

## Concentraciones séricas preoperatorias de antígeno carbohidrato 15.3 y antígeno carcinoembrionario y características clínico-biológicas tisulares de los carcinomas mamarios

A. RUIBAL<sup>a</sup>, M. GARRIDO PUMAR<sup>a</sup> Y J.I. ARIAS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. <sup>b</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Monte del Naranco. Oviedo. España.

**Resumen.**—*Objetivo.* Estudiar las posibles correlaciones entre las concentraciones séricas pretratamiento del antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno carbohidrato (CA) 15.3 y diferentes parámetros clínico-biológicos no tisulares de carcinomas ductales infiltrantes de mama (CDI).

*Pacientes y método.* El grupo de estudio incluyó 255 y 224 mujeres afectas de CDI pretratamiento en las que determinamos, mediante sendos IRMAS, las concentraciones séricas de CA 15.3 y CEA respectivamente. A nivel tisular dosificamos las concentraciones citosólicas de receptor de estrógenos, pS2, catepsina D y ácido hialurónico, así como las del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en las membranas celulares. Tuvimos también presente el tamaño, afectación ganglionar axilar (N), metástasis a distancia (M), grado histológico (GH) y fase de síntesis celular (FS).

*Resultados.* Los 22 CDI con concentraciones de CA15.3 > 40 U/ml mostraron mayor tamaño global ( $p < 0,001$ ) y > 2 cm ( $p: 0,005$ ), así como metástasis a distancia ( $p < 0,001$ ). Los 19 CDI positivos para el CEA (> 4 ng/ml) cursaron con mayor tamaño global ( $p < 0,001$ ), superiores valores globales de FS ( $p: 0,062$ ), mayor afectación ganglionar axilar ( $p: 0,045$ ), > 3 N+ ( $p: 0,001$ ) y > 10N+ ( $p < 0,001$ ), presentando, asimismo, más frecuentemente M+ ( $p: 0,004$ ), tamaño > 2 cm ( $p < 0,001$ ) y > 5 cm ( $p: 0,052$ ), GH3 ( $p: 0,091$ ) y FS > 7% ( $p: 0,006$ ).

*Conclusiones.* Nuestros resultados inducen a las siguientes consideraciones: las concentraciones séricas pretratamiento del CA15.3 en mujeres afectas de CDI de mama se asocian con un mayor tamaño y metástasis a distancia, mientras que las de CEA lo hacen, además, con la afectación ganglionar; no hemos constatado una relación con el estatus hormonal del tumor y las concentraciones séricas de ambos marcadores tumorales; estos resultados son de interés fisiopatológico, de reducido valor clínico en los carcinomas mamarios pretratamiento, dada la baja sensibilidad de ambos marcadores, pero de utilidad en el seguimiento de los pacientes a la hora de valorar las concentraciones séricas de ambos marcadores, pues pueden contribuir a conocer de un modo más exacto su situación.

**PALABRAS CLAVE:** CA15.3, CEA, cáncer de mama, parámetros clínico-biológicos tisulares

### PREOPERATIVE SERUM CA15.3 AND CEA LEVELS AND CLINICAL-BIOLOGICAL PARAMETERS IN BREAST TUMORS

**Summary.**—*Objective.* To study the possible associations between preoperative serum CEA and CA15.3 levels and different clinical-biological parameters of infiltrating ductal carcinomas of the breast (IDC).

*Patients and method.* Preoperative serum CA15.3 and CEA levels were determined in 255 and 224 females, respectively, having IDC. We assayed the cytosolic levels of estrogen receptor, pS2, cathepsin D and hyaluronic acid, as well as the levels of epidermal growth factor receptor in cell surfaces. Tumor size, axillary involvement (N), distant metastasis (M), histological grade (HG) and cellular S-phase (SP) were taken into account.

*Results.* 22 IDC were positive for CA15.3 (> 40 U/ml) and they had greater global tumor size ( $p < 0.001$ ), > 2 cm ( $p: 0.005$ ) and distant metastasis ( $p < 0.001$ ). 19 IDC were positive for CEA (> 4 ng/ml) and they had greater global tumor size ( $p < 0.001$ ), > 2 cm ( $p < 0.001$ ), > 5 cm ( $p: 0.052$ ) and global S-phase values ( $p: 0.062$ ), and were more frequently N+ ( $p: 0.045$ ), > 3N+ ( $p: 0.001$ ) and > 10N+ ( $p < 0.001$ ), M+ ( $p: 0.004$ ), HG3 ( $p: 0.091$ ) and SP > 7% ( $p: 0.006$ ).

*Conclusions.* Our results led us to the following: In patients having IDC of the breast, preoperative serum CA15.3 levels are associated with greater tumor size and distant metastasis, while pre-treatment CEA serum levels are associated moreover with axillary involvement; we have not observed any correlation between serum levels of both antigens and the hormonal status of the tumor; these results had physiopathological interest but reduced clinical value in pretreatment breast carcinomas due to their low sensitivity of both markers. However, they are useful in the follow-up of the patients when assessing serum concentrations of both markers, since they contribute to knowing the patients' clinical status better.

**KEY WORDS:** CA15.3, CEA, breast cancer, tissue clinical-biological parameters.

Recibido: 24-08-05.  
Aceptado: 20-12-05.

#### Correspondencia:

A. RUIBAL  
Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital Clínico Universitario  
15706 Santiago de Compostela. España.  
Correo electrónico: alvaro.ruibal.morell@sergas.es

### INTRODUCCIÓN

El antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3) son dos clásicos y úti-

les marcadores utilizados ampliamente en el control evolutivo de los pacientes afectos de carcinomas mamarios<sup>1</sup>, si bien su uso clínico rutinario ha sido cuestionado en los últimos tiempos<sup>2</sup>. Menos conocida es la relación entre las concentraciones séricas pretratamiento de ambos antígenos y las característicasísticas hísticas del tumor, lo cual nos ha llevado a realizar el presente estudio con la finalidad de obtener conclusiones que fuesen de interés fisiopatológico y/o clínico.

## MATERIAL Y MÉTODO

El grupo estudio incluyó 255 y 224 pacientes afectas de carcinomas ductales infiltrantes de mama, sin tratamientos previos y de edades comprendidas entre los 27 y 86 años (62,9 ± 11,1; mediana 63), en las que pudimos realizar una determinación sérica preoperatoria de CA15.3 y CEA, respectivamente. Aquél fue determinado mediante un IRMA de CIS. BioInternational (Francia), mientras que el CEA lo fue merced a otro IRMA de DiaSORIN (Italia). La preparación de las muestras hísticas se realizó siguiendo el protocolo de la European Organization for Research an Treatment of Cancer (EORTC) para la determinación de los receptores esteroideos<sup>3</sup> y en ellas analizamos las concentraciones citosólicas de receptores de estrógenos (RE), pS2, catepsina D y ácido hialurónico (AH),

así como las del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en las membranas celulares. Tu- vimos presente, asimismo, el tamaño, afectación axi- lar (N), metástasis a distancia (M), grado histológico (GH) y la fase de síntesis celular (FS), medida por citometría de flujo en muestras en fresco (Fascam. Beckton Dickinson. EE.UU.). Todos los parámetros biológicos hísticos fueron expresados por mg de pro- teína, medida por el método de Bradford. Otros deta- lles técnicos y analíticos han sido expuestos en otro estudio<sup>3</sup>. Dado que los resultados obtenidos no seguían una distribución normal, hemos empleado pruebas estadísticas no paramétricas (Mann Whitney) y la del X2 con la corrección de Yates cuando fue necesaria para la comparación de proporciones. Una diferencia se consideró estadística cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

## RESULTADOS

Los 22 carcinomas CA 15.3 positivos (> 40 U/ml) cursaron, en relación con los negativos, tal como se puede ver en la tabla 1, con mayor tamaño global (p < 0,001) y superior a 2 cm (p: 0,005), así como con metástasis a distancia (p < 0,001).

Los 19 carcinomas positivos para el CEA (> 4 ng/ml) mostraron, tal como se expresa en la ta-

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS (INTERVALO, [MEDIANA]) Y PORCENTAJE DE POSITIVIDADES EN LOS DIFERENTES PARÁMETROS BIOLÓGICOS EN PACIENTES AFECTOS DE CARCINOMAS DUCTALES INFILTRANTES DE MAMA CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DE LA POSITIVIDAD (> 40 U/ml) PARA EL ANTÍGENO CARBOHIDRATO (CA) 15.3

| Parámetro | CA153+            | CA153-           | p       | Unidad        |
|-----------|-------------------|------------------|---------|---------------|
| RE        | 0,1-103 (8,5)     | 0,1-605 (14)     | ns      | fmol/mg prot. |
| pS2       | 0,1-88 (5,9)      | 0,1-231 (5,5)    | ns      | ng/mg prot.   |
| CATD      | 4-192 (40)        | 10-147 (50)      | ns      | pmol/mg prot. |
| EGFR      | 1-1375 (4)        | 10-147 (50)      | ns      | fmol/mg prot. |
| AHC       | 1574-15778 (4273) | 605-21625 (3969) | ns      | ng/mg prot.   |
| Tamaño    | 0,7-7 (3)         | 0,2-9 (2)        | < 0,001 | cm            |
| FS        | 5-14 (7)          | 2-51 (8)         | ns      | %             |
| > 2 cm    | 16/22             | 96/233           | 0,005   |               |
| > 5 cm    | 1/22              | 7/233            | ns      |               |
| N +       | 11/22             | 98/233           | ns      |               |
| N + > 3   | 7/22              | 44/233           | ns      |               |
| N + > 10  | 1/22              | 17/233           | ns      |               |
| M +       | 9/22              | 29/233           | < 0,001 |               |
| GH3       | 9/22              | 71/233           | ns      |               |
| RE > 10*  | 9/22              | 126/233          | ns      |               |

\*fmol/mg prot.

RE: receptor de estrógenos; RP: receptor de progesterona; CATD: catepsina D; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; AHC: ácido hialurónico citosólico; FS: fase de síntesis celular; N: afectación ganglionar axilar; M: metástasis a distancia; GH: grado histológico.

**Tabla 2**

DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS (INTERVALO, [MEDIANA]) Y PORCENTAJE DE POSITIVIDADES EN LOS DIFERENTES PARÁMETROS BIOLÓGICOS EN PACIENTES AFECTOS DE CARCINOMAS DUCTALES INFILTRANTES DE MAMA CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DE LA POSITIVIDAD (> 4 ng/ml) PARA EL ANTÍGENO CARCIOEMBRIÓNARIO (CEA)

| Parámetro | CEA +            | CEA-             | p       | Unidad        |
|-----------|------------------|------------------|---------|---------------|
| RE        | 0,1-168 (5)      | 0,1-605 (17)     | ns      | fmol/mg prot. |
| pS2       | 0,7-45 (2,4)     | 0,1-231 (5)      | ns      | ng/mg prot.   |
| CATD      | 15-137 850)      | 10-192 (47,5)    | ns      | pmol/mg prot. |
| EGFR      | 1-137,5 (5)      | 0,9-157,5 (5,2)  | ns      | fmol/mg prot. |
| AHC       | 1574-6001 (2687) | 605-21625 (3902) | ns      | ng/mg prot.   |
| Tamaño    | 1,4-8 (3,2)      | 0,2-9 (1,9)      | < 0,001 | cm            |
| FS        | 4-48 (112)       | 2-51 (7)         | 0,062   | %             |
| > 2 cm    | 16/19            | 81/205           | < 0,001 |               |
| > 5 cm    | 2/19             | 5/205            | 0,052   |               |
| N +       | 12/19            | 82/205           | 0,045   |               |
| N + > 3   | 9/19             | 34/205           | 0,001   |               |
| N + > 10  | 5/19             | 8/205            | < 0,001 |               |
| M +       | 7/19             | 26/205           | 0,004   |               |
| GH3       | 9/19             | 59/205           | 0,091   |               |
| FS > 7 %  | 15/19            | 94/205           | 0,006   |               |
| FS > 14 % | 6/19             | 34/205           | ns      |               |
| RE > 10*  | 8/19             | 82/205           | ns      |               |

\*fmol/mg prot.

RE: receptor de estrógenos; RP: receptor de progesterona; CATD: catepsina D; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; AHC: ácido hialurónico citosólico; FS: fase de síntesis celular; N: afectación ganglionar axilar; M: metástasis a distancia; GH: grado histológico.

bla 2, un mayor tamaño global ( $p < 0,001$ ), superiores valores globales de FS ( $p: 0,062$ ), mayor afectación ganglionar axilar global ( $p: 0,045$ ), > 3 ganglios ( $p: 0,001$ ) y > 10 ganglios ( $p < 0,001$ ), cursando, asimismo, más frecuentemente con metástasis a distancia ( $p: 0,004$ ), tamaño > 2 cm ( $p < 0,001$ ), tamaño > 5 cm ( $p: 0,052$ ), FS > 7 % ( $p: 0,0065$ ) y GH 3, que rozó la significación estadística ( $p: 0,091$ ). Hay que destacar que el CEA sérico se correlacionó, discreta, pero significativamente, con la FS celular ( $r: 0,298$ ).

## DISCUSIÓN

El CEA y CA15.3 séricos constituyen unos útiles marcadores para el seguimiento de los pacientes con cáncer de mama. Si bien existen diferencias en cuanto a la eficacia de cada uno de ellos y algunas facetas de su posible interés clínico están sujetas a controversia, su empleo, sobre todo el del CA15.3, está implantado en la mayoría de los hospitales. Conocemos muchos de los factores, tumorales o no, que pueden afectar a las concentraciones séricas de ambos antígenos, pero menos conocida es la relación entre estas últimas y diferentes parámetros hísticos de los carcinomas mamarios. Por ello hemos querido

realizar este estudio comparando sus concentraciones séricas con diferentes parámetros clínico-biológicos, muchos de los cuales tienen interés pronóstico y predictivo.

En relación con el CA 15.3, pudimos comprobar que los tumores con concentraciones séricas de CA 15.3 superiores a 40 U/ml, dintel de aplicación clínica y que en nuestra experiencia es superado tan sólo por el 3 % de los procesos no tumorales<sup>4</sup>, cursaron con mayor tamaño, lo cual concuerda con lo descrito por otros grupos<sup>5</sup> y con la existencia de metástasis a distancia. Al igual que Schering et al<sup>6</sup>, no constatamos una correlación entre las concentraciones del antígeno y la positividad para el RE, ni tampoco con la del receptor de progesterona, afectación axilar y GH, como describen otros autores<sup>5,7-9</sup>. Nuestros hallazgos no parecen ser consecuencia del dintel de positividad empleado, pues tampoco las hemos constatado utilizando un valor de 30 U/ml para el CA 15.3 sérico, ni clasificando los tumores en función de la positividad (> 10 fmol/mg prot) para los RE. Es decir, ni cualitativamente ni cuantitativamente hemos podido demostrar esa asociación entre elevaciones séricas del CA15.3 y la positividad para los RE, lo cual apoya el uso clínico del marcador independientemente del estatus hormonal del tumor, como sugieren Duffy et

al<sup>10</sup>. Tampoco las observamos con los RE, de progesterona, p53, bcl-2, receptor de andrógenos y proliferación celular (Ki67) en 166 casos usando técnicas inmunohistoquímicas (datos no mostrados) y considerando exclusivamente una alta expresión tisular (+++).

Al analizar el CEA sérico obtuvimos mayor número de correlaciones históricas, de tal manera que las concentraciones séricas del antígeno se asociaron a mayor tamaño, afectación ganglionar axilar (global, > 3 y > 10 adenopatías positivas), metástasis a distancia y GH 3. Es de reseñar que el CEA preoperatorio sérico se correlacionó débil ( $r: 0,298$ ), pero significativamente con la FS.

Otros autores han descrito también una relación entre el CEA sérico y el tamaño, estadio TNM, invasión ganglionar y una menor diferenciación celular<sup>7</sup>. En relación con los receptores hormonales, ciertos grupos han constatado una relación entre el antígeno sérico y los RE, de progesterona o ambos<sup>7,9</sup>, mientras que otros<sup>11</sup> sólo la observan con el CEA citosólico, pero no con el sérico. Nosotros no la hemos constatado con los RE (ni global ni con el dintel de positividad de 10 fmol/mg prot), ni tampoco con la pS2, indicadora de una mayor respuesta a la hormonoterapia, lo cual apoya también el posible uso del marcador independientemente del estatus hormonal del tumor.

Nuestros resultados inducen a las siguientes consideraciones: *a*) las concentraciones séricas pretratamiento del CA 15.3 en mujeres afectas de carcinomas ductales infiltrantes de mama se asocian con un mayor tamaño y metástasis a distancia, mientras que las de CEA lo hacen, además, con la afectación ganglionar; *b*) no hemos constatado una relación con el estatus hormonal del tumor y las concentraciones séricas de ambos marcadores tumorales, y *c*) estos resultados son de interés fisiopatológico, de reducido valor clínico en los carcinomas mamarios pretratamiento dada la baja sensibilidad de ambos marcadores, pero de utilidad en el seguimiento de los pacientes a la hora de valorar las concentraciones séricas de ambos

marcadores, pues pueden contribuir a conocer de un modo más exacto su situación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny Gem Schmitt UM, Fateh-Moghadam A, et al. Serum CEA and CA15.3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 2002;86:1217-22.
2. Nakamura T, Kimura T, Umehara Y, Suzuki K, Okamoto K, Okumura T, et al. Periodic measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 15.3 levels as postoperative surveillance alter breast cancer surgery. *Surg Today*. 2005;35:19-21.
3. Ruibal A, Arias JJ, Del Río MC, Lapena G, Schneider J, Tejerina A. Histological grade in breast cancer: association with clinical and biological features in a series of 229 patients. *Int J Biol Markers*. 2001;16:56-61.
4. Ruibal A, Genolla J, Rosell M, Gris JM, Colomer R. Serum CA 15.3 levels in patients with non-tumoral diseases, and establishment of a threshold for tumoral activity. Results in 1219 patients. *Int J Biol Markers*. 1986;1:159-60.
5. Lumachi F, Basso SM, Brandes AA, Pagano D, Ermani M. Relationship between tumor markers CEA and CA15.3, TNM staging, estrogen receptor rate and MINI-1 index in patients with pT1-2 breast cancer. *Anticancer Res*. 2004;24:3221-4.
6. Shering SG, Sherry F, McDermott EW, O'Higgins NJ, Duffy MJ. Preoperative CA15.3 concentrations predict outcome of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1998;83:2521-7.
7. Molina R, Filella X, Zanon G, Pahisa J, Alicarte J, Muñoz M, et al. Prospective evaluation of tumor markers (c-erbB2 oncoprotein, CEA and CA15.3) in patients with locoregional breast cancer. *Anticancer Res*. 2003;23:1043-50.
8. Seker D, Kaya O, Adabag A, Necipoglu G, Baran I. Role of preoperative plasma CA15.3 and carcinoembryonic antigen levels in determining histopathologic conventional prognostic factors for breast cancer. *World J Surg*. 2003;27:519-21.
9. Nishimura R, Nagao K, Miyayama H, Matsuda M, Baba K, Matsuoka Y, et al. Elevated serum CA15.3 levels correlate with positive estrogen receptor and initial favourable outcome in patients who died from recurrent breast cancer. *Breast Cancer*. 2003;10:220-7.
10. Duffy MJ, Duggan C, Keane R, Hill AD, McDermott E, Crown J, et al.: High preoperative CA15.3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node positive breast cancer: study of 600 patients with histopathologically confirmed breast cancer. *Clin Chem*. 2004;50:559-63.
11. Gion M, Mione R, Dittadi R, Fasan S, Pallini A, Brusca G. Carcinoembryonic antigen, ferritin and tissue polypeptide antigen in serum and tissue. Relationship with the receptor content in breast carcinoma. *Cancer*. 1986;57:917-22.