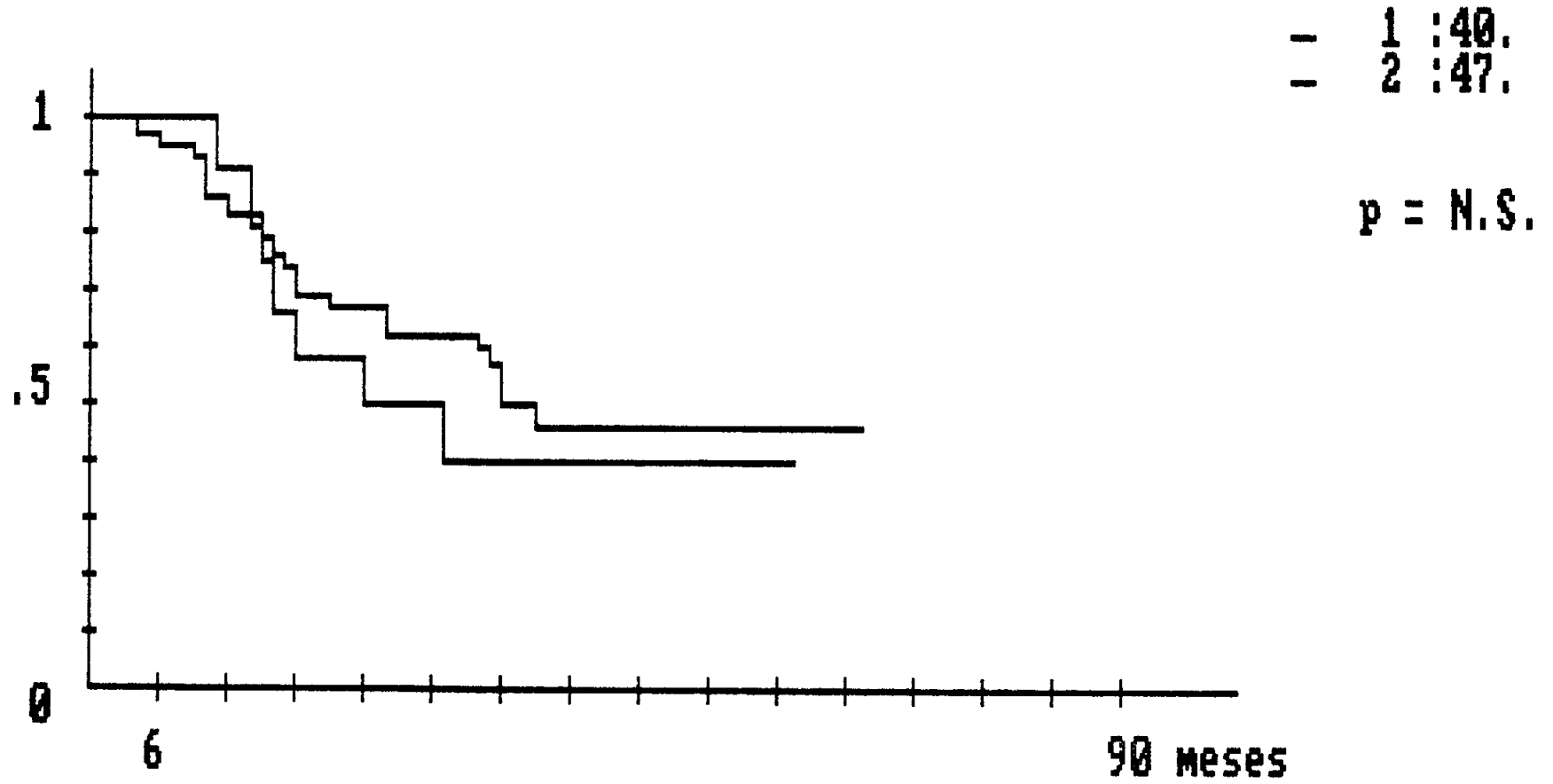
ILE. CA 15.3 NORMAL Y ELEVADO

FIG. 15



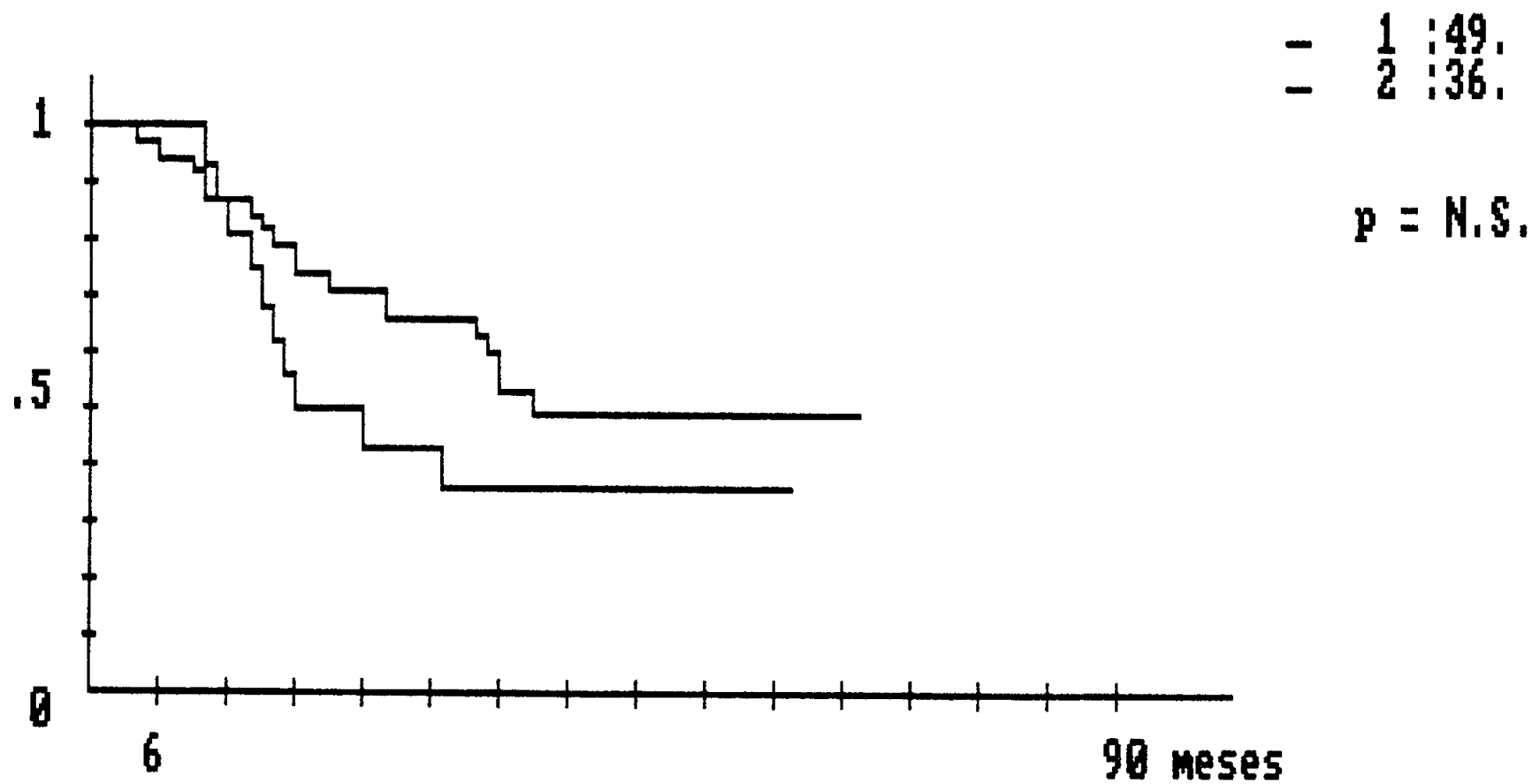
ILE. MCA NORMAL Y ELEVADO

FIG. 16



ILE. PHI NORMAL Y ELEVADA

FIG. 17



4.4.- MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNOSTICO DE LA RECIDIVA

A continuación describiremos los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad de cada marcador y de las distintas combinaciones de los mismos en el diagnóstico de la recidiva. Posteriormente analizaremos su relación con el estado de los receptores hormonales y por último ofrecemos el análisis detallado de los periodos de anticipación de los diferentes marcadores tumorales.

4.4.1.- CEA

En la tabla 7 se recogen los resultados de los diferentes parámetros calculados para conocer el verdadero interés diagnóstico del CEA en la detección precoz de la recidiva del carcinoma de mama en las pacientes sometidas a la determinación secuencial del mismo (como ha sido expuesto en el apartado de material y método). La sensibilidad del CEA en el grupo de 33 pacientes recidivadas ha sido 51,5% y la especificidad en el grupo de 70 pacientes sin recidiva (37 no recidivadas y 33 antes de la recidiva) ha sido 97,1%. Como puede observarse en dicha tabla, sólo se detectaron dos casos de elevación del CEA no atribuidas a actividad tumoral y a los que tampoco se encontró una causa aparente. Se trataba de dos enfermas con niveles de CEA por encima de 3 ng/ml y de 10 ng/ml (fumadora) respectivamente, pero que no presentaban el patrón típico de ascenso progresivo propio de la reactivación neoplásica. Por otra parte, la elevación del CEA en estas dos pacientes no cumplían el requisito de incremento por encima del 25% del valor basal, comentado en el apartado correspondiente de material y método. En una de ellas se mantuvo en niveles por encima del normal y en la otra se observaron fluctuaciones, situándose en varias determinaciones en rangos normales. Si, por los motivos antes comentados, excluyéramos estos dos casos del grupo de falsos positivos, la especificidad ascendería hasta el 100%.

Para investigar la probabilidad de que una paciente con CEA positivo sufra la recidiva, o bien si el CEA es negativo,

**VALORACION DIAGNOSTICA DEL CEA
DIAGNOSTICO DE LA RECIDIVA**

	RECIDIVA	REMISION	TOTAL
CEA POSITIVO	17	2	19
CEA NEGATIVO	16	68	84
TOTAL	33	70	103

SENSIBILIDAD= 51,5%

ESPECIFICIDAD= 97,1%

VALOR PREDICTIVO POSITIVO= 89,4%

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO= 80,9%

RAZON DE PROBABILIDAD PRUEBA POSITIVA= 18,3%

RAZON DE PROBABILIDAD PRUEBA NEGATIVA= 0,5%

la probabilidad de que no la sufra, hemos calculado el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo. Han sido del 89,4% y 80,9% respectivamente.

La probabilidad que existe de obtener un valor de CEA positivo en una paciente con recidiva, comparada con la probabilidad de obtenerlo en una paciente en remisión, ha sido determinada mediante el cálculo de la razón o cociente de probabilidad de una prueba positiva. Dicho valor ha sido del 18,3%, lo que debe interpretarse como que en el grupo de pacientes con recidiva, la probabilidad de obtener un CEA positivo es 18,3 veces mayor que en las pacientes en remisión. Análogamente, la razón de probabilidad de una prueba negativa ha sido 0,5%, lo que indica que un resultado negativo del CEA se encontró 2 veces ($1/0,5 = 2$) más frecuentemente en las pacientes sin recidiva que entre aquellas recidivadas (tabla 7).

4.4.2.- CA 15.3

La sensibilidad diagnóstica del CA 15.3 ha sido 54,5% y la especificidad ha sido 98,57% (tabla 8). El CA 15.3 mostró, pues, capacidad para detectar correctamente sólo al 54,5% de las pacientes recidivadas, mientras que en el 98,57% de las enfermas sin recidiva el resultado fue negativo. Hubo un único caso de falso positivo en una paciente con hepatopatía crónica. La alta especificidad del CA 15.3 ha dependido del valor de normalidad proporcionado por el laboratorio (40 U/ml), ya que es de sobra conocido como se modifican la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica al cambiar el nivel de normalidad de la misma. En este sentido podríamos calcular dichos parámetros ofreciendo los resultados si el rango de normalidad se hubiera establecido en 30 U/ml: sensibilidad 66,6% y especificidad 95,7%. De este modo el CA 15.3 ha ganado en eficacia para detectar la recidiva a costa de perder especificidad por la aparición de dos casos más de falsos positivos. En el capítulo dedicado a la discusión de la presente tesis, se realizará un comentario más extenso a cerca de este asunto.

En nuestro estudio, la probabilidad de que una paciente con un valor de CA 15.3 positivo padezca la recidiva del carcinoma de mama es del 94,7% (valor predictivo positivo) y la probabilidad de que si el CA 15.3 es normal, no padezca la recidiva es del 82,1% (valor predictivo negativo).

La razón o cociente de probabilidad de una prueba positiva es de 3.838 (3.838 veces es más probable encontrar

**VALORACION DIAGNOSTICA DEL CA 15.3
DIAGNOSTICO DE LA RECIDIVA**

CA 15.3	RECIDIVA	REMISION	TOTAL
POSITIVO	18	1	19
NEGATIVO	15	69	84
TOTAL	33	70	103

SENSIBILIDAD = 54,5%

ESPECIFICIDAD = 98,57%

VALOR PREDICTIVO POSITIVO = 94,7%

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO = 82,1%

RAZON DE PROBABILIDAD DE UNA PRUEBA POSITIVA = 3.838

RAZON DE PROBABILIDAD DE UNA PRUEBA NEGATIVA = 0,0046

un valor de CA 15.3 positivo en las pacientes con metástasis que en las pacientes sin metástasis). La razón de probabilidad de una prueba negativa es 0,0046% (un resultado negativo se encontró 217 veces $-1/0,0046 = 217-$ más frecuentemente en las enfermas sin recidiva que en aquéllas con recidiva) (tabla 8).

4.4.3.- MCA

La información contenida en la tabla 9 nos revela una sensibilidad del MCA del 63,6% y una especificidad del 88,5%. Si existe recidiva, pues, la probabilidad de que el resultado del MCA sea positivo es del 63,6% y en situación de remisión clínica, la probabilidad de que el resultado del MCA sea negativo es del 88,5% debido a la presencia de 8 casos de falsos positivos. En 2 de estos 8 falsos positivos se encontró justificación a dicha elevación del MCA, ya que dos pacientes sufrían una hepatopatía crónica.

La probabilidad de que una paciente con MCA positivo presente recidiva ha sido del 72,4% (valor predictivo positivo) y la probabilidad de que una paciente con MCA negativo no presente la recidiva ha sido del 83,7% (valor predictivo negativo).

En el grupo de pacientes recidivadas, la probabilidad de encontrar un resultado positivo del MCA es 5,57 veces mayor que en las pacientes en remisión clínica (razón o cociente de probabilidad de una prueba positiva). Un resultado negativo del MCA fue encontrado 2,43 veces (1/0,41) más frecuentemente en las pacientes sin recidiva que en aquéllas recidivadas (razón o cociente de probabilidad de una prueba negativa) (tabla 9).

**VALORACION DIAGNOSTICA DEL MCA
DIAGNOSTICO DE LA RECIDIVA**

MCA	RECIDIVA	REMISION	TOTAL
POSITIVO	21	8	29
NEGATIVO	12	62	74
TOTAL	33	70	103

SENSIBILIDAD = 63,6%

ESPECIFICIDAD = 88,5%

VALOR PREDICTIVO POSITIVO = 72,4%

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO = 83,7%

RAZON DE PROBABILIDAD DE UNA PRUEBA POSITIVA = 5,57

RAZON DE PROBABILIDAD DE UNA PRUEBA NEGATIVA = 0,41

4.4.4.- PHI

La sensibilidad de la PHI es de 57,5% y su especificidad es de 70% (57,5% de probabilidad de que el resultado de la PHI sea positivo en pacientes recidivadas y 70% de probabilidad de que el resultado sea negativo en pacientes no recidivadas, respectivamente). La PHI ha sido el marcador menos específico, detectándose 21 casos de falsos positivos. De ellos, se encontraron justificaciones a su ascenso en dos casos de hepatopatía crónica, en un caso de hepatitis aguda, en un caso de colitis ulcerosa, en una diabetes, en un herpes zoster, en un ictus y en un sarcoma uterino.

El valor predictivo positivo de la PHI es de 47,5% y el valor predictivo negativo de 77,7%.

La razón o cociente de probabilidad de una prueba positiva es 19,1 y la razón o cociente de probabilidad de una prueba negativa 0,6 ($1/0,6 = 1,6$ veces más frecuente es encontrar un valor negativo entre las pacientes sin recidiva que en aquéllas recidivadas) (tabla 10).

**VALORACION DIAGNOSTICA DE LA PHI
DIAGNOSTICO DE LA RECIDIVA**

PHI	RECIDIVA	REMISION	TOTAL
POSITIVO	19	21	40
NEGATIVO	14	49	63
TOTAL	33	70	103

SENSIBILIDAD = 57,5%

ESPECIFICIDAD = 70%

VALOR PREDICTIVO POSITIVO = 47,5%

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO = 77,7%

RAZON DE PROBABILIDAD DE UNA PRUEBA POSITIVA = 19,1

RAZON DE PROBABILIDAD DE UNA PRUEBA NEGATIVA = 0,6

4.4.5.- ASOCIACION DE MARCADORES TUMORALES

La tabla 11 muestra la sensibilidad y especificidad de los distintos marcadores tanto aisladamente como en grupos de dos, tres o los cuatro marcadores, tomando como referencia comparativa el CA 15.3, marcador que mejores resultados proporciona. Comprobamos como ninguna de las combinaciones mejora la rentabilidad del CA 15.3, pues, si bien la sensibilidad diagnóstica de la recidiva se incrementa ligeramente, la especificidad decae con las sucesivas asociaciones (tabla 11).

La combinación de CEA y CA 15.3 supone un incremento de la sensibilidad hasta el 60,6%, a costa de perder relativamente poca especificidad (sólo 4,3% de falsos positivos). Con el resto de combinaciones el incremento de falsos positivos no compensa la escasa ganancia de sensibilidad (tabla 11).

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES AISLADOS Y ASOCIADOS. REFERENCIA CA 15.3

	SENSIB.	ESPECIF.	SIGNIFIC.
CEA	51,5	97,1	NS
CA 15.3	54,5	98,5	NS
MCA	63,6	88,5	NS
PHI	57,5	70	NS
CEA-CA 15.3	60,6	95,7	NS
MCA-CA 15.3	63,6	88,5	NS
PHI-CA 15.3	60,6	70	NS
CEA-MCA-CA 15.3	66,6	88,5	NS
CEA-MCA-PHI-CA 15.3	69,7	67,1	NS

TABLA 11

4.4.6.- MARCADORES TUMORALES Y RECEPTORES HORMONALES

Disponíamos de determinación cuantitativa de receptores hormonales en 30 de las 70 pacientes que constituyen el estudio. De ellas, en el grupo de pacientes recidivadas, 16 enfermas tenían receptores hormonales cuantificados: en 10 casos eran positivos y en 6 casos eran negativos. Al calcular la sensibilidad en el diagnóstico de la recidiva de los cuatro marcadores tumorales en el grupo de 10 pacientes con receptores hormonales positivos, encontramos que ésta es netamente superior a la del grupo de 6 pacientes con receptores hormonales negativos. No han podido ser documentadas diferencias estadísticamente significativas debido al escaso número de casos.

La sensibilidad del CEA ha sido del 80% en las enfermas con receptores hormonales positivos y del 50% en las enfermas con receptores hormonales negativos ($p=0,2$). La sensibilidad del CA 15.3 y del MCA ha sido del 90% y 50% respectivamente ($p=0,07$) (idéntica en ambos casos). La sensibilidad de la PHI ha sido 70% y 33% en uno y otro grupo ($p=0,15$) tabla 12).

SENSIBILIDAD Y RECEPTORES HORMONALES ENFERMEDAD METASTASICA

	RECEPTORES +	RECEPTORES -
CEA	8/10 (80%)	3/6 (50%)
CA 15.3	9/10 (90%)	3/6 (50%)
MCA	9/10 (90%)	3/6 (50%)
PHI	7/10 (70%)	2/6 (33%)

TABLA 12

4.4.6.- PERIODOS DE ANTICIPACION

4.4.6.1.- CEA

Si bien la sensibilidad del CEA ha venido determinada por la positividad de este marcador en 17 de 33 pacientes (51,5%) antes o en el momento del diagnóstico de la recidiva, 6 enfermas más desarrollaron elevación del mismo durante la evolución de la enfermedad metastásica (23 de 33, 69,6%). En dichas pacientes el periodo de anticipación se consideró positivo.

Entre las 17 enfermas con CEA positivo antes o al momento de la recidiva, sólo 5 (15%) presentaron elevación sincrona con la recidiva (periodo de anticipación cero). En 12 de los 17 casos (36%) de CEA positivo el periodo de anticipación fue negativo al haberse descubierto elevación previa a la detección de la metástasis. Los tiempos de anticipación negativos del CEA fueron en general cortos, oscilando la mayoría de las veces entre 1 y 3 meses. Sin embargo fueron detectados ascensos del marcador con anticipación de 6 meses (dos casos), 7 meses, 17 meses y 18 meses (dos casos) (tabla 13).

PERIODOS DE ANTICIPACION CEA

TIEMPO DE ANTICIPACION POSITIVO: 6

TIEMPO DE ANTICIPACION CERO: 5

TIEMPO DE ANTICIPACION NEGATIVO: 12

1 MES: 2

2 MESES: 3

3 MESES: 1

6 MESES: 2

7 MESES: 1

17 MESES: 1

18 MESES: 2

CEA POSITIVO EN ENFERMEDAD METASTASICA: 23/33 (69,7%)

4.4.6.2.- CA 15.3

Durante la evolución de la enfermedad metastásica en 11 pacientes que previamente no habían sufrido elevación del CA 15.3 se constató dicha elevación. Estos 11 casos de tiempo de anticipación positivo añadidos a los 18 casos (54,5%) de elevación antes o en el momento de la recidiva, suman 29 casos de elevación de CA 15.3 entre los 33 casos de recidiva (87,8%). Si tenemos presentes toda la duración de la enfermedad metastásica, sólo se contabilizan 4 casos en los cuáles nunca existió elevación del CA 15.3.

Entre las 18 pacientes con CA 15.3 elevado antes o en el momento del diagnóstico de la recidiva, 12 (36%) presentaron la elevación de manera sincrona con dicho diagnóstico y en 6 (18%) presentaron elevación previa. Los periodos de anticipación negativos fueron cortos: 1 mes, 2 meses, 4 meses, 5 meses (dos casos) y 7 meses (tabla 14).

**PERIODOS DE ANTICIPACION
CA 15.3**

TIEMPO DE ANTICIPACION POSITIVO: 11

TIEMPO DE ANTICIPACION CERO: 12

TIEMPO DE ANTICIPACION NEGATIVO: 6

1 MES: 1

2 MESES: 1

4 MESES: 1

5 MESES: 2

7 MESES: 1

CA 15.3 POSITIVO EN LA ENFERMEDAD METASTASICA:29/33 (87,8%)

4.4.6.3.- MCA

En el caso del MCA 8 pacientes presentaron tiempos de anticipación positivos, por lo que en la evaluación global de la enfermedad metastásica 29 enfermas de las 33 recidivadas (87,8%) mostraron elevación de este marcador, quedando sólo 4 pacientes sin elevación del mismo.

Entre las 21 pacientes (63,6%) con elevación de MCA en el momento del diagnóstico de la recidiva, 11 (33%) presentaron la elevación de manera sincrónica al diagnóstico y otras 10 (30%) presentaron ascenso previo del marcador. Los tiempos de anticipación negativos de estas 10 pacientes oscilaron entre uno y ocho meses (tabla 15).

PERIODOS DE ANTICIPACION MCA

TIEMPO DE ANTICIPACION POSITIVO: 8

TIEMPO DE ANTICIPACION CERO: 10

TIEMPO DE ANTICIPACION NEGATIVO: 11

1 MES: 2

2 MESES: 3

4 MESES: 1

5 MESES: 2

7 MESES: 2

8 MESES: 1

MCA POSITIVO EN LA ENFERMEDAD METASTASICA: 29/33 (87,8%)

4.4.6.4.- PHI

Todas las pacientes menos una sufrieron elevación de la PHI durante el transcurso evolutivo de la enfermedad metastásica. Añadidos a los 19 casos (57,5%) de elevación de la PHI antes o en el momento del diagnóstico de la recidiva, 13 casos más (97%) presentaron elevaciones posteriores (tiempo de anticipación positivo).

Cuando se diagnosticó la recidiva 10 pacientes (30%) presentaron ascenso sincrónico de la PHI y 9 (27%) pacientes ascenso previo. Los tiempos de anticipación negativos oscilaron entre uno y dieciocho meses (tabla 16).

PERIODOS DE ANTICIPACION PHI

TIEMPO DE ANTICIPACION POSITIVO: 13

TIEMPO DE ANTICIPACION CERO: 10

TIEMPO DE ANTICIPACION NEGATIVO: 9

1 MES: 1

2 MESES: 2

3 MESES: 1

4 MESES: 2

5 MESES: 1

17 MESES: 1

18 MESES: 1

PHI POSITIVO EN LA ENFERMEDAD METASTASICA: 32/33 (97%)

4.5.- MARCADORES TUMORALES EN LA ENFERMEDAD METASTASICA

4.5.1.- SENSIBILIDAD

Como ha quedado recogido en el apartado anterior referente a los tiempos de anticipación, la sensibilidad de los distintos marcadores durante la enfermedad metastásica ha sido la siguiente: CEA: 23/33 (69,6%), CA 15.3: 29/33 (87,8%), MCA: 29/33 (87,8%) y PHI: 32/33 (97%) (tablas 13-16).

Dichas sensibilidades se han visto modificadas dependiendo de las diferentes localizaciones de las metástasis. En lo que respecta al CEA, la sensibilidad se ha visto incrementada en los casos de metástasis hepáticas (12/13, 92,3%) y de médula ósea (1/1, 100%) y ha sido menor en los casos de metástasis pleuropulmonares (10/16, 62,5%), óseas (6/12, 50%), cerebrales (2/5, 40%), ganglionares (2/6, 33%), cutáneas-locales (2/11, 18%) y mamarias (0/1, 0%). Solamente en las localizaciones cutáneas-locales hemos apreciado diferencias con significación estadística al ser comparada su sensibilidad con la global del CEA ($p=0,002$) (tabla 17).

La mayor sensibilidad del CA 15.3 se obtuvo también en el caso de metástasis hepáticas y de médula ósea (11/13, 84,6% y 1/1, 100% respectivamente), seguidas por las metástasis pleuropulmonares (12/16, 75%), óseas (7/12, 58%) ($p=0,02$), ganglionares (3/6, 50%) ($p=0,02$), cerebrales (2/5, 40%) ($p=0,01$), cutáneas-locales (2/11, 18%) ($p=0,00001$) y mamarias (0/1, 0%) ($p=0,01$) (tabla 17).

La sensibilidad del MCA dependiendo de las localizaciones metastásicas ha sido la siguiente: médula ósea (1/1, 100%), hepáticas (10/13, 77%), pleuropulmonares (11/16, 68,7%), ganglionares (3/6, 50%) ($p=0,02$), óseas (5/12, 41,6%) ($p=0,001$), cerebrales (2/5, 40%) ($p=0,01$) cutáneas-locales (3/11, 27,2%) ($p=0,0001$) y mamarias (0/1, 0%) ($p=0,01$)(tabla 17).

En cuanto a la PHI, las sensibilidades en cada localización metastásica se expresan a continuación: médula ósea (1/1, 100%), hepáticas (11/13, 84,6%), óseas (10/12, 83,3%), pleuropulmonares (13/16, 81,2%) ($p=0,05$), ganglionares (4/6, 66,6%) ($p=0,01$), cerebrales (3/5, 60%) ($p=0,004$), cutáneas-locales (4/11, 36,3%) ($p=0,00001$) y mamarias (0/1, 0%) ($p=0,00001$) (tabla 17).

SENSIBILIDAD SEGUN LOCALIZACIONES METASTASICAS

	CEA	CA 15.3	MCA	PHI
PLEUROPULM	10/16 (62,5%)	12/16 (75%)	11/16 (68,7%)	13/16 (81,2%)
HEPATICAS	12/13 (92,3%)	11/13 (84,6%)	10/13 (77%)	11/13 (84,6%)
OSEAS	6/12 (50%)	7/12 (58,3%)	5/12 (41,6%)	10/12 (83,3%)
PIEL/LOCAL	2/11 (18,1%)	2/11 (18,1%)	3/11 (27,2%)	4/11 (36,3%)
GANGLIOS	2/6 (33,3%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)	4/6 (66,6%)
SNC	2/5 (40%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)
M.O.	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
MAMA	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)

TABLA 17

4.5.2.- MONITORIZACION DEL TRATAMIENTO

Como ha quedado recogido en el primer apartado referente a las características de las pacientes (resultados de la presente tesis), tras la aplicación del primer tratamiento de la enfermedad metastásica se objetivó respuesta completa en el 9% de las pacientes, respuesta parcial en el 45,5%, estabilización en el 18% y progresión en el 27% (figura 10). Hemos analizado la concordancia entre el grado de respuesta y la variación de los niveles de los cuatro marcadores tumorales, apreciando que en el caso del CEA se sitúa en un 75%. La relación positiva entre el CA 15.3 y la actividad de la enfermedad metastásica fue observada en el 89% de las pacientes. En el 86% de los casos con MCA elevado también se halló dicha correlación positiva. Sólo en el 50% de las pacientes fue posible comprobar esta relación cuando se analizó la PHI (tabla 18).

Se han identificado fenómenos de espiga con todos los marcadores tumorales analizados menos con la PHI. En todos los casos aconteció tras el tratamiento con quimioterapia. En la figura 18 se recoge el ejemplo de un caso de fenómeno de espiga detectado mediante la monitorización del CA 15.3 cuando la paciente recibía tratamiento quimioterápico. Tres casos de fenómeno de espiga han sido observados con el CA 15.3, otros tres casos con el MCA y dos con el CEA.

MONITORIZACION DEL TRATAMIENTO

CONCORDANCIA ENTRE LA RESPUESTA Y EL MARCADOR

CEA	75%
CA 15.3	89%
MCA	86%
PHI	50%

TABLA 18

CA 15.3 Y EVOLUCION CLINICA DEL CANCER DE MAMA FENOMENO DE ESPIGA TRAS EL TRATAMIENTO

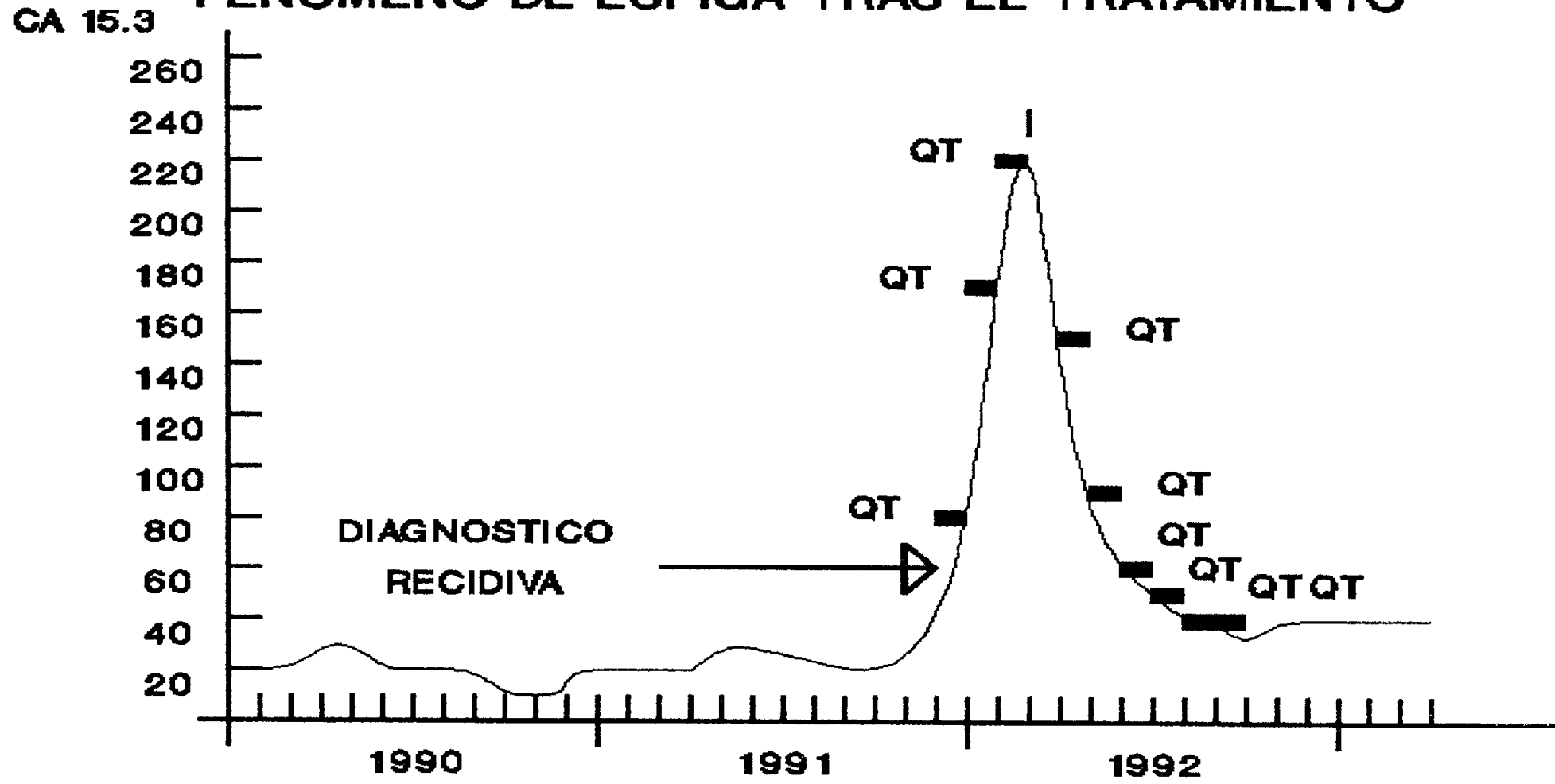


FIGURA 18

5.- DISCUSION

En el ámbito del cáncer de mama, los marcadores disponibles hasta el presente han demostrado una sensibilidad y especificidad tan limitadas que resulta inútil usarlos para el "screening" y el diagnóstico de pacientes asintomáticas o bien en la población con riesgo de neoplasia. Ello representa una desventaja, teniendo en cuenta el constante incremento de la incidencia de este tumor, pues con las actuales técnicas de diagnóstico, más del 50% de los tumores (hasta un 70% según algunos autores) son descubiertos cuando ya existen metástasis, aún cuando éstas no sean clínicamente evidentes. La identificación de un tumor en fase premetastásica por medio de un marcador podría aumentar los actuales niveles de curación y sobrevida global, del mismo modo que el "screening" para diagnóstico precoz por medio de la mamografía ha permitido reducir las tasas de mortalidad en pacientes con cáncer de mama.

Entre los marcadores tumorales séricos, es preciso elaborar un juicio crítico sobre aquéllos que se utilizan en el ámbito clínico desde hace más de 20 años. Tal es el caso del CEA, sin lugar a dudas, el marcador más estudiado y empleado en el cáncer de mama, a pesar de no ser específico de esta neoplasia y de haber demostrado una sensibilidad sólo útil en los estadios avanzados de la enfermedad.

La evaluación de la respuesta al tratamiento del cáncer de mama metastásico constituye la principal aplicación de los marcadores tumorales en esta enfermedad neoplásica. Existe,

no obstante, importante controversia en lo que respecta a su aplicación en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, así como en el diagnóstico precoz de la recidiva. El impacto definitivo de los marcadores tumorales en estas situaciones queda por establecer. En la discusión de los resultados de la presente tesis realizaremos una valoración crítica de la aportación de nuestro estudio.

En primer lugar es preciso realizar algún comentario a cerca de la población estudiada: se trataba de un grupo de pacientes con carcinoma de mama locorregional de alto riesgo si nos atenemos al alto número de ganglios axilares colonizados y eran predominantemente mujeres jóvenes. El mal pronóstico de este grupo de enfermas y la predicción de un gran porcentaje de recidivas durante su evolución, le confieren a dicho grupo unas características adecuadas para realizar nuestro estudio de aplicación del panel de marcadores tumorales en el seguimiento, en el diagnóstico de la recidiva y en el control terapéutico del cáncer de mama. La predicción fue acertada y un gran porcentaje de enfermas han recidivado, encontrando como principal inconveniente para obtener conclusiones acordes con los resultados obtenidos, el hecho de precisar un largo periodo de tiempo durante el que seguir a las pacientes. Este inconveniente ha sido satisfactoriamente superado mediante un seguimiento máximo y medio de 5,5 y 3 años respectivamente. Durante este tiempo han acontecido los suficientes eventos, como para poder sacar conclusiones al relacionarlos con los diferentes marcadores

tumorales.

5.1.- MARCADORES TUMORALES EN EL CARCINOMA DE MAMA LOCORREGIONAL. APLICACION DIAGNOSTICA Y PRONOSTICA

En general se admite que no es apropiado utilizar los marcadores tumorales con finalidad diagnóstica en el carcinoma de mama, ya que el porcentaje de tumores que presentan valores falsamente normales es muy elevado, tanto en la enfermedad local como locorregional (150). Sin embargo se admite también que en pacientes seleccionados por sospecha de carcinoma de mama, la elevación de alguno de estos marcadores reforzaría dicha sospecha diagnóstica. El CEA y la PHI son mucho menos específicos de carcinoma de mama que el CA 15.3 y el MCA. Marcados ascensos de CEA pueden observarse en otras neoplasias, sobre todo las originadas en el aparato digestivo, y moderados ascensos de CEA se presentan también en enfermedades no neoplásicas, como diversas hepatopatías y neumopatías crónicas (37). La PHI es aún más inespecífica, siendo imposible enumerar la lista interminable de enfermedades neoplásicas o no neoplásicas que pueden hacer elevar este marcador tumoral. Por este motivo debe ser considerado como un marcador de amplio espectro, de inespecificidad reconocida (115). El CA 15.3 y el MCA son mucho más específicos de carcinoma de mama que los dos anteriores. Sin embargo es preciso tener presente que pueden observarse elevaciones de los mismos en el carcinoma de ovario y en diversas hepatopatías (190) (106).

La sensibilidad diagnóstica en el cáncer de mama precoz obtenida en las diferentes publicaciones referidas al CEA

oscilan entre el 20 y el 30%, aunque a veces se obtienen resultados tan poco concluyentes y dispares como el 51% obtenido por Franchiment y el 4,2% obtenido por Haagensen. En nuestro estudio hemos obtenido una sensibilidad del CEA del 25%, en la línea de la mayoría de las publicaciones comentadas (150) (184) (187).

La sensibilidad del CA 15.3 en las pacientes con carcinoma de mama locorregional de nuestro estudio fue baja. Solamente en el 16% de este grupo se detectó un ascenso preoperatorio de este marcador, lo cuál no difiere de la sensibilidad atribuida al CA 15.3 en otros estudios (202) (203). En todas las publicaciones donde se hace alusión a la sensibilidad diagnóstica del CA 15.3 es preciso tener siempre presente el valor asignado como límite de normalidad, pues es frecuente hallar positividades de este marcador tan dispares como la aportada por Cianetti (77% de positividades con un límite de normalidad establecido en 20 U/ml) (150) y por Tomasi (5,1% de positividades con un valor normal hasta 30 U/ml) (204), no siendo infrecuente la aportación de sensibilidades intermedias, con valores de normalidad entre estas dos cifras (31% y 25 U/ml respectivamente) (205). Como ocurre con todos los marcadores tumorales, elegir un valor de normalidad bajo ocasiona un aumento de la sensibilidad (179). Por este motivo, al establecer en nuestro estudio un valor normal de 40 U/ml, obtenemos una sensibilidad diagnóstica que interpretamos como poco rentable a la hora de diagnosticar el carcinoma de mama locorregional. Los estudios clínicos

realizados hasta el presente confirmaron una mayor especificidad del CA 15.3 en relación con los marcadores existentes para el cáncer de mama, pero también, como hemos comentado, pusieron en evidencia una sensibilidad relativamente baja. El valor umbral para una población con neoplasia mamaria es variable, oscilando, como hemos dicho, según las distintas publicaciones, entre 20 y 50 U/ml, con un predominio de indicaciones entre 30 y 40 U/ml. Según la mayoría de los autores es necesario considerar un límite mínimo de 30 U/ml para que el CA 15.3 presente una especificidad similar al 100% en las pacientes con carcinoma de mama avanzado respecto de las mujeres sanas. Cada laboratorio debería establecer su propio valor de positividad. En el seguimiento es interesante establecer un valor umbral distinto. Pons Anicet et al (191) aconsejan 25 U/ml, pero según Ruibal Morel, cada paciente debería presentar un valor individual que constituya el propio umbral de positividad (189). Para la demostración de metástasis, por su parte, es oportuno emplear un umbral cercano a 50 U/ml, con el que se obtiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 87% (189).

La sensibilidad diagnóstica del MCA en el cáncer de mama precoz fue en nuestro estudio del 22%. Similares tasas de sensibilidad han sido publicadas en la literatura (206) (207) (208), aunque de nuevo con variables niveles de normalidad.

Por último, la PHI tampoco permite diagnosticar serológicamente el carcinoma de mama precoz, debido a su

escasa sensibilidad (29% en nuestro estudio). Este dato tampoco difiere de los publicados, aunque muchas de estas publicaciones, al realizarse en los años 60 y 70, utilizaban una metodología de análisis diferente a la actual (209).

La tendencia general observada en nuestro estudio ha sido observar una relación directa entre la fase evolutiva o estadio de la enfermedad y el porcentaje de positividad de los diferentes marcadores tumorales. Si bien esta tendencia es clara y notoria en la enfermedad metastásica o estadio IV, debe ser discutida con apreciaciones en la enfermedad locorregional (estadios II y III). Cuando la variable con la que se comparan los marcadores tumorales es el tamaño tumoral, no se observó relación entre el porcentaje de positividad del CEA, CA 15.3, MCA o PHI y dicho tamaño. Sin embargo, cuando la variable analizada es el grado de afectación axilar, sí que detectamos relación entre dicha afectación ganglionar axilar y el porcentaje de positividad del CEA y MCA, sin detectarla en el caso del CA 15.3 y la PHI. Por tanto, según nuestras observaciones, grado de invasión ganglionar axilar y positividad de CEA y MCA correrían paralelas (a mayor número de ganglios axilares colonizados correspondería mayor sensibilidad en el CEA y MCA). Ello nos da pie a formular la hipótesis de equiparar el valor pronóstico de los ganglios axilares al valor de estos dos marcadores, hecho que se comentará más adelante al discutir la implicación pronóstica de los marcadores tumorales.

La sensibilidad diagnóstica de los cuatro marcadores tumorales también se modificó al valorar la variable receptores hormonales, con la tendencia general de mayor sensibilidad en el grupo de pacientes con receptores hormonales positivos. Sin embargo, en ningún caso se alcanzó el grado de significación estadística indispensable para poder obtener conclusiones definitivas. De nuevo fue el MCA el marcador cuya sensibilidad mostró mayor relación con los receptores hormonales ($P=0,06$).

En la literatura revisada también existe el consenso de otorgar mayor sensibilidad a los marcadores tumorales cuanto más avanzado es el estadio. Sin embargo, al igual que ocurre en nuestro estudio, en fases iniciales de la enfermedad, como son el cáncer de mama local y locorregional, la relación no es tan evidente como en la enfermedad metastásica. En el trabajo de Ito (184) puede apreciarse lo anteriormente comentado: mientras con el CA 15.3 se obtienen sensibilidades diagnósticas cada vez mayores según el estadio (0% en estadio I, 5% en el estadio II y 57% en los estadios III y IV), con el CEA no se cumple rigurosamente esta correlación (14,3% en el estadio I, 4,9% en el estadio II y 27,8% en los estadios III y IV). Kikuchi et al (203) describen unos resultados similares en relación al CA 15.3 (20% en el estadio I, 0% en los estadios II y III y 100% en el estadio IV). Resultados similares han sido obtenidos por otros autores (205) (210). Gozdz et al (208) determinaron en 129 pacientes con carcinoma de mama el CA 15.3 y el MCA. Ambos marcadores fueron normales

en los estadios I; en los estadios II, III y IV el CA 15.3 estaba elevado en el 3, 11 y 48% respectivamente y el MCA en el 11, 18 y 52% respectivamente. La elevación de cada marcador iba paralelo al tamaño del tumor, siendo normal en el grupo de enfermas con cáncer local, detectándose una elevación despreciable en el grupo de enfermas con cáncer locorregional y una moderada o marcada elevación en la mitad de las enfermas metastásicas. En este trabajo, el CA 15.3 y el MCA mostraron sensibilidades equiparables.

En las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama precoz no tratado se encuentra un porcentaje de positividad del CA 15.3 entre un 10 y un 57% (media 24%). Mientras unos autores no han observado relación alguna entre este marcador, el tamaño tumoral y el estado de los ganglios axilares (230), otros describieron una buena correlación con el tamaño tumoral (195) o con el número de ganglios metastásicos (194).

Es preciso comentar que el hallazgo en nuestro estudio de valores significativamente más altos, sobre todo de MCA y CEA, en enfermas con mayor afectación axilar, ha sido también observado en otros trabajos que evalúan el significado de estos marcadores, pues en el suero, estos marcadores muestran una tendencia hacia valores más elevados en las neoplasias localmente avanzadas. El estado ganglionar parece el factor más relevante en condicionar los niveles séricos de MCA, directamente correlacionado con el número de ganglios. Sin embargo, al dividir a las pacientes según el tamaño tumoral, no se ha observado una correlación significativa entre el MCA

y las dimensiones del tumor (207) (150).

El hecho de no hallar relación significativa entre el tamaño tumoral o los receptores hormonales y ninguno de los marcadores debe ser interpretado con cautela debido a que el número de casos evaluados es escaso, no permitiendo una correcta subdivisión para investigar la influencia de las diferentes variables pronósticas. Una explicación parecida debe darse al hecho de no encontrar diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (principal parámetro empleado para investigar el impacto pronóstico de una variable) de las enfermas con marcadores preoperatorios elevados o normales (tablas 14-17), cuando se ha podido demostrar en otros estudios que pacientes con niveles séricos preoperatorios elevados presentan una supervivencia significativamente inferior que aquellos cuyos niveles antes de la intervención se sitúan dentro de los límites de la normalidad (211) (212) (213). Como hemos comentado, la relación existente entre los niveles séricos de los marcadores tumorales y los distintos factores pronósticos, induce a pensar que dichos niveles pueden ser considerados por sí mismos como parámetros pronósticos. Muy a pesar nuestro, no podemos extraer esta conclusión tras el análisis de los resultados de la presente tesis.

La utilidad pronóstica de los marcadores tumorales ha sido, en general, poco estudiada. El CEA es el marcador tumoral con más frecuencia evaluado en este sentido, existiendo en la literatura datos contradictorios a cerca de

su validez pronóstica y a cerca de su correlación con otros factores pronósticos como el tamaño tumoral o el número de ganglios axilares aislados (151) (152). Menor número de estudios evalúan el CA 15.3 y MCA como parámetros pronósticos, también sin hallar conclusiones netamente definidas. La tendencia general es obtener resultados que sugieren la relación entre estos marcadores y el estadio tumoral así como los receptores hormonales (150) (103) (153). La PHI como factor pronóstico no difiere de otros marcadores comentados, a causa del hecho de no poder enunciar una aseveración definitiva sobre su validez pronóstica y su relación con otras variables como el estadio o los receptores hormonales (150) (214).

Krebs encontró una relación entre la positividad del CA 15.3 y el tamaño tumoral, no así con el estado ganglionar (clínico o patológico), ni con el estado de los receptores hormonales o con el grado de diferenciación histológica (215).

La concentración de los marcadores tumorales en el suero de las pacientes portadoras de cáncer de mama depende en primer lugar del número de células neoplásicas que sintetizan este marcador. Es lógico pensar, por tanto, que debería existir una relación directa entre la extensión tumoral (tamaño tumoral, grado de afectación axilar y presencia o ausencia de metástasis) y la concentración de los marcadores. Esta relación no es tan directa como podría suponerse, ya que el marcador es sintetizado en la célula tumoral y la

determinación se realiza en el suero. De esta manera, la mayoría de los estudios que determinan la concentración tisular de los marcadores tumorales encuentran un porcentaje de positividad muy superior al sérico. Por otra parte la heterogeneidad celular tumoral, con la coexistencia de varias subpoblaciones celulares, contribuye también a que la relación entre el estadio y la concentración de marcadores tumorales no se cumpla (unas células serían sintetizadoras del marcador tumoral y otras no). En consonancia con lo anterior se encuentra el hecho de que diferentes localizaciones tumorales poseen también distinta capacidad para sintetizar o liberar marcadores tumorales a la circulación. De este modo, ha sido reiteradamente descrita la diferencia de sensibilidad de los marcadores tumorales dependiendo de las localizaciones metastásicas o locorregionales, existiendo el consenso general de que en las metástasis hepáticas la sensibilidad diagnóstica es mayor y en el cáncer de mama local es menor. La presencia de invasión axilar debe ser considerada como una extensión locorregional, dato que induce a pensar que también puede influir en la presencia de mayores concentraciones del antígeno, tal vez por aumentar el paso a la circulación, sitio donde es determinado (216). La diferenciación celular es otro fenómeno responsable de la variabilidad en la expresión de marcadores tumorales. El CA 15.3 es el marcador tumoral que más se relaciona con la diferenciación celular. Uno de los anticuerpos monoclonales que definen al CA 15.3, el 115 D8,

fue obtenido mediante inmunización con membranas de vesículas grasas de la leche (100), por lo que es inevitable postular que no es específico de cáncer de mama, hecho perfectamente demostrado al hallar positividad de este antígeno en tejido mamario normal. Resultados similares han sido descritos por Kufe et al con el anticuerpo monoclonal DF-3 (101), que también define al CA 15.3. Este anticuerpo fue positivo en el 100% de los casos de fibroadenoma estudiados por estos autores. De lo anteriormente comentado se desprende que el CA 15.3 es un antígeno de diferenciación celular, debido a su presencia en tejido mamario normal y neoplásico y su ausencia en otras muestras histológicas. Estos últimos autores han confirmado la relación de este marcador con la diferenciación celular, al detectar mayores concentraciones en tumores con receptores hormonales positivos que en tumores con receptores hormonales negativos. Se ha formulado, asimismo, la hipótesis de que los pacientes con CA 15.3 negativo portarían neoplasias mal diferenciadas y, por tanto con peor pronóstico, habiéndose comprobado en algunos estudios la menor supervivencia de las pacientes con CA 15.3 y receptores hormonales negativos (217).

5.2.- MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNOSTICO DE LA RECIDIVA

En la evaluación secuencial de los marcadores tumorales, con objeto de obtener conclusiones a cerca de su interés en la detección temprana de la recidiva, hemos prestado especial atención al método de valoración de las pruebas diagnósticas. En realidad, hemos investigado el panel de cuatro marcadores tumorales con el fin de conocer su eficacia diagnóstica y pronóstica (como hemos discutido), para detectar precozmente la recidiva del carcinoma de mama, para confirmar que la enferma con elevación de alguno de ellos ha recidivado, para monitorizar su evolución y para identificar el tipo de la respuesta al tratamiento. Poseemos unos criterios para valorar los marcadores tumorales y aplicarlos correctamente, que a continuación vamos a discutir en lo que respecta a su validez y a la interpretación de los resultados de los mismos.

La validez de los marcadores tumorales ha sido calculada a partir de la información contenida en una tabla 2 x 2 (tablas 2, 7, 8, 9 y 10). De los resultados obtenidos en cada una de las casillas se derivan, entre otros, dos índices, la sensibilidad y la especificidad, que son características intrínsecas de la prueba. La sensibilidad responde a la pregunta: si el individuo padece la enfermedad, ¿qué probabilidad existe de que el resultado de la prueba que se le aplica sea positivo?. Por otro lado, la especificidad responde a la pregunta: si un individuo no tiene la

enfermedad, ¿qué probabilidad existe de que el resultado obtenido sea negativo?. Lo ideal es que una prueba diagnóstica sea, a la vez 100% sensible y 100% específica. Sin embargo, hay que tener presente que, cuando se es menos exigente con los límites de normalidad de una prueba, con el fin de aumentar su sensibilidad, se obtiene habitualmente como resultado una disminución de especificidad, y viceversa. La decisión de escoger una prueba más sensible que específica o al revés, depende de cada situación clínica. En el caso de la detección temprana de la recidiva del carcinoma de mama, la sensibilidad y la especificidad son esenciales, porque es deseable el menor número posible de resultados falsamente negativos, pero también es muy conveniente detectar recidivas sin falsos positivos. En nuestro estudio los límites de normalidad del CEA, CA 15.3, MCA y PHI fueron aceptados siguiendo las recomendaciones del laboratorio de análisis de nuestro hospital. En la práctica clínica, lo más importante es estimar la probabilidad de que un individuo con un marcador positivo tenga la enfermedad, o bien, si el resultado es negativo, la probabilidad de que no la tenga. Los índices que contestan a estas preguntas son el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo, que también se calculan a partir de una tabla 2 x 2 (tablas 2, 7, 8, 9, 10) (ver apartado de material y método). Estos valores dependen no sólo de la sensibilidad y especificidad, sino también de la prevalencia de la enfermedad. En el estudio que nos ocupa la prevalencia es del 47,14% (33/70). El estudio

estaba realizado en pacientes con carcinoma de mama locorregional con alto riesgo de recidiva, si nos atenemos a los factores pronósticos adversos que poseía el grupo. Si aplicáramos las mismas pruebas a otra población de pacientes con carcinoma de mama, con menor riesgo de recidiva, la prevalencia de recurrencia sería, muy posiblemente, menor, y por consiguiente, los valores predictivos positivos de los marcadores tumorales disminuirían. La prevalencia es el factor más determinante de los valores predictivos; por esta razón, es importante conocer o estimar la prevalencia de la enfermedad en la población a la que se aplicará la prueba. Estas estimaciones en el caso de la recidiva del carcinoma de mama vienen determinadas por los factores pronósticos y suelen estar publicados en la literatura. En este último caso hay que preguntarse si las pacientes son similares a nuestra población y evaluar cómo han sido seleccionados. Un error, encontrado con bastante frecuencia en la literatura, es la obtención de valores predictivos a partir de trabajos donde la prueba se evalúa en el mismo número de sujetos con la enfermedad que sin ella. A partir de un estudio diseñado de este modo, se puede estudiar de forma muy eficiente la sensibilidad y la especificidad, pero los factores predictivos positivos serán muy elevados, debido a que la prevalencia se ha fijado arbitrariamente en el 50%. En nuestro trabajo, desafortunadamente, ocurre algo parecido a lo anteriormente analizado: la prevalencia de la recidiva se acerca al 50%. Por este motivo, los resultados de los valores

predictivos de los marcadores tumorales deben tomarse con cautela, si bien no es preciso este cuidado en los parámetros sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad, que no dependen de la prevalencia (179). Desde el punto de vista clínico, siempre es atractivo pensar en el riesgo que tiene una de las pacientes de nuestro estudio de presentar la recidiva del cáncer de mama. Una forma de definir este riesgo es la aplicación de la razón de probabilidad de una prueba diagnóstica, con la que se compara la probabilidad que existe de obtener un determinado resultado en un individuo que presenta la enfermedad, con la probabilidad de obtenerlo en un sujeto en el que se ha descartado la presencia de la misma (218) (219). Este parámetro ofrece la ventaja de que relaciona la sensibilidad y la especificidad en un solo índice. Además no se modifica con la prevalencia de la enfermedad. Por último ofrece la ventaja adicional de que pueden obtenerse razones de probabilidad según varios niveles de una prueba diagnóstica, y no es preciso expresar la información de forma dicotómica, como un resultado normal o anormal, o bien positivo o negativo (179).

Aproximadamente la mitad de las pacientes las que se diagnostica la recidiva del carcinoma de mama presentan elevación de CEA en nuestro estudio (sensibilidad del 51,5%). Por este motivo, creemos que no es un buen instrumento, por sí solo, para diagnosticar precozmente la recidiva. Mientras que en el grupo de enfermas con receptores hormonales negativos la sensibilidad del CEA se mantuvo en el rango

antes comentado (50%), en las pacientes con receptores hormonales positivos la sensibilidad fue netamente superior (80%). Estos resultados indican que, si bien es discutible la validez diagnóstica del CEA en las pacientes con receptores hormonales negativos, en el grupo con receptores hormonales positivos puede tener un lugar para diagnosticar precozmente la recidiva del cáncer de mama. Las sucesivas subdivisiones obligatorias en estos casos traen como consecuencia un escaso número de pacientes en cada grupo, por lo que no ha sido posible encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,2$).

Por el contrario, la especificidad del CEA en las enfermas sin evidencia de enfermedad sí que parece adecuada, pues el 97,1% de ellas presentaron cifras de CEA normales. Los falsos positivos, tan temidos en el diagnóstico precoz de la recidiva, sólo se detectaron en dos pacientes. No es inhabitual encontrar como causa de los falsos positivos otra enfermedad tumoral maligna (segunda neoplasia), hecho no observado en nuestro estudio, en el que no se halló ninguna causa objetiva de la elevación del CEA. Para una correcta interpretación de los resultados es necesario un seguimiento adecuado, siendo insuficiente una única determinación aislada del marcador. El control evolutivo de estas dos enfermas sin evidencia de enfermedad residual pero con valores de CEA elevados, no mostró el patrón típico de ascenso progresivo propio de la reactivación neoplásica: en una de ellas el CEA se mantuvo estable en valores superior al normal y en otra se

observaron fluctuaciones, con descensos en varias ocasiones a rangos normales. Si , por los motivos antes comentados, excluyéramos estos dos casos del grupo de falsos positivos, la especificidad ascendería al 100%.

El valor predictivo positivo fue del 89,4% y el valor predictivo negativo del 80,9%, resultados que hay que interpretar con precaución debido a la alta prevalencia de la recidiva en nuestro estudio. Los valores obtenidos con el cálculo de las razones de probabilidad positiva y negativa muestran un buen comportamiento, en general, del CEA en las pacientes sin evidencia de enfermedad y en las recidivadas (18,3 veces es más frecuente encontrar un CEA elevado en las pacientes con recidiva que en las que se mantienen en remisión y 2 veces es más frecuente hallar un CEA normal en las pacientes en remisión que en las recidivadas).

Cuando procedíamos a la discusión de los resultados de la aplicación de los marcadores tumorales en el carcinoma de mama locorregional insistíamos en la falta de consenso y en la disparidad de las conclusiones detectadas al revisar la bibliografía. En lo que respecta a la implicación del CEA en el diagnóstico precoz de la recidiva, ocurre algo similar. La sensibilidad del CEA para este objetivo oscila entre el 11% descrito por Neville y el 68% citado por Mughal (150). Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados refieren una sensibilidad en torno al 50%, sin diferir de nuestros resultados (183) (184) (185) (186) (187).

En lo que respecta a la especificidad, la principal causa

de falsos positivos del CEA está constituida por las enfermedades asociadas a la patología mamaria y segundas neoplasias. De este modo, la ginecomastia asociada a hepatopatía y los tumores de la esfera digestiva suelen ser responsables en la mayoría de los casos de elevación de CEA. La especificidad de este marcador tumoral es muy similar en poblaciones formadas por pacientes con carcinoma de mama en remisión completa y por sujetos sanos, estableciéndose siempre por encima del 95% (150).

La sensibilidad del CA 15.3 en el diagnóstico precoz de la recidiva del carcinoma de mama ha sido muy similar a la del CEA, manteniéndose en el rango del 50%, aunque algo superior (54,5%). De nuevo, es necesario resaltar la diferencia de sensibilidad entre el grupo de pacientes con receptores hormonales positivos y negativos, encontrando en el caso del CA 15.3 mayores diferencias entre ambos grupos que en el caso del CEA, aunque sin alcanzar el deseable grado de significación estadística, sin duda debido al escaso número de pacientes en cada subgrupo. Por este motivo, no podemos asegurar que la sensibilidad del CA 15.3 del 90% en las enfermas con receptores hormonales positivos ($p=0,07$) puede significar su verdadera utilidad para diagnosticar la recidiva en este subgrupo de pacientes. La especificidad del CA 15.3 en el diagnóstico precoz de la recidiva ha sido excelente. El 98,57% de las enfermas sin evidencia de enfermedad presentaban determinaciones normales de este marcador, detectando un solo caso de falso positivo en una

paciente con hepatopatía crónica asociada. Creemos que la elección de 40 U/ml como rango de normalidad del CA 15.3 ha sido acertada, pues si bien la capacidad de detectar la recidiva en el 54,5% de los casos no es del todo adecuada, sí que lo es la seguridad diagnóstica. El hecho de tener una especificidad del 98,57% y asegurar que la elevación del CA 15.3 va a suponer recidiva del carcinoma de mama en el 94,7% (valor predictivo positivo) es de gran utilidad a la hora de establecer diagnósticos diferenciales en una paciente con sospecha de recurrencia. Hacer descender el límite de normalidad del CA 15.3, por ejemplo a 30 U/ml, ocasionaría una ganancia en la eficacia para detectar la recidiva (sensibilidad: 66,6%) y una pérdida en especificidad (95,7%) por aparición de dos nuevos casos de falsos positivos. Estamos de acuerdo, por tanto, en intentar eliminar o reducir al máximo la presencia de falsos positivos, aunque ello suponga no obtener una sensibilidad en el diagnóstico de la recidiva que pueda ser definida como brillante.

Los altos porcentajes obtenidos en el cálculo de los valores predictivos positivo y negativo (94,7% y 82,1% respectivamente) deben ser tomados con cautela debido a la alta prevalencia de la recurrencia en nuestro estudio. La probabilidad de encontrar un valor de CA 15.3 positivo en las pacientes con recidiva ha sido 3.838 veces mayor que encontrarlo en las pacientes sin recidiva y un resultado negativo se halló 217 veces más frecuentemente en las enfermas no recidivadas que en aquéllas recidivadas. Estos

resultados de la razón de probabilidad de una prueba positiva y negativa no reflejan más que los excelentes resultados obtenidos con este marcador.

Los resultados obtenidos en las diferentes publicaciones en relación al CA 15.3 no difieren sustancialmente de los nuestros. La sensibilidad, en torno al 50%, es la norma (150) en el diagnóstico precoz de la recidiva, aunque algunos autores se separan sustancialmente de esta cifra. Así, Kikuchi et al (203) hallan un 77% y Colomer et al (220) sólo un 32,5%, coincidiendo con este último la publicación de Bartel et al (202), los cuáles concluyen que el CA 15.3 no es válido en el diagnóstico temprano, sobre todo de pequeñas recurrencias. En lo que se refiere a la especificidad, la mayoría de los autores conceden también al CA 15.3 valores por encima del 90% (202) (204) (220). Es en esta última publicación donde se realiza una descripción más minuciosa del origen de los falsos positivos del CA 15.3. Colomer et al encuentran un 7% de falsos positivos y su elevado número de casos y amplio seguimiento les permiten subclasificar las diferentes causas de los valores falsamente positivos. Con un rango de normalidad establecido también en 40 U/ml, las enfermedades benignas que ocasionan elevación del CA 15.3 son la hepatitis crónica (42,9%), la cirrosis hepática (13,3%), la sarcoidosis (16,7%), la tuberculosis (9,7%) y el lupus eritematoso sistémico (6,7%) (220). El Ca 15.3 viene definido por dos antígenos relacionados con la diferenciación celular (100) (101). Este fenómeno podría explicar la relación de

este antígeno tumoral con los receptores hormonales detectada en el presente estudio y ya comentada al discutir en relación con el carcinoma de mama locorregional. El CA 15.3 ha demostrado, en pacientes sin manifestaciones clínicas tumorales, ser un marcador superior al CEA y a otros como el TPA ("tissue polypeptide antigen) para evidenciar precozmente la enfermedad metastásica (77% contra 50 y 60% respectivamente en el estudio de Colomer). Según Ruibal Morel, la aparición de niveles elevados de CA 15.3 en una paciente clínicamente asintomática no siempre es predictiva de metástasis, por lo que esta situación clínica debería inducir a realizar controles cercanos en el tiempo para confirmar el diagnóstico definitivo. No se considera adecuado, por el contrario, instaurar un tratamiento paliativo a ciegas. En la literatura la gran mayoría de los trabajos que han comparado el CA 15.3 con el CEA en pacientes con cáncer de mama, salvo alguna excepción aislada (221), coinciden en afirmar que el CA 15.3 es un marcador más sensible y específico que el CEA. Uno de estos estudios (222) dividió a las pacientes con cáncer de mama en dos grupos sobre la base de la positividad o negatividad del CEA: el 97% de las pacientes con CEA positivo presentaron niveles elevados de CA 15.3 (> 25 U/ml), mientras que un 65% de pacientes CEA-negativas resultaron CA 15.3-positivas. Además, como analizaremos más adelante, la asociación de estos dos marcadores no mejora lo suficiente la sensibilidad diagnóstica como para justificar el costo de su utilización

rutinaria. En este sentido, el trabajo del Institute Gustav Roussy (223) es muy indicativo, pues demostró que la información añadida por el CEA a la detección positiva del CA 15.3 no era relevante (sólo un 7%). Por ello, la inclusión del CEA junto al CA 15.3 en un panel de marcadores para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama, no representa una ventaja en términos de costo/beneficio. Además, en los casos de progresión, la determinación del CA 15.3 presenta un 18% de falsos negativos contra un 51% del CEA (223).

Algunos estudios compararon el CA 15.3 con otros marcadores de reciente aparición. Breitbach et al (224) estudiaron la distribución de los niveles séricos de CA 15.3 y de TAG-12, reconocido por el anticuerpo monoclonal 12H12. Utilizando para el CA 15.3 un umbral de 30 U/ml y para el TAG-12 un umbral de 25 U/ml, obtuvieron los siguientes resultados de sensibilidad: antes del tratamiento 6,8% contra 24% respectivamente, sin evidencia de enfermedad 9,1% contra 9,7%, enfermedad locorregional 6,2% contra 19%, metástasis óseas 35% contra 21%, metástasis en órganos viscerales 59,2% contra 67% y metástasis múltiples 60% contra 58% (224). Leonard et al (225), por su parte, realizaron un estudio comparativo del CA 15.3 con el CA 549. En los diversos estadios de la enfermedad, se obtuvieron los siguientes porcentajes de positividad: CA 549 0% (estadio I), 50% (estadio II), 40% (estadio III) y 50% (estadio IV); CA 15.3 10% (estadio I), 67% (estadio II), 40% (estadio III) y 50% (estadio IV). Se observó una correlación significativa entre

los niveles de ambos marcadores en el grupo control de individuos sanos y en los pacientes con estadio IV. Los autores concluyeron que el CA 15.3 y el CA 549 probablemente reconocen la misma glicoproteína caracterizada por diversos epitopos (225).

La sensibilidad del MCA es mayor que la del CEA y la del CA 15.3. En la recidiva del cáncer de mama, la probabilidad de que el MCA sea positivo es del 63,6%. Este valor aumenta hasta el 90% en el subgrupo de pacientes con receptores hormonales positivos, mientras que disminuye al 50% en las enfermas con receptores hormonales negativos. Aunque no se ha alcanzado el nivel deseable de significación estadística, las diferencias entre los dos grupos se acercan mucho a él ($p=0,07$). Como contrapartida a una sensibilidad mayor que la de los dos marcadores tumorales anteriores, la especificidad ha sido menor, situándose en el 88,5%, con la presencia de 8 casos de falsos positivos. De ellos, en seis casos no se halló justificación de su positividad y en dos se relacionó con el padecimiento de una hepatopatía crónica. En base a estos datos, los valores predictivos positivos y negativos, así como las razones de probabilidad arrojaron peores resultados que con el CEA y CA 15.3.

En comparación con el CA 15.3, marcador con el que por otra parte mantiene muchas analogías, el MCA expresa una mayor sensibilidad pero una menor especificidad, con unos valores que sitúan el límite de la normalidad en 11 U/ml. En el caso hipotético de seguir las recomendaciones de Steger et

al (226), que prefieren establecer el límite de normalidad del MCA en 14 U/ml en vez de 11 U/ml, la sensibilidad descendería al 57,5%, mientras que el marcador ganaría en especificidad al desaparecer dos de los seis falsos positivos y quedaría en 91,4%. Estos cambios se acentuarían aún más si, como Cooper et al, considerásemos el límite superior de normalidad en 16,4 U/ml en mujeres prenopaúsicas y en 19,5 U/ml en mujeres postmenopaúsicas (206). Quizás en el diagnóstico de la recidiva, dando primacía a la seguridad diagnóstica más que al poder diagnóstico, sería más conveniente modificar el límite de normalidad y establecerlo algo por encima de los 11 U/ml, en torno a 14 U/ml como hemos comentado (226).

Muchos estudios publican sus conclusiones afirmando la elevada correlación entre el MCA y el CA 15.3, atribuyendo a ambos unos valores de sensibilidad y especificidad semejantes. Existe el consenso de que tanto el MCA como el CA 15.3 diagnostican adecuadamente la recurrencia del carcinoma de mama en aproximadamente el 50% y de que el escaso número de falsos positivos les confiere una especificidad superior al 90% (208) (227). Sin embargo, como ha ocurrido en tantas ocasiones existen estudios discrepantes. En el trabajo de Rasoul se detecta una sensibilidad diagnóstica similar a la del CA 15.3, pero una especificidad superior (227) y en el anteriormente comentado de Steger, tanto la sensibilidad como la especificidad del MCA fueron menores a la del CA 15.3 (226). De nuevo es interesante resaltar aquí la variabilidad

de los resultados en base a los diferentes valores empleados para discernir entre normalidad y anormalidad de un marcador tumoral. En resumen, mientras que algunos autores han observado que las implicaciones clínicas que se derivan del uso del MCA y del CA 15.3 en términos de positividad o negatividad, pueden ser diferentes en un porcentaje importante de casos, otros sostienen que la dosificación del MCA aporta resultados superponibles a los del CA 15.3, verificando una correlación significativa entre las concentraciones séricas de ambos marcadores.

Los resultados obtenidos con la PHI son los peores de los cuatro marcadores tumorales analizados en la presente tesis. Si bien la sensibilidad en el diagnóstico de la recidiva se mantiene en el rango de los anteriores, con un valor de 57,5%, la especificidad es netamente inferior. Los 21 casos de falsos positivos hallados en este estudio le confieren una especificidad del 70%, porcentaje que nos parece totalmente insuficiente para concederle un valor adecuado. De ellos, fueron causa del ascenso de la PHI dos casos de hepatopatía crónica, un caso de hepatitis aguda, uno de colitis ulcerosa, uno de diabetes, uno de herpes zoster, uno de ictus cerebral y uno de sarcoma uterino. Los valores predictivos positivo y negativo, así como las razones de probabilidad positiva y negativa tampoco son satisfactorias (47,5%, 77,7%, 19,1 y 0,6 respectivamente). Hemos observado también diferencias sin significación estadística entre los subgrupos de pacientes con receptores hormonales

positivos y negativos. La sensibilidad en las pacientes con receptores hormonales positivos ha ascendido a 70%, mientras que en las que tienen receptores negativos ha descendido a 33%. Estas diferencias no han alcanzado el grado de significación estadística ($p=0,15$), por lo que no procede extraer conclusiones.

Un dato que llama la atención en relación con la sensibilidad diagnóstica de la PHI en la recidiva del carcinoma de mama es la gran variabilidad obtenida en los distintos estudios. En algunos la sensibilidad es tan baja como el 31,3% hallado por Molina y en otros esta sensibilidad asciende hasta situarse entre 75 y 90% (150). Se ha especulado a cerca del fenómeno observado con este marcador consistente en la ausencia de elevación precoz de la PHI en presencia de enfermedad metastásica incipiente, pero en la frecuente elevación de la enzima con el progreso de la enfermedad. Esta hipótesis explicaría por qué unos autores obtienen sensibilidades bajas (si se contabilizan sólo los incrementos previos), otros obtienen sensibilidades intermedias (si se contabilizan los incrementos previos y en el momento de la recidiva) y otros sensibilidades altas (si se tienen en cuenta los incrementos previos, en el momento de la recidiva y posteriores). Nuestro estudio considera para el diagnóstico precoz de la recidiva los incrementos previos y en el momento de la recidiva, lo cuál explicaría el valor de la sensibilidad obtenida, que debe considerarse intermedia. En la detección secuencial de la PHI es frecuente observar

picos del enzima, pero no incrementos mantenidos (como ocurre cuando existe progresión de la enfermedad metastásica con los restantes marcadores tumorales). Este mismo patrón de actividad se detecta en las elevaciones de la PHI falsamente positivas, por lo que, si añadimos esta dificultad para diferenciar las elevaciones debidas a recidiva de las debidas a otras causas, a la baja especificidad de este marcador, debemos concluir que es desaconsejable su empleo para diagnosticar de manera temprana la recidiva (150) (209).

El Ca 15.3 es, por tanto, el marcador tumoral que mejor rentabilidad diagnóstica ofrece, con un 54,5% de sensibilidad y un 98,5% de especificidad. Las diferencias con el CEA y el MCA son en realidad pequeñas, siendo muy parecidos los niveles de sensibilidad y especificidad del CEA y mayor la sensibilidad del MCA pero menor su especificidad. Al calcular las diferentes sensibilidades y especificidades de las distintas combinaciones de los cuatro marcadores tumorales, comprobamos como ninguna de ellas mejora verdaderamente la rentabilidad diagnóstica del CA 15.3. Utilizar el CEA y CA 15.3 juntos supone ganar en sensibilidad hasta el 60,6%, pero perdiendo especificidad hasta el 95,7% por aparición de un 4,3% de falsos positivos (1,5% de falsos positivos solamente con el CA 15.3). Si tomamos como aceptable este nivel de falsos positivos podría aceptarse que dicha combinación de CEA y CA 15.3 supera en eficacia al CA 15.3 solo, pero es interesante insistir en la importancia de diagnosticar con seguridad la recidiva (calidad del diagnóstico) antes que

diagnosticar muchas pacientes (cantidad del diagnóstico). De cualquier manera la combinación de CEA y CA 15.3 ofrece también una buena rentabilidad diagnóstica. No podemos realizar el mismo comentario al utilizar conjuntamente el CA 15.3 y el MCA, ya que si bien la sensibilidad de esta combinación se incrementa hasta el 63,6%, la especificidad decae hasta el 88,5%, con una cifra de 11,5% de falsos positivos. Esta elevada tasa no nos permite ser concluyentes sobre la bondad de emplear conjuntamente el CA 15.3 y el MCA. Lo mismo acontece cuando utilizamos simultáneamente el CEA, el CA 15.3 y el MCA: se eleva la sensibilidad hasta el 66,6% pero decae la especificidad al 88,5%, con la misma tasa de falsos positivos que al combinar el CA 15.3 y el MCA. Por último, la utilización conjunta de los cuatro marcadores (CEA, CA 15.3, MCA y PHI) consigue la máxima sensibilidad diagnóstica (69,7%), pero la peor especificidad (67,1%) por lo que no puede recomendarse su uso rutinario en el diagnóstico precoz de la recidiva del carcinoma de mama (tabla 11). En la literatura revisada hay numerosos ejemplos de estudios de la validez diagnóstica de diferentes combinaciones de marcadores tumorales, con conclusiones similares a las obtenidas en la presente tesis doctoral. Engel et al (185) investiga el beneficio de utilizar conjuntamente el CEA y el CA 15.3 en el diagnóstico de la recurrencia del carcinoma de mama, hallando únicamente que la mejor sensibilidad del CA 15.3 (57%) se incrementa sólo un 3%. Por tanto, el beneficio no es significativo cuando lo

comparamos con la sensibilidad del CA 15.3, aunque sí que lo es si se le compara con la del CEA (38%). Resultados semejantes, es decir, pequeños incrementos de sensibilidad respecto de la del CA 15.3, han sido obtenidos por otros autores (188) (216), que incluso llegan a recomendar el uso combinado de los distintos marcadores tumorales o de éstos con otros métodos diagnósticos más convencionales (216). Un análisis más detallado del empleo conjunto del CEA, CA 15.3 y MCA es el que realiza Steger et al (226), describiendo como al combinar el MCA y el CA 15.3, se gana en sensibilidad pero se pierde en especificidad. También se pierde especificidad al combinar el MCA y el CEA. Pero al utilizar los tres, se incrementa la sensibilidad y hay una pérdida despreciable de especificidad, por lo que recomiendan su uso combinado en la detección temprana del carcinoma de mama (226). Idéntica recomendación hacen otros autores en relación al empleo simultáneo de estos tres marcadores tumorales en la monitorización de la enfermedad metastásica (227).

En lo que respecta a los periodos de anticipación de los marcadores tumorales analizados en este estudio, ha existido amplia variabilidad entre unos y otros. Globalmente analizado, es decir, en el transcurso de todo el seguimiento de las pacientes, se ha observado un 69,6% de positividades del CEA. De ellas, seis casos han correspondido a elevaciones con periodos de anticipación positivos durante la evolución de la enfermedad metastásica. El 51,5% de sensibilidad del CEA se ha repartido entre el 15% de ascensos con periodos de

anticipación cero (síncronos con el diagnóstico de la recidiva) y el 36% a elevaciones con periodos de anticipación negativos. Los valores máximos y mínimos de los periodos de anticipación negativos del CEA han sido de 1 y 18 meses, aunque predominaban los tiempos cortos entre uno y tres meses. En el diagnóstico precoz de la recidiva del carcinoma de mama, lo interesante es poder disponer de un marcador tumoral con un porcentaje alto de elevaciones con periodo de anticipación negativo (186). No existe consenso en cuanto al poder de predicción del CEA. Rasmuson et al (183) cita un porcentaje de incrementos previos del CEA del 35%, cifra que, al igual que la nuestra, podemos tomar como intermedia entre la gran variabilidad descubierta en la literatura, donde hallamos incrementos previos entre el 11% descrito por Neville et al y el 68% citado por Mughal et al (150).

Añadidos a los 18 casos (54,5%) de CA 15.3 positivos antes o en el momento del diagnóstico de la recidiva, 11 casos más (87,8%) fueron positivos en el transcurso de la enfermedad metastásica (pacientes con periodo de anticipación positivo). La sensibilidad global del 54,5% estaba repartida entre 12 casos (36%) de periodos de anticipación cero y 6 casos (18%) de periodos de anticipación negativo. En el presente estudio el porcentaje de elevaciones precoces del CA 15.3 es claramente menor que el recogido en las diferentes publicaciones, donde se establece en torno al 45% (220) y siempre concediendo al CA 15.3 mayor poder predictivo que el CEA (220), al contrario de lo puesto en evidencia en esta

tesis.

La sensibilidad del MCA en el diagnóstico de la recidiva del 63,6% se vio incrementada hasta el 87,8% por la aparición de ocho nuevas elevaciones con periodos de anticipación positivo. El 33% de las elevaciones correspondían a periodos de anticipación cero y el 30% a periodos de anticipación negativos. Estos resultados difieren sustancialmente de otros publicados que conceden al MCA mayor poder predictivo (228).

De todas las elevaciones de la PHI, 13 casos correspondían a ascensos con periodo de anticipación positivo, por lo que la sensibilidad en el diagnóstico de la recidiva del 57,5% pasó a ser del 97% en la enfermedad metastásica. En el 30% de los casos el periodo de anticipación fue cero y en el 27% fue negativo. La baja sensibilidad de la PHI en el diagnóstico precoz (si contabilizamos sólo los incrementos previos) coincide con la aportada por otros autores (150), haciéndonos pensar que esta enzima no se elevaría precozmente.

5.3.- MARCADORS TUMORALES EN LA ENFERMEDAD METASTASICA

El gran número de determinaciones de los diferentes marcadores tumorales durante el amplio seguimiento clínico de las enfermas da una idea del arduo esfuerzo realizado y valida los resultados obtenidos en la presente tesis. Las notables diferencias entre los valores medios de los cuatro marcadores tumorales en pacientes en situación de remisión clínica y en pacientes metastásicas, refleja el anteriormente discutido hecho de la relación entre el número de células productoras y el nivel sérico del marcador.

La principal utilidad de los marcadores en esta fase del carcinoma de mama es la de servir de ayuda en el control evolutivo de la enfermedad, proporcionándonos información sobre la eficacia de la terapéutica aplicada. Los niveles del marcador deberían correr parejos a la evolución de la enfermedad. La administración de tratamiento sistémico o local, si es efectivo, ocasionará la destrucción de las células tumorales productoras del marcador y, por tanto, disminuirán los niveles séricos del mismo. Por contra, cuando las células tumorales son resistentes al tratamiento aplicado, no se objetivará el descenso del marcador, constatándose de este modo dicha refractariedad que dará lugar al cambio terapéutico más oportuno. Para la monitorización de la respuesta al tratamiento es imprescindible estudiar los cambios en la concentración del marcador con respecto a sí mismo. Es preciso valorar el incremento o descenso de los niveles en relación a la cifra

obtenida en determinaciones anteriores. Estas aseveraciones son ampliamente aceptadas por la mayoría de los autores, siempre que un marcador tumoral concreto esté elevado (207) (153) (229). La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico está directamente relacionada con la localización de las metástasis. Las enfermas con recidivas en tejidos blandos y ganglionares tienen un mejor pronóstico, en contraste con aquéllas con metástasis viscerales, como el hígado o cerebro, que presentan una menor supervivencia. Todos los marcadores tumorales se caracterizan, en general, por presentar un menor porcentaje de positividad y una menor concentración sérica en las pacientes con recidivas cutáneas. La aparición de un rápido ascenso del marcador sugiere la existencia o aparición de metástasis viscerales u óseas (229). Otra posible aplicación, por tanto, de los marcadores tumorales sería la de orientar a cerca de la localización de la recidiva. Por último, una tercera aplicación en la enfermedad metastásica sería la de utilizarlos como parámetros pronósticos, indicándonos con mayor o menor acierto las pacientes con mayor o menor probabilidad de responder al tratamiento. El paradigma de esta aplicación es el empleo de los receptores hormonales como predictores de la respuesta al tratamiento sistémico (hormonoterapia o quimioterapia) y con mayor supervivencia en el grupo de enfermas con receptores hormonales positivos. Resultados similares se han obtenido con el CA 15.3, con mayor supervivencia en las enfermas con negatividad del antígeno

(230). En la misma línea de investigación se halla el trabajo de McCarty et al (231) que señala el interés del CEA en las pacientes tratadas con hormonoterapia, indicando que el cociente entre los resultados del CEA antes y tres meses después de iniciado el tratamiento tiene valor pronóstico, con un menor índice de respuestas y de supervivencia cuanto menor sea dicho cociente.

Como ha quedado recogido anteriormente, la sensibilidad de los diferentes marcadores tumorales analizados, considerando globalmente la enfermedad metastásica en toda su evolución, ha sido del 69,6%, 87,8%, 87,8% y 97% en lo que atañe al CEA, CA 15.3, MCA y PHI respectivamente. Dichas sensibilidades se han visto modificadas en relación con las distintas localizaciones metastásicas y si las comparamos con las sensibilidades obtenidas al diagnóstico de la recidiva, observamos su notable aumento. Este ascenso en el número de positividades de los marcadores transcurrió de forma directamente relacionada con la progresión de la enfermedad metastásica, de tal manera que mientras más evolucionado se encontraba el proceso, con una mayor masa tumoral, más número de positividades fueron observados. La sensibilidad de todos los marcadores tumorales también fue mayor en las pacientes con enfermedad multimetastásica que en aquéllas con una única localización de metástasis, sin embargo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas salvo con la PHI. En lo que se refiere al CEA sólo se detectaron diferencias valorables en la sensibilidad, en las recidivas cutáneas

(sensibilidad 18%; $p=0,002$). Cuando el marcador evaluado fue el CA 15.3 se observaron diferencias valorables entre las distintas localizaciones metastásicas, en las óseas (58%; $p=0,02$), ganglionares (50%; $p=0,02$), cerebrales (40%; $p=0,01$), cutáneas (18%; $p=0,00001$) y mamarias (0%; $p=0,01$). Las diferencias del MCA fueron significativas en las metástasis ganglionares (50%; $p=0,02$), óseas (41,6%; $p=0,001$), cerebrales (40%; $p=0,01$), dérmicas (27,2%; $p=0,0001$) y mamarias (0%; $p=0,01$). Y la sensibilidad de la PHI fue diferente, con rango de significación estadística en las localizaciones pleuropulmonares (81,2%; $p=0,05$), ganglionares (66,6%; $p=0,01$), cerebrales (60%; $p=0,004$), dérmicas (36,3%; $p=0,00001$) y mamarias (0%; $p=0,00001$). Las localizaciones metastásicas con más pobre sensibilidad (común para los cuatro marcadores) fueron las dérmicas y las mamarias. Por el contrario, las que ofrecían sensibilidades más altas fueron las metástasis hepáticas y en médula ósea (de nuevo común para los cuatro marcadores). En definitiva, metástasis dérmicas y hepáticas fueron las que menor y mayor sensibilidad presentaban respectivamente ya que las localizaciones mamarias y en médula ósea no son del todo valorables por el escaso número de casos. Resultados similares han sido obtenidos por otros autores, existiendo en este asunto mayor consenso entre las diferentes publicaciones (185) (187) (188) (204) (206) (226) (227) (231) (232).

El cáncer de mama avanzado debe ser considerado como una enfermedad crónica que puede ser controlada durante largos

periodos de tiempo. Más de un tercio de los tumores mamarios humanos responden al tratamiento hormonal. Esta respuesta no significa solamente paliación de la enfermedad sino también aumento de la supervivencia (233). Los tratamientos con poliquimioterapia del carcinoma de mama avanzado son capaces de inducir respuestas en un número mayor de pacientes, disponiendo en la actualidad el oncólogo médico de un número considerable de fármacos individualmente activos frente al mismo. Con ellos se han ido diseñando múltiples combinaciones terapéuticas capaces de conseguir remisiones objetivas en más del 50% de las pacientes, aunque sólo un pequeño número de ellas (10-20%) llegan a alcanzar una remisión completa (234). La supervivencia aumenta en las pacientes que responden y fundamentalmente en el subgrupo que posee localizaciones tumorales rápidamente mortales (hígado, pulmones, etc.) siendo más discutible el beneficio en las localizaciones dérmico-ganglionares y óseas (234). Esta fase de la enfermedad permanece aún incurable y, en síntesis, la duración media de la respuesta puede establecerse entre 12 y 20 meses, con una supervivencia global de 18-26 meses en enfermas respondedoras y de 7-10 meses en no respondedoras (235). La obtención, por tanto, de un 9% de remisiones completas y 45,5% de remisiones parciales en las pacientes de nuestro estudio con el primer tratamiento aplicado en la enfermedad metastásica, debe ser interpretado como normal en un grupo de enfermas de tales características. La supervivencia actuarial del 51% a los 67 meses, con una

supervivencia media de 42 meses (desde el inicio del estudio) tampoco se desvía de los resultados habituales de otros estudios.

Después de analizar la relación entre el tipo de respuesta al tratamiento aplicado a las pacientes que habían recidivado y la variación positiva o negativa de los marcadores tumorales, concluimos que es adecuada, con una relación positiva del 75%, 89%, 86% y 50% para el CEA, CA 15.3, MCA y PHI respectivamente. La validez de los marcadores tumorales para conocer el tipo de respuesta al tratamiento no es más que un reflejo de lo comentado en anteriores párrafos acerca de la relación entre los niveles de los mismos y el tamaño o masa tumoral. En el carcinoma mamario metastásico, los porcentajes de positividad son mayores que en fases más iniciales de la enfermedad. Según Schmidt-Rhode, la incidencia de un CA 15.3 patológico y el nivel de los valores séricos dependen del estadio de la enfermedad, del número de órganos comprometidos y del sitio prevalente de la metástasis (como hemos analizado anteriormente) (236), por lo que es lógico pensar que al remitir o mermar estos parámetros se reflejen en el descenso del marcador y viceversa. De nuevo es el CA 15.3 el marcador que mayor rentabilidad diagnóstica proporciona durante la monitorización del tratamiento de la enfermedad metastásica. Esta utilidad del CA 15.3, si bien existe el consenso de que es adecuada, no alcanza un grado de perfección que le proporcione una seguridad diagnóstica absoluta. En este sentido, Colomer (237) comparó el CA 15.3

y el CEA con el tamaño tumoral, demostrando una correlación entre los niveles de ambos marcadores y dicho parámetro. Además observó niveles elevados de CA 15.3 en pacientes con carcinoma mamario metastásico ya tratadas: en el 26% correspondiente a casos con remisión completa, en el 33% con remisión parcial, en el 74% con enfermedad estacionaria y en el 82% con enfermedad en progresión (237). En el curso del seguimiento, Schmidt-Rode et al (236) describieron un aumento de los niveles de CA 15.3 en el 63,3% de los casos antes de la demostración clínica de la progresión de la enfermedad y en el 10% en concomitancia con la progresión. Además encontraron niveles normales de CA 15.3 en el 26,6% de los casos con evidencia clínica de progresión neoplásica y demostraron una relación entre las dimensiones del tumor primitivo, el porcentaje de pacientes con positividad del marcador después del tratamiento y la aparición de metástasis. Por el contrario, no observaron relación alguna entre los niveles de CA 15.3 y el estado ganglionar inicial. Según Browning et al, el MCA es más útil que el CA 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama metastásico y ambos marcadores parecen constituir pruebas alternativas, más que complementarias, en la conducta clínica del carcinoma mamario (238).

En nuestro estudio el tratamiento monitorizado con los diferentes marcadores tumorales ha sido multidisciplinario, pues la enfermedad metastásica (como hemos recogido anteriormente) fue tratada con aplicación de terapéuticas

sistémicas (hormonoterapia, quimioterapia) o locales (cirugía, radioterapia). En relación al tipo de tratamiento empleado y los marcadores utilizados para evaluarlo, hace más de 15 años que existen publicaciones que analizan este particular. Haagensen evalúa y define la relación positiva entre la terapia hormonal y el nivel sérico de CEA, diferenciando un subgrupo de pacientes con buen pronóstico si se produce un descenso significativo del CEA y un subgrupo de mal pronóstico si se produce un ascenso (182). Otros autores encuentran resultados similares no sólo con el tratamiento hormonal, sino con cualquier otro empleado en la enfermedad metastásica (239) (240). Ito et al añade además el mal pronóstico y la premonición de desenlace fatal en pacientes con carcinoma de mama metastásico muy evolucionado que desarrollan súbitos ascensos del CEA (184).

No está demostrado que la aplicación temprana de tratamiento para las metástasis del carcinoma de mama, cuando éste no es aún clínicamente evidente salvo por la elevación detectada de los marcadores tumorales, sea superior, en cuanto a respuestas y supervivencia, a la aplicación del mismo tratamiento de forma diferida cuando dicha enfermedad sí sea clínicamente evidente. Sin embargo este aspecto sí que es aprovechable en el transcurso de la enfermedad metastásica, ya que la monitorización de los marcadores tumorales pueden hacernos diagnosticar precozmente (antes que otras exploraciones complementarias) la refractariedad a un tratamiento aplicado. De este modo es recomendable la

suspensión del mismo y su sustitución por otro alternativo, solamente en base a la fluctuación observada del marcador tumoral. Sin embargo es muy recomendable extremar las precauciones y conocer que pueden existir respuestas lentas y tardías, con descensos también perezosos y posteriores de los marcadores tumorales, así como el conocido fenómeno de espiga que más adelante discutiremos (216). La buena correlación entre los niveles séricos del CA 15.3 y MCA y el efecto terapéutico ha sido expresado en innumerables estudios (203) (204) (206) (207) (227). En algunos de ellos los porcentajes de concordancia son prácticamente iguales a los obtenidos en esta tesis doctoral: 87% para el CA 15.3 por Bartel (202). En cuanto a la PHI, su escasa especificidad, con frecuentes elevaciones no relacionadas con la progresión tumoral, hace que su empleo en el seguimiento de la enfermedad metastásica quede muy limitado. Nunca debe interpretarse una modificación de esta enzima como un índice de la existencia de respuesta al tratamiento, si éste no se confirma por otros procedimientos y/o marcadores tumorales.

A pesar de su utilidad en monitorizar el curso clínico del cáncer de mama, existe un pequeño porcentaje de casos contradictorios, sin relación directa entre la elevación o descenso de los marcadores tumorales y la progresión o regresión de la enfermedad. Estas situaciones en las que se observan cambios en los niveles de los marcadores en las pacientes, que entran en conflicto con su curso clínico real, como son los incrementos séricos en casos de regresión

tumoral o viceversa, no son ni mucho menos anecdóticas y se detectan con frecuencia en los estudios clínicos. Los limitados conocimientos de los mecanismos de estos fenómenos, hacen que las explicaciones a los mismos sean muy parciales, con insuficientes datos disponibles sobre la síntesis, la concentración y distribución sérica y el catabolismo de los diferentes marcadores tumorales. Kiang et al (241) describen cuatro patrones de la cinética de los marcadores tumorales (referidos al CEA y CA 15.3) pacientes con cáncer de mama metastásico que regresa o progresa después de la iniciación del tratamiento quimioterápico. Dos de estos patrones están acordes con la evolución de la enfermedad, es decir, elevación progresiva del marcador en presencia de progresión tumoral y descenso progresivo en caso de regresión tumoral. Pero los otros dos patrones detectan ascensos paradójicos iniciales de los niveles del marcador tumoral a pesar de producirse la respuesta favorable de la enfermedad y descensos paradójicos iniciales a pesar de no producirse dicha respuesta (241). Demuestran además que la tasa de síntesis del marcador por parte de las células tumorales es un importante factor que determina su concentración sérica. El ascenso del nivel del marcador tumoral puede ser afectado rápidamente de dos maneras: un intenso incremento a causa de la citólisis tumoral y un moderado incremento a causa de la acción, ni citolítica, sino citostática del tratamiento. En el primero de estos dos supuestos nos encontramos ante lo que se conoce como fenómeno de espiga, de los que hemos observado

varios casos en nuestro estudio que implican al CEA, CA 15.3 y MCA, cuando las pacientes fueron tratadas con quimioterapia.

6.- CONCLUSIONES

La escasa sensibilidad de los cuatro marcadores tumorales en el cáncer de mama locorregional no nos permite proponerlos como parámetros diagnósticos útiles en esta fase de la enfermedad. A pesar de ello, se adivina una relación directa entre el tamaño tumoral y el grado de invasión axilar, que sólo ha podido demostrarse en este estudio entre la sensibilidad del CEA y del MCA con el grado de invasión axilar. Tampoco ha podido confirmarse la relación entre la sensibilidad de los marcadores tumorales y el estado de los receptores hormonales en el cáncer de mama locorregional. En nuestro trabajo se ha observado que ninguno de los cuatro marcadores tumorales posee un definido valor pronóstico, con impacto en las tasas de supervivencia libre de enfermedad de las enfermas.

En relación con la validez de los marcadores tumorales para ayudar al diagnóstico de la recidiva, debemos concluir que la sensibilidad del CEA, CA 15.3, MCA y PHI, sobrepasando escasamente el 50%, continúa sin parecernos adecuada para considerarlos parámetros de primera magnitud diagnóstica. La mayor sensibilidad la presenta el MCA, sin embargo, evaluando globalmente sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad, es el CA 15.3 el marcador que mayor rentabilidad diagnóstica ofrece. Los marcadores tumorales más específicos y, por tanto más seguros por tener pocos casos de falsos positivos, han sido el CA 15.3 y el CEA, con valores muy cercanos al 100%. Una especificidad

intermedia presenta el MCA y una especificidad intolerable, que le excluye como marcador válido en el diagnóstico de la recidiva, la PHI. Es posible incrementar la sensibilidad diagnóstica utilizando diversas combinaciones entre los cuatro marcadores tumorales; sin embargo, según los resultados de nuestro estudio, sólo es útil emplear conjuntamente el CEA y el CA 15.3, ya que con dicha combinación el moderado incremento de sensibilidad observado no se ve excesivamente deteriorado por la pérdida de especificidad. Cualquier otra combinación ocasiona un descenso de especificidad que no la hace adecuada para su utilización rutinaria. Al igual que ocurría en la enfermedad locorregional, tampoco existe relación entre la sensibilidad en el diagnóstico de la recidiva y el estado de los receptores hormonales.

La aparición de un porcentaje importante de elevaciones de los cuatro marcadores tumorales con periodos de anticipación positivos, ocasiona una elevada sensibilidad de los mismos en la enfermedad metastásica. En este caso dicha sensibilidad sí que es adecuada para proponerlos como parámetros diagnósticos de utilidad contrastada, si no fuera porque en esta fase de la enfermedad ya se ha llegado al diagnóstico por otros métodos. El porcentaje de pacientes con periodos de anticipación negativos fue en realidad escaso (entre el 18% del CA 15.3 y el 36% del CEA), por lo que no podemos concluir sobre su adecuada capacidad predictiva de la recidiva.

Las pacientes con metástasis hepáticas y en médula ósea eran las que presentaban mayor sensibilidad en los cuatro marcadores tumorales y las que tenían metástasis dérmicas o mamarias eran las que menor sensibilidad presentaban. No se halló diferencias entre la sensibilidad de pacientes unimetastásicas y multimetastásicas, salvo con la PHI, por lo que este marcador parece ser el que mayor relación tiene con la carga tumoral.

La concordancia entre las variaciones del CEA, CA 15.3 y MCA y el curso de la enfermedad metastásica tras la aplicación del tratamiento es adecuada, por lo que concluimos sobre su demostrada utilidad en la monitorización terapéutica. Si bien definimos esta concordancia como adecuada, es necesario reconocer que no es perfecta por la existencia de cambios paradójicos del marcador, entre los que se encuentran los fenómenos de espiga.

7.- RESUMEN

En la introducción de esta tesis doctoral se ha realizado una descripción de los aspectos más importantes del carcinoma de mama (epidemiología e historia natural, diagnóstico y tratamiento), destacando con mayor intensidad la situación actual de las facetas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas de los diferentes marcadores tumorales. El estudio serológico del CEA, CA 15.3, MCA y PHI ha sido llevado a cabo secuencialmente en 70 pacientes con carcinoma de mama locorregional de alto riesgo de recidiva, con un seguimiento evolutivo mediante el cuál se ha podido estudiar su validez diagnóstica pronóstica y terapéutica, así como obtener las semejanzas y diferencias entre ellos y su relación con los distintos eventos surgidos.

Ninguno de los cuatro marcadores es útil en el diagnóstico del carcinoma de mama locorregional y dicha utilidad es sólo moderada y parcial en el diagnóstico precoz de la recidiva. Existe relación entre la sensibilidad del CEA y MCA y el grado de afectación axilar. Ninguno de ellos posee valor pronóstico. El CEA y sobre todo el CA 15.3 son muy específicos por presentar muy escaso número de falsos positivos en el diagnóstico de la recidiva. La especificidad del MCA es intermedia y la de la PHI escasa. Solamente la combinación de CEA y CA 15.3 ha demostrado aportar mayor poder diagnóstico al CA 15.3, marcador que mejor rentabilidad diagnóstica posee. En la enfermedad metastásica evolucionada la sensibilidad del CEA, CA 15.3, MCA y PHI es alta, siendo

las metástasis hepáticas y de médula ósea las que presentan mayores tasas de positividades y las dérmicas y mamarias las que presentan menores tasas de positividades. La PHI es el marcador que más se relaciona con la carga tumoral. El CEA, CA 15.3 y MCA son útiles en la monitorización del tratamiento de la enfermedad metastásica.

8.- BIBLIOGRAFIA

1.- Cutler SJ, Christine B, Barclay THC. Increasing incidence and decreasing mortality rates for breast cancer. *Cancer* 1971; 28:1376-1384.

2.- Ebbell B. The papyrus Ebers (the greatest Egyptian medical document). Oxford University Press, London. 1937.

3.- Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. University of Chicago Press. Chicago 1930; 1-363.

4.- Mansfield CM. Early breast cancer. Its history and results of treatment. En: Wolsky A, Pizzarello DJ, Sherbet GV, Steiner J, eds. *Experimental biology and medicine*, 5, Karger S, New York 1976; 2-22.

5.- Cooper WA. The history of the radical mastectomy. *Ann Med Hist* 1941; 33:36-54.

6.- De Moulin D. A short History of breast cancer. Boston, Martinus Nijhoff publishers. 1983

7.- Scotto J, Bailar III JC. Rigioni Stern and medical statistic. A nineteenth-century approach to cancer research. *J Hist Med all Sci* 1969; 24:65-75.

8.- Halsted WS. The results of operations for cure of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg* 1894; 20:497-521.

9.- Mac Mahon CE, Cahil JL. The evolution of the concept of the use of surgical castration in the palliation of breast cancer in premenopausal females. *Ann Surg* 1976; 184:713-716.

10.- Huggins C, Doa TLY. Adrenalectomy and oophorectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast. *JAMA*

1953; 151:1388-1394.

11.- Luft R, Olivecrona H. Hypophysectomy in man. *J Neurosurg* 1953; 10:301-316.

12.- Jensen EV. Studies of growth phenomena using tritium labeled steroids. *Proc IV Congress of Biochemistry*. Oxford, Pergamon Press 1958; 15:119-123.

13.- Toft D, Gorsky J. A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Nat Acad Sci* 1966; 55:1574-1581.

14.- Folca PJ, Glaskock RF, Irvine WT. Studies with tritium labelled hexoestrol in advanced breast cancer. *Lancet* 1961; 2:796-800.

15.- Gorsky J, Toft D, Shymala G et al. Hormone receptors; studies on the interaction of estrogen with the uterus. *Recent Prog Horm Res* 1968; 24:45-56.

16.- Jensen EV, Suzuki T, Kawashima T et al. A two step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 59:632-639.

17.- Desombre ER, Greene GL, King WJ, Jensen EV. Estrogen receptors antibodies and hormone dependent cancer. In: *Hormones and cancer*, Alan R. Liss, New York 1984; 1-21.

18.- Bayard F. Cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human endometrium. *J Clin Endocr* 1978; 46:635-644.

19.- Adashy EY, Hsueh AJW, Yen SSC. Alterations induced by clomiphene in the concentrations of oestrogen receptors in the uterus, pituitary gland and hypothalamus of female rats.

J Endocrinol 1980; 87:383-391.

20.- Hasselquist MB, Goldberg N. Isolation and characterization of the estrogen receptor in human skin. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:76-83.

21.- Murphy JB, Emmott RC, Hicks LL et al. Estrogen receptors in the human prostate, seminal vesicle, epididymus, testis and genital skin: A marker for estrogen responsive tissues?. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:938-948.

22.- Fisher RI, Neifeld JP, Lippman ME. Oestrogen receptors in human malignant melanoma. Lancet 1976; 2:337-345.

23.- Kasantikul V, Brown WJ. Estrogen receptor in acoustic neurilemmomas. Surg Neurol 1981; 15:105-111.

24.- Burlina A. Clinical enzymology. Past, present and future. En: Goldberg DM, Werner M, eds. Progress in clinical enzymology. Masson, New York 1980; 1-3.

25.- Warburg O, Cristian W. Gjarungsfermente in blutserum von tumor ratten. Biochem Ztschr 1943; 314:399-408.

26.- Bodansky O. General aspects of enzymes in cancer: the glycolytic sequence. En: Bodansky O, ed. Biochemistry of human cancer. Academic Press Inc. New York 1975; 33-60.

27.- Bodansky O. Reflections on biochemical aspects of human cancer. Cancer 1974; 33:364-370.

28.- Reis JL. The specificity of phosphomonoesterase. Biochem J 1951; 48:548-551.

29.- Prehn RT, Main JM. Immunity to methylcholantrene induced sarcomas. J Natl Cancer Inst 1957; 18:769-773.

30.- Bjorklund B. Antigenicity of malignant and normal human tissues by gel diffusion techniques. *Int Arch Allergy* 1956; 8:179-192.

31.- Bjorklund B, Bjorklund V. Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: presence of an insoluble heat labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 1957; 10:153-184.

32.- Bjorklund B, Paulsson JE. Studies of hemagglutination as a means for assay of malignant and normal human tissue antigens. *J Immunol* 1962; 89:759-763.

33.- Bergstran CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum fraction from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956; 8:1070-1077.

34.- Tatarinov YS. Detection of embryospecific alpha globulin in the bleed sera of patients with primary liver tumor. *Vop Med Khim* 1964; 10:90-91.

35.- Abelev GI, Assecritova V, Kraevsky NA, Perova SD, Perevodchikova NI. Embryonal serum alpha-globulin in cancer patients: diagnostic value. *Int J Cancer* 1967; 2:551-558.

36.- Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121:439-462.

37.- Ballesta AM, Molina R. Antígeno carcinoembrionario. *Laboratorio* 1984; 78:473-484.

38.- Aonaat LM, Goldstein DP, Taymor ML. A radioimmunoassay method for human pituitary luteinizing

hormone (LH) and human chorionic gonadotropin (HCG) using ¹²⁵I labelled. Am J Obstet Gynecol 1967; 98:996-1001.

39.- Vaitukaitas JL, Brustein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. Am J Obstet Gynecol 1972; 113:751-758.

40.- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1985; 256:495-497.

41.- Waterhouse J, Muir CS, Correa P et al. Cancer incidence in five continents. Vol 3. IARC scientific publication n^o 15. Lyon 1976.

42.- Datos estadísticos epidemiológicos del cáncer en España. Situación actual. Fundación científica de la Asociación Española de la lucha contra el cáncer. Informa XIV 1987; 188.

43.- Eisenberg H. Cancer in Connecticut. Connecticut State department of Health. Connecticut tumor registry data after 1969 supplied by the Connecticut cancer epidemiology unit. 1969.

44.- Graham S, Levin M, Lilienfeld AM. The socioeconomic distribution of cancer of various sites in Buffalo, NY. 1948-1952. Cancer 1960; 13:180-191.

45.- Wanebo GK, Johnson KG, Sato K et al. Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. New Eng J Med 1968; 279:667-670.

46.- McKenzie I. Breast cancer following multiple

fluoroscopies. *Brit J Cancer* 1965; 19:1-6.

47.- Mettler FA, Hempelmann LH, Dutton AM et al. Breast neoplasm in women treated with X-ray for acute post-partum mastitis. A pilot study. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43:803-808.

48.- Henderson BE, Powell D, Rosario I et al. An epidemiological study of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53:609-614.

49.- Lea AJ. Dietary factors associated with death rates from certain neoplasm in man. *Lancet* 1966; 2:332-335.

50.- Hems G. Epidemiologic characteristics of breast cancer in middle and late age. *Brit J Cancer* 1970; 24:226-230.

51.- Hill MG, Goddar P, Williams RO. Gut bacteria and the aethiology of cancer of the breast. *Lancet* 1971; 2:472-476.

52.- Hill P, Wynder EL. Diet and prolactin release. *Lancet* 1976; 2:826-829.

53.- Henderson BE, Gerkins V, Rosario I et al. Elevated serum levels of estrogen and prolactin in daughters of patients with breast cancer. *New Engl J Med* 1975; 293:790-796.

54.- Symmers WS. Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with primary and secondary sex characteristics. *Brit Med J* 1968; 2:82-87.

55.- Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56:383-387.

56.- Prior P, Waterhouse JA. Incidence of bilateral

tumors in a population based series of breast cancer patients. Br J Cancer 1978; 37:620-623.

57.- Frantz VK, Pickren JW, Melcher GW. Incidence of chronic cystic disease in so-called normal breast. Cancer 1951; 4:762-765.

58.- Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. Breast carcinoma. Risk and detection. WB Saunder. Philadelphia 1981.

59.- Haagensen CD, Lane N, Lattes R. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 1978; 42:737-740.

60.- Wynder EL, McCormack FA, Stellman SD. The epidemiology of breast cancer in 785 united states caucasian women. Cancer 1978; 41:2341-2345.

61.- Nadel M, Koss LG. Klinefelter's syndrome and male breast cancer. Lancet 1967; 2:366-369.

62.- Schottenfeld D, Lilienfeld AM, Diamond H. Some observation on the epidemiology of the breast cancer among males. Amer J Publ Hlth 1963; 53:890-899.

63.- Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. J Natl Cancer Inst 1973; 51:1479-1484.

64.- Haskell CM, Lowitz BB, Casciato DA. Cancer de mama. En: Casciato DA, Lowitz BB, ed. Manual de oncología clínica. Salvat editores, SA. Barcelona 1990; 181-198.

65.- Alpers CE, Wellings SR. The prevalence of carcinoma in situ in normal and cancer-associated breast. Hum Pathol 1985; 16:796-799.

66.- Ashikari R, Hadju SI, Robbins GY. Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969). *Cancer* 1971; 28:1182-1185.

67.- Rosen PP. Lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma of the breast. En: McDivitt RW, Oberman HA, Ozello L et al, ed. *The breast*. Williams and Wilkins. Baltimore 1984; 59-61.

68.- Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *A M J Pathol* 1941; 17:491-494.

69.- Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D et al. Non invasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann Surg* 1979; 189:377-380.

70.- Andersen JA. Multicentric and bilateral appearance of lobular carcinoma in situ of the breast. *Acta Pathol-Microbiol Scand* 1974; 82:730-733.

71.- Harris JR, Hellman S, Canellos GP, Fisher B. Cáncer de mama. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed: *Cancer. Principios y práctica de oncología (versión española)*. Salvat editores SA. Barcelona 1988; 1041-1095.

72.- Barsky SH, Rao CN, Grotendorst GR et al. Increased content of tipe V collagen in desmoplasia of human breast carcinoma. *A M J Pathol* 1982; 108:276-278.

73.- Giorno R. Mononuclear cells in malignant and benign human breast tissue. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107:415-418.

74.- Fisher ER, Fisher B. Lobular carcinoma of the breast: an overview. *Ann Surg* 1977; 185:377-380.

75.- Robbins GF, Shah J, Rosen P et al. Inflammatory

carcinoma of the breast. Surg Clin North Am 1974; 54:801-809.

76.- Droulias CA, Sewell CW, McSweeney MB et al. Inflammatory carcinoma of the breast: a correlation of clinical, radiologic and pathologic findings. Ann Surg 1976; 184:217-220.

77.- Biron P. Evolution du cancer du sein en phase avancée. Description et tentative d'aproche du pronostic a propos de 310 malades traités au centre Leon Berard. Faculté de medecin Lyon-Nord, Lyon 1981.

78.- Pickren JW. Significance of occult metastases. A study of breast cancer. Cancer 1961; 14:1266-1268.

79.- Mateu-Aragoneses JM, Trilla UM. Estudio citológico de los tumores mamarios. En: Patología tumoral de la mama. Ballesteros L, Mateu-Aragoneses JM, Muxi M, eds. Jims. Barcelona 1982; 107-115.

80.- NIH Consensus Development Program. Special report-treatment of primary breast cancer. N Engl J Med 1979; 301:340-346.

81.- Clark RL, Coperland MM, Eagan RL et al. Reproducibility of the technic of mammography for cancer of the breast. Am J Surg 1965; 109:127-130.

82.- Faufmann C. Die Bedeutung der mammographie für den untersuchenden and behandelnden. Artz Geburtsh N Franenheilk 1968; 28:927-931.

83.- Rogers JV, Powell RW. Mammographic indications for biopsy of clinically normal breast: correlation with findings in 72 cases. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1972;

115:794-797.

84.- Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. The use of diagnostic test for screening and evaluating breast lesions. *Ann Intern Med* 1985; 103:143-148.

85.- UICC. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. Springer-Verleg Berlin 1987; 93-96.

86.- UICC. Committee on clinical stage classification and applied statistics. Malignant tumours of the breast clinical stage. Classification and presentation of results. *International Union Agains Cancer* 1961; 17:544-549.

87.- Desoize B, Veiler V, Pourny C, Cornoe L, Jardillier J. Isoenzymes of alkaline and acid phosphatases as bones metastasis marker in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1989; 9(4):1105-1109.

88.- Wada T, Hohjoh T, Matunami N et al. Clinical significance of bone scintigraphy for early detection of bone metastasis from breast cancer. *Nippon Gan Chiryu Gakkai Shi* 1989; 24(4):781-785.

89.- Harris JR, Lippman ME, Veronesi U et al. Breast cancer (1& of three parts). *N Engl J Med* 1992; 327:319-328.

90.- Li F, Fraumeni J. Prospective study of a family cancer syndrome. *J Am Med Assoc* 1982; 247:2692-2694.

91.- Malkin D, Li F, Strong L et al. Germ line P53 mutations in a familial syndrome of breast cancer. *Science* 1990; 255:1233-1238.

92.- Sidransky D, Tokini T, Helzlsouer K et al. Inherited

P53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52:2984-2986.

93.- Hall J, Lee M, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250:1684-1689.

94.- Vogelstein B. Genetic alterations in colorectal tumors. *Adv Oncol* 1991; 7:3-6.

95.- Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146-151.

96.- Catalona W, Smith D, Ratliff T et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1156-1161.

97.- Einhorn N, Sjovall K, Knapp RC et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:14-18.

98.- Cardoso de Almeida PC, Pestaña CB. Immunohistochemical markers in the identification of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21:201-210.

99.- Hayes DF, Zurawski VR, Kufe DW. Comparison of circulating CA 15.3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1542-1550

100.- Hilkens J, Hilgers J, Buijs F et al. Monoclonal antibodies against human milk fat globule membranes useful in carcinoma research. In: Peeters H (ed). *Protides of the biological fluids*, 31, Oxford, Pergamon Press 1984; 1013-

1017.

101.- Kufe D, Inghirami G, Abe M, Hayes D, Justi-Wheeler H, Schlom J. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF-3) with human malignant versus benign breast tumors. *Hybridoma* 1984; 3:223-232.

102.- Molina R, Ballesta AM, Casals E et al. A new tumor marker CA 15.3 defined by monoclonal antibodies. Initial clinical evaluation. In: Coli AC, Torre GC, Vecchione A, Zacutti Jr A (eds). *I marker tumorali in ginecologia*. Roma, CID Edizioni internazionali 1986; 455-472.

103.- Molina R, Ballesta AM, Filella X et al. Estudio de un nuevo marcador tumoral, el CA 15.3 en patologías benigna y neoplásicas. *Neoplasia* 1986; 3:85-91.

104.- Stahli C, Takacs B, Niggiano V, Staehelin T, Carman H. Monoclonal antibodies against antigens on breast cancer cells. *Experientia* 1985; 41:1377-1381.

105.- Stahli C, Caravatti M, Takacs B, Andres R, Carman H. A mucinous carcinoma associated antigen (MCA) defined by three MAB against different epitopes. *Cancer Res* 1988; 48:6799-6802.

106.- Molina R, Filella X, Mengual P et al. MCA in patients with breast cancer: correlation with CEA and CA 15.3. *I J Biol Markers* 1990; 5:14-21.

107.- Luthgens M, Schlegel G. The clinical value of tissue polypeptide antigen (TPA): a review. *J Tumor Marker Oncology* 1987; 261-271.

108.- Bray KR, Koda JE, Gaur PK. Serum levels and

biochemical characteristics of cancer associated antigen 549, a circulating breast cancer marker. *Cancer Res* 1987; 47:5853-5860.

109.- Demers LM, Harvey HA, Glenn JD, Gaur PK. CA 549: a new tumor marker for patients with advanced breast cancer. *J Clin Lab Analysis* 1988; 2:168-173.

110.- Beveridge RA, Chan DW, Bruzek D et al. A new biomarker in monitoring breast cancer: CA 549. *J Clin Oncol* 1988; 6:1815-1821.

111.- Haagensen DE, Mazoujian G, Dilley VG et al. Breast gross cystic fluid analysis: isolation and radioimmunoassay for a major component protein. *JNCI* 1979; 62:239-247.

112.- Haagensen DE, Mazoujian G, Dilley VG, Pedersen CE, Kister SJ, Wells SA. Breast gross cystic disease fluid analysis. Isolation and radioimmunoassay for major component protein. *JNCI* 1979; 62:323-326.

113.- Haagensen DE, Mazoujian G, Holder WD, Kister SJ, Wells SA. Evaluation of a breast cyst fluid protein detectable in the plasma of breast carcinoma patients. *Ann Surg* 1977; 38:279-285.

114.- Zangerle PF, Collette J, Hendrick IC, Miller WB, Franchimont P. Milk proteins and breast cancer. In: Colnagni MI, Buraggi GL, Ghione M (eds). *Markers for diagnosis and monitoring of human cancer*. Londres, Academic press 1982; 35-49.

115.- Molina R, Ballesta AM. *Enzimas y cáncer*. Laboratorio 1984; 78:597-620.

116.- Pertschule LP, Feldman JG, Eisenberg KB. Immunocytochemical detection of progesterone receptor in breast cancer with monoclonal antibody: relation to biochemical assay, disease free survival and clinical endocrine response. *Cancer* 1988; 62:342-349.

117.- Rosner D, Lane W, Nemoto T. Differential response to chemotherapy in metastatic breast cancer in relation to estrogen receptor level. *Cancer* 1989; 64:6-15.

118.- Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Effects of adjuvant Tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 161 randomized trials among 28.896 women. *N Eng J Med* 1988; 319:1681-1692.

119.- Denoix P. The institut's contribution to the definition of factors guiding the choice of treatment: fase I development. En: *Treatment of malignant breast tumors, Recent results in cancer research*. No.31, Denoix P (Ed). Springer-Verlag, Berlin 1970; 3-11.

120.- Fisher BR. Prognostic and therapeutic significance of pathological features of breast cancer. *National Cancer Institute Monograph* 1986; 1:29-34.

121.- Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Sem Oncol* 1988; 15:20-25.

122.- Hacene K, Le Doussal V, Rouëssé J et al. Predicting distant metastases in operable breast cancer patients. *Cancer* 1990; 66:2034-2043.

123.- Contesso G, Mouriesse H, Friedman S et al. The importance of histologic grade in long term prognosis of breast cancer: a study of 1010 patients uniformly treated at the Institut Gustave Roussy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1378-1386.

124.- Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S et al. *Cancer* 1989; 64:1914-1921.

125.- Rochefort H, Augereau P, Buozzo P et al. Structure, function, regulation and significance of the 52 KD pro-cathepsin D secreted by breast cancer cells. *Biochimie* 1988; 70:943-949.

126.- Spyrtos F, Maudelonde T, Brouillet JP et al. Cathepsin D: an independent prognostic factor for metastasis of breast cancer. *Lancet* 1989; 11:1115-1118.

127.- Bettelheim R, Penman HG, Thorton-Jones H, Neville AM. Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 1984; 50:771-777.

128.- Lee A, De Lellis A, Silverman M, Heatley G, Wolfe H. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8:1457-1465.

129.- Cote R, Rosen P, Old L, Osborne M. Detection of bone marrow micrometastases in patients with early stage breast cancer. *Diagn Oncol* 1991; 1:37-42.

130.- Mansi JL, Berger U, McDonnell T et al. The fate of bone marrow micrometastases in patients with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7(4):445-449.

131.- Silvestrini R, Daidone MG, Di Fronzo G et al.

Prognostic implication of labelling index versus oestrogen receptors and tumour size in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 1:161-169.

132.- Ferrero M, Spyrtos F, Le Doussal V. Flow cytometric analysis of DNA content and Keratins by using CK7, CK8, CK18, CK19 and KL1 monoclonal antibodies in benign and malignant human breast tumors. *Cytometry* 1990; 11:716-724.

133.- Stoschek CM, Lloyd EK. Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. *Cancer Res* 1986; 46(3):1030-1037.

134.- Barker S, Panahy C, Puddefoot JR et al. Epidermal growth factor receptors and oestrogen receptors in the non malignant part of the cancerous breast. *Br J Cancer* 1989; 60:673-677.

135.- May E, Mouriessse H, May-Levin F et al. HUMAN breast cancer: identification of populations with a high risk of early relapse in relation to both oestrogen receptor status and c-erb B2 expression. *Br J Cancer* 1990; 62:430-435.

136.- Toi M, Hamada Y, Nakamura T. Immunocytochemical and biochemical analysis of epidermal growth factor receptor expression in human breast cancer tissues: relationship to oestrogen receptor and lymphatic invasion. *Int J Cancer* 1989; 43:220-225.

137.- Dotzlaw H, Miller T, Karvelas J, Murphy C. Epidermal growth factor gene expression in human cancer biopsy samples: relationship to estrogen and progesterone receptor gene expression. *Cancer Res* 1990; 50:4204-4208.

138.- Bieche I, Champeme MH, Lidereau R. Le cancer du

sein: altérations génétiques et facteurs de pronostic. Semaine des Hôpitaux 1990; 66(44):2503-2510.

139.- Lidereau R, Callahan R, Dickson C et al. Amplification of the Int 2 gene in primary human breast tumors. Oncogene Res 1988; 2(3):285-291.

140.- Ballare C, Bravo I, Lalllicella S et al. DNA synthesis in estrogen receptor positive human breast cancer takes place preferentially in estrogen receptor negative cells. Cancer 1989; 64:842-848.

141.- Kamby C, Rasmussen B, Kristensen B. Oestrogen receptor estatus of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. Br J Cancer 1989; 60:252-257.

142.- Hawkins RA, Tesdale AL, Anderson ED et al. Does the oestrogen receptor concentration of a breast cancer change during systemic therapy ?. Br J Cancer 1990; 61:877-880.

143.- García T, Lehrer S, Bloomer N, Schachter B. A variant estrogen receptor messenger ribonucleic acid is associated with reduced levels of estrogen binding in human mammary tumors. Mol Endocrin 1988; 2:785-791.

144.- Río MC, Bellocq JP, Gairard B et al. Expression spécifique du gène p52 dans les cancers du sein. Biochimie 1988; 70:961-968.

145.- Williams MR, Todd NH, Ellis IO. RE in primary and advanced breast cancer. An eight year review of 704 cases. Br J Cancer 1987; 55:67-73.

146.- McGuire WL, Clark GM, Dressler LG et al. Role of

steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer. NCI Monograph 1986; 1:19-23.

147.- Fisher B, Redmond C, Fisher ER. Relative worth of oestrogen or progesterone receptor and pathological characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B 06. J Clin Oncol 1988; 6:1076-1087.

148.- Shek LL, Godolphin W. Survival with breast cancer: the importance of estrogen receptor quantity. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25(2):243-250.

149.- Fisher B, Redmond C, Brown A et al. Influence of tumor estrogen and progesterone levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. J Clin Oncol 1983; 1:227-241.

150.- Molina R. Marcadores tumorales en el cáncer de mama. Estudio tisular y sérico. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona 1990.

151.- Massant B, Berliner-Klajnehendler N, Fruhling J. Pretreatment serum CEA level is an independent prognostic factor in breast and lung cancer patients. In: Peeters H (ed). Protides of biologicals fluids. 31, Oxford, Pergamon Press 1984:547-550.

152.- Bhataudekar JM, Karelia NH, Shukla MK, Ghosh N. Prognosis in breast cancer utilizing plasma carcinoembryonic antigen and histologic characteristics of the primary tumor. T Biol 1987; 8:233-240.

153.- Molina R, Rivera-Fillat F, Filella X, Prats M, Zanon G, Ballesta AM. Carcinoembryonic antigen in tissue and serum from breast cancer patients: Relationship with steroid receptors and clinical applications in prognosis and in early diagnosis of relapse. *Cancer Res* 1990; 4:340-344.

154.- Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Harris JR. Therapy of in situ cancer. *Hematol Oncol Clin of N Amer* 1989; 3:691-708.

155.- Aasmundstad TA, Haugen OA. DNA ploidy in intraductal breast carcinomas. *Eur J Cancer* 1990; 26:956-959.

156.- Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948; 2:7-11.

157.- Clark RM, Wilkinson RH, Mahoney LJ et al. Breast cancer: A 21-years experience with conservative surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:967-971.

158.- Sarrazin D, Le M, Rouse J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeter or less. *Cancer* 1984; 53:1209-1213.

159.- NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254:3461.

160.- Glick JM. Meeting Highlights: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:471-475.

161.- DeVita VT. ¿Es la Alerta Clínica del NCI una alternativa apropiada al proceso de revisión de artículos por expertos?. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds).

Avances en oncología. Espaxs, S.A. Barcelona, pp 275-290. 1992.

162.- Fisher B, Slack N, Katrych D et al. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg Gyn Obst 1975; 140:528-534.

163.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tratamiento sistémico del cáncer precoz de mama con hormonas, fármacos citotóxicos o inmunoterapia. The Lancet (ed. esp.) 1992; 20(5):261-335.

164.- Hortobagyi G. Multimodality therapy of locally advanced breast cancer. Educational Booklet of the American Society of Clinical Oncology 1990; 31-33.

165.- Fastenberg N, Buzdar A, Montague E et al. Management of inflammatory carcinoma of the breast. A combined modality approach. Am J Clin Oncol 1985; 8:134-141.

166.- Hortobagyi SN, Smith TL, Legha BS. Multivariate analysis of pronostic factors in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1983; 1:776-1778.

167.- Petterson JS, Battersby LA, Edwards DG. Review of the clinical pharmacology and international experience with tamoxifen in advanced breast cancer. Rev Endocrin-Relat Cancer (Supp) 1982; 9:563-567.

168.- Muss HB, Paschold EH, Black WR et al. Megestrol acetate vs tamoxifen in advanced breast cancer: a phase III trial of the Piedmont Oncology Association (POA). Semin Oncol 1985; 12 (Suppl 1):55-59.

169.- Lipton A, arvey HA, Santen RJ. A randomized trial of aminoglutetimida versus tamoxifen in metastatic breast cancer. *Cancer* 1982; 2:2265-2268.

170.- Klinj JGM, Jong FH. Treatment with a luteinizing hormone releasing-hormone analogine (buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1982; 1:1213-1217.

171.- Williams CJ. Choosing systemic therapy for metastatic breast cancer. *Rev Endocrin-Related Cancer* 1985; 20:19-26.

172.- Marsoni S, Hoth D, Simon R et al. Clinical drug development: An analisis of phase II trials, 1970-1985. *Cancer Tret Rep* 1987; 71:71-80.

173.- Canellos G, Devita V, Gold G et al. Cyclical combination chemotherapy for advanced breast carcinoma. *Br Med J* 1974; 1:218-220.

174.- Hoogstraten B, George SL, Samal B et al. Combination chemotherapy and Adriamycin in patients with advanced breast cancer. *Cancer* 1976; 38:13-20.

175.- Huan S, Pazdur R, Singhakouinta A et al. Low dose continuous infusion 5 fluoro-uracil. Evaluation in advanced breast carcinoma. *Cancer* 1989; 63:419-422.

176.- Peters WP. High dose chemotherapy and autologous bone marrow support for breast cancer. Educational Booklet, the American Society of Clinical Oncology 1990; pp 45-49.

177.- Jacob JH, Stringer CA. Diagnosis and management of cancer during pregnancy. *Sem Perinat* 1990; 14(1):79-87.

178.- Ruibal A. Marcadores tumorales. Historia, definición y clasificación. Laboratorio 1984; 78:379.

179.- Argimón JM. Valoración de las pruebas diagnósticas. Atención Primaria 1988; 6(1):58-62.

180.- Hansen HJ, Shyder LJ, Miller E et al. Carcinoembryogenic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. J Human Pathol 1974; 5:139-147.

181.- Steele G, Samcheck N, Wilson RE et al. Results of CEA initiated "second-look" surgery. Am J Surg 1980; 139:544-548.

182.- Haagensen D, Dilley W, Cox C, Giannola J, Wells S. Monitoring of hormonal therapy in patients with metastatic breast carcinoma by plasma marker protein profiles. Surg Forum 1978; 29:162-164.

183.- Rasmuson T, Bjork GR, Damber L et al. Tumor markers in mammary carcinoma. An evaluation of CEA, placental alkaline phosphatase, pseudouridine and CA 50. Acta Oncol 1987; 26(4):261-267.

184.- Ito T, Tanaka S, Ban K et al. Clinical evaluation of tumor markers in breast cancer patients. Gan To Kagaku Ryoho 1987; 14 (10):2917-2923.

185.- Engel K, Schmid H, Hanke J, Kauffmann M, Muller A. CA 15.3 and CEA as tumor markers in the diagnosis of the recurrence of breast cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 1988; 48(5):309-312.

186.- Smith RE. Biochemical detection of recurrent breast

cancer. *Cancer Detect Prev* 1988; 11(3-6):303-309.

187.- Buck I, Lindner C, Boge K, Kitschke HJ. The value of tumor markers CA 15.3 and CEA in breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 245(1-4):674-677.

188.- Colomer R, Ruibal A, Salvador L. Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with the extent of metastatic disease. *Cancer* 1989; 15 64(89:1674-1681).

189.- Ruibal A. Consideraciones acerca de los marcadores tumorales en el cáncer de mama. *Cis Radioquímica SA* 1990; 97-119.

190.- Colomer R, Ruibal A Genollá J, Salvador C. Circulating CA 15.3 antigen levels in non-mammary malignances. *Br J Cancer* 1989; 59:1283-1286.

191.- Pons-Anicet DMF, Krebs BP, Namer H. Value of CA 15.3 in the follow-up of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1987; 55:567-569.

192.- Ruibal A. Comportamiento del CA 15.3 citosólico en el cáncer de mama. Estudio en función de los receptores estrogénicos, proteína S2 y cathepsina. Primeros resultados. IV Congreso de Investigación sobre el cáncer. Granada 1991; 331.

193.- Vendely P, Pandian MR. Correlation of a mammary tumor associated antigen (CA 15.3) with steroid receptor in human mammary tumor extracts. *Clin Chem* 1986; 32:1126.

194.- Nicoli A, Colombini C, Luciani L, Carpi A, Giulini C. Evaluation of serum CA 15.3 determination with CEA and TPA

in the postoperative follow-up of breast cancer. Br J Cancer 1991; 64:154-158.

195.- Safi F, Kohler I, Rottinger E, Berger H. The value of the tumour marker CA 15.3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen. Cancer 1991 ;68:574-582.

196.- Bombardieri MD, Massino M, Gion MD et al. A mucinous-like-carcinoma-associated antigen (MCA) in the tissue and blood of patients with primary breast cancer. Cancer 1989; 63:490-495.

197.- Laurence V, Forbes MA, Cooper EH. Use of mucin-like cancer associated antigen (MCA) in the management of breast cancer. Br J Cancer 1991; 63:1000-1004.

198.- Eskelinen M. A new tumor marker MCA in breast cancer diagnosis. Anticancer Res 1988; 8(4):665-668.

199.- Miller AB, Hoogstraten B, Staket M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-214.

200.- Kaplan GL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. Am Statist Ass J 1958; 53:457-481.

201.- Peto R, Pike MC. Conservation of the approximations $(O-E)^2/E$ in the logrank test for survival data of tumor incidence data. Biometric 1973; 29:579-584.

202.- Bartel U, Johannsen B, Reiss H, Elling D. Initial experiences with CA 15.3 determination in the serum of patients with breast cancer. Zentralbl Gynakol 1989; 111(21):1417-1424.

203.- Kikuchi K, Uematsu Y, Takada Y et al. Evaluation of tumor marker CA 15.3 in breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1987; 14(11):3095-3100.

204.- Tommasi M, Fantappie B, Distante V et al. The role of a new monoclonal antibody assay in the detection of recurrent breast cancer. *Int J Biol Markers* 1986; 1(2):81-84.

205.- Safi F, Kohler I, Rottinger E, Suhr P, Beger H. Comparison of CA 15.3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer. *Int J Biol Markers* 1989; 4(4):207-214.

206.- Cooper E, Forbes M, Hancock A, Price J, Parker D. An evaluation of mucin-like carcinoma associated antigen (MCA) in breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59(5):797-800.

207.- Bombardieri E, Gion M, Mione R et al. A mucinous-like carcinoma-associated antigen (MCA) in the tissue and blood of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1989; 63(6):490-495.

208.- Gozdz S, Kowalska M, Suszniak J et al. Pretreatment concentrations of breast carcinoma antigen (CA 15.3) and mucin-like carcinoma-associated antigen in patients with carcinoma of the breast. *Tumour Biol* 1989; 10(2):103-108.

209.- Paulick A. Comparison of serum CEA, PHI and TPA as tumor markers in breast cancer patients. *Cancer Detect Prev* 1987; 10 (3-4):197-203.

210.- Ulsperger E, Karrer K. Tumor markers for the diagnosis, prognosis treatment and follow-up of gynaecological tumors. *Bull Soc Sci Grand Duche Luxemb* 1989; 126(1):33-43.

211.- Molina R, Ballesta AM, Casals E, Elena M, Balagué A. A new tumor marker, CA 15.3 defined by monoclonal antibodies. Initial clinical evaluation. En: Coli AC, Torre GC, Vecchione A, Zacutti Jr A, eds.: I marker tumorali in ginecologia. CIC Edizioni Internazionali. Roma 1985: 459-472.

212.- Molina R, Filella X, Mengual P et al. MCA in patients with breast cancer: correlation with CEA and CA 15.3. *Int J Biol Markers* 1990; 5:14-21.

213.- Santabárbara P, Molina R, Estapé J, Ballesta AM. Phosphohexose isomerase and carcinoembryonic antigen in the sera of patients with primary lung cancer. *Int J Biol Markers* 1988; 2:113-122.

214.- Collette J. New biological markers as tools for the diagnosis, prognostic and follow-up of the gynaecological cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10(3):169-177.

215.- Krebs B, Pons Anicet D, Ramaiolo A et al. Utilité du CA 15.3 dans le cancer du sein. *Cancer Communication* 1988; 2:55-64.

216.- Jotti G, Bombardieri E. Circulating tumor markers in breast cancer (review). *Anticancer Res* 1990; 10(1):253-258.

217.- Seitzer D, Brandt B, Beller F, Assmann G. The tumor marker CA 15.3 in breast cancer, in serum and cell compartments as an additional prognostic criterion. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48(5):305-308.

218.- Feinstein RH. *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research*: Philadelphia: WB Saunders

Company 1985.

219.- Sackett D, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown Company 1985.

220.- Colomer R, Ruibal A, Genolla J et al. Circulating CA 15.3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. Breast Cancer Res Treat. 1989; 13 (2):123-133.

221.-May-Levin F, Dubois F, Delarue J, Mouriesse H. CA 15.3-CEA: étude comparative a differents stades du cancer du sein. III congress international hormones et cancer. Hamburg 1987.

222.- Namer M, Krebs B, Hery M, Aubanel D, Khater R, Frenay M. CEA versus CA 15.3 as markers for metastasized breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1986; 5:24.

223.- Delarue J, Mouriesse H, Dubois F, Friedman S, May-Levin F. Markers in breast cancer: does CEA add to the detection by CA 15.3. Br Cancer Res Treat 1988; 11:273-276.

224.- Breitbach G, Kaul S, Behnken L et al. Tumor marker concentrations in blood sera of patients with extended breast cancer in relation to metastatic localization and tumor mass. In: Klapdor R (ed.). New tumor markers and their monoclonal antibodies. Georg Thieme, Stuttgart 1987; 57-59.

225.- Leonard J, Hernalsteen D, Dewelde J, Marcellis A. Ca 549: a new breast tumor marker. Preliminary results and comparison with CA 15.3. Int J Biol Markers 1990; 3:153-156.

226.- Steger G, Mader R, Derfler K, Moser K, Dittrich C.

Mucin-like cancer-associated antigen (MCA) compared with CA 15.3 in advanced breast cancer. *Klin Wochenschr* 1989; 67 (16):813-817.

227.- Rasoul-Rockenschaub S, Zielinski C, Kubista E et al. Diagnostic value of mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA) in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (7):1067-1072.

228.- Fuith L, Artner-Dworzak E, Schrocksnadel H et al. Pre- and post-therapeutic serum concentrations of mucin-like carcinoma-associated antigen in patients with breast cancer. *Gynakol Rundsch* 1989; 29 (suppl):397-399.

229.- Staab HJ, Anderer FA, Alehmann FL, Frommhold W. CEA monitoring and management of the breast lung, bladder, kidney and esophagus in radiotherapy. En: Lehmann (ed). *Carcinoembryonic proteins, vol 1*. Elsevier North Holland, Amsterdam 1979; 151-161.

230.- Molina R, Filella X, Rivera-Fillat F et al. Carbohydrate antigen 15.3 (CA 15.3) in tissue and serum of patients with breast diseases. *Br Cancer Res Treat* 1990; 65:702-706.

231.- McCarty K, Cox C, Silva JS et al. Comparison of sex steroid receptors analyses and carcinoembryonic antigen with clinical response to hormone therapy. *Cancer* 1980; 46:2846-2850.

232.- Zanco P, Rota G, Sportiello V et al. Diagnosis of bone and liver metastases in breast cancer comparing tumor markers and imaging techniques. *Int J Biol Markers* 1989;

4(2):103-105.

233.- Viladiu P. Bases de la hormonodependencia en el cáncer de mama. Hormonodependencia tumoral. Oncología-80 1977; 1:48.

234.- Pérez Manga G, Alonso A, Palomero I, Carrión R, Domínguez S. Quimioterapia en cáncer de mama metastásico. Rev Cancer 1987; 1(2):83-93.

235.- Henderson IC, Harris JR, Kinne DW, Hellman S. Cancer of the breast. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and practice of oncology 1989; 38:1197-1269.

236.- Schmidt-Rhode R, Schultz K, Sturm G, Raab-Frick A, Prinz H. CA 15.3 as a tumor marker in breast cancer. Int J Biol Markers 1987; 2:135-142.

237.- Colomer R. Utilidad clínica del CA 15.3. Tesis doctoral. Barcelona 1987.

238.- Browning M, McFarlane N, Horobin J, Preece P, Wood R. Evaluation of the comparative clinical utility of CA 15.3 and mucinous like carcinoma associated antigen (MCA) in the management of breast carcinoma (comunicación personal) 1988.

239.- Takami H, Shikata J. Tumor markers in human breast cancer. Gan To Kagaku Ryoho 1987; 14(11):2998-3003.

240.- Skliar S, Chebotareva ED, Ganul VL, Korolev VI. Radioimmunologic analysis of ferritin, CEA and prolactin for evaluating the prognosis and effectiveness of treating breast cancer. Med Radiol (Mosk) 1987; 32(10):32-36.

241.- Kiang DT, Greenberg LJ, Kennedy BJ. Tumor marker

kinetics in the monitoring of breast cancer. *Cancer* 1990;
65:193-199.

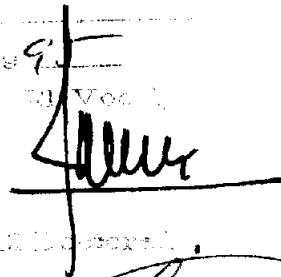
Don Manuel Buena Vista
Estado prospectivo del uso de los terrenos
situados en el repimiento, dependiente de la
zona y con el fin de dar a conocer
a los señores

26

Septiembre

1895





Arquímedes Buena Vista
