

Estudio de un nuevo marcador tumoral, el CA 15.3 en patologías benigna y neoplásica

R. Molina, A.M. Ballesta, X. Filella, M. Nolla,
J. Gual, T. Gabarró y A. Balagué

Laboratorio de Bioquímica Clínica. Unidad de Estudio del Cáncer.
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.



The new tumor marker CA 15.3 in benign and neoplastic processes

Serum CA 15.3 levels were determined in 32 healthy individuals, 107 patients with non-neoplastic processes (45 breast) and 334 cancer patients. The mean CA 15.3 concentration in the normal group was 23.9 U/ml with a standard deviation of 10.9 U/ml. The upper limit for normalcy was taken as 50 U/ml, 6 U/ml more than the mean \pm 2 SD because it was considered that specificity increased markedly. In 5.6 % of the patients with benign processes the values were higher than those of the upper limit with patients with breast cancer accounting for 8.9 % and pulmonary ones for 12.5 %. In the other patients in the study, serum CA 15.3 serum concentrations were within normal limits. In patients with active neoplasias, noteworthy results were those for cancer of the breast with an increase of 32 % in cases in Mo (24/75) and 65 % of patients with metastatic cancer (65/100). CA 15.3 is not specific as a marker for cancer of the breast, with increases in cancer of the ovaries particularly the non-mucinoid ones (39.1 %) and pulmonary ones (42.9 %). In the other types of tumors studied antigen levels usual were normal or showed small increases only which never rose beyond 80 U/ml.

In Mo cancer of the breast, CA 15.3 is more sensitive than CEA (32 % and 19 % respectively) but less specific, with increases of 8.9 % and 2.1 % in cases with benign breast processes. Both markers are in relation to the size and spread of the tumor with higher levels in tumors over 5 cm or those with axillar invasion. Preoperative determination of CA 15.3 does not appear to be of prognostic value while CEA is, with longer disease free intervals in cases with abnormal antigen levels. In patients with metastatic cancer the sensitivity of both markers in similar with increases seen in 65 % of all cases. Either one of the markers was pathological in 77 % of the patients. The highest CA 15.3 and CEA concentrations were seen in patients with hepatic metastasis and the lowest concentrations in cutaneous involvement. Both antigens were related to the estrogen receptors with statistically higher levels in cases of RE+ than in cases of RE- ($p < 0.001$).

Hemos dosificado los niveles séricos de CA 15.3 en 32 individuos sanos, 107 con patología no neoplásica (45 de ellos mamaria) y en 334 pacientes con cáncer. La concentración media de CA 15.3 obtenida en el grupo normal fue de 23,9 U/ml y la desviación estándar de 10,9 U/ml. Hemos considerado como límite superior de la normalidad 50 U/ml, 6 U/ml más que la media \pm 2 desviaciones estándar, por considerar que se aumenta notablemente la especificidad. El 5,6 % de los enfermos con patología benigna presentaron valores superiores al límite normal, destacando los casos con enfermedades mamarias (8,9 %) y pulmonares (12,5 %). En las demás enfermas estudiadas, la concentración sérica de CA 15.3 estuvo dentro de los límites de normalidad. En pacientes afectados de neoplasia en actividad, destacaron los resultados hallados en cáncer de mama, con incrementos en el 32 % de los casos con cáncer loco-regional (Mo) (24/75) y en el 65 % de las enfermas con cáncer metastásico (65/100). El CA 15.3 no es un marcador específico de neoplasia mamaria, con incrementos en cánceres ováricos principalmente en los no mucinosos (39,1 %) y pulmonares (42,9 %). En el resto de tumores estudiados, los niveles del antígeno suelen ser normales o con pequeños incrementos no superiores a 80 U/ml.

En cáncer de mama Mo, el CA 15.3 tiene mayor sensibilidad que el CEA (32 % y 19,1 % respectivamente) pero menor especificidad, con incrementos en el 8,9 % y 2,1 % de los casos con patología mamaria benigna. Ambos marcadores se relacionan con el tamaño y la extensión del tumor, con niveles superiores en tumores de más de 5 cm o en casos con invasión axilar. La determinación preoperatoria de CA 15.3 no parece tener valor pronóstico, pero sí la de CEA, con mayor intervalo libre de enfermedad en los casos con niveles patológicos del antígeno. En pacientes con cáncer metastásico, la sensibilidad de ambos marcadores es similar, con incrementos en el 65 % de los casos. Uno u otro marcador fue patológico en el 77 % de las enfermas. Las mayores concentraciones de CA 15.3 y de CEA se hallaron en enfermas con metástasis hepáticas y las menores en presencia de afección cutánea. Ambos antígenos presentan relación con los receptores estrogénicos (RE), siendo los niveles estadísticamente superiores en los casos con RE+ que en aquellos casos RE- ($p < 0,001$).

INTRODUCCION

En los últimos 20 años se ha incrementado notablemente la búsqueda de marcadores tumorales específicos de neoplasia. La mayoría de antígenos descritos hasta hace 5 o 6 años no han sido útiles para el diagnóstico de cáncer. Su baja sensibilidad en estadios precoces, junto a su incapacidad para indicar el origen del tumor, y en ocasiones la dificultad

Correspondencia: Dr. R. Molina. Laboratorio de Bioquímica Clínica.
Hospital Clínic i Provincial. c/ Villarreal, 170.
08036 Barcelona.

Recibido el 18 de abril de 1986
Aceptado el 27 de mayo de 1986

TABLA 1. Relación de pacientes con cáncer según su extensión

	Mo	M ₁	NEE	Total
Mama	75	100	58	233
Pulmón	14	14	—	28
Colon	—	15	—	15
Laringe	—	12	—	12
Primitivo de hígado	3	3	—	6
Aparato genital femenino	II-III			
Ovario		23	9	32
Mucinosos		6	1	7
Serosos		12	6	18
Otros		5	2	7
Cérvix-Endometrio		8	—	8

Mo: cáncer locorregional; M₁: cáncer metastásico; NEE: no evidencia enfermedad residual. II-III: estadios II y III.

TABLA 2. Resultados de CA 15.3 obtenidos en individuos normales y pacientes con patología benigna

	$\bar{X} \pm DE$	Porcentaje de pacientes con CA 15.3		
		> 30 U/ml	> 44 U/ml	> 50 U/ml
Individuos sanos	23,9 ± 10,2	7/32 (21,2 %)	2/32 (6,25 %)	0/32
Patología benigna				
Mamaria	24,3 ± 14,5	9/45 (20 %)	5/45 (11,1 %)	4/45 (8,9 %)
Pulmonar	30,8 ± 14,1	8/16 (50 %)	2/16 (12,5 %)	2/16 (12,5 %)
Hepatobiliar	19,2 ± 10,5	4/20 (20 %)	1/20 (5 %)	0/20
Genital femenina	19,7 ± 8,9	2/10 (20 %)	0/10	0/10
Otras	18,3 ± 10,3	3/16 (18,8 %)	1/16 (6,3 %)	0/16
Total		26/107 (24,3 %)	9/107 (8,4 %)	6/107 (5,6 %)

para discriminar entre patología benigna o neoplásica (principalmente en estadios iniciales) son problemas que limitan su utilización. A pesar de estas dificultades está fuera de toda discusión el valor de algunos de ellos: la alfa-fetoproteína (AFP) en hepatocarcinoma¹, tumores del seno endodérmico² y algunas neoplasias testiculares³, la hormona gonadotrofina coriónica y la SP₁ en tumores trofoblásticos⁴, el antígeno carcinoembrionario (CEA) en cáncer de colon⁵, mama^{6,7} o pulmón⁸, etc.

Con la aplicación de las técnicas de hibridación y obtención de anticuerpos monoclonales⁹ se ha abierto un nuevo camino para la búsqueda de antígenos tumorales con mayor especificidad. En la década de los ochenta, han sido descritos por este procedimiento, el CA 12.5 para neoplasias ováricas¹⁰, el CA 19.9 y CA 50 en carcinomas gastrointestinales y de páncreas^{11,12}, CEA monoclonal con mayor especificidad frente a patología no tumoral¹³, etc. Ninguno de estos marcadores es específico de un solo tipo de cáncer. Los anticuerpos monoclonales han permitido conseguir asimismo marcadores tumorales de interés en tumores donde no disponíamos de ningún antígeno con sensibilidad suficiente para su empleo rutinario.

En neoplasias mamarias, los marcadores tumorales más utilizados han sido el CEA y el antígeno polipeptídico tisular (TPA)^{14,15}. Con la aplicación de las técnicas de hibridación se han obtenido numerosos anticuerpos monoclonales que reaccionan con carcinomas mamarios humanos. Los antígenos

empleados para la inmunización se han obtenido principalmente de extractos de membrana de fragmentos metastásicos¹⁶, de líneas celulares de tumores mamarios¹⁷ o de las membranas de las vesículas de grasa de la leche¹⁸. Utilizando el primero de estos procedimientos, Kufe et al¹⁹ han descrito un anticuerpo monoclonal el DF 3, que reacciona con un antígeno presente en la mayoría de las histologías del cáncer de mama. Hilkens et al²⁰, utilizando como material para la hibridación membranas de las vesículas de grasa de la leche humana, han descrito 19 anticuerpos. Dichos monoclonales reaccionan con antígenos presentes en la glándula mamaria lactante y en tumores de estirpe epitelial. El anticuerpo 115 D8 es quizás el de mayor sensibilidad en cáncer de mama de entre los descritos por este autor²⁰. El CA 15.3 es un antígeno tumoral expresado por las células del carcinoma de mama, que viene definido por los dos anticuerpos monoclonales anteriormente citados, el 115 D8 y el DF-3. Se han referido elevaciones de este antígeno en el suero de pacientes con cáncer de mama, pero no en individuos sanos. No obstante, son aún pocos los estudios realizados evaluando su utilidad en neoplasias mamarias, así como su especificidad frente a otras patologías.

Los objetivos del presente estudio se centran en:

1. Evaluar los niveles séricos de CA 15.3 en pacientes con cáncer de mama, relacionando su concentración sérica con parámetros pronósticos (tamaño, invasión axilar, receptores estrogénicos) y extensión.

TABLA 3. Resultados de CA 15.3 obtenidos en pacientes con cáncer activo (excluidos NEE)

	$\bar{X} \pm DE$	Porcentaje de pacientes con CA 15.3		
		> 30 U/ml	> 44 U/ml	> 50 U/ml
Colon	27,6 ± 11,6	4/15 (26,7 %)	1/15 (6,6 %)	1/15 (6,6 %)
Faringe	20,3 ± 20,9	2/12 (16,7 %)	1/12 (8,3 %)	1/12 (8,3 %)
Pulmón				
Mo	20 ± 10,8	2/14 (14,3 %)	2/14 (14,3 %)	1/14 (7,1 %)
M ₁	86,5 ± 76,3	8/14 (57,1 %)	7/14 (50 %)	6/14 (42,9 %)
Ginecológico				
Ovario				
Serosos	104,3 ± 123	7/12 (58,3 %)	7/12 (58,3 %)	6/12 (50 %)
Mucinosos	34,8 ± 6	2/6 (33,3 %)	2/6 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)
Otros	206 ± 216	4/5 (80 %)	2/5 (40 %)	2/5 (40 %)
Total	109,6 ± 153	13/23 (56,5 %)	11/23 (47,8 %)	9/23 (39,1 %)
Cérvix-Endometrio	26,1 ± 9,7	3/8 (37,5 %)	1/8 (12,5 %)	0/8
Mama				
Mo	61,2 ± 109	41/75 (54,6 %)	27/75 (36 %)	24/75 (32 %)
M ₁	335 ± 389	82/100 (82 %)	68/100 (68 %)	65/100 (65 %)

2. Estudiar su especificidad, dosificando el CA 15.3 en individuos con patología diversa, no mamaria.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado los niveles séricos de CA 15.3 en 32 individuos sanos (grupo control), 107 pacientes con patología no tumoral (45 con enfermedades que afectan la glándula mamaria) y 334 con cáncer (tabla 1), siendo de origen mamario en 233 de estos casos. Dentro del grupo de enfermas con cáncer de mama y sin evidencia de enfermedad residual se incluyen 10 casos en los que se diagnosticó recidiva en los 12 meses siguientes a la determinación del marcador tumoral. El CA 12.5 se ha dosificado por un método inmunoradiométrico comercial, basado en el principio *sandwich*. Todas las muestras estudiadas han sido coleccionadas y conservadas desde su extracción hasta la determinación a -20°C . El CEA fue dosificado por un procedimiento inmunoradiométrico comercial, considerándose como límite superior de la normalidad 5 ng/ml. Los receptores estrogénicos (RE) han sido determinados por el método del carbón dextrano, utilizando el modelo de Scatchard para su cálculo. Consideramos como RE + los valores superiores a 10 fmol/mg de proteína citosólica, RE - los inferiores a 3 fmol/mg y RE intermedios (i), los comprendidos entre ambos.

Para valorar la relación entre tamaño tumoral y niveles del marcador hemos utilizado la clasificación TNM de la UICC. Al relacionar las concentraciones séricas de CA 15.3 con la afección axilar, se utilizó el resultado anatomopatológico, no la sospecha clínica. Para la evaluación del CA 15.3 en el control evolutivo de las pacientes con cáncer de mama metastásico, hemos considerado: a) empeoramiento, el incremento de la masa tumoral objetivable superior al 25 %, o aparición de nuevas metástasis o fallecimiento de la paciente provocado por la enfermedad; b) mejoría: disminución de la masa tumoral objetivable superior al 25 % y c) estabilización, modificaciones de la neoplasia comprendidas entre las dos anteriores.

Los niveles séricos de CA 15.3 se consideran valorables a modificaciones superiores al 25 % del valor preterapéutico obtenido, bien disminución (mejoría) o ascenso (empeoramiento). Modificaciones del marcador inferiores a dicho porcentaje se consideran no valorables (estabilización).

La valoración estadística de los resultados ha sido realizada por medio del test de Kolmogorov, método de la U de Mann Witney o t de Student (resultados cuantitativos) y con el de χ^2 (resultados cualitativos).

RESULTADOS

La concentración sérica de CA 15.3 en los individuos sanos ha sido de $23,9 \pm 10$ U/ml. Considerando como límites de normalidad los resultados comprendidos entre 12 U/ml (límite inferior de sensibilidad de la técnica) y 44 U/ml ($\bar{x} \pm 2$ DE), el 6,24 % de los individuos sanos tienen niveles patológicos de dicho antígeno. El límite superior de la normalidad descrito por el método es de 30 U/ml. En las tablas 2 y 3 se detallan la media y desviación estándar de CA 15.3 hallado en los distintos grupos estudiados, así como los porcentajes de elevación del marcador en función de considerar como normales los valores inferiores a 30 U/ml, 44 U/ml y 50 U/ml. Como se puede observar, el 6,25 % de los individuos normales y el 11,1 % de los pacientes con patología no tumoral presentan niveles de CA 15.3 superiores a 44 U/ml. Estos porcentajes son notablemente superiores si utilizamos el límite de normalidad descrito por la técnica. A raíz de estos resultados, consideramos como límite superior de la normalidad 50 U/ml, no presentando ningún individuo sano de los estudiados niveles superiores a dicho dintel y mejorando la especificidad, con un menor porcentaje de elevación en patología no tumoral.

TABLA 4. Niveles séricos de CA 15.3 y de CEA en pacientes con cáncer de mama locoregional, en relación con el tamaño tumoral y presencia o no de invasión axilar

	Elevado/total CA 15.3	Elevado/total CEA
T ₁₋₂	8/35 (22,8 %) 38,9 ± 33,7 U/ml	4/31 (12,9 %) 2,8 ± 1,9 ng/ml
T ₃₋₄	16/40 (40 %) 80,6 ± 142 U/ml	9/37 (24,3 %) 5,5 ± 6,1 ng/ml
Ganglios +	18/48 (37,5 %) 74,6 ± 133 U/ml	12/43 (27,9 %) 5,8 ± 5,9 ng/ml
Ganglios -	6/27 (22,2 %) 37,3 ± 24,8 U/ml	1/25 (4 %) 1,9 ± 0,8 ng/ml

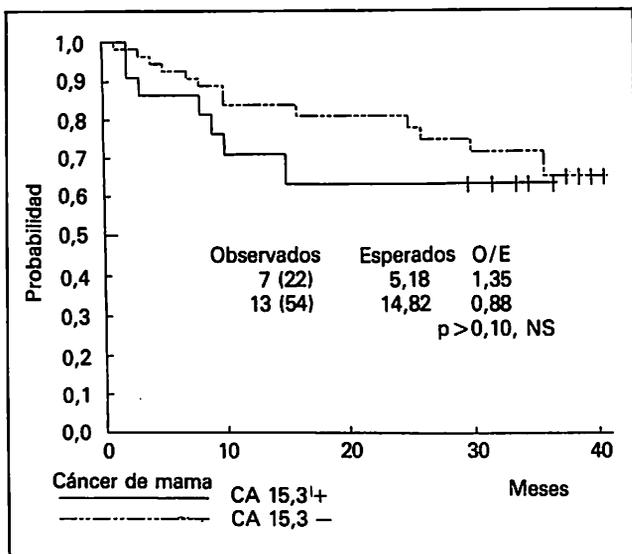


Fig. 1. Intervalo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama locorregional, según el valor preterapéutico de CA 15.3 sérico.

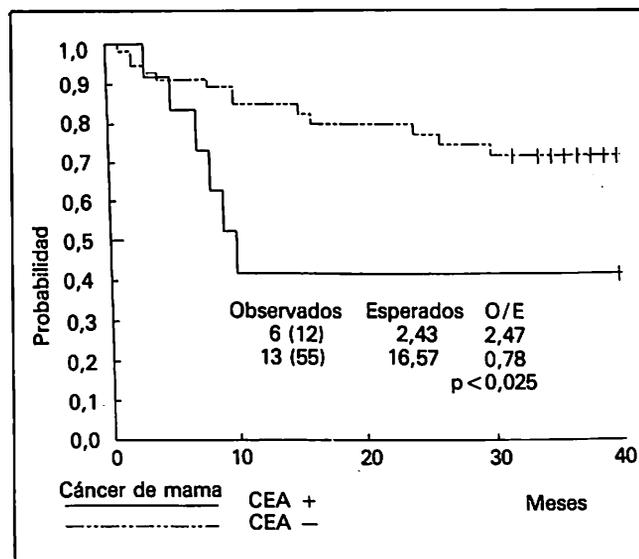


Fig. 2. Intervalo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama locorregional, en función del valor preterapéutico de CEA sérico.

En el grupo de enfermos con patología no neoplásica destacan los niveles hallados en enfermedades mamarias (\bar{x} : 24,3 U/ml) y en el grupo con patología pulmonar (\bar{x} : 30,8 U/ml) con elevaciones de CA 15.3 en el 8,9 % y 12,5 % respectivamente. En el resto de patología benigna estudiada, el CA 15.3 ha sido inferior a 50 U/ml. En los pacientes con cáncer el mayor porcentaje de elevación del CA 15.3, así como los niveles medios más elevados han sido hallados en el grupo con cánceres de mama, principalmente en los casos con metástasis (tabla 3). Destacan también las elevaciones de este antígeno tumoral observadas en las neoplasias ováricas, principalmente en tumores no mucinosos, y en cánceres broncopulmonares con metástasis. En el resto de los casos estudiados los niveles séricos del marcador son normales o con pequeños incrementos en un número escaso de pacientes, sin superar las 80 U/ml.

En la tabla 4 se detallan los resultados de CA 15.3 y de CEA hallados en las enfermas con carcinoma de mama locorregional, subdivididas en función del tamaño del tumor y del resultado anatomopatológico axilar. El CA 15.3 presenta mayor sensibilidad que el CEA, aunque su especificidad parece menor con elevación en el 8,9 % de los pacientes con patología benigna frente al 2,2 % hallado con el CEA. Las concentraciones de CA 15.3 y de CEA están relacionadas con el tamaño y extensión del tumor, con niveles superiores en tumores T₃ o

T₄ y en las enfermas con invasión axilar (tabla 4). En las figuras 1 y 2 se representa el intervalo libre de enfermedad de las enfermas con cáncer de mama locorregional en función del resultado preoperatorio de CA 15.3 o CEA. Como se puede observar, no existen diferencias con el CA 15.3 pero sí con el CEA ($p < 0,01$), con mayor porcentaje de recidivas en los casos con el antígeno positivo.

En la tabla 5, se refieren los niveles séricos de ambos marcadores tumorales, CA 15.3 y CEA en los pacientes sin evidencia de enfermedad residual al inicio del estudio. En tres de los 48 casos (6,2 %) sin evidencia de enfermedad tras 12 meses de seguimiento, después de la dosificación del CA 15.3, se hallaron valores patológicos. El CEA fue superior a los 5 ng/ml sólo en una enferma (2,1 %). De las 10 pacientes con detección ulterior de metástasis (\bar{x} : 5 meses), dos tenían elevado el CA 15.3, tres el CEA y cuatro, uno u otro de dichos marcadores. El 65 % de las enfermas con cáncer de mama metastásico, presentaron elevaciones del CA 15.3. Igual porcentaje se observó con el CEA; uno u otro marcador fue patológico en el 77 % de los casos. Al relacionar los niveles de ambos marcadores con la localización de las metástasis, se observaron mayores concentraciones en las enfermas con metástasis hepáticas y menores en pacientes con invasión cutánea ($p < 0,001$) (tabla 6).

De las 30 enfermas con cáncer de mama metastásico en las que se realizó determinación de CA 15.3 antes y después de la aplicación de tratamiento, doce han presentado mejoría, ocho empeoramiento y diez no mostraron modificación de su enfermedad. En la figura 3, se representa la evolución del CA 15.3 en función de la respuesta terapéutica, que ha sido paralela en el 90 % de los casos.

En la tabla 5 se citan los valores de CA 15.3 obtenidos en pacientes con cáncer de mama, subdivididos en relación a la extensión tumoral y según el resultado de receptores estrogénicos. Como se puede observar, no existen diferencias en la concentración sérica del marcador entre tumores RE+ y RE- en cáncer de mama Mo. En pacientes con cáncer de mama diseminado, se presentan niveles séricos de CA 15.3 muy

TABLA 5. Niveles séricos de CA 15.3 y de CEA en pacientes con cáncer de mama, sin evidencia de enfermedad residual

Grupo	CA 15.3+	CEA+
Grupo A (48 casos)	3 (6,2 %)	1 (2,1 %)
Grupo B (10 pacientes)	2 (20 %)	3 (30 %)

Grupo A: no evidencia de enfermedad en los 12 meses siguientes a la determinación.

Grupo B: evidencia de recurrencia tumoral antes de 12 meses después de la determinación de los marcadores.

superiores en tumores RE+ que en los casos RE- (p < 0,01). El CEA presenta también relación con los resultados de RE, tanto en cáncer locorregional como en cáncer metastásico (M₁) (tabla 7).

DISCUSION

La aplicación de las técnicas de hibridación ha permitido el descubrimiento de nuevos antígenos tumorales. Uno de estos, el CA 15.3 es definido por dos anticuerpos monoclonales, descritos por Kufe et al¹⁹ y por Hilken et al²⁰. Ninguno de estos dos anticuerpos es específico de cáncer de mama, detectándose con ellos el antígeno en otros tejidos. El DF-3 ha sido positivo también en tejido glandular mamario de mujeres lactantes y en patología benigna de dicha glándula. No obstante puede aumentarse su especificidad si tenemos en cuenta su distribución celular de predominio citoplasmático en las células neoplásicas y apical en lesiones benignas o tejido normal¹⁹. A raíz de estos resultados, podríamos considerar al DF-3 como un anticuerpo que define un antígeno de diferenciación, por su presencia en tejido glandular normal, su mayor positividad en tumores bien diferenciados, así como por su mayor frecuencia en tumores RE+²¹. El anticuerpo 115 D8, reconoce un antígeno denominado Mam-6 presente en células neoplásicas mamarias, pero también como el DF-3, en tejido mamario durante la lactancia, patología benigna e incluso en células mucinosas de las glándulas salivares y sudoríparas²². No es tampoco específico de tejido mamario, describiéndose su presencia en otros tejidos neoplásicos de origen

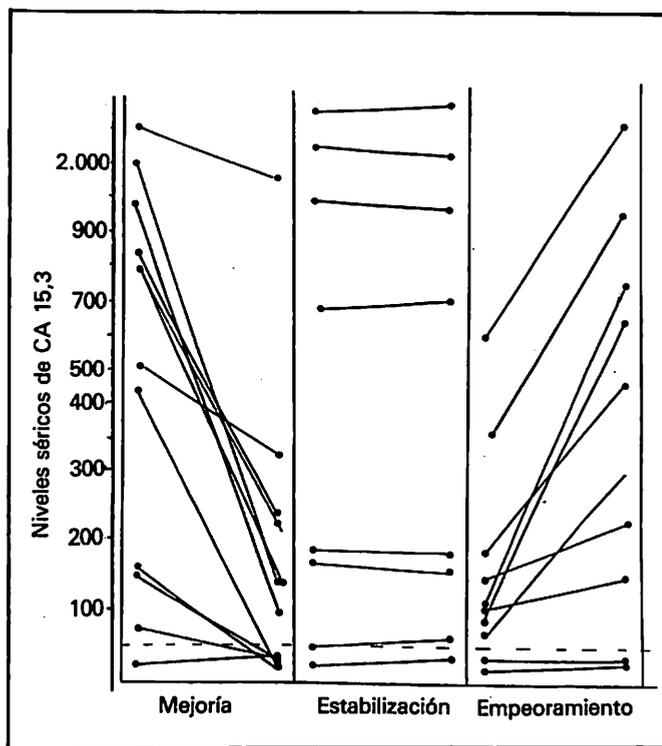


Fig. 3. Evolución de los niveles séricos de CA 15.3 en 30 pacientes con cáncer de mama metastásico, en relación a la respuesta terapéutica.

TABLA 6. Concentración de CA 15.3 en el suero de pacientes con cáncer de mama metastásico. Comparación con el CEA

Localización Metástasis	U/ml X̄ + DE	Número de pacientes Elevado/total	CEA Elevado/total	Uno u otro Elevado/total
Cutáneas	156 ± 215	4/11 (36,4 %)	4/11 (36,4 %)	5/11 (45,4 %)
Pulmón	323 ± 371 **	7/13 (53,8 %)	7/13 (53,8 %)	9/13 (69 %)
Hueso	245 ± 272	27/40 (67,5 %)	28/40 (70 %)	31/49 (77,5 %)
Hígado	681 ± 228	6/6 (100 %)	5/6 (83,3 %)	6/65 (100 %)
Otras	260 ± 348	4/6 (66,7 %)	4/6 (66,7 %)	5/6 (83,3 %)
* Total 1 tejido	317 ± 383	48/76 (63,2 %)	48/76 (63,2 %)	56/76 (73,4 %)
* Total 2 o más	449 ± 428	17/24 (70,8 %)	17/24 (70,8 %)	21/24 (87,5 %)
Total	335 ± 389	65/100 (65 %)	65/100 (65 %)	77/100 (77 %)

* Número de tejidos afectados por las metástasis.

** p < 0,001.

TABLA 7. Resultados de CA 15.3 y de CEA en el suero de las enfermas con cáncer de mama en relación al resultado de RE y a la extensión del tumor

	CA 15.3		CEA	
	Elevado/total	X̄ + DE	Elevado/total	X̄ + DE
Mo RE +	12/40 (30 %)	51,4 ± 58,7 U/ml	9/36 (25 %)	3,9 ± 3,3 ng/ml *
Mo RE -	7/23 (30,4 %)	63,9 ± 78 U/ml	2/21 (9,5 %)	2,7 ± 1,5 ng/ml
M ₁ RE +	27/35 (77,1 %)	400 ± 393 U/ml	30/35 (89,3 %)	104,3 ± 182 ng/ml
M ₁ RE -	6/20 (29,4 %)	58,3 ± 43,6 U/ml	6/20 (29,4 %)	9 ± 14,3 ng/ml **

* p < 0,05 ** p < 0,001

epitelial: pulmón, ovario, cérvix, endometrio, etc.²⁰. Los niveles de CA 15.3 obtenidos en el suero de los individuos normales (\bar{x} : 23,9 \pm 10,2 U/ml) permiten considerar como normales los valores comprendidos entre 12 y 44 U/ml (\bar{x} : \pm 2 DE). A lo largo del estudio hemos considerado como límite superior de la normalidad 50 U/ml, ya que este incremento de tan sólo 6 U/ml permite aumentar de manera considerable la especificidad, no superando dicho dintel ningún individuo normal y sólo un 5,6 % de los casos con patología benigna. La principal utilidad de los marcadores tumorales, suele ser el control evolutivo, debiéndose valorar las modificaciones de una manera individual. No creemos por tanto que una modificación de 6 U/ml sea importante, el límite normal descrito por el método (inferior a 30 U/ml), consideramos que es inapropiado, con un elevado porcentaje de casos con elevación en ausencia de tumor, e incluso en individuos sanos.

Los niveles séricos de CA 15.3, son patológicos en algunas enfermedades no tumorales, principalmente en las mamarías y pulmonares. Su presencia en personas normales y en pacientes con enfermedades no neoplásicas indican que el CA 15.3 no es específico de cáncer de mama. Estos datos eran previsibles a raíz de los resultados histoquímicos, previamente citados, descritos por los grupos de trabajo que han definido este antígeno. No obstante, si bien los resultados del marcador pueden superar las 50 U/ml en patología benigna, sus incrementos suelen ser poco importantes sin superar las 80 U/ml. En las pacientes con cáncer con exclusión de los casos con neoplasia mamaria, destacan los resultados obtenidos en enfermas con tumores ováricos y pulmonares, que pueden ser en ocasiones similares a los hallados en cáncer de mama. Ello implica que un resultado elevado de CA 15.3 no indica necesariamente la existencia de un tumor mamario. En relación al tipo histológico del cáncer de ovario, parece que son los tumores no mucinosos los que suelen cursar con mayores niveles del marcador, si bien son necesarios nuevos estudios con más casos para confirmarlo.

En pacientes con cáncer de mama, el CA 15.3 se relaciona con la extensión, siendo patológico en el 32 % de los casos Mo, frente al 65 % hallado en enfermas con metástasis ($p < 0,001$). Estas diferencias no sólo son cualitativas sino también cuantitativas con una media de 61,2 U/ml en casos localizados, frente a una media de 335 U/ml en cáncer metastásico ($p < 0,001$). Al comparar el CA 15.3 con el CEA en los casos Mo, se observó una mayor sensibilidad del primero, pero su especificidad fue algo inferior, con elevaciones en el 8,9 % y 2,1 % respectivamente en las enfermas con patología mamaria benigna. En cáncer de mama con metástasis, la sensibilidad de ambos marcadores es similar. La determinación simultánea de CA 15.3 y CEA incrementa el número de pacientes que pueden ser controladas con un marcador tumoral: 42,7 % en cáncer Mo y 77 % en cáncer metastásico. De estos resultados se deduce que la mayoría de los casos con metástasis tienen ambos marcadores positivos, con un incremento de la sensibilidad al estudiarlos conjuntamente de sólo un 12 %. Ello puede deberse a que ambos antígenos tumorales se hallan principalmente presentes en tumores bien diferenciados. En trabajos previos, nuestro grupo²³ ha citado relación entre la positividad de los RE y las cifras séricas elevadas de CEA en enfermas con cáncer de mama. Resultados similares en relación al grado histológico y elevación de CEA han sido descritos por otros autores²⁴⁻²⁵. Los primeros estudios históricos con DF-3 parecen indicar su relación con los RE²¹. Asimismo, su positividad en tejido mamario no neoplásico e

incluso en individuos normales, hacen pensar en él como anticuerpo detector de un antígeno de diferenciación. En este trabajo hemos observado mayor concentración de CA 15.3 en tumores RE+ que en aquéllos RE-, en las enfermas con metástasis. Igual ocurre con el CEA, lo que induce a pensar en la relación entre síntesis de ambos marcadores y tumores bien diferenciados.

En enfermas con cáncer de mama locorregional, el CA 15.3, se relaciona con el tamaño del tumor y la extensión del mismo (invasión axilar). El nivel sérico del CEA parece independiente del tamaño, siendo influenciado principalmente por la afección axilar tumoral²⁶⁻²⁷. Ambos parámetros, tamaño e invasión axilar, tienen valor pronóstico, influyendo en el intervalo libre de enfermedad²⁸⁻²⁹. En las figuras 1 y 2 se muestran los resultados obtenidos en este estudio en la evaluación del CA 15.3 y el CEA como parámetros pronósticos. Llama la atención el no hallar diferencias en el intervalo libre de enfermedad según el resultado preoperatorio de CA 15.3, pero sí con el CEA. En trabajos previos con una mayor casuística, nuestro grupo²³, así como otros autores²⁹⁻³¹ hemos referido resultados similares a los aquí presentados con el CEA. Ello hace pensar que a pesar de ser aún un número reducido de pacientes, éste es representativo, lo que implicaría que el CA 15.3 no tendría valor pronóstico. No obstante, es necesario comprobarlo con una mayor casuística.

En pacientes con carcinoma de mama metastásico, el comportamiento del CA 15.3 y del CEA es similar. Ambos presentan tasas de elevación parecidas, así como relación con la localización de las metástasis. Las enfermas con afección hepática por el tumor, son las que presentan mayor elevación de ambos marcadores. Los menores niveles de CA 15.3 y de CEA se hallan en enfermas con afección cutánea. Asimismo la determinación del CA 15.3 puede ser de interés en el control evolutivo de las enfermas con modificaciones en su concentración en relación a la respuesta terapéutica.

Bibliografía

1. Sell S. Hepatocellular carcinoma markers. En: Sell S, Wahren R, ed. Human cancer markers. Clifton, New Jersey, Humana Press, 1982; 135-147.
2. Talerman A, Haife WG, Baggerman L. Serum alphafetoprotein (AFP) in diagnosis and management of endodermal sinus (yolk sac) tumor and mixed germ cell tumor of the ovary. *Cancer* 1978; 41:272-278.
3. Perlin E, Engeler JE, Edson M, Karp D, McIntire KT, Waldmann TA. The value of serial measurement of both human chorionic gonadotrophin and alphafetoprotein for monitoring germinal cell tumors. *Cancer* 1976; 37:215-219.
4. Stigbrand T, Engvall E. Placental proteins as tumor markers. En: Sell S, Wahren R, ed. Human cancer markers. Clifton, New Jersey, Humana Press, 1982; 275-301.
5. Holyoke ED, Chu TM, Murphy GP. CEA as a monitor of gastrointestinal malignancy. *Cancer* 1975; 35:830-836.
6. Steward DM, Nixon D, Zamcheck N, Aisenberg A. Carcinoembryonic antigen in breast carcinoma patients: serial levels and disease progression. *Cancer* 1974; 33:1.246-1.252.
7. Myers RE, Sutherland DJ, Meakin JN et al. Carcinoembryonic antigen in breast cancer. *Cancer* 1978; 42:1.520-1.526.

8. Santabàrbara P, Molina R, Ballesta AM, Estapé J, Balagué A. Preliminary results of phosphohexose isomerase and carcinoembryonic antigen in primary lung cancer. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids*, vol. 31. Oxford, Pergamon Press 1984; 953-957.
9. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256:495-497.
10. Bast RC, Feeney M, Lazarus W, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68:1.331-1.337.
11. Koprowski H, Herlyn H, Steplewski HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinomas. *Science* 1981; 53:212.
12. Nilsson O, Lindholm L, Persson B et al. Tissue distribution and concentration of a monoclonal antibody defined tumor associated ganglioside antigen. En: Chester H et al, ed. *Glycoconjugates Proceedings of 7th International Symposium*, Lund University, Lund, 1983; 852-853.
13. Hedin A, Hammarström S, Larsson A. Specificities and binding properties of eight monoclonal antibodies against carcinoembryonic antigen. *Mol Immunol* 1982; 19:1.641-1.648.
14. Molina R, Ballesta AM, Casals E et al. Clinical usefulness of the simultaneous determination of tumor markers and steroid receptors in breast cancer. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids*, vol 32. Oxford, Pergamon Press 1985; 847-850.
15. Chu T, Nemoto T. Evaluation of CEA in human mammary carcinoma. *J Nat. Cancer Inst* 1973; 51:1.119-1.122.
16. Gatter KC, Abdulaziz Z, Beverly P et al. Use of monoclonal antibodies for the histopathological diagnosis of human malignancy. *J Clin Pathol* 1982; 35:1.253-1.267.
17. Arklie J, Taylor-Papadimitriou J, Bodmer W, Egan M, Millis R. Differentiation antigens expressed by epithelial cells in the lactating breast are also detectable in breast cancers. *Int J Cancer* 1982; 28:23-29.
18. Sloane JP, Omerod MG. Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. *Cancer* 1981; 47:1.786-1.795.
19. 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.
20. Hilkens J, Hilgers J, Buijs F et al. Monoclonal antibodies against human milk fat globule membranes useful in carcinoma research. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids*, vol. 31, Oxford, Pergamon Press 1984; 1.013-1.017.
21. Lundy J, Thor, A. Maenza R et al. Monoclonal antibody DF-3 correlates with tumor differentiation and hormone receptor status in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5:269-276.
22. Hageman PH, Van der Tweel J, Hilgers J, et al. Sweat glands and salivary glands as model system for the characterization of monoclonal antibodies against differentiation antigens of the human mammary gland. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids*, vol. 31. Oxford, Pergamon Press, 1984; 1.009-1.012.
23. Molina R, Ballesta AM, Rivera Fillat F, Casals E, Balagué A. Value of determination of CEA and PHI levels in breast tissue: correlation with steroid receptors. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids*, vol. 32. Oxford, Pergamon Press, 1985; 843-846.
24. Kleist von S, Wachner R, Gruner F, Wittekind C. Immunohistological determination of CEA in breast tissue. Comparison of monoclonal and polyclonal antibodies. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids*, Vol. 31. Oxford, Pergamon Press, 1984; 325-329.
25. Denk H, Tappeiner G, Eckerstorfer R, Holzner JH. Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal and extragastrointestinal tumors and its relationship to tumor cell differentiation. *Int J Cancer* 1972; 10:262-272.
26. Ballesta AM, Molina R, Balagué A. Use of phosphohexose isomerase and CEA determinations in clinical management of breast cancer. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids*, vol. 31. Oxford, Pergamon Pre 1984; 553-556.
27. Molina R, Ballesta AM, Rivera Fillat F, Prats M, Balagué A. Correlation between CEA serum levels and estrogen receptors in breast cancer. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids*, vol. 31. Oxford, Pergamon Press, 1984; 31:537-450.
28. Fisher B, Carbone P. Breast Cancer. En: Holland JF, Frei III E, eds. *Cancer Medicine*, Filadelfia, Lea & Febiger, 1982; 2.025-2.056.
29. Kosciely S, Tubiana M, See MG, et al. Breast cancer, relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J, Cancer* 1984; 49:709-715.
30. Moisan B, Berliner Klajnhendler H, Frühling J. Pretreatment serum CEA levels is an independent prognostic factor in breast and lung cancer patients. En: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids* Vol. 31. Oxford, Pergamon Press, 1984; 547-550.
31. Mansour EG, Hastert M, Ho Park C, Koehler KA, Petrelli M. Tissue and plasma carcinoembryonic antigen in early breast cancer. A prognostic factor. *Cancer* 1983; 51:1.243-1.248.