



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

Marcadores tumorales séricos, como ayuda diagnóstica en el cáncer de mama

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico**

Autores:

Cambal Vilema Slendy Paola
Santana Gallo Luisa Fernanda

Tutora:

Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos

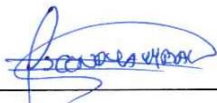
Riobamba, Ecuador 2023

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotras, **Slendy Paola Cambal Vilema** con cédula de ciudadanía **1600564726** y **Luisa Fernanda Santana Gallo**, con cédula de ciudadanía **0503978082**, autoras del trabajo de investigación titulado: “**Marcadores tumorales séricos, como ayuda diagnóstica en el cáncer de mama**”, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor(a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

Riobamba, 06 de noviembre del 2023.



Srta. Slendy Paola Cambal Vilema

C.I: 1600564726



Srta. Luisa Fernanda Santana Gallo

C.I:0503978082

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Mercedes Balladares Salto, catedrática designada tutora para la evaluación del trabajo de investigación "**Marcadores tumorales séricos, como ayuda diagnóstica en el cáncer de mama**", certifico que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 06 de noviembre del 2023



Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos

TUTORA

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Marcadores tumorales séricos, como ayuda diagnóstica en el cáncer de mama**, por **Slendy Paola Cambal Vilema** con cédula de ciudadanía **1600564726** y **Luisa Fernanda Santana Gallo** con cédula de ciudadanía **0503978082**, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchado la sustentación por parte de su autor, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa firmamos, en Riobamba 06 de noviembre del 2023

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO


Firma

Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO


Firma

Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO


Firma



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 25 de octubre del 2023
Oficio N°128-2023-2S-URKUND-CID-2023

MSc. Ximena Robalino Flores
DIRECTOR CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la Mgs. **Aida Mercedes Balladares Saltos**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0232-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0232-D-FCS-23-03-2023	Marcadores tumorales séricos, como ayuda diagnóstica en el cáncer de mama	Cambal Vilema Slendy Paola Santana Gallo Luisa Fernanda	2	x	

Atentamente,



Francisco Javier Ustáriz Fajardo

PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado URKUND de la FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

Con amor y gratitud dedico esta tesis a mis padres, Miriam Vilema e Isaías Cambal quienes con mucha paciencia y perseverancia me ayudaron siempre en mis estudios hasta culminarlos, me forjaron para ser la mujer que soy, todo se los debo a ustedes, espero y aspiro siempre estén orgullosos de mí.

Con Amor.

Slendy Paola Cambal Vilema

Dedico este trabajo de titulación en primer lugar a Dios sobre todas las cosas, quien ha guiado mis pasos y ha sido confidente en los peores y mejores momentos de mi carrera. A mis padres Luis Fernando y Rosa Adela que con su esfuerzo y amor incondicional me han permitido seguir adelante, por ser siempre la fuente de buenos consejos, ser el pilar fundamental de mi vida por su paciencia y su sabiduría al guiarme, gracias a ustedes he logrado llegar tan adelante. A mis hermanos Alex y Dario por el amor incondicional y por su gran apoyo en todo momento, mis niñas Naomi y Camila por ser mis confidentes y en especial a mis abuelitos por su amor tan sincero. Los amo. A mis familiares más cercanos que siempre me alentaron a seguir adelante y no decaer pese a las adversidades, han hecho de mí una mejor persona. En especial a mí por seguir adelante siempre y no decaer.

Mis logros son sus logros.

Luisa Fernanda Santana Gallo

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios y a la vida, por permitirme aprender de ella y haberme dado la sabiduría para culminar mis estudios, a mi familia por confiar en mí, agradezco de todo corazón a mi amiga María del Cisne Silva, por no dejarme rendir y ser mi apoyo incondicional. A la prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo y todos mis docentes que fueron parte de este proceso académico por inculcar sus conocimientos y valores, por último y no menos importante me agradezco a mí por no rendirme nunca.

Con gratitud y respeto

Slendy Paola Cambal Vilema

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a Dios y a todas las personas que han estado presentes durante todo el proceso. Agradezco a mi tutora Mgs. Mercedes Balladares por su orientación y paciencia; al Mgs. Iván Peñafiel, Mgs. Ximena del Rocío y Mgs. Eliana Martínez por su valiosa asistencia en todo momento. También quiero agradecer a mi familia y amigos por su apoyo constante y su paciencia durante este largo proceso. Estoy muy agradecida con la Universidad Nacional de Chimborazo, con la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico y con los docentes quienes con paciencia y profesionalismo impartieron su sapiencia y experiencia para consolidarnos como profesionales de la salud. Finalmente, quiero agradecer a todas las personas, cuyo apoyo fue esencial para la realización de este trabajo. Muchas gracias a todos.

Con gratitud y respeto

Luisa Fernanda santana Gallo

ÍNDICE GENERAL

DECLARATORIA DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
INDICE DE CONTENIDO	
INDICE DE TABLAS	
INDICE DE ANEXOS	
RESUMEN ABSTRACT	
CAPÍTULO I.....	14
INTRODUCCION.....	14
OBJETIVOS.....	19
General.....	19
Específicos.....	19
CAPÍTULO II.....	20
MARCO TEÓRICO.....	20
Cáncer.....	20
Mama.....	20
Definición del cáncer de mama.....	20
Epidemiología.....	21
Factores de riesgo.....	21
Tipos de cáncer de mama.....	22
Propagación del cáncer de mama.....	23
Marcadores tumorales.....	23
Clasificación de los marcadores tumorales.....	24
Marcador tumoral ideal.....	26
Marcadores tumorales séricos.....	27
Principales marcadores tumorales séricos en el cáncer de mama.....	28
Marcador tumoral CA 15-3.....	28
Biomarcador CEA.....	29
Principales métodos para dosificar los marcadores de CA 15-3 y CEA.....	30
Inmunoensayo por micropartícula (MEIA).....	30
Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA).....	31
Inmunoensayo quimioluminiscente o enzimo-quimioinmuno-analisis (CLIA).....	32
Inmunoensayo Electroquimioluminiscencia (ECLIA).....	32

CAPÍTULO III	34
METODOLOGIA.....	34
Tipo de investigación.....	34
Según el nivel:	34
Según el diseño:.....	34
Según la secuencia temporal:	34
Según la cronología de los hechos:.....	34
Población	35
Muestra	35
Criterios de inclusión.....	35
Criterios de exclusión	35
Métodos de estudio.....	35
Consideraciones éticas.....	36
CAPÍTULO IV	37
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
CAPÍTULO V.....	54
CONCLUSIONES.....	54
RECOMENDACIONES	55
BIBLIOGRAFÍA	56
ANEXOS	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación tradicional de los marcadores tumorales	24
Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales cancerosos	25
Tabla 3. Marcadores tumorales más importantes	27
Tabla 4. Características de los Métodos de análisis para marcadores tumorales séricos en el cáncer de mama más utilizados (CEA y CA 15-3)	37
Tabla 5. Prevalencia de cáncer de mama diagnosticados mediante la determinación de marcadores tumorales séricos	45
Tabla 6. Factores predisponentes en el cáncer de mama en mujeres en edad fértil	48

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Anexo 1. Anatomía de la mama femenina. Corte sagital del seno	65
Anexo 2. Cambios en el seno. Mamografía	66
Anexo 3. Estadios del cáncer de mama	67
Anexo 4. Inserto, Sistema de prueba de Antígeno de Cáncer 15-3	68
Anexo 5. Inserto, CEA ELISA	69
Anexo 6. Diagrama del cáncer de mama	70

RESUMEN

El cáncer de mama es una patología con mayor prevalencia en mujeres, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) este cáncer es la principal causa de muerte en esta población, por lo cual es necesario tener parámetros y pruebas de laboratorio que ayuden al diagnóstico, valoración, predicción y control de este padecimiento, Los biomarcadores tumorales son sustancias detectables en líquidos biológicos y en otros tejidos del organismo. El objetivo de este estudio, fue investigar los marcadores tumorales séricos más utilizados para el diagnóstico del cáncer de mama, analizando los métodos, prevalencia y los factores predisponentes, la investigación es de carácter documental, no experimental, de tipo transversal y retrospectivo de diferentes bases de datos científicas como Scopus, Google Scholar, PubMed, ProQuest, Cochrane, SciELO. Los datos más significativos tras la discusión de varios autores estable que, el antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3) y el antígeno carcinoembrionario (CEA), son usados en la evolución pre diagnóstica post tratamiento de este cáncer. El método de análisis utilizado en el laboratorio es el Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) por su alta sensibilidad y especificidad, pero, comúnmente se opta por el ensayo de Ezimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) debido a su accesibilidad, Se evidenció que la prevalencia de este cáncer se encuentra especialmente en pacientes metastásicas a comparación de una persona normal, detectado mediante el marcador CEA y los factores de riesgo aún no se establecen específicamente, sin embargo, la edad, una menarquia temprana, antecedentes familiares, entre otros, posibilitan su desarrollo.

Palabras claves: Cáncer, mama, marcadores, pruebas de laboratorio.

ABSTRACT

Breast cancer is a pathology with a higher prevalence in women. According to the World Health Organization (WHO), Cancer is the leading cause of death in this population, which is why it is necessary to have laboratory parameters and tests that help in the diagnosis, assessment, prediction, and control of this condition. Tumor biomarkers are substances detectable in biological fluids and other body tissues. The objective of this study was to investigate the serum tumor markers most used for the diagnosis of breast cancer, analyzing the methods, prevalence, and predisposing factors. The research is documentary, non-experimental, cross-sectional, and retrospective from different scientific databases such as Scopus, Google Scholar, PubMed, ProQuest, Cochrane, and SciELO. The most significant data after the discussion of several authors establishes that carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) are used in the pre-diagnostic evolution after treatment of this Cancer. Due to its high sensitivity and specificity, the analysis method used in the laboratory is the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA). Still, the Ezymoimmunoassay adsorption assay (ELISA) is commonly chosen due to its accessibility. It was evident that the prevalence of this Cancer is found primarily in metastatic patients compared to an average person, detected using the CEA marker, and the risk factors have not yet been precisely established; however, age, early menarche, family history, among others, enable its development.

Keywords: Cancer, breast, markers, laboratory tests.



Reviewed by:
Mgs. Maria Fernanda Ponce
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 0603818188

CAPÍTULO I

INTRODUCCION

Con el pasar del tiempo los avances en la ciencia se han ido desarrollando, el campo de la salud no es ajeno a estos cambios, siendo así, que antiguas enfermedades que azotaban y cobraban vidas a la humanidad, hoy en día pueden obtener un preanálisis, diagnóstico, tratamiento y un correcto seguimiento de cada patología, sin embargo, cabe mencionar que la medicina es una ciencia probabilística en la cual la predicción terapéutica o diagnóstica presenta un porcentaje de certeza, pero no es exacta.

En medicina, se conoce como diagnóstico a la identificación de la naturaleza de una enfermedad mediante, pruebas, observación de signos y síntomas clínicos del paciente, esto es fundamental para determinar la manera en la que el padecimiento será tratado. El proceso de diagnóstico, es reducir el grado de incertidumbre casi total al inicio del estudio de un enfermo hasta unos límites razonables al final del mismo acerca del estado de enfermedad que padezca cada individuo ¹.

En este proceso es de suma importancia utilizar instrumentos que estén científicamente validados para determinar la problemática que se va a estudiar, en la práctica clínica hay muchas técnicas diagnósticas y terapéuticas que nunca han sido validadas de forma correcta, por ello si un marcador tumoral no está validado adecuadamente puede no reducir el grado de incertidumbre en el diagnóstico del padecimiento del paciente ¹.

El marcador es un predictor estadístico del padecimiento actual, la disposición de una afección o de comportamientos futuros de una enfermedad. Se considera un marcador tumoral a toda sustancia producida por las células cancerígenas o por el propio organismo en respuesta al cáncer u tumor, en ciertas situaciones y patologías benignas, cuya presencia puede ser detectable en suero, sangre, orina, líquido ascítico o pleural, así mismo, puede reflejar actividad tumoral permitiendo conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno², por ende, un antígeno tumoral surge como luz de esperanza para el uso de pronósticos oncológicos, ya que dan paso a una forma de seguimiento y tratamiento del cáncer.

El término marcador tumoral apareció en oncología entre 1974 y 1978 debido a la similitud con el término marcador genético, que es una sustancia ligada a un determinado gen, a este también se le puede denominar como: marcadores biológicos, biomarcador o antígeno tumoral ³. Ahora bien, el uso de estos presenta algunas limitaciones: por un lado, no son específicos de un tipo de tumor; en segundo lugar, no todos los pacientes con un mismo tipo de cáncer muestran un nivel elevado de un determinado marcador asociado a ese tumor, por último, existen algunas situaciones no cancerosas en las que puede estar elevados algunos de estos marcadores, que se dará a conocer en el transcurso de esta investigación ¹.

Se ha estudiado un gran número de biomarcadores para el cribado, valoración del pronóstico, predicción de la recurrencia y control de la respuesta al tratamiento del cáncer, siendo los más frecuentes que son usados para diagnosticar el cáncer de mama los marcadores tumorales como el antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3) y el denominado antígeno carcinoembrionario (CEA).

El CA 15-3 es empleado en la detección y seguimiento del cáncer de mama, esta es una glicoproteína de alto peso molecular que se usa principalmente para el control del tratamiento del mismo, sobre todo en sus formas avanzadas, considerando valores normales aquéllos por debajo de 35 U/mL, afirmación que, no está lejos de lo mencionado por Carvajal en su estudio de Sensibilidad y Especificidad de antígenos tumorales realizado en el año 2017 donde da a conocer que “Uno de los más empleados en la detección y monitorización del cáncer de mama es el CA 15-3” presentando una sensibilidad de los marcadores tumorales en el cáncer de mama que oscila entre el 25 y 30% en los tumores locorreionales y el 75 al 85% en los tumores metastásicos².

Dado que este no suele elevarse en los estadios iniciales del padecimiento, no se recomienda su uso en el tamizaje, diagnóstico ni estadificación del cáncer de mama, sin embargo suele alterarse en un 20 a 50% de las pacientes y es un importante factor pronóstico, debido a que, altas concentraciones del mismo preoperatorias se asocian a evoluciones adversas de la enfermedad; así mismo, se puede evidenciar valores elevados en cáncer de ovario, pulmón, próstata, y en el caso de afecciones benignas de la mama o del ovario, hepatitis, embarazo y lactancia².

En la actualidad, la aplicación clínica más importante se encuentra en la monitorización de la terapia en pacientes con enfermedad avanzada, junto con las pruebas diagnósticas necesarias y en la detección precoz de recidivas. Hay que tener precaución en la interpretación de la elevación del marcador durante las primeras cuatro a seis semanas del inicio del tratamiento, ya que pueden producirse elevaciones paradójicas, lo que implica una buena respuesta³.

Según los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2012, el cáncer de mama es la principal causa de muerte entre las mujeres al rededor del mundo, esta enfermedad es la proliferación acelerada, desordenada y descontrolada de células con genes mutados, que normalmente actúan suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular perteneciente a diferentes tejidos de la glándula mamaria, constituyendo el 23% de las muertes por cáncer, teniendo que mundialmente la prevalencia es alrededor de 2,1 millones de casos diagnosticados en 2018, lo que representa uno de cada cuatro casos de cáncer⁴. En torno a una de cada ocho mujeres y uno de cada mil hombres desarrollará cáncer de mama durante el curso de su vida. Siendo la neoplasia maligna más frecuente que se presenta a nivel mundial que afecta a las mujeres y posee un índice de mortalidad alto, catalogándolo como un importante problema de salud pública⁵. Es por ello, que la OMS, promueve la lucha contra el cáncer de mama en el marco de programas nacionales amplios de control del cáncer que están integrados con las enfermedades no transmisibles y otros problemas relacionados.

La mortalidad está entre los 60 y 74 años en las mujeres, pero hay un aumento en años anteriores, el pronóstico del tratamiento de pacientes con cáncer de mama está ligado a su determinación inicial, que además de identificar el tipo histológico al que corresponde permite decidir el protocolo de tratamiento. Esta enfermedad catastrófica induce en las mujeres percepción y sentimientos negativos afecta, en gran medida, la vida sexual de la pareja y altera el equilibrio familiar al convertirse en una carga para el cuidador más cercano de la paciente⁶.

Esta enfermedad es diagnosticada con mayor frecuencia en diversos países y también es la principal causa de muerte por cáncer en más de 100 países. El cáncer de mama para el año 2020 se posicionó como el más frecuente en mujeres logrando cifras de 2,2 millones de casos, siendo el de mayor prevalencia a nivel mundial. Se pronostica que una de cada 12

mujeres será diagnosticada con esta patología, siendo las más afectadas sobre todo en los países pobres y de medianos ingresos⁴.

Por su parte, en la región de Latinoamérica, el tipo de cáncer más común es el de mama y a su vez es la segunda causa de muerte en esta región, cada año se producen en la región más de 462.000 casos nuevos y casi 100.000 muertes. De manera similar, entre las mujeres de Estados Unidos y Canadá, el 24% de los nuevos casos y el 14% de las muertes son por cáncer de mama. La edad promedio al momento del diagnóstico por lo general se manifiesta en mayor proporción entre los 40 y 50 años de edad⁶.

Según Globocan en el 2018 en el Ecuador hubo 28.058 casos nuevos y según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en mujeres, ocupando el lugar número 11 en la lista de causas generales de muerte femenina. El cáncer de mama puede ser mortal si no se diagnostica a tiempo, por lo que se han desarrollado varios métodos para el seguimiento y diagnóstico entre ellos; los marcadores tumorales CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario (CEA), que se analizan de forma rutinaria⁷.

En el Ecuador el riesgo de desarrollar esta patología es de 38.2 casos por 100.000 mujeres, es decir, se ubica en una posición intermedia baja frente a los demás países; mientras que el riesgo de morir por este cáncer es de 10.9 casos por 100.000 mujeres⁸.

En la zona 3, específicamente en la provincia de Tungurahua, según los datos de Solca muestran que durante el año 2022 fue el cáncer más común, presentando 154 casos, donde el 64% fueron mujeres y el porcentaje restante hombres, por lo cual la coordinadora del servicio oncológico hace mención que las personas con antecedentes familiares, desde los 25 años se debe hacer chequeos anuales, mientras que las mujeres sin antecedentes lo deben realizar desde los 40 años⁸.

Es por ello, además de las exploraciones físicas y de imagen, los biomarcadores tumorales han demostrado su utilidad para la monitorización y vigilancia de recidivas preclínicas, diseminación a órganos distantes y evaluación de la efectividad de la terapia⁵. Los antígenos tumorales aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) son el CA 15-3 y el CEA, que se utilizan con frecuencia para el diagnóstico, la detección y control del

cáncer de mama⁹, la mayoría de los casos la determinación clínico se ha dado cuando el proceso de metástasis ha dado inicio, por lo cual, la evaluación de las determinaciones seriadas de estos marcadores de manera individual o conjunta son tardías, siendo necesario señalar que ninguno de los biomarcadores conocidos en la actualidad para este tipo de cáncer permite el análisis en los estadios tempranos. Por lo cual, con el fin de obtener un grado de información sobre los marcadores séricos en el dictamen de cáncer de mama, se pretende recabar datos de importancia de estudios referentes al tema, originando la siguiente interrogante.

Los estudios clínicos que contribuyen a mejorar la valoración médica y clínica en los casos de carcinoma mamario son los marcadores CA 15-3 y CEA, que, si bien su uso se encuentra en controversia, existen diferentes estudios que apoyan a su utilidad y refieren a las concentraciones séricas de estos con la carga tumoral, además de mencionar que los valores altos indican una probabilidad alta de metástasis sistémicas.

Independientemente de que el paciente tenga sesiones de quimioterapia sistémica, las concentraciones estos aún tienen un valor pronóstico que permiten identificar recaídas, ya que el valor positivo de marcadores tumorales puede estar relacionados con el potencial de micrometástasis de las células cancerígenas indicando la posibilidad de un tratamiento. Además, los valores tienen a elevarse en los 2 a 18 meses previamente a que haya una evidencia clínica de recidiva⁵.

De acuerdo a lo anterior, la importancia de la investigación recae promover el conocimiento de los métodos más usados para medir las concentraciones séricas de estos biomarcadores, debido a que proporcionan información de utilidad para determinar tempranamente la etapa avanzada del cáncer.

OBJETIVOS

General

- Investigar los marcadores tumorales séricos para el diagnóstico del cáncer de mama.

Específicos

- Analizar los métodos que son utilizados en el diagnóstico de los marcadores tumorales séricos en el cáncer de mama.
- Determinar la prevalencia de cáncer de mama diagnosticados mediante la determinación de marcadores tumorales séricos.
- Distinguir los factores predisponentes en el cáncer de mama en mujeres en edad fértil.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Cáncer

Según la OMS es un término amplio utilizado para describir un grupo de enfermedades que pueden desarrollarse en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando las células anormales crecen sin control, superan sus límites normales, invaden partes cercanas del cuerpo o se diseminan a otros órganos⁴.

Mama

La mama se compone de 10 a 20 secciones llamadas lóbulos. Cada uno de estos se divide en partes más pequeñas llamadas lobulillos. Contienen las glándulas encargadas de producir leche durante la lactancia. La leche fluye desde los estos hasta el pezón a través de unos tubos llamados conductos. El espacio entre los lóbulos y los conductos está lleno de tejido adiposo y fibroso. Además, los senos tienen vasos linfáticos que conducen a pequeños órganos redondos, los ganglios linfáticos que son protectores y atrapan bacterias, células tumorales y otras sustancias dañinas (hay vasos linfáticos y ganglios linfáticos en todo el cuerpo). El drenaje linfático de la mama se produce principalmente en los ganglios linfáticos axilares¹⁰.

Definición del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial que se desarrolla por la interacción de factores genéticos y ambientales, que contribuyen en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular cuya capacidad de reproducción se ha visto muy aumentada. Los vasos sanguíneos o linfáticos son dos formas en que las células de cáncer de mama pueden propagarse a otras partes del cuerpo. Tanto hombres como mujeres pueden desarrollar esta patología , pero más del 99% por ciento de los casos involucran a mujeres¹⁰. Las masas tumorales generadas por la multiplicación descontrolada de las células se presentan inicialmente en cualquier parte del seno, sin

embargo, la localización más común son los conductos que llevan la leche hacia el pezón y en los lobulillos⁵.

Epidemiología

El cáncer de mama es el más usual en la mujer y desde el año 2020 se ha convertido en el más frecuente diagnosticado a nivel mundial, llegando a alcanzar una media del 11,7% de la población, estimando que, ocho de cada doce mujeres pueden llegar a tener cáncer de mama a lo largo de su vida. Si bien el intervalo de incidencia es de 45 y 65 años, se puede presentar en cualquier momento de la vida de la mujer, también diagnosticándose en un 10% en mujeres menores de 40 años, siendo la neoplasia más frecuente durante el embarazo y puerperio¹¹.

Factores de riesgo

Únicamente el 12% de los pacientes con cáncer de mama poseen factores de riesgo identificables, mientras que del porcentaje restante no se puede identificar ningún factor, por lo que se considera que todo paciente debe ser considerado vulnerable¹¹.

Existe diferentes tipos de factores de riesgo para padecer cáncer de mama entre ellos tenemos; la edad (a mayor edad mayor riesgo), a su vez, los antecedentes personales de cáncer de mama invasivo, carcinoma ductal in situ o carcinoma lobulillar in situ (las mujeres con cáncer de mama invasivo tienen más probabilidades de desarrollar cáncer de mama contralateral), una historia de hiperplasia atípica, un aumento de la densidad mamaria en mamografías, una menstruación precoz, la menopausia tardía y la nuliparidad (nunca haber dado a luz) son factores reproductivos que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos¹⁰.

A la vez el uso posmenopáusico de la terapia de reemplazo hormonal, al igual que el uso posmenopáusico de una combinación de estrógeno y progestina. La exposición a la radiación ionizante, especialmente durante la adolescencia, y las mutaciones genéticas asociadas con el cáncer de mama aumentan el riesgo del mismo a su vez el consumo de alcohol y la obesidad por último pero no menos importante la predisposición genética (antecedentes familiares o mutaciones en ciertos genes)¹⁰.

La predisposición genética también es un factor de riesgo, ya que el 5 al 10% de los carcinomas mamarios son hereditarios, teniendo que alrededor del 80% están altamente asociados con mutaciones de los genes BCRA1 (tiene una mayor relación con pacientes en edades comprendidas entre los 40 y 50 años) y BCRA2 (relación con personas mayores a los 60 años), aumentando el riesgo que una persona pueda tener cáncer de mama. También existen otras mutaciones genéticas que pueden aumentar el riesgo de tener cáncer (MLH1 y MSH2, PTEN, CDH1), pero no son frecuentes a diferencia de los genes anteriores⁵.

Tipos de cáncer de mama

La mayoría de los casos de cáncer de mama comienza en los conductos o lóbulos. El 75% es denominado carcinoma ductal el cual se caracteriza porque este tipo de cáncer comienza en las células que recubren internamente los conductos de leche¹⁰. Los carcinomas ductales infiltrantes pueden ser de tipo tubular/cri-biforme, coloide, medulares o papilares¹¹.

El cáncer que comienza en los lobulillos se conoce como carcinoma lobular. Si la enfermedad se ha diseminado fuera del conducto hacia el tejido circundante, se denomina carcinoma ductal invasivo o infiltrante. Si la patología se ha diseminado fuera del lobulillo, se llama carcinoma lobular invasivo o infiltrante. Cuando la enfermedad no está extendida se la denomina “in situ”, que quiere decir “en el lugar”¹².

La forma en la que la enfermedad se desarrolla y extiende, así como el tratamiento, dependen de si se trata de un carcinoma ductal in situ (DCIS) o carcinoma lobular in situ (LCIS). La mayor parte de los cánceres de mama in situ son DCIS. En la actualidad, los oncólogos recomiendan que el carcinoma DCIS se extirpe quirúrgicamente para ayudar a prevenir que se convierta en un cáncer invasivo y que se disemine a otras partes de la mama o del cuerpo¹³. La radioterapia y la quimioterapia también podrían recomendarse para el DCIS. El LCIS no se considera cáncer y por lo general es controlado por el médico, pero constituye un factor de riesgo para el cáncer de mama. Otros tipos de cáncer de mama menos comunes incluyen el cáncer medular, mucinoso, tubular metaplásico y papilar de mama¹².

El cáncer inflamatorio de mama es de rápido crecimiento que representa aproximadamente del 1 al 5% de todos los casos. Puede haber un diagnóstico equivocado de infección de la mama porque a menudo se presenta hinchazón de la mama y enrojecimiento de la piel de la

mama. La enfermedad de Paget es un tipo de cáncer que puede comenzar en los conductos del pezón. En muchos casos, la piel se vuelve escamosa y puede presentar comezón. Aunque en general permanece in situ, también puede ser un cáncer invasivo¹².

Propagación del cáncer de mama

El sistema linfático es una red de linfáticos que se localizan en todo el cuerpo y se encuentran conectados a través de agrupaciones celulares del sistema inmunitario como ganglios linfáticos. Por lo cual, en el caso de cáncer de mama, cuando las células han logrado proliferar en los vasos linfáticos y llegar a los ganglios ya sean de la clavícula, axilares, del esternón o del tórax, existe la mayor posibilidad que las células migren a otras partes del cuerpo y generen una metástasis. Los órganos que mayormente se ven afectados por las células cancerosas son el hígado y el pulmón⁵.

Ahora bien, las herramientas de diagnóstico tradicionales, incluidas las mamografías bidimensionales y tridimensionales, utilizan técnicas de exploración radiológica para la detección de tumores, pero estos métodos generalmente no se recomiendan para mujeres jóvenes (<40 años) debido a la tasa de falsos positivos y al sobrediagnóstico. Por lo cual los marcadores tumorales se utilizan con frecuencia para la detección y el control de los cánceres¹⁴.

Marcadores tumorales

Reciben el nombre de marcadores tumorales aquellas sustancias procedentes de la célula neoplásica, la cual, por sus especiales características, sintetiza compuestos que se distinguen de los aportados por una célula normal, ya sea en su estructura o en su concentración en los líquidos periféricos. Comprenden una amplia categorización de compuestos entre los que se encuentran: hormonas, enzimas, antígenos y antígenos oncofetales en los líquidos periféricos³.

Especificidad. - Un marcador tumoral específico, es aquel producido solo por un órgano o tejido determinado. Se lo expresa porcentualmente³.

Sensibilidad. - La sensibilidad de un marcador tumoral, está dada, por la frecuencia con la que este se produce en las patologías para las cuales está indicado, se la expresa también porcentualmente³.

Clasificación de los marcadores tumorales

La clasificación de estos no es una tarea sencilla, ya que son varias moléculas existentes, que presentan diversos orígenes y características, por ende diferentes autores exhiben diversas clasificaciones debido a esta heterogeneidad, lo que ha llevado a un criterio tradicional, según su origen, según su enfoque o uso basado en la utilidad clínica¹⁵.

Considerando el origen de los marcadores tumorales y en función de su estructura química se podrían dividir en dos grandes grupos en función al tipo de células por lo que sean producidos, subdividiéndose a vez en base a su naturaleza.

Tabla 1. Clasificación tradicional de los marcadores tumorales

Clase	Tipo	Marcadores		
Derivados del tumor	Antígenos oncofetales	-AFP		
		-CEA		
	Antígenos oncoplacentarios	-β-HCG		
		-SP-1		
	Glucoproteínas		-SCC	-pro-GRP
			-PSA	-MIA
			-S-100	
	Mucinas		-CA 125	-CA 50
			-CA 15-3	-CA 72.4
	Antígenos tisulares		-CA 19-9	-MCA
Hormonas			-Tg	-ADH
		-Calcitonina	-PTH	
		-Catecolaminas	-5-HIA	
		-ACTH		
Enzimas		-NSE	-PHI	

		-PAP	-GGT
		-LDH	-FA
	Citoqueratinas	-TPA	
		-CYFRA 21.1	
		-TPS	
	Proteínas	-TP 53	-MYC
	oncogénicas y	-HER-2/neu	-BRCA-1
	oncogenes	-RAS	-BRCA-2
	Inmunoglobulinas	-Componentes monoclonales	
Derivados de células asociadas al tumor	Proteínas de fase aguda	-PCR	
		-Ferritina	
		-beta-2-microglobulina	
	Modulares del sistema inmune	-Citocinas (interleucinas, TNF...)	

Fuente: Moreno Campoy (2015)

Otra manera de clasificar es de acuerdo a función de utilidad, atendiendo a la perspectiva de la sensibilidad y especificidad de los antígenos tumorales cancerosos, ya que para que un examen de detección sea útil, deberá tener una muy alta sensibilidad y especificidad, ya que se considera que los marcadores tumorales no son sustancias producidas sólo por células cancerosas y que la diferencia entre enfermedades malignas y benignas es solo en función de la concentración del marcador¹⁶, por lo que en base a este enfoque se puede distinguir los siguientes grupos:

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales cancerosos

Muy elevada especificidad y sensibilidad	Sensibilidad y especificidad variable	Baja especificidad
β-HCG	PSA	PHI
calcitonina	Tiroglobulina	LDH
HE4	AFP	TPA
	CEA	TPS
	CA 19.9	CYFRA 21-1
	CA 12-5	

CA 15-3

CA 72-4

S-100

Pro-GRP

NSE

SCC

CA 50

Fuente: Hegg R (2018)

Los marcadores tumorales de sensibilidad y especificidad variable, donde se encuentra el CEA y el CA 15-3, son aquellos cuyos niveles varían sustancialmente en función del estadio del tumor, en otras palabras, inicialmente presentan sensibilidad y especificidad baja, mostrando concentraciones apenas perceptibles y similares a personas sanas o con patologías benignas. No obstante, en estadios avanzados, muestran valores compatibles con tumores malignos¹⁵.

Marcador tumoral ideal

Con fines de diagnóstico oncológico, el marcador ideal debería presentar dos características, la primera de ellas es que se secretaría en la sangre en concentraciones medibles solo posterior a la transformación maligna de las células que lo producen. Mientras que la segunda característica sería poder obtener la información necesaria para poder localizar el sitio del tumor del que surgió, a pesar del avance de la tecnología y los años, no existe marcadores tumorales en estricto, es decir, que tenga 100% de especificidad, además que siempre que se determine su presencia, se reconozca el órgano o tejido del que proviene, ser 100% sensible, por lo tanto, que aparezca en todos los casos en la patología oncológica para la cual se lo utiliza y ser detectado en niveles muy tempranos del desarrollo neoplásico. La concentración hallada en este tenga correlación con la masa tumoral a la vez permitir afirmar tipo y estadio del tumor³.

Posibilitar diagnóstico y ser útil para ser usado como tamizaje en una población. Ser fácilmente detectable en los fluidos orgánicos por último su concentración debe reflejar la efectividad del tratamiento monitoreo. Ninguno de los marcadores tumorales actualmente conocidos, cumplen con todas las características del antígeno tumoral ideal. Su uso está

limitado a ser ayuda diagnóstica y fundamentalmente para el monitoreo de la respuesta del paciente a la terapia instaurada³

Marcadores tumorales séricos

Son aquellos que se detectan en sangre periférica de pacientes con cáncer y son un recurso ideal para la detección de células tumorales diseminadas debido a la facilidad de acceso al material biológico para el análisis de la muestra¹.

La presencia de células malignas en sangre fue descrita desde los años sesenta y desde entonces varios estudios en la última década han reportado sustancias metabólicas en la sangre, producto del proceso de transformación maligna, la cual incluye aumento en la proliferación, pérdida de características morfológicas propias de un tejido o indiferenciación y pérdida de la adhesión, dando origen a la metástasis de muchos tipos de cáncer¹.

Tabla 3. Marcadores tumorales más importantes

Marcador Tumoral	Valor normal	Tumor primario	Valores muy probables de malignidad	Sensibilidad
CEA	<2,5ng/ml en no fumadores <5ng/ml en no fumadores	Cáncer de colon	>10ng/ml	<25% estadio temprano <75% estadio avanzado
AFP	<5,4 ng/ml	Cáncer de estómago, páncreas y biliar	>500ng/ml	80% carcinoma hepatocelular 85% tumor células germinativas no seminomatoso
PSA	<4 en screennig	Cáncer de próstata	>10ng/ml	75% de cáncer de próstata
CA 12-5	<35 U/ml	Cáncer de ovario	>200U/ml	85% de cáncer de ovario (50% estadio inicial)

CA 15-3	<35 U/ml	Cáncer de mama	>100U/ml	25-50% de cáncer de mama
CA 27-29	<40 U/ml	Cáncer de mama	>65U/ml	99% de cáncer de mama
CA 19-9	<37 U/ml	Cáncer de páncreas y tracto biliar	>1000U/ml	Alto en 65-85%
NSE	<14 mcg/l	Tumor neuroendocrino	>35U/ml	Alto entre 90% cáncer páncreas 70% cáncer
SCC	<2,75 ng/ml	Tumores epidermoides de pulmón o cervix	>5U/ml	Alto entre 90% estadio IV e inferior estadios más tempranos

Fuente: Gutiérrez Prado (2018)

Principales marcadores tumorales séricos en el cáncer de mama

El antígeno canceroso 15-3 (CA 15-3) y el biomarcador carcinoembrionario (CEA) son 2 marcadores tumorales aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el seguimiento del cáncer de mama¹⁴. Por lo tanto, el manejo de los biomarcadores CA 15-3 y CEA en las pacientes es de suma importancia, debido a que el uso de marcadores tumorales aplicados a este tipo de neoplasias ha presentado una utilidad al instante de monitorear la respuesta a un determinado tratamiento. Además de aportan a la detección precoz de recidivas o metástasis⁵, Específicamente para este se ha utilizado al carbohidrato CA 15-3 y al carcinoembrionario CEA, su combinación permite diagnosticar precozmente el 65% de las recidivas tumorales^{15,18}.

Marcador tumoral CA 15-3

El CA 15.3 es una glicoproteína del tipo de las mucinas, que es uno de los productos del gen (MUC-1), de alto peso molecular (250kD) y elevada densidad, con alto contenido de hidratos de carbono, localizada en el polo apical del epitelio, ductos y alvéolos de la glándula mamaria y presente como antígeno circulante, normalmente, en pequeñas concentraciones¹⁹. El CA 15-3 representa un epítopo identificado por anticuerpos monoclonales y que puede

ser expresado por una variedad de adenocarcinomas (colon, pulmón, ovario, tracto gastrointestinal incluido el páncreas), pero especialmente asociado a mama²⁰.

El CA15-3 es un antígeno relacionado con la mucina epitelial polimórfica, marcador del cáncer de mama. Niveles superiores de este a las 30 U/mL están vinculados con una supervivencia global menor, pero no tienen relación con el tamaño del tumor, el estado ganglionar ni la edad¹². La sensibilidad de este oscila entre 25 al 30% en tumores locorreregionales y el 75 al 85% en los tumores metastáticos¹⁵.

Los niveles elevados del marcador tumoral CA 15-3 se han observado en la mayoría de los pacientes que son diagnosticados con cáncer de mama metastático, ahora bien, las elevaciones del CA 15-3 no siempre debe por la presencia de un tumor en la mama, sino por otras patologías que están afectando al paciente como anemia megaloblástica, hepatopatías e insuficiencia renal; también este marcador se elevada su concentración en otro tipos de tumores de origen maligno como el cáncer de estómago, de colorrectal, de pulmón, de ovario y prostático^{21,22}.

El antígeno del cáncer CA 15-3 y el carcinoembrionario CEA se relacionan con el potencial de micrometástasis de las células cancerígenas. Algunas guías clínicas sugieren el uso en conjunto del CA 15-3 con el CEA, con la finalidad de contribuir al diagnóstico de enfermedad metastásica durante la etapa de seguimiento y control de las pacientes; sin embargo, otras investigaciones reportan un ligero incremento en la sensibilidad de ambos biomarcadores al aplicarlos conjuntamente²³.

Estudios recientes han demostrado que la determinación en serie del CA 15-3 para el seguimiento postoperatorio, puede ser útil para la detección precoz de la recidiva preclínica o enfermedad metastásica, así como los niveles séricos de CA 15-3 puede utilizarse para predecir la respuesta de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastático.

Biomarcador CEA

El antígeno carcinoembrionario CEA es una glicoproteína con un 45-60 de carbohidratos, con un elevado peso molecular (180kD), que es apenas medible y que maneja valores <2ng/ml en personas adultas sanas, además es un tipo de molécula de adhesión celular, y los niveles altos de CEA en la sangre generalmente se asocian con metástasis subclínicas de

cáncer de mama ^{24,25}. Posee una sensibilidad en fases temprano del 25 y alcanzándose una sensibilidad del 75% en las fases más avanzadas.

En pautas recientes, se menciona que los niveles séricos de marcadores tumorales pueden usarse como evaluación complementaria para contribuir a las decisiones de terapia. A pesar del interés continuo en este tema, un número limitado de datos evaluó la correlación entre el aumento de CA 15-3 y los niveles de CEA en la recurrencia y los parámetros clinicopatológicos²⁴.

Principales métodos para dosificar los marcadores de CA 15-3 y CEA

Los laboratorios clínicos hoy en día cuentan con kits diagnósticos que aportan al reconocimiento de los marcadores tumorales CEA y CA 15-3, como productos de las células tumorales y con ello una relación directa con extensión de la masa tumoral, por ende, en el laboratorio se integra pruebas para poder ser utilizadas en el diagnóstico, tipificación y pronóstico de pacientes con cáncer.

Inmunoensayo por micropartícula (MEIA)

Es una técnica de inmunoensayo, la cual tiene como fundamento el aislamiento de complejos formados por la combinación de anticuerpos/antígeno, en la superficie de fase sólida de determinadas micropartículas.

Este método en la actualidad gracias a las diferentes adaptaciones que se le han realizado es capaz de automatizar la medición de moléculas de mayor tamaño. Por lo general, esta técnica de inmunoensayo usa un formato no competitivo, de tal manera que la concentración de analito es completamente proporcional a la concentración de señal. Los componentes del MEIA incluyen buffer específico optimizado para el ensayo

Radioinmunoanálisis (RIA)

Es una técnica inmunológica que utiliza isótopos radioactivos y la concentración de radioactividad medida indica la concentración de analito presente, es decir, antígenos o anticuerpos en líquidos biológicos. Este método aún se usa en la actualidad, especialmente

en la detección de cantidades muy bajas de analitos, sin embargo, por las complicaciones inherentes al manipuleo y desecho de los materiales radioactivos en el laboratorio clínico, su frecuencia de uso de ha disminuido por otros tipos de ensayos.

En este ensayo se incorpora una reacción de enlace competitivo, en que una cantidad de antígeno marcado radiactivamente y antígeno de la muestra compiten por un número limitado de sitios de enlaces específicos con el anticuerpo, la unión de dos anticuerpos forma un complejo precipitable, llegando a obtener que el antígeno no marcado en la muestra aumenta, mientras que el porcentaje de antígeno marcado que se precipita disminuye²⁵.

Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA)

Se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida, mediante anticuerpos que directa o indirectamente sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción, este tiene muchas de las propiedades de un inmunoensayo ideal²⁶.

Es un método utilizado para detectar cuantitativamente un antígeno en una muestra, la diversidad de antígenos es inmensamente variable por lo que ELISA se utiliza en varias áreas de investigación, con ELISA se pueden analizar sustancias específicas de interés en muestras de sangre.

Representa una aplicación popular de inmunoensayo sándwich heterogéneo de fase sólida que combina un reactivo marcado enzima-anticuerpo con un anticuerpo unido a una fase sólida. Inicialmente se utilizaba como material de base sólida tanto las placas de macrotítulo como las esferas de ¼ de pulgada. Una placa de macrotítulo es simplemente una placa plástica cuadrada con pocillos de poca profundidad recubiertos con un analito²⁶.

Inmunohistoquímica (IHQ)

Es un procedimiento especial de coloración que se lleva a cabo sobre tejido mamario canceroso fresco o congelado, que se obtiene durante una biopsia. Este método es usado para determinar si las células cancerosas tienen receptores HER2 u hormonas en su superficie,

dando a conocer información primordial y relevante para la correcta obtención del tratamiento que hará frente a la enfermedad.

El análisis de IHQ proporciona una puntuación de 0 a 3, esta mide la cantidad de proteínas receptoras de HER2 en la superficie celular de la muestra de tejido, si la puntuación es de 0 a 1, al contrario, se denomina negativo para HER2, si la puntuación es de 2 toma el nombre de ambiguo, si la puntuación es de 3 se denomina positivo para HER2. Este método presenta ciertas imprecisiones en sus resultados, lo cual suscita que las pacientes no presenten un buen tratamiento, ya que se puede presentar como un análisis negativo para HER2, pero los resultados de los análisis como positivo HER2, es posible que los médicos consigan dar un tratamiento, sin que la persona pueda obtener buenos resultados ante la enfermedad²⁷.

Inmunoensayo quimioluminiscente o enzimo-quimioinmuno-analisis (CLIA)

Se caracteriza por la emisión de luz visible, debido a una reacción química producida por la oxidación del éster de acridina empleado como marca, una de las diferentes sustancias involucradas, mismo que varía según el sistema utilizado, la reacción química se llevará a cabo en partículas paramagnéticas que ofrecen una máxima superficie de contacto (a diferencia de los métodos convencionales, este presenta 100 veces mayor superficie de contacto) y una rápida separación magnética, con una mínima unión inespecífica²⁸.

Inmunoensayo Electroquimioluminiscencia (ECLIA)

Es un enfoque novedoso y versátil que es capaz de cuantificar cantidades de proteínas endógenas y recombinantes en formato de 96 pozo, este método se basa en luminiscencia provocada por una reacción electroquímica²⁸, donde la energía liberada no solo es emitida en forma de calor o de energía química, sino también en forma de luz. Este fenómeno se produce cuando, los electrones saltan de las capas más altas de los átomos a las más bajas. ECLIA presenta un aumento de la sensibilidad y rango dinámico, lo que permite la detección de concentraciones de analito más bajas y el diagnóstico temprano de la enfermedad.

El método de electroquimioluminiscencia no requiere instrumentos costosos existe menos posibilidades de interrumpir el proceso. Una de las principales desventajas de este método

es la contaminación de los electrodos. En particular, la electroluminiscencia ocurre cuando los quelatos metálicos sufren una serie de reacciones químicas en la superficie del electrodo²⁶.

CAPÍTULO III

METODOLOGIA

Tipo de investigación

El presente trabajo de investigación titulado “Marcadores tumorales séricos, como ayuda diagnóstica en el cáncer de mama” presenta una revisión bibliográfica, por medio de los siguientes ítems:

Según el nivel:

En base al nivel de investigación, el trabajo fue de tipo descriptivo, pues en ésta se detalló los marcadores tumorales séricos como ayuda diagnóstica del cáncer de mama y sus manifestaciones clínicas, mediante la indagación de información de fuentes bibliográficas confiables, recolectando estudios previamente llevados a cabo y guarden relación con el tema de interés del presente documento.

Según el diseño:

La presente investigación presenta un diseño de investigación no experimental; de tipo documental ya que se recolectó información sobre los marcadores tumorales séricos, con la finalidad que aporten una ayuda al diagnóstico del cáncer de mama, obtenidas de diferentes bases de datos (Libros, revistas científicas, tesis, entre otras) para poder cumplir con los objetivos planteados.

Según la secuencia temporal:

Es de tipo transversal, debido a la recopilación y análisis de la información para la investigación se efectuó en un momento y tiempo único.

Según la cronología de los hechos:

Es de tipo retrospectivo, debido a que la información que comprendió la investigación se recopiló de investigaciones anteriormente realizadas, esta información fue obtenida de

artículos científicos originales, revisiones bibliográficas, tesis y libros, entre otros. Obtenidos de bases de datos bibliográficos.

Población

El presente trabajo de investigación se realizó mediante revisión bibliográfica de 51 documentos que fue la población de estudio, dichos documentos comprenden el tema de investigación, es decir, mujeres con diagnóstico de cáncer de mama mediante marcadores tumorales séricos, obteniéndose información relevante de bases de datos confiables como son: Scielo, Redalyc, Pubmed, Elsevier, Medigraphic, Lilacs, Latindex, Proquest.

Muestra

Para la selección de la muestra se procedió a una investigación en las bases de datos confiables previamente mencionadas, cuya selección se realizó tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión, teniendo 42 estudios para su análisis.

Criterios de inclusión

- **Área temática:** Marcadores tumorales séricos como ayuda diagnóstica de cáncer de mama.
- **Tipos de documentos:** artículos originales y de revisión, tesis, libros.
- **Limitación de tiempo:** entre enero de 2013 y marzo de 2023.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos con información incompleta
- Artículos que carezcan de autores y año de publicación.
- Artículos por su fecha de publicación sea mayor a 10 años.

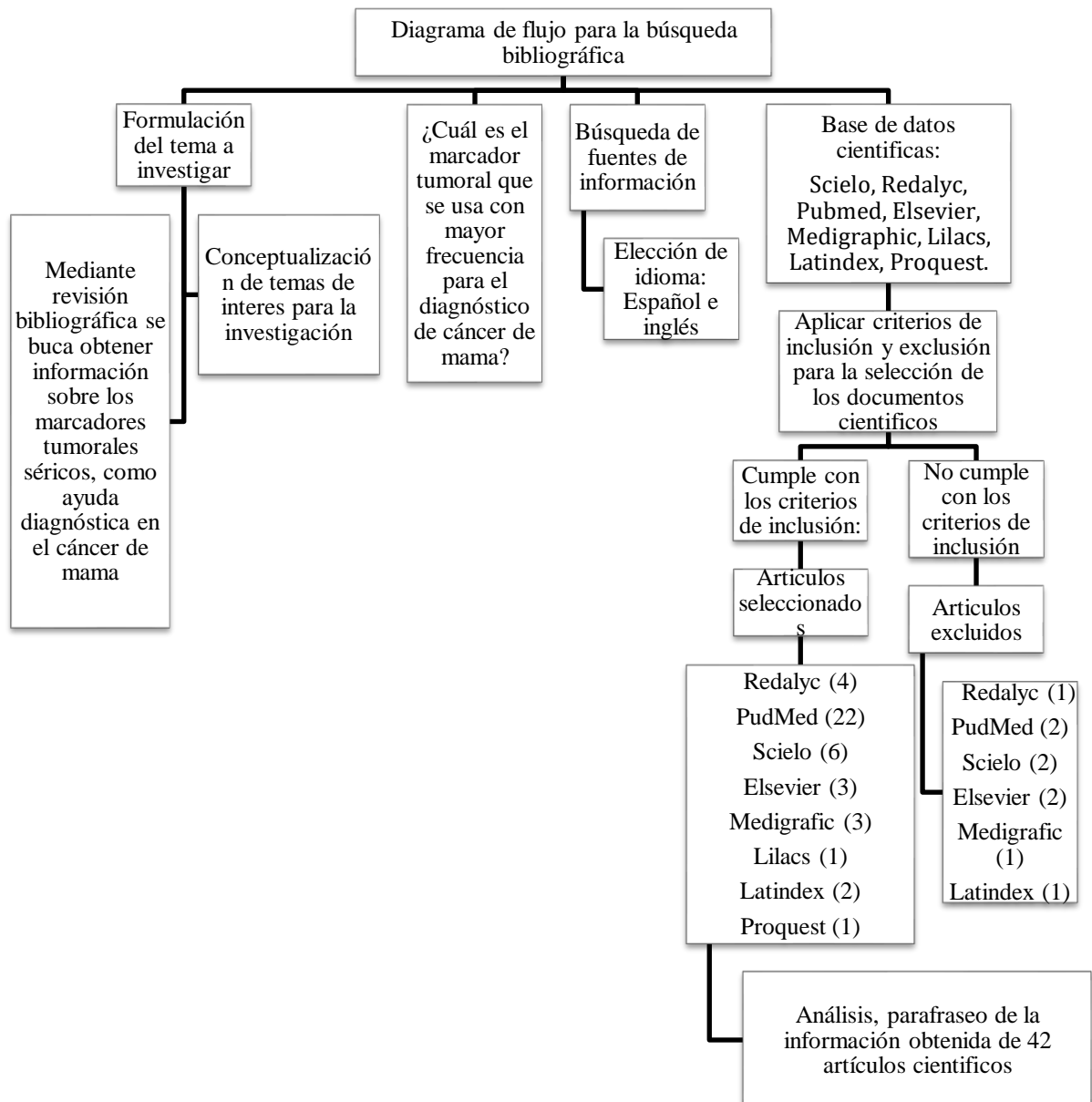
Métodos de estudio

El método utilizado en el presente trabajo investigativo fue teórico debido a que se analiza, deduce y además se resume la información obtenida de artículos científicos, tesis, libros, etc. De los cuales se pueda hablar la temática planteada sobre los marcadores tumorales séricos en el diagnóstico del cáncer de mama.

Consideraciones éticas

El trabajo de investigación tiene carácter bibliográfico, por ende, se basó en la recolección de datos de fuentes de investigación confiables, por lo que respeta los principios bioéticos y no requiere de la aprobación del comité de bioética.

La búsqueda bibliográfica se realizó según el algoritmo siguiente:



CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 4. Características de los Métodos de análisis para marcadores tumorales séricos en el cáncer de mama más utilizados (CEA y CA 15-3)

Autor	Pacientes/ control	Marcador	Método de análisis	Características del método
Zeng et al. ²⁶ (2013)	100/60	CA 15-3 CEA	MEIA MEIA	Sensibilidad: 95% Especificidad: 69%
Rashad et al. ²⁷ (2014)	80	CA 15-3	ELISA.	Sensibilidad: 41,2% Especificidad: 93,3%
Stieber et al. ²⁸ (2015)	743/556	CA 15-3	ECLIA ELISA	A. Corte 30U/mL Sensibilidad: 60,4% Especificidad: 91,4% B. Corte 60U/mL Sensibilidad: 36,9% Especificidad: 100%
		CEA	ELISA	A. Corte 4ng/mL Sensibilidad: 41,2% Especificidad: 93,3%

				B. Corte 6ng/mL Sensibilidad: 29,4% Especificidad: 96,9%
Shao et al. ²⁹ (2015)	432	CA 15-3 CEA	IHQ	Corte 13,25% Sensibilidad: 72% Especificidad: 77%
Di Gioia et al. ³⁰ (2016)	813/48	CA 15-3 CEA	MEIA , ECLIA MEIA , ELISA	Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100%
Wang et al. ³¹ (2017)	164/200	CA 15-3 CEA	ECLIA ECLIA	Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100% Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100%
Bayo et al. ³² (2018)	63/63	CA 15-3 CEA	RIA RIA	Sensibilidad: 77% Especificidad 98% Sensibilidad: 77 % Especificidad 90%

Arenillas Medina &	94	CA 15-3	ECLIA	Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100%
Imamura et al. ³⁴ (2018)	861	CEA	ECLIA	Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100%
	858	CA 15-3	ECLIA	Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100%
Hasan. ³⁵ (2018)	961	CEA	ECLIA	Corte: 5ng/ml Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100%
		CA 15-3	ECLIA	Corte: 25U/ml Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100%
Teixeira et al. ³⁶ (2022)	187	CEA	ELISA	Sensibilidad: 60,4% Especificidad: 91,4%
		CA 15-3	ELISA	Sensibilidad: 41,2% Especificidad: 93,3%

Geng et al. ³⁷ (2015)	284	CEA	ECLIA	Corte: 31,3U/mL
		CA 15-3	ECLIA	Sensibilidad: 70% Especificidad: 95% Corte: 5ng/mL
Sang et al. ³⁸ (2013)	351	CEA	CLIA	Corte: 3,88ng/MI Especificidad: 68,8%
		CA 15-3	CLIA	Corte: 20U/mL Sensibilidad: 47%-77% Especificidad: 68,8%
Pedersen et al. ³⁹ (2013)		CEA	CLIA	Corte: 40U/mL Especificidad: 68,8%
		CA 15-3	CLIA	Sensibilidad: 47%-77% Especificidad: 94%-98%
Melin & Gümüs ⁴⁰ (2021)		CEA	RIA	Corte: 5ng/mL Sensibilidad: 88,3% Especificidad: 56,2%
		CA 15-3	RIA	Corte: 21U/mL Sensibilidad: 82,1%

			Especificidad: 47,3%
Fejzić et al. ⁴¹ (2015)	CA 15-3	ECLIA	Corte: 31,3 U/mL Sensibilidad: 92% Especificidad: 93%
Svobovada et al. ⁴² (2018)	CEA	ECLIA	Corte: 5ng/mL Sensibilidad: 92 % Especificidad: 92%
	CA 15-3	ECLIA	Corte: 21U/mL Sensibilidad: 87,2% Especificidad 100%

IHQ: Inmunohistoquímica; RIA: Radioinmunoensayo; ELISA: Ensayo Enzimoinmunoanálisis de adsorción; CLIA: Inmunoensayo Quimioluminiscencia; (ECLIA): Inmunoensayo Electroquimioluminiscencia; MEIA: Inmunoensayo por microparticulas.

Fuente: Cambal Slendy, Santana Fernanda, 2023

El marcador tumoral CA 15-3 según la base de información obtenida se tiene que el método mayormente aplicado es Inmunoensayo electroquimioluminiscencia (ECLIA) que posee una alta especificidad y sensibilidad, por lo que se usa para identificar proteínas relacionadas con el cáncer de mama, el cual es usado por Wang et al.³¹ (obteniendo una sensibilidad de 87,2% y especificidad 100%) (Roche Diagnostics Tft, Rotkreuz, Suiza); Arenillas Medina & Ortiz Tejedor³³ (obteniendo resultados como 5,11-416,5 U/mL y en Postintervención 4,41-121,5U/mL); Imamura et al.³⁴ (Diagnostics Ltd, Rotkreuz, Suiza), Svobovada et al.⁴² (ACCESS, Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU), ya que esta aplicación analítica posee una versatilidad, mayor rango dinámico, control espacial y temporal mediante la aplicación de potenciales de electro. Pero los altos costo asociado y el manejo profesional son desventajosos. Por su parte, Di Gioia et al.³⁰ a más de usar ECLIA añade MEIA (Elecsys Enzymun-Test ES300, Boehringer, Mannheim, Alemania).

Mientras que Sang et al.³⁸ (Corte: 20U/mL)(VITROS ECI Immunodiagnostic System, Ortho-Clinical Diagnostics, Inc., NY); Pedersen et al.³⁹ (Corte: >32,4 U/mL)((Siemens Medical Solutions Diagnostics, Ballerup, Denmark) y Fejzić et al.⁴¹ (Corte: 31,3 U/mL) aplican la Inmunoensayo Quimioluminiscencia (CLIA) que es un inmunoensayo que aplica una molécula luminiscente para la detección, mediante una reacción quimioluminiscente, Esta método presenta una alta intensidad de entrega de señal, un amplio rango dinámico de operación, estabilidad, sin embargo, las limitaciones en términos de detección de antígenos y su alto costo son un problema. Cabe destacar que CLIA usa reacciones químicas que conducen al desarrollo de señales quimioluminiscentes, mientras que ECLIA usa reacciones electroquímicas que conducen al desarrollo de señales quimioluminiscentes.

Por su parte, los análisis menos usados fueron el Ensayo Enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) el cual solo se es considerado por los autores Hasan.³⁵; Rashad et al.²⁷ (MuyBiosSource) mientras que Stieber et al.²⁸ aplicó ELISA e Inmunoensayo Electroquimioluminiscencia (ECLIA), cabe mencionar que ELISA es uno de los métodos de análisis más difundidas, ya que puede requiere volúmenes pequeños de muestra para poder detectar y cuantificar antígenos, por lo que esta prueba se basa en la absorción de proteínas a pocillos de una placa de plástico (poliestireno) tratada para favorecer su capacidad de absorber o unir proteínas (antígenos o anticuerpos). Por su parte, el método de análisis ECLIA es la combinación de electroquímica y quimioluminiscencia, teniendo de esta manera la presencia de señales de quimioluminiscencia electro generadas.

Además, Imamura et al.³⁴ (Fujirebio Inc, Tokio, Japón)) y Geng et al.³⁷ (ADVIA Centaur; Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY, EE. UU.) aplican como método análisis de Inmunoensayo Electroquimioluminiscencia (ECLIA), mientras que aplicó Shao et al.²⁹ Inmunohistoquímica (IHQ) (Roche E170; Roche, Alemania) que es una técnica semi-cuantitativa que se usa para cuantificar la expresión de proteínas, su interpretación se basa en la valoración de la intensidad de la coloración de las membranas celulares y el porcentaje de células tumorales positivas.

Finalmente, la Radioinmunoensayo (RIA) es el método de análisis Bayo et al.³² y Melin & Gümüs⁴⁰ que basa en la formación específica de complejos formados por antígeno-anticuerpo. Cabe mencionar que este método se tiende a usar cuando ELISA no es suficiente seguro o sensible, por ello la RIA ha sido reemplazado con ELISA, que es capaz de medir la combinación antígeno-anticuerpo por colorimetría en vez de por radiometría que genera considerable de residuos radioactivos.

Cabe mencionar que como factor pronóstico el CEA se investiga menos que el CA 15-3 en el cáncer de mama, debido a que es mayormente controvertido y posee una tasa menos positiva, por ellos algunos autores consideran que el CEA no es un predictor de cáncer de mama primario y metástasis, al igual que se considera que las altas concentraciones de CEA se relaciona con un mal pronóstico de cáncer de mama. Mientras que algunos autores consideran que el CEA y el CA 15-3 no deben ser usados para screening, diagnóstico, estiaje, ni vigilancia posterior al tratamiento primario del tumor, reflejando la baja sensibilidad.

Sin embargo, en los estudios que se determinó el CEA con sus diferentes métodos de análisis, de los cuales el mayormente usado por los autores es ECLIA, dichos autores son Wang et al.³¹ (Roche Diagnostics Tft, Rotkreuz, Suiza); Hasan.³⁵ (roche E601, Alemania); Imamura et al.³⁴ (Diagnostics Ltd, Rotkreuz, Suiza), Svobovada et al.⁴² (ACCESS, Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.). Seguido por ELISA, teniendo como estudios de Stieber et al.²⁸; teixeira et al.³⁶; mientras que Di Gioia et al.³⁰ aplicó MEIA y ELISA.

A su vez, los métodos menos aplicados son CLIA, siendo los estudios exponentes de Pedersen et al.³⁹ (ADVIA Centaur, instructions (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Ballerup, Denmark) y Sang et al.³⁸ (ADVIA Centaur, Bayer HealthCare LLC Diagnostic

Division, NY), mientras que Zeng et al.²⁶ aplicó MEIA (Abbott AxSYM), Shao et al.²⁹ aplicó IHQ (Roche E170; Roche, Alemania); Bayo et al.³² aplicó RIA, Melin & Gümüs²⁴ aplicó RIA y Geng et al.³⁷ aplicó ECLIA.

Tabla 5. Prevalencia de cáncer de mama diagnosticados mediante la determinación de marcadores tumorales séricos

Autor	Edad	N	Prevalencia					
			CEA			CA 15-3		
			Análisis	Normal (%)	Elevado (%)	Análisis	Normal (%)	Elevado(%)
Shao et al. ²⁹	≤35 años	43 (10%)	IHQ	40 (95,3%)	3 (4,7%)	IHQ	34 (79,1%)	9 (20,9%)
	>35 años	389 (90%)		350 (88,4%)	39 (11,6%)		338 (86,9%)	51 (13,1%)
Di Gioia et al. ³⁰	Edad media 52 años	48	EIMA, ELISA	37 (76,6%)	11 (23,4%)	EIMA, ECLIA	34 (70,2%)	14 (29,8%)
Arenillas & Ortiz Tejedor ³³	-	94	-	-	-	ECLIA	84 (89,4%)	10 (10,6%)
Khushk et al. ⁴³	Edad media de 52,6 años	244	-	199 (81,56%)	45 (18,44%)	-	158 (64,75%)	86 (35,25%)
Zhao et al. ⁴⁴	≤50 años	445	ECLIA	436 (98,02%)	9 (1,98%)	ECLIA	423 (95,15%)	22 (4,85%)
	>50 años	507		468 (92,31%)	39 (7,69%)		482 (93,69%)	25 (6,31%)

Santiesteban & Pizarro Raúl ⁴⁵	Edad promedio: 50 años	30	-	-	-	-	66,6%	33,3%
Geng et al. ³⁷	<40 años	284	ECLIA	21(56,8%)	16(43,2%)	ECLIA	13(35,1%)	24(64,9%)
	≥40años			166(67,2%)	81(32,8%)		108(43,7%)	139(56,3%)
Hing et al ⁴⁶	-	-	-	78,1%	21,9%	-	16,9%	83,1%
Sang et al. ³⁸	≤35 años	349	CLIA	14 (30%)	33(70%)	CLIA	31 (80%)	8 (20%)
	>35 años			141 (47%)	161(53%)		166 (62%)	103 (38%)

Fuente: Cambal Slendy, Santana Fernanda, 2023.

La primera razón de muerte en la mujer en el mundo se da por el cáncer de mama, presentando una mortalidad significativa posterior a los 40 años tal como se puede observar en la Tabla 5, donde Geng et al.³⁷ presenta mayor porcentaje en CA 15-3 de pacientes que se encuentran en un nivel elevado en su prevalencia, causada por la combinación de factores genéticos y ambientales. Por ello, todos los autores en la Tabla 5, aplican el uso de marcadores tumorales séricos para determinar la presencia de cáncer, que es un biomarcador que se encuentra en la sangre, orina o los tejidos corporales que pueden servir para su detección y especialmente son útiles para evaluar y determinar la progresión del estado del paciente después del tratamiento, la prevalencia en pacientes metastásicas es elevada a comparación de una persona normal.

Como se puede observar en la Tabla 5, el marcador CEA presenta en los diferentes estudios una prevalencia menor a comparación del marcador CA 15-3, siendo en ambos casos las pacientes con mayor edad presentan un mayor porcentaje en cuanto se refiere a un nivel elevado del marcador tumoral, siendo así que el porcentaje más bajo de las pacientes menores a 40 años aproximadamente es de con un nivel elevado de CEA es de 1,98% (9 personas de 445 los cuales fueron menores de 50 años) como reporta Zhao et al.⁴⁴ con el método de análisis de ECLIA, mientras que el porcentaje más alto lo presenta Sang et al.³⁸ con el 70% (33 personas de una población de 47, menores a 35 años) mediante análisis con CLIA, cabe mencionar que los porcentajes pueden ser afectados según el número de pacientes con el que cuenta el estudio. Ahora bien, en cambio las pacientes con edad mayor a 40 aproximadamente el estudio con el menor porcentaje de pacientes que tienen un nivel elevado de CEA es Zhao et al.⁴⁴ con el 7,69%; mientras que el porcentaje más alto alcanzado es de 53% en el estudio Sang et al.³⁸; que cuenta con una mayor cantidad de pacientes a comparación de las pacientes menores de 40 en el mismo estudio.

Por su parte, el marcador tumoral CA 15-3 cuenta con una mayor especificidad para el cáncer de mama, a comparación del CEA, es por ello que el porcentaje encontrados en los estudios es mayor, siendo el menor porcentaje obtenido por Zhao et al.⁴⁴ en pacientes menores de 40 aproximadamente de 4,85% (39 personas de 507); contrariamente el estudio con el porcentaje más alto en cambio es el de Geng et al.³⁷ con el 64,9%. En cambio, en las pacientes de mayores de 40 años, el porcentaje mas bajo es 6,31 y el más alto es 56,3%.

Tabla 6. Factores predisponentes en el cáncer de mama en mujeres en edad fértil

Autor	Año	País	Población	Factores
Husby et al. ⁴⁷	2018	Noruega	2,3 millones danesas	-Paridad -Extracto socioeconómico
Sun et al. ⁴⁸	2018	México	≥66 años	-Obesidad
Zeinomar et al. ⁴⁹	2019	Cuba	≥50 años	-Consumo de bebidas alcohólicas
Iyengar et al. ⁵⁰	2019	Canadá	3460, entre 63-76 años	-Obesidad
Chokoev et al. ⁵¹	2022	Tailandia	≥60 años	-La edad avanzada.
Johnson et al. ⁵²	2015		Edad media de 49 años	-Mujeres de 46-60 años - Antecedentes familiares con cáncer -Embarazos posteriores a los 30 años -Obesidad
Li et al. ⁵³	2022	China	973	-La menopausia y postura laboral (sentado)
El Sharif & Khatib ⁵⁴	2021	Palestina	474	-Anticonceptivos orales -Uso de hormonas reproductivas
Hernández ⁵⁵	2018	Venezuela	603	-Antecedentes familiares -Menarquia precoz (<12 años)
Antony et al. ⁵⁶	2018	India	100	-Edad -Colesterol -Triglicéridos elevados -Antecedentes familiares -La edad del primer parto ≤20 años
López Sánchez et al. ⁵⁷	2019	Cuba	107	-Color blanco de la piel -Menarquia precoz (<12 años) -Tabaquismo -Obesidad -Mujeres mayores de 50 años

				-Primer recién nacido vivo (30 años o más)
				-Enfermedad proliferativa de la mama con atipia celular
Ramirez et al. ⁵⁸	2019	Cuba	30	-Ausencia de lactancia materna -Ausencia actividad física -Hábito de fumar -Exposición al humo
Moncada Madrazo et al. ⁵⁹	2020	México	524	-Sedentarismo -Anticoncepción hormonal -Consumo de alcohol y tabaco -Obesidad -Nuliparidad
Rivera Ledesma et al. ⁶⁰	2020	Cuba	296	-Menarquia precoz (<12 años) -Nuliparidad -Obesidad posmenopáusica -Lactar menos de seis meses -Primer parto después de los 30 años
Murgia Flores et al. ⁶¹	2021	Perú	304	-La edad del primer parto \leq 20 años -Periodo intergenésico corto, ductal o no ductal
Sánchez & Sánchez ⁶²	2020	Cuba	188	-Uso de píldora anticonceptiva -Consumo de alcohol y tabaco
López et al. ⁶³	2017	Venezuela	100	-Antecedentes ginecobstétricos como la aparición de la menarquía a los 12 años y 5 meses -Vida fértil de la paciente -Antecedentes familiares con cáncer
García & Ruiz Hoyos ⁶⁴	2017	Colombia	77	-Antecedentes familiares de cáncer de mama -Sobrepeso (consumo de grasas saturadas)

Guadalupe et al. ⁶⁵	2023	México	284	-Menarquia antes de los 12 años -Antecedentes familiares -Anticonceptivos hormonales
Arceo- Martínez et al. ⁶⁶	2021	México	-	-Etnia: Blancos - Antecedentes familiares con cáncer - Vida fértil de la paciente -Presencia de mutaciones genéticas -Edad -Mal estilo de vida -Sobrepeso y obesidad -Consumo de alcohol -Consumo de tabaco

Fuente: Cambal Slendy, Santana Fernanda, 2023

López et al.⁵⁷, menciona que gracias al avance de la tecnología y los adelantos científicos, la percepción de factores de riesgo en mujeres con cáncer de mama ha brindado la oportunidad que presenten mayor oportunidad de sobrevivir, a costa de afrontar cambios en su vida y fortalecer una educación de salud, según en la etapa que se encuentre diagnosticada la enfermedad, especialmente en la edad fértil del paciente.

Ahora bien, los factores de riesgo del cáncer de mama aún no se encuentran establecidos en su totalidad, debido a que al parecer con el pasar de los años no se presentan mayores evidencias exactas, sin embargo, con el pasar del tiempo cada vez se presentan nuevas se van estableciendo los posibles factores que afecta a la mujer para que se desarrolle la patología. Cabe mencionar que muchos autores mencionados en la Tabla 5 al igual que Chokoev et al.⁵¹ y López Sánchez et al.⁵⁷ mencionan que el factor de riesgo prioritario es la edad, ya que el cáncer de mamá se presenta con mayor frecuencia e incrementa la posibilidad de padecer cáncer en mujeres mayores de 55 años de edad, siendo así que se habla que puede existir cuatro veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en la población femenina, que en comparación con mujeres que se encuentran en una edad fértil. De igual manera Johnson et al.³⁵ menciona que el envejecimiento es el factor a considerar, ya que en su estudio presenta una mayor prevalencia en mujeres de 46-60 años a comparación de mujeres en edad fértil.

De los artículos científicos de El Sharif & Khatib⁵⁴, Moncada Madrazo et al.⁵⁹, y Sánchez & Sánchez⁶² se puede mencionar que el uso de anticonceptivos representan un factor de riesgo modificable de contraer cáncer de mama, es decir, que las pacientes pueden optar por otras opciones de cuidado sexual y de embarazos, sobre todo mujeres en edad fértil, ya que los autores mencionados hacen alusión que los anticonceptivos (hormonales y orales) tienden a ser un factor para que se presente el cáncer de mama, dicho factor aumenta con el tiempo prolongado de uso, es decir, de la temporalidad y frecuencia de uso, por lo que ciertos estudios sobre los anticonceptivos hormonales muestran inconsistencia, que va desde ningún riesgo (0%) hasta un aumento de 20 al 30%, sin embargo, las mujeres que presentan terapia de reemplazo hormonal, incrementan el riesgo en mujeres posmenopausia.

Por su parte, los estudios Zeinomar et al.⁴⁹, López Sánchez et al.⁵⁷, y Sánchez & Sánchez⁶², mencionan que el tabaquismo y el alcoholismo tienden a aumentar la probabilidad de adquirir cáncer de mama, especialmente en las pacientes fumadoras donde dicha posibilidad sube hasta cuatro veces más el riesgo a comparación de las que no fuman, especialmente si han sido fumadoras activas por más de 30 años, ya que tienden a tener mayor susceptibilidad antes de la menopausia. Mientras que las mujeres que son fumadoras pasivas, es decir, que han estado expuestas al humo del tabaco presentan un doble de riesgo con respecto a las no fumadoras. En cambio, Moncada Madrazo et al.⁵⁹ se refiere al consumo de alcohol, donde se menciona que el riesgo de adquirir cáncer de mama aumenta en 1,14 veces a comparación de pacientes que no presentan antecedentes. Por ello, el consumo crónico de alcohol incrementa el riesgo de cáncer de mama, debido a que es un antagonista del folato que actúa como un metabolismo necesario para poder reparar el ADN.

Mientras que la obesidad y el sedentarismo actúan como promotor del cáncer de mama, tal como mencionan los autores Sun et al.⁴⁸, Iyengar et al.⁴³, Li et al.⁵³, y Antony et al.⁵⁶, por ende, dichos estudios mencionan que el estado nutricional de las pacientes muestra un sobrepeso, siendo este considerado uno de los factores de riesgos más comunes, encontrando una frecuencia superior a 2 veces en mujeres con obesidad que en mujeres que presentan un peso normal o adecuado, sin embargo, algunos estudios mencionan que la cifra de mujeres con peso ideal en comparación con mujeres con obesidad no guardan relación estadísticamente, por lo que no llegan a considerar que sea un factor significativo en el cáncer de mama. Además, el autor Antony et al.⁵⁶ menciona en su estudio que presentan una relación proporcional entre los estadios avanzados de cáncer de mama con el consumo de

grasas saturadas. Finalmente, Ramirez et al.⁵⁸ y Moncada Madrazo et al.⁵⁹ mencionan que el sedentarismo y la ausencia de la actividad física, también forman parte de los factores.

Hernández⁵⁵, Antony et al.⁵⁶, López Sánchez et al.⁵⁷, y Guadalupe et al.⁶⁵ reportan que como principal riesgo no modificable de desarrollar cáncer de mama a la menarquia temprana (antes de los 12 años), y que este guarda relación con la posibilidad de padecer cáncer de mama de 10 a 20% en comparación con las mujeres que presenta su primera menarca a los 14 años, ya que se la atribuye al establecimiento más temprano de los ciclos ovulatorios, aumentando el tiempo de exposición a las hormonas y por ende un nivel más alto de estrógenos séricos. El autor Rivera Ledesma et al.⁶⁰ reporta que existe un riesgo de 1-3 veces más si existe la presencia de menarquía previo a los 30 años. Por ello, varios autores hacen mención que tener un embarazo en edad temprana reduce la posibilidad de poder padecer cáncer de mama, además que una mujer que presenta dos veces más posibilidades de obtener neoplasia si el primer embarazo fue posterior a los 35 años. De igual manera cabe mencionar que algunos autores que buscan obtener relación entre la menarquia con el cáncer de mama consideran que no muestra relación a pesar de que la mujer presenta menarquía antes de los 12 años. En cambio, la mujer en edad de la menopausia presenta tres veces más el riesgo, especialmente si se presenta después de los 50 años de edad.

Murgia Flores et al.⁶¹ y algunos otros autores indican que la maternidad (hijos y lactancia materna), pueden disminuir el riesgo de cáncer con el primer embarazo a edad temprana de la mujer, ya que se lo vincula a una elevada división celular mamaria. En cambio, Johnson et al.⁵², y López Sánchez et al.⁵⁷, mencionan que los embarazos posteriores a los 30 años son factores de riesgo para el cáncer de mama. Por su parte, Moncada Madrazo et al.⁵⁹, menciona que la nuliparidad puede dar paso a la presencia de enfermedades mamarias, por lo que está relacionado con el desequilibrio en la cantidad de prolactina sérica, aumentando el riesgo de padecer cáncer.

Ramirez et al.⁵⁸ y Rivera Ledesma et al.⁶⁰, consideran que la ausencia de lactancia materna, así como dar de lactar menos que seis meses pueden ser factores para padecer cáncer de mama, por ello se considera que la lactancia materna tiende a reducir el riesgo de cáncer de mama en un 4,3 % por cada año de lactancia y un 7 % por cada nacimiento. Por lo que se sugiere que la lactancia materna es un protector contra esta neoplasia, ya que se da una reducción de niveles séricos de progesterona y estrógenos, y aumenta la prolactina. Además,

Husby et al.⁴⁷ exhibió que la reducción del cáncer de mama no tiende a bajar en mujeres embarazadas de 33 semanas o menos, sino que solo se limitaba a los de 34 semanas o más. Por su parte Antony et al.⁵⁸, menciona que la edad del primer parto ≤ 20 años y el intervalo entre último hijo y diagnóstico >10 años pueden ser un factor de riesgo.

Hernández⁵⁵, Antony et al.⁵⁶, y López et al.⁶³ mencionan que los antecedentes familiares también forman parte de los factores de riesgo que se asocian al diagnóstico del cáncer de mama, existiendo evidencias que el riesgo se llega a duplicar si un familiar directo lo ha padecido, siendo así que el estudio Johnson et al.⁵², muestra que los pacientes que presentan un historial familiar poseen cuatro veces mayor probabilidad de cáncer de mama que un paciente que no lo tenga. Además, Garcia Castañeda & Ruiz Hoyos⁶⁴, Johnson et al.⁵² mencionan que 24% aproximadamente de las pacientes con historia familiar de cáncer pueden adquirirlo (de este porcentaje 79% eran de primer y segundo grado de consanguinidad y 5% de más grado de consanguinidad)

Según Arceo-Martínez et al.⁶⁶ además de los factores de riesgo ya mencionados anteriormente, se considera que tener un pico de velocidad de crecimiento alto durante la pubertad puede ser un factor de riesgo más para el cáncer de mama, ya que hay menos tiempo para que se repare el daño del ADN. Por lo que se indica que el pico de crecimiento $>8,9$ cm/año presentan un riesgo del 50% más que de un pico de crecimiento de 7,6 cm/año. Ahora bien, en la actualidad el cáncer de mama es considerada como resultado de un cambio ocasionado en el ADN, los genes BRCA 1 y BRCA 2 que son expresados en la mayoría de los tejidos y su función en respuesta los daños al ADN, se los ha asociado a pacientes con la presencia de variaciones mutadas de estos genes con la aparición del cáncer de mama por un rango de un incremento del rango de mutación (exposición a estrógenos) y reparo disminuido. La causa primaria aún es desconocida. Las influencias dietéticas han sido propuestas y examinadas, pero estas no indican aumento o disminución de riesgo.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

De acuerdo a la información de bases de datos científicas consultadas, se evidencia que los marcadores tumorales séricos CA 15-3 y CEA, son usados en el diagnóstico y en la evolución posterior al tratamiento del cáncer de mama, siendo los método de ECLIA el mayormente usado para determinar sus valores, seguido por ELISA, CLI, IHQ, RIA y MEIA, cabe mencionar que cada uno de ellos cuenta con las instrucciones de medición impuestas por el fabricante, así como el corte para determinar si el nivel de CEA y CA 15-3 presentan una carga tumoral fuera de lo normal, ahora bien, dichas cargas tumorales en pacientes con cánceres avanzados poseen niveles significativamente más altos que aquellos que poseen estadio I, cabe mencionar que como factor pronóstico el CEA se investiga menos que el CA 15-3 en el cáncer de mama, debido a que es mayormente controvertido.

La prevalencia de cáncer de mama establecida por un marcador sérico según algunos autores, se encuentra especialmente en pacientes metastásicas a comparación de una persona normal, siendo así, en base a los estudios revisados, el rango de pacientes con un nivel elevado detectado mediante el marcador CEA va desde 1,98% (9 personas de una población de 445 menores a 50 años) a través de la prueba ECLIA hasta un 70% (33 personas de una población de 45, menores a 30 años) por medio de CLIA, siendo evidente que la población de estudio tiende a variar los porcentajes, ya sea por criterios de inclusión y exclusión considerados por los autores, así como factores socioeconómicos y geográficos. Por su parte, el CA 15-3 es considerado un marcador mayormente específico para el cáncer de mama, por lo que el porcentaje de prevalencia más bajo obtenido entre todos los estudios es de 4,85% (22 personas de 445, menores a 50 años) y un máximo de 64,9% (24 personas de 37, menores a 40 años), mientras que las mujeres con edad mayor a los 40 años el porcentaje más bajo de los estudios es de 6,31% que presenta el cáncer avanzado, mientras que el 58,3% es el porcentaje más alto.

Los factores de riesgo para el cáncer de mama no se encuentran establecidos en su totalidad, ya que con el pasar de los años y adelantos científicos se van estableciendo otros, pero sin duda la edad de las pacientes es un factor que tiende a ubicarse como primordial, pues presenta una mayor prevalencia en mujeres de 46 a 60 años, siendo ineludible que las

mujeres con mayor edad la pueden presentar hasta cuatro veces a comparación de una mujer a edad fértil, otros factores modificables pueden ser los anticonceptivos hormonales y orales, el tabaquismo y el alcoholismo. La obesidad y el sedentarismo siendo un factor de riesgo más común. Ahora bien, el riesgo no modificable es la menarquia temprana (antes de los 12 años) debido a que se la atribuye al establecimiento más temprano de los ciclos ovulatorios, aumentando el tiempo de exposición a las hormonas y por ende un nivel más alto de estrógenos séricos, además de los factores de riesgo ya mencionados anteriormente, se considera que tener un pico de velocidad de crecimiento alto durante la pubertad puede ser un factor de riesgo más para el cáncer de mama, pues existe menos tiempo para que se repare el daño del ADN.

RECOMENDACIONES

Es necesario que tenga en consideración que para diagnosticar el cáncer de mama es recomendable que se tenga presente los antecedentes familiares, clínicos y los ensayos de laboratorio, para lo cual se debe conocer el procedimiento de cada uno de los métodos de análisis de CEA y CA 15-3, con finalidad que el galeno pueda orientar un diagnóstico adecuado, por ende, el personal de laboratorio debe manejar y evitar alteraciones en los resultados obtenidos, usualmente se presentan en mujeres, pero también se puede presentar en hombres, siendo necesarios que puedan realizarse las pruebas.

La tecnología cada día va evolucionando por consecuencia, los métodos de análisis para CEA y CA-15, según la revisión bibliográfica se recomienda utilizar los siguientes métodos como; Ensayo Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), Inmunoensayo Electroquimioluminiscencia (ECLIA), Es recomendable que se aplique una revisión constante de literatura científica, para estar acorde a la vanguardia tecnológica, que aporten a la obtención de resultados con menores errores que ayuden al diagnóstico y mejor tratamiento para contrarrestar la enfermedad, evitando que la mortalidad aumente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonilla Sepúlveda ÓA. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Acta Bioquim Clin Latinoam [Internet]. 2020;88(12):731–47. Available from: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v88n12/0300-9041-gom-88-12-860.pdf>
2. Naranjo Pintado DV. Determinación del marcador tumoral CA 15 . 3 como medida preventiva para la detección de cáncer de mama en mujeres universitarias durante el año 2018 [Internet]. Universidad Central del Ecuador. Universidad Central del Ecuador; 2018. Available from: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/1410/7/CD00280-TESIS.pdf>
3. Hermida I, Sánchez E, Nerín Sánchez C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. REV CLIN MED FAM [Internet]. 2016;1(9):31–42. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1
5. Morales Vargas DA. Valor predictivo de los marcadores tumorales Ca 15-3 y Antígeno Carcinoembrionario CEA en el tratamiento y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el año 2016 [Internet]. Vol. 6, Energías. Universidad Central del Ecuador; 2018. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1120700020921110%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.06.001%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.arth.2018.03.044%0Ahttps://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1063458420300078?token=C039B8B13922A2079230DC9AF11A333E295FCD8>
6. Mina J, Paredes W. PREVALENCIA DE CÁNCER DE MAMA Y UTILIDAD CLÍNICA DE BREAST CANCER PREVALENCE AND CLINICAL UTILITY OF BIOMARKERS FOR DIAGNOSIS Resumen. Rev Científica Arbitr Multidiscip Pentaciencias [Internet]. 2023;5(1):635–51. Available from: <https://www.editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/477/623>
7. Campoverde Merchán F, Campoverde Arévalo N, García Matamoros EK. La tasa de Mortalidad General del Ecuador del INEC subestima erróneamente al Cáncer. Oncol [Internet]. 2020;30(3):178–91. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/01/1145392/488-textos-fuente-1981-1-10-20210102.pdf>
8. SOLCA. Boletín Epidemiológico. Rev Fac Ciencias la Salud [Internet].

- 2013;15(3):1–4. Available from: <https://solcaquito.org.ec/wp-content/uploads/2022/04/boletin3mama.pdf>
9. Olivares AM, Pereyra DC, Daniel R, Reyes O. Importancia de los receptores tumorales en el cáncer de mama. *Cienc y Salud*. 2020;4(1):27–47.
 10. Santaballa A. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. SEOM. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=0>
 11. Oyasa Moncayo C. Barreras Para La Detección Precoz Del Cáncer De Mama En Mujeres Mayores De 25 Años Atendidas En El Hospital Julio Enrique Paredes En El Período 2011- 2013” [Internet]. Universidad Técnica de Amabato; 2014. Available from: <http://repo.uta.edu.ec/bitstream/handle/123456789/5301/Mg.DCEv.Ed.1859.pdf?sequence=3>
 12. López Arias E. Biomarcadores Para El Diagnóstico Temprano De Cáncer De Mama; Búsqueda E Identificación [Internet]. Centro De Investigación Y Asistencia En Tecnología Y Diseño Del Estado De Jalisco, a. C. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A. C; 2013. Available from: https://ciatej.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1023/437/1/Eneida_Araceli_Arias_Lopez.pdf
 13. Saura Manich C. Tratamiento del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo [Internet]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2017. Available from: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/454826/csm1de1.pdf;jsessionid=639CA5C8A7691EFE9E03F97299BB4A4D?sequence=1>
 14. Fu Y, Li H. Assessing clinical significance of serum CA15-3 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in breast cancer patients: A meta-analysis. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016;22:3154–62. Available from: <https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/896563>
 15. Moreno Campoy EE. Adecuación del uso de marcadores tumorales para la seguridad del paciente [Internet]. Universidad de Málaga; 2015. Available from: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/14023/TD_MORENO_CAMPO_Y_Elvira_Eva.pdf
 16. Hegg R. Cancer de mama. *Rev Bras Med* [Internet]. 2018;57(5):463–74. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms171b.pdf>
 17. Barrera Amat AL, Palma Jaramillo JL, Barberan Zambrano GJ. Cáncer de Mama:

- Prevalencia, biomarcadores y terapia basada en nanotecnología Breast Cancer: Prevalence, biomarkers, and nanotechnology-based therapy Câncer de mama: Prevalência, biomarcadores e terapia baseada em nanotecnologia. Polo del Conoc [Internet]. 2021;6(7):1–88. Available from: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/2830>
18. Luna M, Ramírez E, Cuestas P, Velasco Y, Méndez Á, Chamorro T. Actualidad de los biomarcadores en los tumores más prevalentes en adultos y niños. Sci Educ Med J [Internet]. 2021;3(1):29–49. Available from: <https://www.medicaljournal.com.co/index.php/mj/article/view/50/155>
 19. Siegel R, Miller K, Fuchs H, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021;71(1):7–33. Available from: <https://revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/148/55>
 20. Gilces Espinoza, Sharon Gissel Romero Zambrano EC. Prevalencia de marcadores positivos y negativos CA 15-3 y CAE, en el diagnóstico temprano del cáncer de mama, en el área de mastología de consulta externa del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, 2017 – 2018. [Internet]. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2019. Available from: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/13589/1/T-UCSG-PRE-MED-904.pdf>
 21. Arias E, Pérez G, Arias B, Fernández L. CA 15-3 elevado en el seguimiento de un paciente con neoplasias de mama y tiroides. MEDISAN [Internet]. 2013;17(12). Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v17n12/san171712.pdf>
 22. Morales DA, Echeverría I. Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas. Rev la Fac Ciencias Médicas [Internet]. 2019;44(2):24–33. Available from: <https://revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/148/55>
 23. Uygur MM, Gümüş M. The utility of serum tumor markers CEA and CA 15–3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. Cancer Treat Res Commun. 2021;28.
 24. García NR, Devora GM. Marcadores tumorales en cáncer de mama : CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. Rev Mex Mastología [Internet]. 2016;6(1):9–13. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2016/ma161c.pdf>
 25. Galván A, Túnez I. Inmunoanálisis. Dep Bioquim y Biol Mol [Internet]. 2008;14(4):1–8. Available from: <https://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/18 INMUNOANALISIS.pdf>

26. Montes N. Técnicas de inmunodiagnóstico. *Técnicas de Inmunodiagnóstico* [Internet]. 2018;79–80. Available from: <https://www.sintesis.com/data/indices/9788491711452.pdf>
27. de Dios Soler M, Acosta Haab G. Guía de Inmunohistoquímica para Técnicos [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2018. 46 p. Available from: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento203.pdf>
28. Torres I. Calidad intra e interlaboratorial en la determinacion de inmunoglobulina e total En suero en laboratorios de analisis clinicos De Lima [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014. Available from: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/3809/Torres_gi.pdf?sequence=1&isAllowed=y
29. Salgado G, Navarrete J. Electroquimioluminiscencia del luminol usando electrodos de bajo costo. 2004;1–3. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/885966.pdf>
30. Zeng RC, Zhang W, Yan XQ, Ye ZQ, Chen ED, Huang DP, et al. Down-regulation of miRNA-30a in human plasma is a novel marker for breast cancer. *Med Oncol* [Internet]. 2013;30(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23389917/>
31. Rashad YA, Elkhodary TR, El-Gayar AM, Eissa LA. Evaluation of serum levels of HER2, MMP-9, nitric oxide, and total antioxidant capacity in Egyptian breast cancer patients: Correlation with clinico-pathological parameters. *Sci Pharm* [Internet]. 2014;82(1):129–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634847/>
32. Stieber P, Nagel D, Blankenburg I, Heinemann V, Untch M, Bauerfeind I, et al. Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer-A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;448:228–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.022>
33. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):1–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514648/>
34. Di Gioia D, Blankenburg I, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016;461:1–7. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.07.014>
35. Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2017;470:51–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.023>
 36. Bayo J, Castaño MA, Rivera F, Navarro F. Analysis of blood markers for early breast cancer diagnosis. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2018;20(4):467–75. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-017-1731-1?awc=26429_1684427438_705eedc9a0939d8492ca02db00f47ab5&utm_medium=affiliate&utm_source=awin&utm_campaign=CONR_BOOKS_ECOM_DE_PHSS_ALWYS_DEEPLINK&utm_content=textlink&utm_term=101248
 37. Arenillas Medina MP, Ortiz Tejedor JG. Marcador tumoral CA 15-3 en carcinoma invasivo de mama de tipo no especial (ductal). *Anatomía Digit* [Internet]. 2022;5(3.3):58–75. Available from: <https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/AnatomiaDigital/article/view/2331/5635>
 38. Imamura M, Morimoto T, Nomura T, Michishita S, Nishimukai A, Higuchi T, et al. Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1–11.
 39. Hasan D. Diagnostic impact of CEA and CA 15-3 on chemotherapy monitoring of breast cancer patients. *J Circ Biomark* [Internet]. 2022;(9):57–63. Available from: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/jcb/article/view/2446/2768>
 40. Teixeira L, Guerra T, Conrado F, Terra S, Gerardi D. and cancer-associated antigen 72-4 in neoplastic and non-neoplastic. 2014;66(5):1311–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/VMpBmmTps7xnvYRsZKCPPG/?format=pdf&lang=en>
 41. Geng B, Liang M, Ye X-B, Zhao W-Y. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2015;3(1):232–6. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2014.419/download>
 42. Sang J, Seho L, Ji P, Park M, Park B. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers. 2013;477–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-013->

2695-7

43. Pedersen AC, Diana P, Jacobsen EH, Madsen JS. Sensitivity of CA 15-3 , CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2013;7(51). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2012-0488/html?lang=de>
44. Melin M, Gümüs M. Cancer Treatment and Research Communications The utility of serum tumor markers CEA and CA 15 – 3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;28.
45. Fejzić H, Mujagić S, Azabagić S, Burina M. Tumor marker CA 15-3 in breast cancer patients Tumor marker CA 15-3 in breast cancer patients. *Acta Med Acad* [Internet]. 2015;1(4). Available from: https://www.researchgate.net/profile/Svjetlana-Mujagic/publication/278042883_Tumor_marker_CA_15-3_in_breast_cancer_patients/links/56db2e9108aee73df6d2b412/Tumor-marker-CA-15-3-in-breast-cancer-patients.pdf
46. Svobovada S, Kucera R, Fiala O, Karlikova M, Narsanska A, Zedníková I, et al. CEA , CA 15-3 , and TPS as Prognostic Factors in the Follow-up. *Anticancer Res.* 2018;465–9.
47. Khushk M, Khan A, Rehman A, Sheraz S, Tunio YM, Rehman K, et al. The Role of Tumor Markers: Carcinoembryonic Antigen and Cancer Antigen 15-3 in Patients With Breast Cancer. *Cureus* [Internet]. 2021;13(7):5–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8352810/pdf/cureus-0013-00000016298.pdf>
48. Zhao W, Li X, Wang W, Chen B, Wang L, Zhang N, et al. Association of Preoperative Serum Levels of CEA and CA15-3 with Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Dis Markers.* 2021;2021.
49. Santiesteban Belén, Pizarro Raúl HF. Antígeno carbohidratado 15 . 3 en el seguimiento del cáncer de mama Carbohydrate antigen 15 . 3 in Breast Cancer monitoring. 2021;2(2).
50. Hing JX, Mok CW, Tan PT, Sudhakar SS, Seah CM, Lee WP, et al. Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15–3 (CA 15–3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance. *Breast* [Internet]. 2020;52:95–101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.05.005>
51. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nat*

- Commun [Internet]. 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06748-3>
52. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer. *Med (United States)* [Internet]. 2018;97(26). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039647/pdf/medi-97-e11220.pdf>
53. Zeinomar N, Knight JA, Genkinger JM, Phillips KA, Daly MB, Milne RL, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and familial breast cancer risk: Findings from the Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res* [Internet]. 2019;21(1):1–14. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883541/pdf/13058_2019_Article_1213.pdf
54. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women with Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(2):155–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439554/>
55. Chokoev A, Akhunbaev S, Kudaibergenova I, Soodonbekov E, Kulayev K, Ospanov K, et al. Breast Cancer Incidence in Kyrgyzstan: Report of 15 Years of Cancer Registry. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2022;23(5):1603–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9587886/pdf/APJCP-23-1603.pdf>
56. Johnson G, Cristina Y, Rodríguez V, Carlos J, Vega P, Abraham E, et al. Evaluación del marcador tumoral CEA y el CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama. *Patol Clínica* [Internet]. 2015;62(2):127–32. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt152i.pdf>
57. Li A, Shen Z, Sun Z, Yun S, Tian X, Hu Z, et al. Occupational risk factors and breast cancer in Beijing, China: a hospital-based case-control study. *BMJ Open* [Internet]. 2022;12(2):1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8860050/pdf/bmjopen-2021-054151.pdf>
58. El Sharif N, Khatib I. Reproductive factors and breast cancer risk in palestine: A case control study. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2021;74(June):102019. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102019>
59. Hernández D. CÁNCER DE MAMA: MENARQUÍA FACTOR DE RIESGO Y

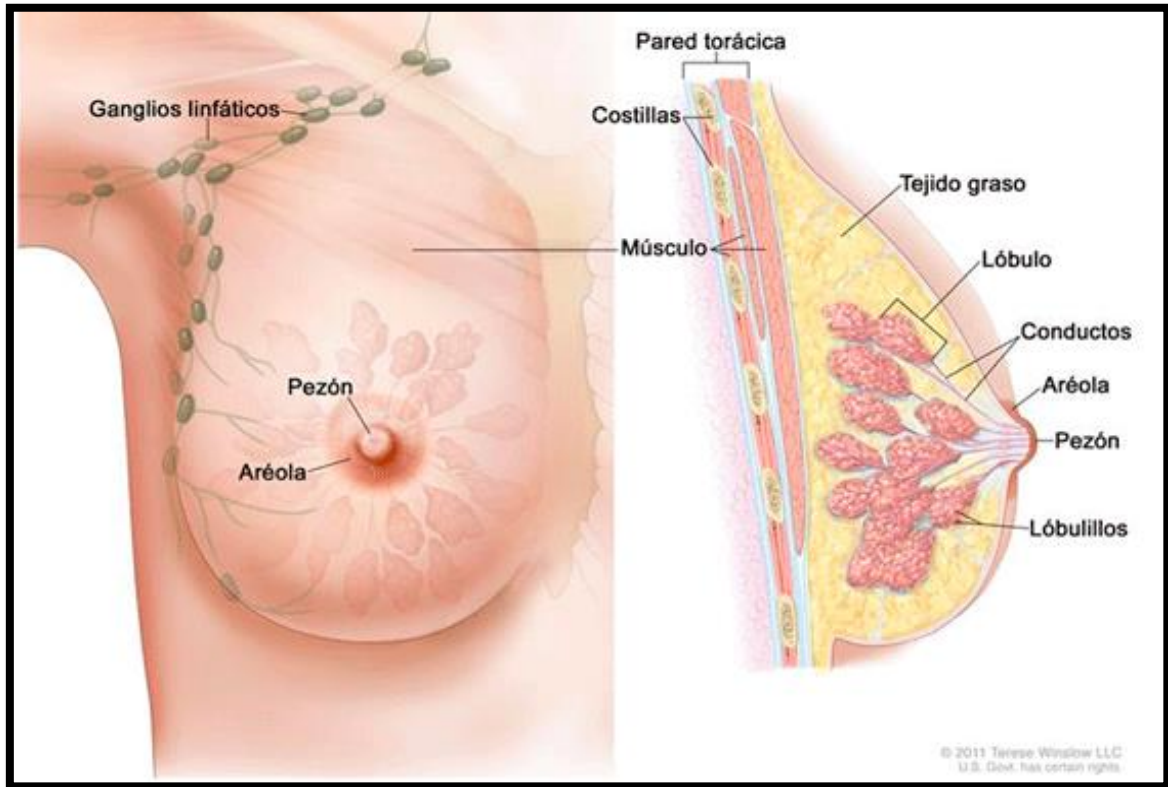
- CLÍNICA EN MUJERES JÓVENES. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 25];30(4):246–52. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375656487004/html/>
60. Antony M, Surakutty B, Vasu T, Chisthi M. Risk factors for breast cancer among Indian women: A case-control study. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2018;21(4):436–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29607854/>
 61. López Sánchez I, Casado Méndez PR, Santos Fonseca RS, Méndez Jiménez O, Estrada-Sosa R, Guzmán-González AJ. Prevalencia de factores de riesgo del cáncer de mama en población rural femenina. *Arch méd Camaguey* [Internet]. 2019;23(5):563–72. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v23n5/1025-0255-amc-23-05-563.pdf>
 62. Ramirez W, Padrón J, Carmona M, Fabregat B. Factores de riesgo modificables en pacientes con cáncer de mama. *Rev Finla* [Internet]. 2019;9(2):21–32. Available from: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/656>
 63. Moncada Madrazo M, Aranda Gutierrez A, Isojo Gutiérrez R, Issa Villarreal ME, Elizondo Granillo C, Ramos Reyes Á, et al. Modifiable risk factors for breast cancer: A comparison between women younger and older than 40 years-old. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2020;88(3):131–8. Available from: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v88n3/0300-9041-gom-88-03-131.pdf>
 64. Rivera Ledesma E, Fornaris Hernández A, Mariño Membribes E, Alfonso Díaz K, Ledesma Santiago M. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. *Rev Habanera Ciencias Medicas* [Internet]. 2019;18(2):308–22. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000200308
 65. Murgia Flores A, Abad Licham M, Deza Huanes P. Periodo intergenésico corto como factor de riesgo para cáncer ductal de la mama en pacientes del norte del Perú. *Rev Cuerpo Med HNAAA* [Internet]. 2021;15(1):42–5. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rcmhnaaa/v14n2/2227-4731-rcmhnaaa-14-02-119.pdf>
 66. Sánchez J, Sánchez N. Agregación familiar y factores de riesgo de cáncer de mama en individuos afectados. *Rev Finlay* [Internet]. 2020;10(2):151–9. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000200151&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttp://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2221-24342020000200151&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttp://scielo.sld.cu/scielo.php

?script=sci_art

67. López M, Pesci A, García I, Guida V, Fernandes A, Blanch R. Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2017;29(2):102–11. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375650363005/375650363005.pdf>
68. Garcia Castañeda JJ, Ruiz Hoyos B. El cáncer de mama y su relación con los factores de riesgo modificables en mujeres de Armenia- Quindío. *Rev Investig Andin* [Internet]. 2017;19(35):59–72. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/2390/239058067004.pdf>
69. Guadalupe K, Cardona A, Sarai M, Ramos A, Camcho RA. Factores de riesgo asociados a prevalencia de cáncer de mama en un hospital gineco-obstétrico. *ACC CIETNA* [Internet]. 2023;10(1):1–13. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/2390/239058067004.pdf>
70. Arceo-Martínez MT, López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A, Palomera-Sanchez Z. Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2021;20(3):101–10. Available from: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gamo/v20n3/2565-005X-gamo-20-3-101.pdf>

ANEXOS

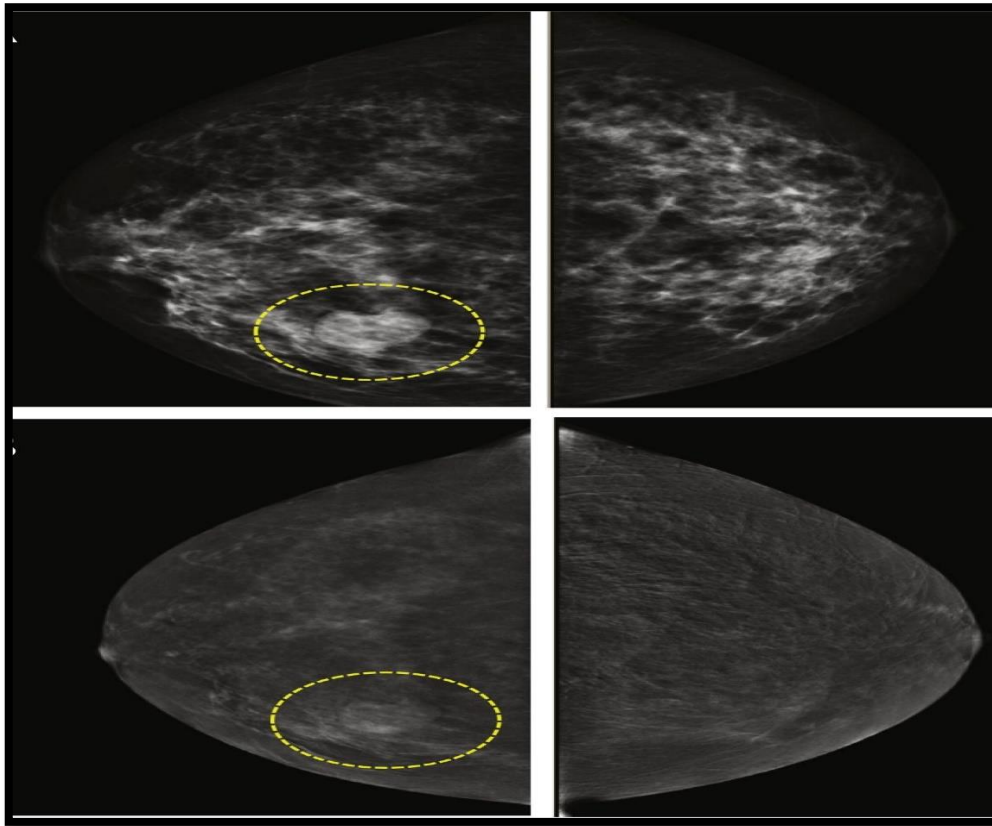
Anexo 1. Anatomía de la mama femenina. Corte sagital del seno



Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de mama

Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>

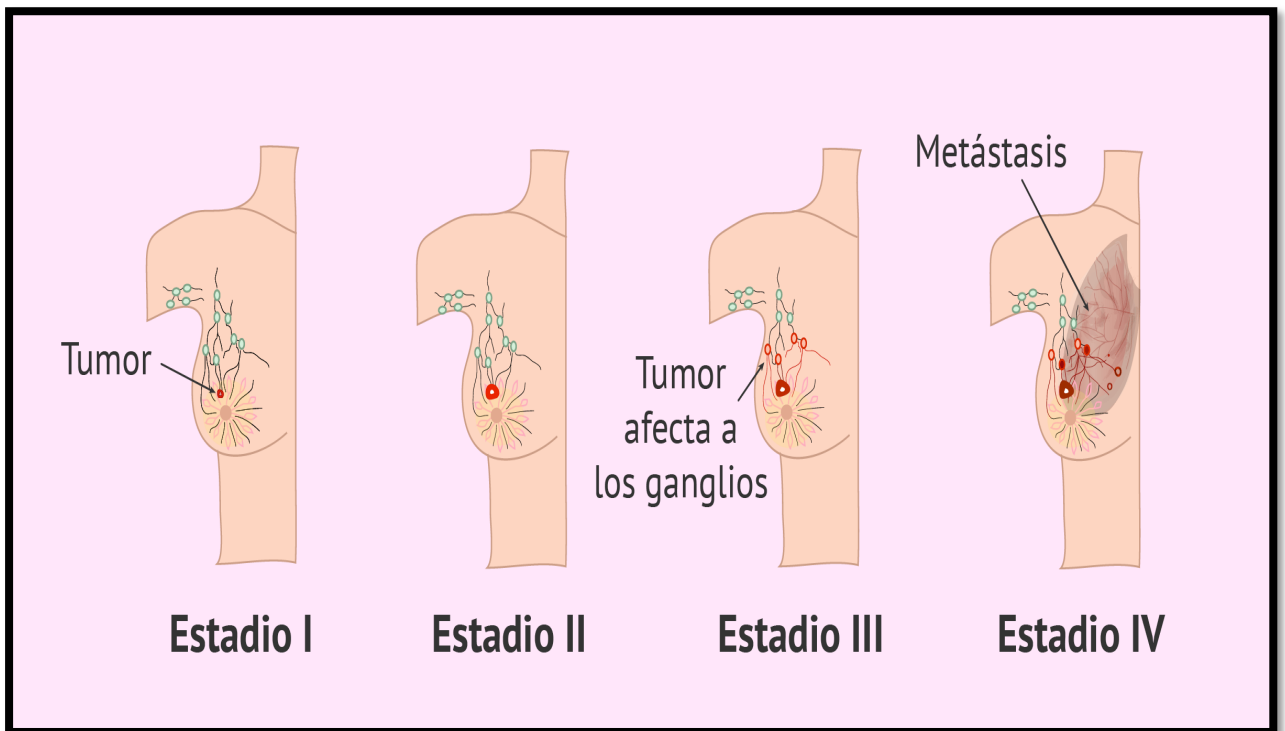
Anexo 2. Cambios en el seno. Mamografía



Fuente: Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science

Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-utilidad-clinica-mamografia-con-contraste-S0214158220301468>

Anexo 3. Estadios del cáncer de mama



Fuente: Organización de Reproducción Asistida. Cáncer de mama

Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/cancer-de-mama/>

Anexo 4. Inseto, Sistema de prueba de Antígeno de Cáncer



Monobind Inc.
Lake Forest, CA 92630, USA

AccuBind
ELISA Microwells

Sistema de prueba Antígeno de Cáncer 15-3 (CA 15-3)
Código de producto: 5625-300

1.0 INTRODUCCIÓN

Uso: La determinación cuantitativa de la concentración de antígeno carcinoembriónico (CA 15-3) en suero humano mediante el análisis inmunoenzimático de microplaca.

2.0 RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Aunque varios marcadores tumorales séricos han sido descritos para el cáncer de mama, tales como CA 15-3, BR 27-29, antígeno carcinoembriónico (CEA), antígeno polipeptídico tisular (TPA), antígeno específico de polipéptido tisular, y HER-2, (el dominio extracelular), los más utilizados son CA 15-3 y CEA. CA 15-3 se considera que es uno de los primeros factores circulantes de pronóstico para el cáncer de mama. Concentraciones preoperatorias de estos marcadores son combinadas con factores de pronóstico para predecir la evolución de los pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado.¹ En la actualidad la aplicación clínica más importante de CA 15-3 está en la terapia de vigilancia en pacientes con cáncer de mama avanzado que no es accesible por procedimientos clínicos o radiológicos existentes.²

El ensayo de CA 15-3 mide el producto de proteína del gen MUC1. La proteína MUC1 es una molécula grande transmembrana glicosilada que contiene tres dominios principales, una región extracelular grande, una membrana que abarca la secuencia, y un dominio citoplasmático.³ Aunque la función fisiológica de MUC1 no está clara, la glicoproteína se ha implicado en la adhesión celular, la inmunidad y la metastasis. En comparación con el tejido sano del páncreo, MUC1 está presente en concentraciones más altas, pero menos glicosilada en carcinoma de mama.⁴

En este método, primero se adiciona el calibrador pre diluido de CA15-3, el espécimen diluido del paciente o el control a un pocillo recubierto con estreptavidina. Se añade el anticuerpo monoclonal biotinilado (específico para CA15-3) y se mezclan los reactivos. La reacción entre los anticuerpos CA15-3 y las formas nativas de CA15-3 forma un complejo que se une con la estreptavidina revestida al pocillo. Las proteínas de suero en exceso son lavadas a través de un paso de lavado. Se añade otra enzima marcada con anticuerpo específico para un reconocimiento epítipo diferente de CA15-3 añadido a los pocillos. La enzima anticuerpo marcado se une a la CA15-3 ya inmovilizada en el pocillo a través de su unión con el anticuerpo monoclonal biotinilado. El exceso de la enzima se lava en una etapa de lavado. Un color se genera mediante la adición de un sustrato. La intensidad de la generación de color es directamente proporcional a la concentración de la CA15-3 en la muestra.

3.0 PRINCIPIO

Ensayo secuencial inmunoenzimático (TIPO 4):
Los reactivos esenciales requeridos por un ensayo inmunoenzimático incluyen alta afinidad y especificidad de los

anticuerpos (reactivos conjugados e inactivados), con uniones y dísticas reconocimientos de epítipo, en exceso, un antígeno nativo. En este procedimiento, la inmovilización tiene lugar durante el ensayo en la superficie de un pocillo de la microplaca a través de la interacción de la estreptavidina revestida en el pocillo y con el anticuerpo anti-CA15-3 monoclonal biotinilado añadido exógenamente.

Mechando el anticuerpo monoclonal biotinilado, y un suero que contiene el antígeno nativo, da como resultado una reacción entre el antígeno nativo y el anticuerpo, formando un complejo antígeno-anticuerpo. La interacción se ilustra por la siguiente ecuación:

$$Ag_{(CA15-3)} + {}^{m}Ab_{(b)} \xrightleftharpoons[k_d]{k_a} Ag_{(CA15-3)} \cdot {}^{m}Ab_{(b)}$$

${}^{m}Ab_{(b)}$ = anticuerpo monoclonal biotinilado (Cantidad excesiva)
 $Ag_{(CA15-3)}$ = Antígeno nativo (Cantidad variable)
 $Ag_{(CA15-3)} \cdot {}^{m}Ab_{(b)}$ = Complejo antígeno-anticuerpo (Cantidad variable)
 k_a = Tasa constante de Asociación
 k_d = Tasa constante de Disociación

Simultáneamente, el complejo se deposita en el pocillo a través de la mejor reacción de afinidad de la estreptavidina y el anticuerpo marcado con biotina. Esta reacción se ilustra a continuación:

$$Ag_{(CA15-3)} \cdot {}^{m}Ab_{(b)} + Estreptavidina_{(b)} \rightleftharpoons [IC]_{(CA15-3)} \cdot Estreptavidina_{(b)}$$

[IC] = Complejo inmovilizado (IC) = Estreptavidina revestida en el pocillo
 [C] = Complejo inmovilizado (C) = Ag-Ab unido al pocillo

Después de un adecuado periodo de incubación, la fracción unida de antígeno-anticuerpo se separa del antígeno no unido por decantación o aspirado y anticuerpo (dirigido a un epítipo diferente) marcado con una enzima. Otra interacción ocurre para formar un complejo antígeno-anticuerpo marcado con enzima en la superficie del pocillo. El exceso de la enzima se lava a través de un paso de lavado. Se añade un sustrato adecuado para producir un color medible con el uso de un espectrofotómetro de microplacas. La actividad de la enzima en el pocillo es directamente proporcional a la concentración de antígeno nativo libre. Mediante el uso de diversas referencias de suero de concentración de antígeno conocido, se puede generar una curva de respuesta a la dosis, de la cual se puede deducir la concentración desconocida del antígeno.

$$[C] + Enz_{(Ab_{(CA15-3)})} \rightleftharpoons Enz_{(Ab_{(CA15-3)})} \cdot [C]$$

$Enz_{(Ab_{(CA15-3)})}$ = Enzima marcada con anticuerpo (Cantidad en exceso)
 $Enz_{(Ab_{(CA15-3)})} \cdot [C]$ = Complejo antígeno-anticuerpo
 k_a = Tasa constante de Asociación
 k_d = Tasa constante de Disociación

4.0 REACTIVOS

Materiales provistos

A. Calibradores de CA 15-3 – 1.0 mIU/ml – Iconos A-F
 Siete (7) viales de suero humano de concentraciones de 0 (A), 10 (B), 40 (C), 100 (D), 200 (E) y 400 (F) UI/ml. Almacén a 2-8°C. Un preservante ha sido adicionado.

Nota 1: Los calibradores provistos están pre diluidos.
Nota 2: Los calibradores basados en suero humano, se hicieron usando una preparación purificada de CA 15-3. La preparación está calibrada contra pruebas Control CA 15-3 IRMA.

B. Reactivo de Biotina CA 15-3 – 12 mIU/ml 
 Un (1) vial contiene anti-CA15-3 mIU/g humano biotinilado en una matriz de proteína estabilizada. Un preservante ha sido adicionado. Almacén a 2-8°C.

C. Reactivo enzimático de CA 15-3 – 12mIU/ml – Icono C 
 Un (1) vial contiene peroxidasa de rábano incorporada mIU/g CA15-3 anti-humana en una matriz de proteína estabilizada. Un preservante ha sido adicionado. Almacén a 2-8°C.

D. Placa revestida de estreptavidina – 96 pocillos – Icono D 
 Una microplaca de 96 pocillos revestida con 1 µg/ml de estreptavidina y empaquetada en una bolsa de aluminio con un agente de secado. Almacén a 2-8°C.

E. Solución de lavado concentrado – 20 mIU/ml – Icono E 
 Un (1) vial contiene surfactante en solución salina. Un preservante ha sido adicionado. Almacén a 2-8°C.

F. Matriz de dilución – 50 mIU/ml

Un (1) vial de suero humano de concentración desconocida de anticuerpos, surfactante. Almacén a 2-8°C.

G. Solución de sustrato – 12 mIU/ml – Icono G 
 Una (1) botella contiene tetrametilbenzidina (TMB) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en tampón. Almacén a 2-8°C.

H. Solución de parada – 8 mIU/ml – Icono H 
 Una (1) vial contiene un ácido fuerte. Almacén a 2-30°C.

I. Inseto del producto

Nota 1: No use reactivos después de la fecha de caducidad del kit.

Nota 2: Evite la exposición prolongada al calor y la luz. Una vez abierto los reactivos son estables por sesenta (60) días cuando se almacena a 2-2°C. Los componentes y estabilidad del kit están identificados en la etiqueta.

Nota 3: Los reactivos son para una microplaca simple de 96 pocillos.

4.1 Requerido pero no provisto:

1. Pipetas capaces de distribuir 25 µl y 50 µl con una precisión de superior a 1.5%.
2. Dispensador(es) para las distribuciones repetidas de 0,100 ml y 0,350ml volumétricas con una precisión de superior a 1.5%.
3. Pipeta (100µl) utilizada para diluyente de suero en diluciones del paciente.
4. Levadora de microplacas o una botella de lavado (opcional).
5. Lector de microplacas con capacidad de absorbiendo de 450 nm y 620 nm de longitud de onda.
6. Papel absorbente para retirar el exceso de los pocillos de la microplaca.
7. Cubierta plástica o de microplaca para las etapas de incubación.
8. Aspirador al vacío (opcional) para los pasos de lavado.
9. Temporizador.
10. Materiales de control de calidad.

5.0 PRECAUCIONES

Para el uso diagnóstico in vitro
No para el uso interno o externo en Humanos o Animales

Todos los productos que contienen suero humano se han encontrados no reactivos para el antígeno de superficie de la Hepatitis B, VIH 1 y 2 y anticuerpos para el VIH por los reactivos licenciados por la FDA. Como ningún ensayo conocido puede ofrecer completa seguridad a pesar que los agentes infecciosos están ausentes, todos los productos séricos deben ser manejados como potencialmente peligrosos y capaces de transmitir enfermedades. Los buenos procedimientos de laboratorio para el manejo de productos sanguíneos se pueden encontrar en el manual de Control de Enfermedades/ Instituto Nacional de Salud, "Biosseguridad en Laboratorios Microbiológicos y Biomédicos", 2da edición, 1988, el HHS publicación No. (CDC) 88 a 8.395.

La eliminación segura de los componentes del kit debe ser de acuerdo a requerimiento regulatorio y legal local.

6.0 PREPARACIÓN Y RECOLECCIÓN DE ESPESIMENES

Los especímenes deben ser sangre, suero o plasma heparinizado y se toma con las precauciones habituales en la recolección de muestras por venopunción. Para la comparación exacta para establecer los valores normales, se debe obtener una muestra de suero en la mañana en ayunas. La muestra se debe recoger en un tubo de punción venosa con línea roja superior (con o sin aditivos de gel) o un tubo que contiene heparina para el uso de plasma. Deje que la sangre se coagule para muestras de suero. Centrifugar la muestra para separar el suero o plasma de las células.

Las muestras pueden ser refrigeradas a 2-8°C durante un periodo máximo de cinco (5) días. Si la muestra no puede ensayarse dentro de este tiempo, la muestra se puede almacenar a temperaturas de -20 °C por hasta 30 días. Evite el congelamiento y descongelamiento repetitivo. Cuando se analizan por duplicado, se requiere 0.050ml del espécimen diluido.

7.0 CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio ensayará los controles en los niveles bajo, normal y alto para el monitoreo del rendimiento del análisis. Estos controles deben ser tratados como desconocidos y los valores determinados en cada procedimiento de prueba realizada. Los

especímenes de control de suero usen los procedimientos para seguir el rendimiento de los reactivos suministrados. Los métodos estadísticos pertinentes deben ser empleados para determinar tendencias. La desviación significativa del funcionamiento establecido puede indicar el cambio inadvertido en las condiciones experimentales o la degradación de los reactivos de los lotes de las variaciones.

8.0 PREPARACIÓN DE REACTIVOS

1. **Buffer para lavado**
 Diluya el contenido de la solución de lavado a 1000 ml con agua destilada o desionizada en un contenedor de almacenamiento adecuado. El buffer diluido puede ser almacenado a temperatura ambiente (20-27°C) hasta 60 días.
2. **Dilución de la muestra del paciente (1:2)**
 Dispensar 25µl de cada control y/o muestra del paciente en 0.500 ml de la matriz de dilución de CA 15-3 cuidadosamente etiquetados en un recipiente limpio y mezclar bien antes de usar. Almacén refrigerado a 2-8 °C hasta por 48 horas.

9.0 PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

Antes de proceder con el análisis, tenga todos los reactivos, suero de referencia y controles a temperatura ambiente (20 - 27 °C).

Preparación de prueba debe ser realizada por una persona calificada o un profesional capacitado. **

1. Formar los pozos de la microplaca para cada calibrador, muestras de control y de pacientes para que sean analizadas por duplicado. Devuelva los microplacas no usadas de nuevo en la bolsa de aluminio, sellarla y almacenar a 2-8 °C.
2. Pipetear 0.025 ml (25 µl) del suero diluido apropiado, control o espécimen en el pocillo asignado.
3. Añadir 0,100 ml (100 µl) del anticuerpo marcado con biotina a cada pocillo. Es muy importante para dispensar todos los reactivos cercanos al fondo del pocillo recubierto.
4. Revolver la microplaca suavemente por 20-30 segundos para mezclar y cubrir.
5. Incubar 60 minutos a temperatura ambiente.
6. Deseché el contenido de la microplaca por decantación o aspiración. Si decanta, golpee y seque la placa con papel absorbente.
7. Agregue 350µl de buffer de lavado (ver sección de la preparación de reactivos, decante (golpee y seque) o aspirado. Repita dos (2) veces adicionales para un total de tres (3) lavados. Un lavador de placas automático o manual puede ser utilizado. Siga las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si emplea una botella dispensadora, bese cada pocillo presionando el empuje (evitando las burbujas de aire) para dispensar el lavado. Decantar el lavado y repetir dos (2) veces adicionales.
8. Agregue 0,100 ml (100 µl) del reactivo enzimático de CA15-3 a cada pocillo.
9. Cubrir e incubar 60 minutos a temperatura ambiente.
10. Deseché el contenido de la microplaca por decantación o aspiración. Si decanta, seque la placa con un papel absorbente.
11. Agregue 0.050 ml de buffer de lavado (ver sección de la preparación de reactivos, decante (golpee y seque) o aspirado. Repita dos (2) veces adicionales para un total de tres (3) lavados. Un lavador de placas automático o manual puede ser utilizado. Siga las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si emplea una botella dispensadora, bese cada pocillo presionando el empuje (evitando las burbujas de aire) para dispensar el lavado. Decantar el lavado y repetir dos (2) veces adicionales.
12. Añadir 0,100 ml (100 µl) de reactivo de sustrato a todos los pocillos. Siempre añadir los reactivos en el mismo orden para minimizar el tiempo de reacción.
13. **NO AGITE EL PLATO DESPUÉS DE LA ADICIÓN DEL SUSTRATO**
14. Incubar a temperatura ambiente durante veinte (20) minutos.
15. Agregue 0.050ml (50 µl) de solución de parada a cada pocillo y mezclar suavemente durante 15-20 segundos.
16. Leer la absorbancia de cada pocillo a 450 nm (utilizando una longitud de onda de referencia 620-630 nm para minimizar las interferencias del pocillo) en un lector de microplacas. Los

Fuente: Inseto CA 15-3. AccuBind ELISA

Disponible en: <https://reactlab.com.ec/wp-content/uploads/2020/01/Inseto-CA-15-3-AccuBind-ELISA-5625-300.pdf>

Anexo 5. Inseto, CEA ELISA



CEA ELISA

Reactivo para la determinación del antígeno enzimático carcino-embriionario

INDICACIONES DE USO

Inmunoensayo para la determinación cuantitativa del antígeno enzimático carcino-embriionario. Agente de diagnóstico in vitro para uso exclusivo de laboratorio clínico o de gabinete.

RESUMEN Y APLICACIÓN

El Antígeno Carcino-Embriionario (CEA) es una glicoproteína de 180 kD que se encuentra en grandes concentraciones en el feto, pero no se encuentra normalmente presente en suero de individuos adultos atento que la síntesis de esta proteína cesa luego del parto. Sin embargo, reaparece en grandes concentraciones en el suero de pacientes con carcinoma colorrectal (57%), gástrico (41%), hepatocelular (45%), pancreático (59%) y biliar (59%). La concentración de CEA también puede verse elevada por enfermedades no cancerígenas del colon recto (inflamación intestinal 17%), del estómago (gastritis crónica y úlcera péptica 14%), del hígado (cirrosis y hepatitis 17%) y del páncreas (21%). También se han observado elevados niveles de CEA en pacientes con enfermedades inflamatorias no cancerígenas como enfisema pulmonar, cirrosis alcohólica, pancreatitis y fumadores crónicos. En contraste con aquellos casos de cáncer, estas elevaciones de CEA son transitorias. Los niveles de CEA en suero descienden a niveles normales en pocas semanas. El uso principal del ensayo de CEA es para monitoreo de pacientes post cirugía para carcinoma colorrectal recurrente. CEA en suero tiene una sensibilidad de entre 60% y 95% para la detección de recurrencias previo a la detección clínica y un tiempo de anticipación de entre 2 y 10 meses (Valor predictivo positivo 65%, valor predictivo negativo 70%). Resultados de falso positivo se dan generalmente por debajo de 10.0 ng/ml.

DESCRIPCIÓN

El CEA es una fase sólida directa sándwich. ELISA. Las muestras se diluyen con el conjugado anti-CEA-HRP se añaden a los pocillos recubiertos con estreptavidina. El CEA en el suero del paciente se une al CEA en las muestras de pacientes forma sándwich entre dos anticuerpos específicos al CEA. Las proteínas no unidas y el conjugado HRP son lavados por la solución de lavado. Tras la adición del sustrato, la intensidad del color es proporcional a la concentración de CEA de las muestras.

MATERIALES PROVISTOS Ref: 6001423	96 Pruebas
1. Placa de 96 pozos	1
2. Estándar 7 viales con concentraciones	0.5ml
3. Reactivo de enzima conjugada 1 vial	12 ml
4. Solución TMB: 1 vial	12ml
5. Solución de Frenado: 1 vial	12ml
6. Solución de Lavado Concentrado 20X: 1 vial	25ml

Nota: Los reactivos una vez abiertos se mantienen estables por 60 días a una temperatura de entre 2°C a 8°C.

MATERIALES REQUERIDOS, PERO NO PROVISTOS

1. Agua destilada o desionizada.
2. Pipetas de precisión.
3. Puntas de pipetas desechables.
4. Lector Microelisas con lente a 450 nm de longitud de onda con una banda de amplitud de 10nm o menor y un rango de densidad óptica de 0-2 OD o mayor.
5. Papel absorbente o toalla de papel.
6. Papel cuadrículado.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

1. Almacene el kit a una temperatura de entre 2°C-8°C.
2. Mantenga las tiras de los pocillos selladas en la bolsa de aluminio.
3. Todos los compuestos son estables hasta su fecha de expiración siempre y cuando las condiciones de almacenamiento sean estrictamente llevadas a cabo como aquí se indica.
4. No exponga los reactivos al calor, luz solar o intensa luz eléctrica.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1. Potencial de los materiales de riesgo biológico: Los calibradores contienen componentes de origen humano, que se han sido probados y encontrados no reactivos para el antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos contra el VIH Aprobado por la FDA. Sin embargo, no hay método de prueba que puede ofrecer completa seguridad de que el virus VIH, Hepatitis B u otros agentes infecciosos estén presentes. Estos reactivos deben ser manejados según el Nivel de Bioseguridad 2, como se recomienda en los Centros para el Control de Enfermedades / Institutos Nacionales de Salud manuales. "Bioseguridad en laboratorios microbiológicos y biomédicos" 1984.
2. No pipeteo con la boca. No fume, coma, o beba en el área donde maneje este equipo.
3. Los componentes en este equipo son para uso como una unidad integral. Los componentes de diferentes lotes no se deben mezclar.
4. Es recomendable que los estándares, controles y muestras de suero se corran por duplicado.
5. Para obtener óptimos resultados, debe apegarse estrictamente al protocolo. Pipeteado exacto y preciso, así como después de la hora exacta y requerimientos de temperatura prescritos son esenciales. Cualquier desviación de este puede resultar en datos no válidos.

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

1. Recolecte sangre por venopunción y separe el suero de inmediato.
2. En caso de no llevar a cabo el examen inmediatamente, refrigere la muestra a una temperatura de (2°C a 8°C) por cinco días. En caso de exceder dicho plazo, congele a -20°C hasta un mes.
3. Evite múltiples ciclos de congelamiento-descongelamientos de la muestra.
4. Previo al ensayo, la muestra deberá ser debidamente descongelada y mezclada.
5. Evite utilizar muestras con exceso de lípidos.

PREPARACIÓN DEL REACTIVO

1. Preparar solución de lavado a 1x adicionando 475 ml de agua destilada o desionizada al frasco de (25 ml a 20x). Conservar a temperatura ambiente.
2. Conservar a una temperatura de entre 2°C a 8°C.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Previo al ensayo, permita que todos los reactivos alcancen la temperatura ambiente (18°-23°C). Mezcle suavemente los reactivos antes de su uso.

1. Corte el número de pozos a utilizar. Cierre y selle el resto de los micropocillos no utilizados y refrigérellos a 2-8°C.
2. Vierta 25 µl de estándares de CEA, especímenes y controles en los pozos apropiados.

3. Vierta 100 µl de conjugado reactivo anti-CEA en todos los pocillos. Agite el platillo por 10-30 segundos.
4. Cubra e incube a temperatura ambiente por 60 minutos (18-23°C).
5. Retire el líquido de los pocillos. Enjuague y lave los pocillos tres veces con 300 µl de solución de lavado de 1X. Golpee la placa de los micro pocillos sobre el papel absorbente para remover las gotas de agua residuales.
6. Vierta 100 µl de sustrato TMB en todos los pocillos.
7. Cubra e incube a temperatura ambiente por 15 minutos.
8. Frene la reacción agregando 50 µl de solución de frenado a cada pozo. Sacuda gentilmente para facilitar el mezclado de la solución.
9. Lea la densidad óptica a 450 nm con un lector de placa de micro valoración en un plazo de 15 minutos después de haber agregado la solución de frenado.

CÁLCULO DE RESULTADOS

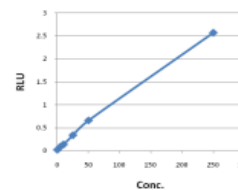
La curva estándar se construye de la siguiente manera:

1. Compruebe el valor estándar de CEA en cada vial estándar. Este valor puede variar de lote a lote. Asegúrese de verificar el valor de cada kit. Véase el ejemplo de la norma adjunta.
2. Para construir la curva estándar, trazar la absorbancia para el estándar de CEA (eje vertical) frente a las concentraciones estándar de CEA (eje horizontal) en un papel gráfico lineal. Dibuje la mejor curva a través de los puntos.
3. Utilice el valor de absorbancia de los controles y de cada muestra desconocida para determinar la concentración correspondiente de CEA desde la curva estándar.

Ejemplo de la curva estándar:

	OD 450 nm	Conc. ng/ml
Std 1	0.023	0
Std 2	0.092	5
Std 3	0.139	10
Std 4	0.340	25
Std 5	0.660	50
Std 6	1.437	100
Std 7	2.564	250

Standard Curve



VALORES ESPERADOS Y SENSIBILIDAD

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos normales sobre la base de una muestra representativa de la población local. Los siguientes valores de CEA pueden usar rangos utilizados solo como guía:

Clasificación	Rango Normal (ng/ml)
No Fumadores	0.0 - 5.0
Fumadores	1.0 - 7.0

LIMITACIONES DE LA PRUEBA

1. No utilice ácido de sodio como preservante ya que inhibe la actividad de la enzima HRP.

REFERENCIAS

1. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. Ann Intern Med 1991; 115:623-38.
2. Kuusela P, Haglund C, Roberts PJ. Comparison of a new tumour marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases. Br J Cancer 1991; 63:636-40.
3. Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, et al. Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9. Br J Cancer 1992; 65:215-21.
4. Barilari P, Bolognese A, Chiretti P, et al. Role of CEA, TPA, and CA 19-9 in the early detection of localized and diffuse recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 1992; 435:471-6.
5. Carruñas J, Enriquez JM, Devesa JM, et al. Value of follow-up in the management of recurrent colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 1991; 17:530-5.
6. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. JAMA 1993; 270:943-7.
7. Chevinsky AH. CEA in tumors of other than colorectal origin. Semin Surg Oncol 1991; 7:162-6.

Fuente: Inseto Reactivo para la determinación del antígeno enzimático carcinoembriionario. MexLab. ELISA

Disponible en: <https://grupomexlab.com>

Anexo 6. Diagrama del cáncer de mama

Nº	Base de datos	Autor	Año	Título en español	Título en inglés
1	PudMed	Zeng RC, Zhang W, Yan XQ, Ye ZQ, Chen ED, Huang DP, et al	2013	La regulación a la baja de miRNA-30 ^a en plasma humano es un marcador novedoso para el cáncer de mama	Down-regulation of miRNA-30a in human plasma is a novel marker for breast cancer
2	PudMed	Rashad YA, Elkhodary TR, El-Gayar AM, Eissa LA	2014	Evaluación de los niveles séricos de HER2, MMP-9, óxido nítrico y capacidad antioxidante total en pacientes egipcias con cáncer de mama: correlación con parámetros clínico-patológicos	Evaluation of serum levels of HER2, MMP-9, nitric oxide, and total antioxidant capacity in Egyptian breast cancer patients: Correlation with clinico-pathological parameters
3	Elsevier	Stieber P, Nagel D, Blankenburg I, Heinemann V, Untch M, Bauerfeind I, et al	2015	Eficacia diagnóstica de CA 15-3 y CEA en la detección temprana de cáncer de mama metastásico: un análisis retrospectivo de la cinética en 743 pacientes con cáncer de mama	Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer-A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients
4	PudMed	Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H	2015	Los niveles elevados de marcadores tumorales séricos CEA y CA15-3 son parámetros de pronóstico para diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama.	Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer.

5	Elsevier	Di Gioia D, Blankenburg I, Nagel D, Heinemann V, Stieber P	2016	Marcadores tumorales en la detección precoz de recidiva tumoral en pacientes con cáncer de mama: CA 125, CYFRA 21-1, antígeno desprendido HER2, LDH y PCR en combinación con CEA y CA 15-3	Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3
6	Elsevier	Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, et al	2017	El valor diagnóstico de los marcadores tumorales séricos CEA, CA19-9, CA125, CA15-3 y TPS en el cáncer de mama metastásico	The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer
7	-	Bayo J, Castaño MA, Rivera F, Navarro F	2018	Análisis de marcadores sanguíneos para el diagnóstico precoz del cáncer de mama	Analysis of blood markers for early breast cancer diagnosis
8	-	Arenillas Medina MP, Ortiz Tejedor JG	2022	Marcador tumoral CA 15-3 en carcinoma invasivo de mama de tipo no especial (ductal).	Marcador tumoral CA 15-3 en carcinoma invasivo de mama de tipo no especial (ductal).
9	PudMed	Imamura M, Morimoto T, Nomura T, Michishita S, Nishimukai A, Higuchi T, et al	2018	Impacto pronóstico independiente de los niveles preoperatorios de antígeno carcinoembrionario sérico y antígeno canceroso 15-3 para los subtipos de cáncer de mama tempranos	Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes

10	-	Hasan D	2022	Impacto diagnóstico de CEA y CA 15-3 en el seguimiento de quimioterapia de pacientes con cáncer de mama	Diagnostic impact of CEA and CA 15-3 on chemotherapy monitoring of breast cancer patients
11	Scielo	Teixeira L, Guerra T, Conrado F, Terra S, Gerardi D.	2014	Evaluación de marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario, fragmento de citoqueratina 19 y antígeno asociado al cáncer 72-4 en la diferenciación de derrames caninos neoplásicos y no neoplásicos	Evaluation of tumor markers carcinoembryonic antigen, cytokeratin 19 fragment and cancer-associated antigen 72-4 in neoplastic and non-neoplastic canine effusions differentiation
12	PudMed	Geng B, Liang M, Ye X-B, Zhao W-Y	2015	Asociación de CA 15-3 y CEA con parámetros clinicopatológicos en pacientes con cáncer de mama metastásico	Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer
13	PudMed	Sang J, Seho L, Ji P, Park M, Park B	2013	Los niveles elevados de marcadores tumorales séricos CA 15-3 y CEA son factores pronósticos para el diagnóstico de cánceres de mama metastásicos	Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers
14	PudMed	Pedersen AC, Diana P, Jacobsen EH, Madsen JS	2013	Sensibilidad de CA 15-3 , CEA y HER2 sérica en la detección temprana de recurrencia de cáncer de mama	Sensitivity of CA 15-3 , CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer

15	PudMed	Melin M, Gümüs M.	2021	Comunicaciones sobre tratamiento e investigación del cáncer La utilidad de los marcadores tumorales séricos CEA y CA 15 – 3 para el pronóstico del cáncer de mama y su asociación con parámetros clinicopatológicos.	Cancer Treatment and Research Communications The utility of serum tumor markers CEA and CA 15 – 3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters.
16	PudMed	Fejzić H, Mujagić S, Azabagić S, Burina M	2015	Marcador tumoral CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama Marcador tumoral CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama.	Tumor marker CA 15-3 in breast cancer patients Tumor marker CA 15-3 in breast cancer patients.
17	PudMed	Svobovada S, Kucera R, Fiala O, Karlikova M, Narsanska A, Zedníkova I, et al.	2018	CEA, CA 15-3 y TPS como factores pronósticos en el seguimiento.	CEA , CA 15-3 , and TPS as Prognostic Factors in the Follow-up.
18	PudMed	Khushk M, Khan A, Rehman A, Sheraz S, Tunio YM, Rehman K, et al	2021	El papel de los marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario y antígeno canceroso 15-3 en pacientes con cáncer de mama.	The Role of Tumor Markers: Carcinoembryonic Antigen and Cancer Antigen 15-3 in Patients With Breast Cancer.
19	PudMed	Zhao W, Li X, Wang W, Chen B, Wang L, Zhang N, et al	2021	Asociación de niveles séricos preoperatorios de CEA y CA15-3 con subtipos moleculares de cáncer de mama	Association of Preoperative Serum Levels of CEA and CA15-3 with Molecular Subtypes of Breast Cancer

20	-	Santiesteban Belén, Pizarro Raúl HF.	2021	Antígeno carbohidratado 15 . 3 en el seguimiento del cáncer de mama	Carbohydrate antigen 15 . 3 in Breast Cancer monitoring
21	PudMed	Hing JX, Mok CW, Tan PT, Sudhakar SS, Seah CM, Lee WP, et al	2020	Utilidad clínica de la velocidad del marcador tumoral del antígeno canceroso 15–3 (CA 15– 3) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) en la vigilancia del cáncer de mama	Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15–3 (CA 15–3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance
23	PudMed	Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M.	2018	Duración del embarazo y riesgo de cáncer de mama	Pregnancy duration and breast cancer risk
24	PudMed	Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L.	2018	Índice de masa corporal y pronóstico del cáncer de mama	Body mass index and prognosis of breast cancer
25	PudMed	Zeinomar N, Knight JA, Genkinger JM, Phillips KA, Daly MB, Milne RL, et al	2019	Consumo de alcohol, tabaquismo y riesgo de cáncer de mama familiar:	Alcohol consumption, cigarette smoking, and familial breast cancer risk:
26	PudMed	Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al	2019	Asociación de grasa corporal y riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con índice de masa corporal normal: un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado y un estudio observacional	Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women with Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study

27	PudMed	Chokoev A, Akhunbaev S, Kudaibergenova I, Soodonbekov E, Kulayev K, Ospanov K, et al.	2022	Incidencia de cáncer de mama en Kirguistán: informe de 15 años de registro de cáncer	Breast Cancer Incidence in Kyrgyzstan: Report of 15 Years of Cancer Registry
28	Medigraphic	Johnson G, Cristina Y, Rodríguez V, Carlos J, Vega P, Abraham E, et al	2015	Evaluación del marcador tumoral CEA y el CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama	Evaluation of the tumor marker CEA and CA 15-3 in patients with breast cancer
29	PudMed	Li A, Shen Z, Sun Z, Yun S, Tian X, Hu Z, et al	2022	Factores de riesgo ocupacional y cáncer de mama en Beijing, China: un estudio de casos y controles en un hospital	Occupational risk factors and breast cancer in Beijing, China: a hospital-based case- control study
30	PudMed	El Sharif N, Khatib I	2021	Factores reproductivos y riesgo de cáncer de mama en palestina: un estudio de casos y controles.	Reproductive factors and breast cancer risk in palestine: A case control study.
31	Redalyc	Hernández D	2018	CÁNCER DE MAMA: MENARQUÍA FACTOR DE RIESGO Y CLÍNICA EN MUJERES JÓVENES	BREAST CANCER: MENARCHE RISK FACTOR AND CLINICAL PRESENTATION IN YOUNG WOMEN
32	PudMed	Antony M, Surakutty B, Vasu T, Chisthi M.	2018	Factores de riesgo para el cáncer de mama entre las mujeres indias	Risk factors for breast cancer among Indian women

33	Scielo	López Sánchez I, Casado Méndez PR, Santos Fonseca RS, Méndez Jiménez O, Estrada-Sosa R, Guzmán-González AJ	2019	Prevalencia de factores de riesgo del cáncer de mama en población rural femenina	Prevalence of breast cancer risk factors in rural female population
34	Medigraphic	Ramirez W, Padrón J, Carmona M, Fabregat B.	2019	Factores de riesgo modificables en pacientes con cáncer de mama	Modifiable risk factors in patients with breast cancer
35	Medigraphic	Moncada Madrazo M, Aranda Gutierrez A, Isojo Gutiérrez R, Issa Villarreal ME, Elizondo Granillo C, Ramos Reyes Á, et al.	2020	Factores de riesgo modificables para el cáncer de mama: una comparación entre mujeres menores y mayores de 40 años.	Modifiable risk factors for breast cancer: A comparison between women younger and older than 40 years-old.
36	Scielo	Rivera Ledesma E, Fornaris Hernández A, Mariño Membrives E, Alfonso Díaz K, Ledesma Santiago M.	2019	Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud	Risk factors for breast cancer in a Primary Health Care office

37	Scielo	Murgia Flores A, Abad Licham M, Deza Huanes P	2019	Periodo intergenésico corto como factor de riesgo para cáncer ductal de la mama en pacientes del norte del Perú.	Short birth interval as a risk factor for ductal breast cancer in patients from northern Peru.
38	Scielo	Sánchez J, Sánchez N.	2020	Agregación familiar y factores de riesgo de cáncer de mama en individuos afectados.	Familial aggregation and risk factors for breast cancer in affected individuals.
39	Redalyc	López M, Pesci A, García I, Guida V, Fernandes A, Blanch R.	2017	Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama	Risk and protective factors associated with breast cancer
40	Redalyc	Garcia Castañeda JJ, Ruiz Hoyos B	2017	l cáncer de mama y su relación con los factores de riesgo modificables en mujeres de Armenia-Quindío	Breast cancer and its relationship with modifiable risk factors in women from Armenia-Quindío
41	Redalyc	Guadalupe K, Cardona A, Sarai M, Ramos A, Camcho RA.	2023	Factores de riesgo asociados a prevalencia de cáncer de mama en un hospital gineco-obstétrico	Risk factors associated with the prevalence of breast cancer in a gynecologic-obstetric hospital
42	Scielo	Arceo-Martínez MT, López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A, Palomera-Sanchez Z	2021	Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo.	Current status of breast cancer in Mexico: main types and risk factors.