



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

ÁREA DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

TEMA:

"IMPORTANCIA DEL CA 15-3 EN EL MONITOREO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS, QUE ACUDEN A SOLCA-LOJA PERÍODO ENERO-JUNIO DE 2009"

TESIS PREVIA LA
OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE
LICENCIADAS EN
LABORATORIO CLÍNICO

1859:
AUTORAS:

**ILIANA ALICIA DELGADO
SANDRA JEANNET GONZÁLEZ CUEVA**

DIRECTOR:

Dr. Tito G. Carrión Dávila

LOJA-ECUADOR

2009

CERTIFICACIÓN

Doctor

Tito Carrión Dávila.

CERTIFICA:

Haber dirigido y revisado el presente trabajo, previa a la obtención del título de Licenciadas en Laboratorio Clínico, el mismo que cumple todos los requerimientos exigidos, razón por la cual autorizo su presentación.

Loja, julio del 2009

Atentamente,

Dr. Tito Carrión Dávila

DIRECTOR DE TESIS

AUTORIA

Los conceptos, resultados y discusión emitidas en el presente trabajo investigativo, son exclusiva responsabilidad de las autoras.

Atentamente,

Iliana Alicia Delgado

Sandra Jeannet González Cueva

AGRADECIMIENTO

A través del presente queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja por habernos dado la oportunidad de culminar nuestros estudios académicos de pregrado, es especial al Doctor Tito Goberth Carrión Dávila quien con su apoyo logístico como Director de Tesis nos orientó e impulsó para culminar con éxito la presente investigación.

También queremos dejar constancia de nuestro imperecedero agradecimiento a la Institución como es el Hospital Oncológico “Solca-Loja”, a través de su Director Médico Dr. José María Molina Manzano, que desinteresadamente nos ha abierto las puertas de este centro, para realizar nuestra investigación; así mismo queremos agradecer a la Dra. Catherine Acurio Coordinadora del Laboratorio Clínico, quien nos proporciono el espacio para obtener la información necesaria. Así también hacemos extensivo nuestro agradecimientos al Dr. Raúl Pineda Ochoa, que con sus bastos conocimientos en el tema nos ha guiado de una manera correcta para realizar el presente trabajo.

A todos y cada una de las personas e instituciones que de una u otra manera han colaborado para la culminación del presente trabajo.

Las Autoras

DEDICATORIA

Cada día viene con un sol nuevo,
Este trabajo es un peldaño más que
En mis sueños me forje.
El futuro está lleno de metas, donde
Cabén muchas ilusiones mis hijas: Alejandra
Y María Belén; mi familia, un ser especial,
Mi trabajo y mis amigos, a quienes dedico
Con amor el fruto de mi esfuerzo con la
Bendición de DIOS.

Plana

Porque la fe, los sueños y las esperanzas
Nunca deben perderse, dedico este trabajo
A mi Dios, quien siempre guía mi camino,
A mis padres, a mi esposo Julio César
Y a mis hijos: Adriana del Cisne, Carlos Julio,
Paula Camila y María Gabriela, quienes
Son parte muy importante de mi vida.

Sandra

ÍNDICE

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR.....	II
AUTORIA.....	III
AGRADECIMIENTO.....	IV
DEDICATORIA.....	V
ÍNDICE.....	VI
RESUMEN.....	1
PALABRAS CLAVES.....	1
SUMARY.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
REVISIÓN DE LITERATURA.....	7
DISEÑO Y MÉTODO.....	22
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	45
RECOMENDACIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	49
ANEXOS.....	52

RESUMEN

El presente estudio se realizó para determinar la importancia del valor predictivo del marcador CA 15-3 en el seguimiento del tratamiento de las pacientes diagnosticadas en el Hospital Oncológico “Solca-Loja” en el período enero-junio del 2009. El 100 % de los pacientes fueron del sexo femenino, la edad promedio fue de 60 años.

Uno de los usos más importantes del CA 15-3 como marcador tumoral, es en el monitoreo del tratamiento de pacientes diagnosticadas, especialmente en su etapa avanzada, pudiendo incluso excluirse otros exámenes de imagen complicados, tendiendo a ser menos costoso. Concluyendo que si el nivel del marcador tumoral en la sangre disminuye, es casi siempre una señal de que el tratamiento está surtiendo efecto. Por otra parte, si aumenta el nivel del marcador, entonces probablemente se deba cambiar el tratamiento, el aumento del CA 15-3, es el primer signo de recidiva tumoral en el 83.3 % de las pacientes con metástasis.

PALABRAS CLAVE:

Marcador Tumoral (MT), Quimioterapia (QT), monitoreo, evaluación.

SUMARY

The present study is to determinate the importance on the predictive value of the marker CA 15-3 in the response of the treatment and the continuation of the treated patients who entered in the Oncological Hospital "Solca-Loja" in the period between January and June 2009. 100% of patients were females and the average age was 60 years.

One of the most important uses in the CA 15-3 as tumoral marker, it is in the monitoreo of the treatment of diagnosed patients, especially in their advanced stage, even being been able to exclude other complicated image exams, spreading to be less expensive. Concluding that if the level of the tumoral markers in the blood is reduced, it is almost always a sign that the treatment is being effective. Also, if the level of the marker increases it is probable to change the treatment. The increase of CA 15-3 is the first signal of tumoral relapse in the 83.3% of patients with metastasis.

Key words: tumoral marker (MT), chemotherapy (QT), evaluation

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cáncer de mama es el tipo de cáncer predominante en el mundo debido a su alta incidencia y al pronóstico relativamente bueno. Aproximadamente 4,4 millones de mujeres a quienes les diagnosticaron cáncer de mama en los últimos cinco años están con vida. Sin embargo, en la población femenina mundial el cáncer de mama es la causa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer. En los últimos años se han realizado esfuerzos para identificar marcadores tumorales específicos, así como epítopes específicos, que ayuden al manejo del tratamiento del cáncer estos patrones parecen ser útiles para indicar el lugar primario y/o el desarrollo de metástasis. El mayor inconveniente en el uso de marcadores múltiples lo constituye el coste y el rigor que implica la selección adecuada de aquellos que se incluirán en cada panel.

Todos los años, más de 1,1 millón de mujeres en todo el mundo recibe el diagnóstico de cáncer de mama por primera vez. Esto representa aproximadamente el 10% de todos los casos nuevos de cáncer y el 23% de todos los tipos de cáncer en mujeres.

En el Ecuador la incidencia es de un 23% habiendo una tasa de crecimiento marcada. Loja no se excluye de este problema siendo su estadística evidente desde 1997 hasta el 2003 registrando un 12.29%. Habiendo un crecimiento de casi 5 puntos a la actualidad donde encontramos una incidencia del 17.8%.¹

¹ GARRIDO, Hernán, MORALES, Luis, ORTEGA, Rommel. NORMAS DE DIAGNOSTICO Y MANEJO DE TUMORES MALIGNOS. Primera Edición, 2001

En nuestro país el avance tecnológico se ha dado de una manera lenta, en nuestro medio hace muy pocos años que estamos contando con la determinación de pruebas sanguíneas de sustancias denominadas Marcadores Tumorales entre estos (CA 15-3 cáncer de mama) y por su desconocimiento general es que no se aplica con la frecuencia debida el pedido de tal prueba para el monitoreo del tratamiento del cáncer de mama; así pues, en el presente trabajo demostramos cuan útil y necesario puede llegar a ser esta prueba, pues podría evitarse el uso de ecografías, rayos X, Tomografías y hasta resonancias al paciente, por que el marcador tumoral ya puede de una manera anticipada avisar la recaída del paciente y modificarse de una manera temprana su tratamiento o tomar cualquier decisión de la naturaleza que sea a favor del paciente. Aunque es refutada su validez por los *médicos* (9)

El CA 15-3 se usa principalmente para la observación de pacientes con cáncer de mama, los niveles elevados en la sangre se reportan en menos del 10% de los pacientes con una etapa temprana de la enfermedad, mientras que se detectan en alrededor del 70% de aquellos con estado avanzada de la misma, los niveles en general bajan enseguida de que el tratamiento comienza a surtir efecto. Aunque pueden subir durante las primeras semanas tras el inicio del mismo, como consecuencia de las células cancerosas que mueren diseminando su contenido en el torrente sanguíneo.

Para lo cual nos hemos propuesto los siguientes objetivos: determinar la utilidad del valor predictivo de respuesta al tratamiento y seguimiento con el marcador CA 15-3, en las pacientes diagnosticadas y tratadas en el Hospital Oncológico de Solca-Loja en el período enero-junio del 2009.

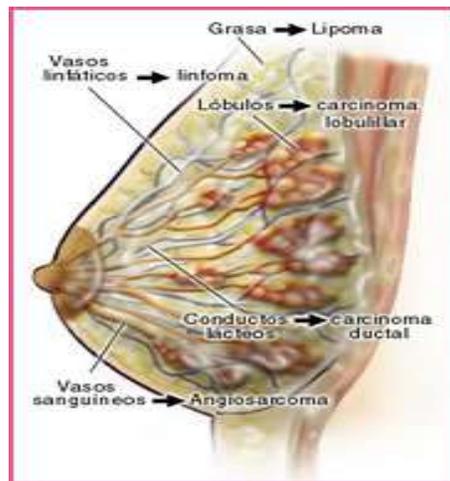
Determinar la frecuencia con que se solicita el marcador tumoral CA 15-3 en las pacientes de control pre-tratamiento basándonos en las Historias Clínicas de pacientes diagnosticadas en el periodo de estudio. Evaluar el CA 15-3 en cada estadio de la enfermedad para determinar su importancia dentro del tratamiento aplicado. Establecer si el Cáncer ha hecho una recidiva o una metástasis valiéndonos para ello del marcador tumoral CA. 15-3.

Durante el proceso de investigación del presente trabajo evidenciamos cuan útil es la medición serológica del marcador tumoral CA 15-3 frente al tratamiento de cáncer de mama y la poca frecuencia con la que es solicitado dicho marcador, pues de un universo muy representativo de pacientes diagnosticadas tuvimos que reducir nuestra muestra por no tener datos frecuentes de todas las pacientes.

REVISIÓN DE LITERATURA

CAPÍTULO I

1. CÁNCER DE MAMA



El Cáncer de mama más común en mujeres entre 40 y 50 años, se presenta como nódulo o masa dura, pétreo, de contornos mal definidos, adheridos a planos superficiales y/o profundos, con retracción de la piel o pezón y en casos avanzados ulceración y edema de la piel.

Una vez detectado clínicamente un nódulo, en mujeres mayores de 35 años, se debe realizar obligatoriamente mamografía, tanto para definir las características del nódulo, como para determinar la amplitud de la lesión, y es ineludible examinar la mama contra - lateral. La mamografía puede detectar además nódulos ocultos o zonas no palpables altamente sospechosas.

Clínicamente se define como Nódulo Mamario cualquier abultamiento diferente del tejido circundante, que en mamografía consiste en una masa

tridimensional con bordes que la distinguen del resto del parénquima y que, si es extirpado, probablemente, tenga una histología diferente del tejido normal.

La técnica del examen físico mamario consta de inspección y palpación de toda la mama y de las zonas relacionadas con ganglios linfáticos. Durante la inspección se debe identificar variaciones en tamaño y contornos de la mama, retracción del pezón, edema, eritema o retracción cutánea. En la fase de palpación los diagramas son considerablemente útiles para registrar la localización y precisar además la configuración, consistencia, movilidad y el contorno de cualquier nódulo palpable. EL complejo areola-pezón debe ser retroaereolares y secreción desde el pezón (1).

Ante un nódulo manifiesto, clínica y/o mamográficamente, es imprescindible plantear varios objetivos:

- a) diagnóstico de benignidad o malignidad
- b) seguimiento y manejo, y
- c) la terapia del mismo

EL Cáncer de mama, es un tumor maligno en los tejidos glandulares de la mama. Estos tumores, también denominados carcinomas, aparecen cuando los procesos que controlan la reproducción celular normal se alteran permitiendo que una única célula anormal se multiplique con rapidez. Los carcinomas tienden a destruir una proporción creciente del tejido mamario normal y con el tiempo pueden diseminarse (metastatizar) a otras partes del cuerpo.

Dentro de este tema del Cáncer de mama debemos distinguir dos grupos de pacientes:

a) Pacientes con quimioterapia (QT) adyuvante, las cuales están recién operadas y en control, estas son las pacientes a quienes desde antes del operatorio ya se debe controlar con los marcadores tumorales como son el CEA y CA 15-3, y;

b) Pacientes con Cáncer metastásico, a quienes también se debe hacer un control con marcadores tumorales, para observar cómo va progresando el tratamiento y poder determinar si este ha avanzado o hay una recidiva luego de un receso de este.

1.1. ETAPAS DEL CÁNCER DE MAMA

Una vez detectado el cáncer de mama, se hace más análisis para determinar si el cáncer se ha diseminado del seno a otras partes del cuerpo. El procedimiento se conoce con el nombre de clasificación por etapas. Para planear el tratamiento, el médico necesitara saber la etapa en la que se encuentra la enfermedad. Para la clasificación del cáncer de mama se emplean las siguientes etapas:

ETAPA 0

El carcinoma in situ (DCIS por sus siglas en inglés también conocido con el nombre de carcinoma intraductal) es un cáncer del seno en su etapa más temprana que podría llegar a convertirse en un cáncer de seno del tipo invasivo (cáncer que se ha extendido del ducto a los tejidos aledaños).

El carcinoma lobular in situ (LCIS por sus siglas en ingles). Este en si no es cáncer, sino más bien un marcador que identifica a aquellas mujeres con riesgo creciente de desarrollar cáncer invasivo más adelante.

ETAPA I

El cáncer no mide más de dos centímetros (cerca de una pulgada) y no se ha extendido fuera del seno

ETAPA II

La etapa II se divide en Etapa IIA y IIB:

La Etapa IIA se reconoce por cualquiera de las siguientes características:

1. EL cáncer no mide más de dos centímetros pero se ha diseminado a los ganglios linfáticos debajo del brazo (los ganglios linfáticos axilares)
2. El cáncer mide entre dos y cinco centímetros (de una a dos pulgadas) pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares

La Etapa IIB se reconoce por cualquiera de las siguientes características:

1. El cáncer mide entre dos y cinco centímetros (de 1 a 2 pulgadas) y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares
2. El cáncer mide más de cinco centímetros (mas de 2 pulgadas) pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares

ETAPA III

La Etapa III se divide en Etapa IIIA y IIIB

La Etapa IIIA se reconoce por cualquiera de las siguientes características:

1. El cáncer mide menos de 5 centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, y los ganglios linfáticos están unidos entre sí o a otras estructuras

2. El cáncer mide más de 5 centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.

La Etapa IIIB se reconoce por cualquiera de las siguientes características:

1. El cáncer se ha diseminado a tejidos cerca del seno (la piel o la pared torácica, incluyendo las costillas y los músculos del tórax)
2. EL cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos dentro de la pared torácica cerca del esternón

ETAPA IV

El cáncer se ha diseminado a otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia a huesos, los pulmones, el hígado o el cerebro; o el tumor se ha diseminado localmente a la piel y a los ganglios linfáticos dentro del cuello, cerca de la clavícula.

Cáncer Inflamatorio del Seno

El cáncer inflamatorio del seno es un tipo especial de cáncer de mama que suele ser poco común. El seno da la impresión de estar inflamado pues presenta una apariencia rojiza y una temperatura tibia. La piel puede tener signos de surcos, ronchas y huecos en general. El cáncer inflamatorio del seno tiende a diseminarse rápidamente.

Recurrente

La enfermedad recurrente significa que el cáncer ha vuelto (recurrido) después de haber sido tratado. Puede volver al seno, a los tejidos blandos del tórax (la pared torácica) o a otra parte del cuerpo (9).

CAPÍTULO II

2. 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 periféricos.

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

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 porcentualmente (1).

2.1. CARACTERÍSTICAS DE UN MARCADOR TUMORAL IDEAL

- Que tenga 100% de especificidad, es decir 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 del marcador tumoral, tenga correlación con la masa tumoral.
- Permitir afirmar tipo y estadio del tumor.
- Posibilitar diagnóstico.
- Ser útil para ser usado como screening en una población.
- Fácilmente detectable en los fluidos orgánicos.
- Su concentración debe reflejar la efectividad del tratamiento=monitoreo (1).

Ninguno de los marcadores tumorales actualmente conocidos, cumplen con todas las características del marcador tumoral ideal.

Su uso está limitado a ser ayuda diagnóstica y fundamentalmente para el monitoreo de la respuesta del paciente a la terapia instaurada.

Nunca deberá usarse un valor aislado de un marcador tumoral como un dato confirmativo o excluyente de un proceso oncológico.

La tendencia actual, es el uso asociado del marcador tumoral con el fin de aumentar su sensibilidad.

Debe siempre primar el conocimiento y el buen criterio clínico para la solicitud y la interpretación adecuada de los marcadores tumorales, ya que su uso irracional lleva a la obtención de muy poca información útil, así como al desperdicio de recursos hospitalarios y del mismo paciente.

Como se puede observar, casi todos los marcadores tumorales se elevan en un sinnúmero de causas no oncológicas, pero es importante destacar que los valores observados por estas razones, si bien son mayores que los valores reportados como “normales”, nunca son tan altos como los causados por procesos malignos (3).

Por último, conviene saber, que los valores de referencia para cada marcador tumoral dependen de cada laboratorio, ya que las técnicas de análisis así como las unidades de reporte varían de uno a otros.

La tendencia actual, es el uso asociado del marcador tumoral con el fin de aumentar su sensibilidad.

2.2 CLASES DE MARCADORES TUMORALES

a) Marcadores de Secreción: corresponden a los clásicos marcadores y son sustancias sintetizadas y liberadas por las células tumorales o por el neorganismo donde se asienta la neoformación, que reflejan la dinámica neoplásica y/o la respuesta del huésped. Su principal aplicación radica en el seguimiento de los tumores, pues permiten detectar muy precozmente las recidivas y/o metástasis, y son reflejo fiel de la eficacia terapéutica.

b) Marcadores Tisulares: incluyen ciertos parámetros biológicos-celulares que, evidenciados en la pieza tumoral, independientemente del estadio morfo anatómico y antes de aplicar opciones terapéuticas, son el exponente de ciertas propiedades (génesis, tipo histológico, grado de diferenciación, capacidad metastática, susceptibilidad a ciertos fármacos, etc.) estrechamente relacionados con el ulterior comportamiento. Su uso en la clínica diaria a determinado el concepto de “caracterización biológica de los tumores”, encaminada a poder precisar subgrupos de riesgo, permitir terapias más racionales y explicar muchas de las discrepancias clínico-tumorales que se pueden observar en la práctica oncológica (6).

Las bases biológicas de los marcadores tumorales permiten explicar y conocerlos cambios que experimentan todas las estructuras celulares con la

transformación y evolución neoplásica, destacando como punto de partida la inestabilidad del genoma y la autonomía en el crecimiento celular, ligadas al ciclo celular y a los mecanismos de crecimiento y diferenciación celular respectivamente. También debemos recordar que las fases de génesis-proliferación local son biológicamente distintas a las de invasión-metastatización y que en la clínica diaria debemos intentar conocer ambas.

1. Los marcadores de secreción se utilizan en el seguimiento y dentro de los más interesantes esta el CA 15-3. Debemos recordar que unos reflejan masa y actividad proliferativa tumoral, que no es específico de tumor y que puede incrementarse en condiciones no tumorales (falsos +), y que es necesario conocer su vida media para no dar falsos positivos.

2. A nivel tisular, podemos determinar parámetros biológicos de utilidad clínica que complementan la información implementada por los morfoanatómicos, destacando la p53, proteína neu (erbB2) y ciertas proteasas (u-AP, catepsina D, colagenasa 3) (10).

A continuación, algunos datos de los marcadores tumorales circulantes más utilizados:

Atendiendo a su origen los marcadores tumorales séricos se clasifican en:

Antígenos oncofetales: Que aparecen durante la vida fetal, expresándose en niveles bajos en edades adultas. Los más importantes son: CEA, AFP, bHCG y TPA.

Hormonas: Que tienen actividad fisiológica y que están aumentadas en ciertos tumores. Las más importantes son: catecolaminas, ACTH y ADH, 5-HIIA, calcitonina, tiroglobulina.

- Glucoproteínas:** Las mas relevantes son el antígeno de células escamosas (SCC), antígenos de tipo carbohidrato (CA 15-3, CA 19.9, CA 125, CA72.4, CYFRA 21-1) y el antígeno prostático específico (PSA).
- Enzimas:** Enolasa neuroespecífica (NSE) y láctico deshidrogenasa (LDH).
- Otros:** Proteínas séricas (beta-2 microglobulina), anticuerpos frente a oncoproteínas (p53), iones cobre y zinc (2).

2.3 CA 15-3

El CA 15-3 es una glicoproteína del tipo de las mucinas, de alto peso molecular, localizada en el polo apical del epitelio, ductos y alvéolos de la glándula mamaria y presente como antígeno circulante, normalmente, en pequeñas concentraciones.

El CA 15-3 representa un epítipo 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 mama. Otro antígenos mucínicos o mucina-like que se localizan en la glándula mamaria y se asocian al Ca de mama son: CA 15-3, CA 549, CAM 26, CAM 29, BCM y MCA, todas son proteínas identificadas por anticuerpos monoclonales.

Elevados niveles de CA 15-3 son observados en el 70 al 90 % de los pacientes con cáncer de mama metastásico, pero menos del 20% de los pacientes con carcinoma de mama localizado al momento del diagnóstico. También está aumentado en otras neoplasias epiteliales: en el 80% de los

casos de cáncer de páncreas, 71% de pulmón, 64% de ovario, 63% colorrectal, 28% de hígado.

Sin embargo también puede encontrarse elevado en enfermedades benignas pancreáticas, enfermedades reumáticas, hepatitis crónica, cirrosis hepática, sarcoidosis, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico y enfermedades benignas de la mama (16%: miomastopatía, fibroadenoma) y otras enfermedades benignas del tórax.

Las enfermedades benignas son las que frecuentemente están asociadas a ligeros y transitorios incrementos en la concentración del marcador con normalización luego de la remisión.

Con un nivel de corte de 25 U/ml se encuentran valores aumentados en:

- 5,5 % de los sujetos normales
- 23% de los pacientes con cáncer primario de mama
- 69% de los pacientes con cáncer metastásico de mama.

Las enfermedades malignas no tratadas se asocian a un aumento gradual y una correlación exponencial con la masa del tumor, el estadio y la localización de las metástasis.

En los estadios avanzados, la concentración sérica depende de la localización de las metástasis. Las metástasis en piel y tejido conectivo están asociadas con una menor cantidad circulante del marcador, mayores niveles son observados en presencia de metástasis óseas (61% supera las 35 U/ml), sin una significativa diferencia entre metástasis pulmonar o visceral. Las mayores concentraciones son medidas cuando coexisten metástasis hepáticas (9).

2.3.1 Importancia Clínica

El CA 15-3 no es útil como prueba de tamizaje, ya que solo el 21% de pacientes en estados tempranos de la enfermedad (estado I, II y III) van presentar niveles altos.

Niveles pre-operativos elevados de CA 15-3 son de mal pronóstico ya que están correlacionados con estados avanzados, tumores grandes, metástasis de nódulos linfáticos e invasión linfática.

Cambios de la concentración de CA 15-3 en el tiempo son más eficaces que valores absolutos. Cambios que representan un 25% de aumento indican progresión del carcinoma en un 95% de los pacientes. Mientras que una reducción del 25% indica una respuesta adecuada a la terapia. Cambios menores al 25% ya sean negativos o positivos están asociados con estabilidad de la enfermedad. Muchas veces se presenta un "pico", un aumento en las primeras semanas después de empezada la terapia, dicho pico no debe ser confundido con una falla en el tratamiento. Un decrecimiento en un 50% indica respuesta positiva al tratamiento y regresión de la enfermedad (9).

Posee mayor sensibilidad y especificidad para mama que el CEA.

La sensibilidad del CA 15-3 aumenta en el orden de: carcinoma de mama nodal negativos, nodal positivos con metástasis a distancia, Sin embargo la sensibilidad del CA 15-3 es baja (1).

Valores normales

0.0 - 25 U/ml

2.3.2 Causas malignas de elevación

- **CA. De Mama**
- CA. De Pulmón
- CA: Gastrointestinal
- CA: de Ovario

ASOCIACIONES RECOMENDADAS

- **CA. DE MAMA:** CA 15-3 + CEA (1).

2.3.3 Otras causas de elevación

En los últimos años se han identificado diversos antígenos mediante anticuerpos monoclonales dirigidos frente a glucoproteínas que pertenecen a las mucinas: el antígeno carbohidrato 153, el antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA) y el antígeno carbohidrato 549 (CA 549). Todos estos antígenos tienen en común su especificidad de órgano (con incrementos importantes en carcinomas mamarios), su elevado peso molecular, contenido en hidratos de carbono y elevada densidad. Dada su semejanza estructural y la similar sensibilidad y especificidad, algunos autores consideran que estos anticuerpos detectan epítomos distintos de un antígeno común. Se consideran normales los valores inferiores a 25 U/ml para el CA 15-3 y 13 U/ml para el MCA y el CA 549. Concentraciones séricas superiores a dichos niveles pueden aparecer en enfermedades hepáticas crónicas y en la insuficiencia renal.

La especificidad del CA 15-3 es buena, por lo que en enfermedades benignas de mama, los aumentos del marcador alcanzan valores que sobrepasan muy poco el valor límite.

- Pacientes con enfermedades benignas y embarazadas:
Hígado, páncreas, vesícula biliar, pecho, ginecopatologías, insuficiencia renal, uropatías, infecciones bacteriales y gestación.
- Pacientes con enfermedades malignas (excepto cáncer de pecho):
Cáncer estomacal, cáncer hepatocelular, cáncer pulmonar, cáncer ovárico, cáncer ginecológico, cáncer prostático, cáncer colorectal y cáncer pancreático.

2.3.4 Ventajas del Diagnóstico y Monitoreo del Tratamiento con CA 15-3

- Es muy sensible en casos avanzados de grado II y III
- Es muy sensible en Metástasis
- Indicador muy confiable, para observar si el tratamiento esta dando buenos resultados, o si, hay una recidiva (1).

METODOLOGIA

DISEÑO Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio Descriptivo, Retrospectivo y Longitudinal durante el tratamiento de los pacientes, en el que mediante técnicas de evaluación responsable como observación directa dirigida e indirecta planificada se estableció el manejo del marcador y la evolución del paciente, mediante la recolección de datos, toma de muestras y realización de pruebas sanguíneas a las pacientes implicadas en el estudio del Hospital Oncológico de Solca, que han sido diagnosticadas de cáncer de mama, así como verificamos la utilidad del Marcador Tumoral y la ventaja de su aplicación.

LUGAR Y TIEMPO

Nuestro trabajo lo realizamos en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja, durante el período enero-junio de 2009.

GRUPO DE ESTUDIO

El universo inicial de investigación fue de 81 pacientes de las cuales nos remitimos a trabajar a 30 de ellas alrededor de 4 pruebas por paciente, este universo estuvo conformado por las mujeres diagnosticadas de Cáncer de mama que acuden a este servicio del Hospital Oncológico Solca-Loja, elegimos esta muestra por cuanto el resto del universo no fue apreciable para nuestro estudio las razones fueron la ausencia de las pacientes, ya que unas se trasladaron a otros centros hospitalarios dentro y fuera de nuestra ciudad, otras por no tener el seguimiento adecuado es decir una prueba tenían otra no, otras se hacen el control anual y ese dato no nos servía para nuestros fines y finalmente tuvimos hacer una campaña con el medico tratante y residentes para lograr que pidan las pruebas a por lo menos este universo ya que el hospital nos esta auspiciando.

TÉCNICA

Previamente realizamos un estudio retrospectivo de la Historia Clínica de cada paciente que fue diagnosticada de Cáncer de mama, para poder orientarnos con sus datos según la etapa en la que se encuentra ubicada; así mismo, el plan de tratamiento indicado y monitorizar el mismo. Se realizó la toma de muestras y las pruebas de sangre es decir del marcador tumoral a las pacientes involucradas, las pruebas las realizamos en suero y la medición del marcador se hizo en el equipo de diagnóstico MODULAR ANALYTICS E170, que está programado con la tecnología de electroquimioluminiscencia (técnica de sandwich), del Laboratorio del Hospital Oncológico de Solca-Loja

Trabajamos con los datos de cada paciente que se evalúa con Marcador tumoral y ha realizar las pruebas sanguíneas antes de recibir cada sesión de QT(quimioterapia), RT(radioterapia) o Tratamiento de mantenimiento con Inhibidores hormonales que vendría a ser este último como un control para la paciente que ya ha superado el cuadro agudo.

Se calculó frecuencia y porcentaje de los valores del marcador tumoral CA 15-3 durante y después del tratamiento específico según el estadio.

PROCEDIMIENTO

Una vez identificado el problema nos dedicamos a realizar las pruebas serológicas a cada uno de los pacientes en el periodo y tiempo requerido por el médico; así mismo, hicimos el seguimiento periódico de cada paciente chequeando los resultados de la pruebas antes de cada sesión de **Quimioterapia (QT)**, **Radioterapia (RT)** o **Inhibidores hormonales (Control)** o **Tratamiento Quirúrgico**.

Con el apoyo de todas las pruebas realizadas y los datos recogidos elaboramos primero una clasificación de todas las pacientes según la etapa

para aplicar el tratamiento así: Etapa I dos paciente, IIA seis paciente, IIB ocho pacientes, IIIA una paciente, IIIB dos paciente, IV cuatro pacientes, siete pacientes Recidiva y Metástasis.

Luego procedimos a revisar la edad de todas las pacientes, el tratamiento aplicado, para hacer el seguimiento de cada prueba que se les realizó en cada ciclo de QT o cualquier otra de sus aplicaciones. Adicionalmente, se pidió apoyo al Medico Oncólogo Tratante y a los Residentes, para que soliciten con mayor frecuencia los marcadores y poder evaluar de una mejor forma a las pacientes.

DISEÑO DE INSTRUMENTOS

Luego de realizadas las pruebas se recogieron los datos de cada paciente procesados en el laboratorio, los cuales se reportan en hojas individuales (anexo 1) y cuyos datos se registran en la Hoja de Trabajo Diario de Marcadores Tumorales del Laboratorio Clínico (anexo 2), esperando que cada paciente cumpla con sus ciclos de QT de tratamiento o de control según la etapa clasificada tomando en cuenta los valores de referencia del test recomendados por la casa comercial, previa realización de controles y calibradores del equipo de electro quimioluminiscencia, en los que nos basamos frente al tratamiento para poder realizar la evaluación del paciente.

PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

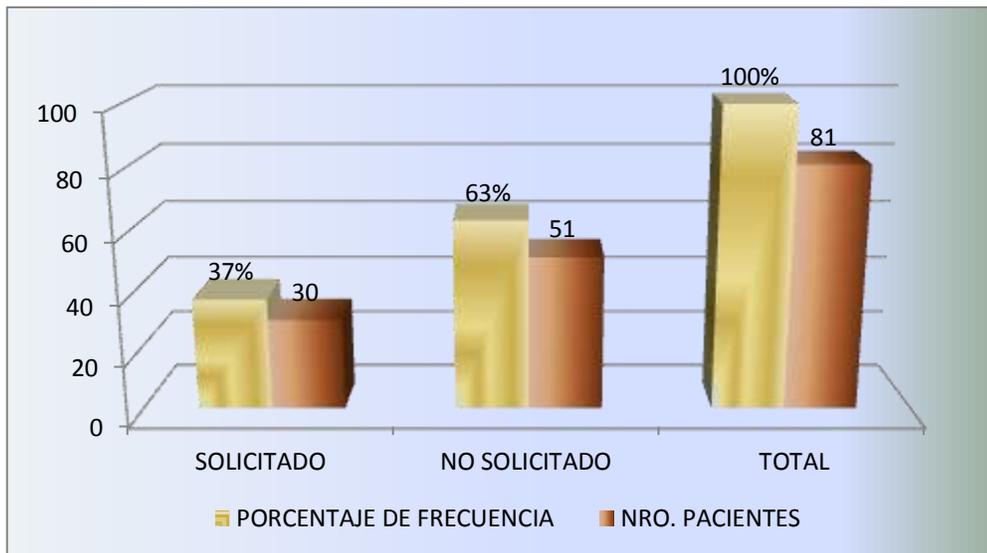
Para estructurar la curva de evaluación del tratamiento específico del cáncer de mama mediante el marcador del CA 15-3 aplicamos estadística descriptiva para variables cuantitativas. Se realizó la conformación de grupos por etapas, para facilitar la elaboración de las curvas frente al tratamiento para cada una de ellas y observar la evolución del marcador tumoral obteniendo la media de los valores del CA 15-3 por paciente y por ciclo de QT o por etapas de control.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

1. Para determinar la frecuencia con que se solicita el marcador tumoral CA 15-3, de un total de 81 pacientes elegimos una muestra de 30 pacientes, como la expresamos con el gráfico Nro. 1.1 y 1.2

GRÁFICO No.1.1

FRECUENCIA DE SOLICITUD DE PRUEBA DE CA 15-3 EN LAS PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA SOLCA-LOJA ENERO-JUNIO 2009



FUENTE: Registro del Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

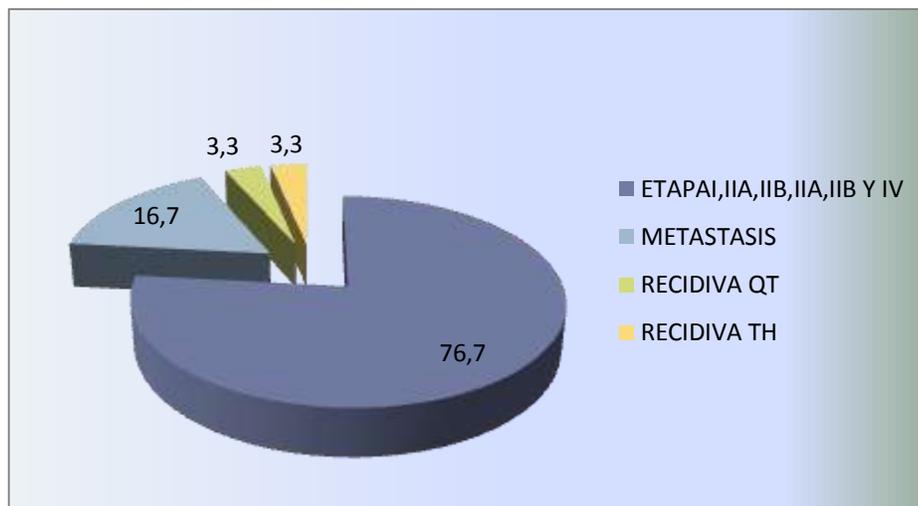
ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

Este cuadro corresponde a las 81 pacientes (100%) con las que iniciamos nuestro trabajo, universo del cual tomamos una muestra de 30 pacientes (37%), por cuanto las 51 pacientes (63%) no se les había solicitado el marcador tumoral con la frecuencia deseada y recomendada.

Al obtener los resultados de las pruebas del CA 15-3 y los porcentajes según la etapa del tratamiento hacemos un análisis global de las 30 pacientes elegidas queda de la siguiente manera:

GRÁFICO 1.2

GRÁFICO CIRCULAR DE PORCENTAJE DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA MONITOREADOS POR ETAPAS MEDIANTE EL CA 15-3



FUENTE: Registro del Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

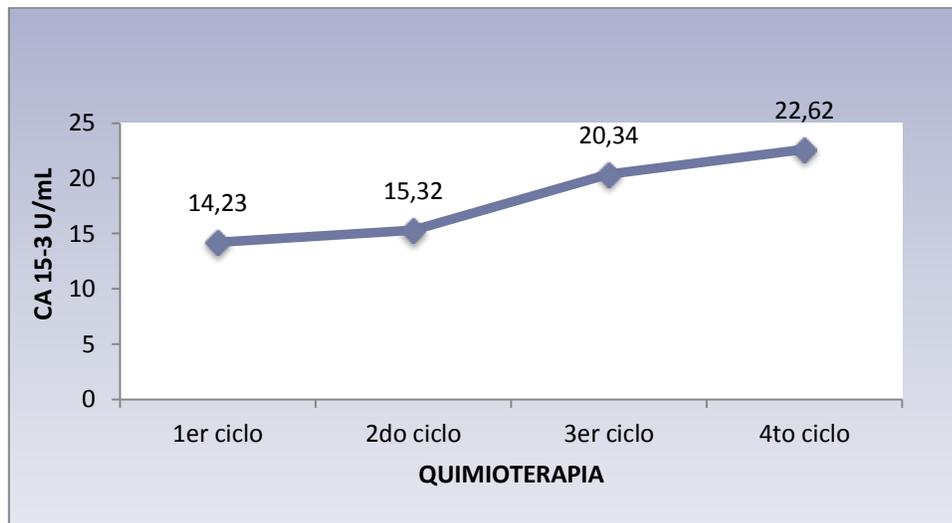
En el presente gráfico, observamos que el 76.7% corresponden a las etapas I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV, cuyos valores nos demuestran que sea el tratamiento en sus diferentes formas o el tratamiento de inhibidores hormonales en el control los valores del marcador no salen de los límites establecidos en los rangos de normalidad; el 16.7% de Metástasis nos revela que hay una

elevación ya fuera de rangos de normalidad que nos puede guiar a ver que el cáncer está en una etapa avanzada, donde el tratamiento no está funcionando de la manera esperada o que el tratamiento con inhibidores no está funcionando y la paciente puede pasar a una recidiva; 3,3 % de Recidiva, aquí es franca la elevación del marcador sobre los 100 U/ml con tendencia a sobrepasar los 300 U/ml lo cual nos indica que el cáncer ha vuelto a reactivarse y el paciente necesita otra vez la quimioterapia o sus otras alternativas como el médico lo recomiende; y 3,3 % de Recidiva control, aquí observamos que el tratamiento está dando resultado y los valores han bajado a menos de 10 U/ml.

2. La importancia de la evaluación del CA 15-3 en las diferentes etapas del tratamiento durante la Q.T, la RT y el tratamiento con inhibidores hormonales de las pacientes, se expresa en los gráficos 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9:

GRÁFICO 2.1

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA EN LA ETAPA I



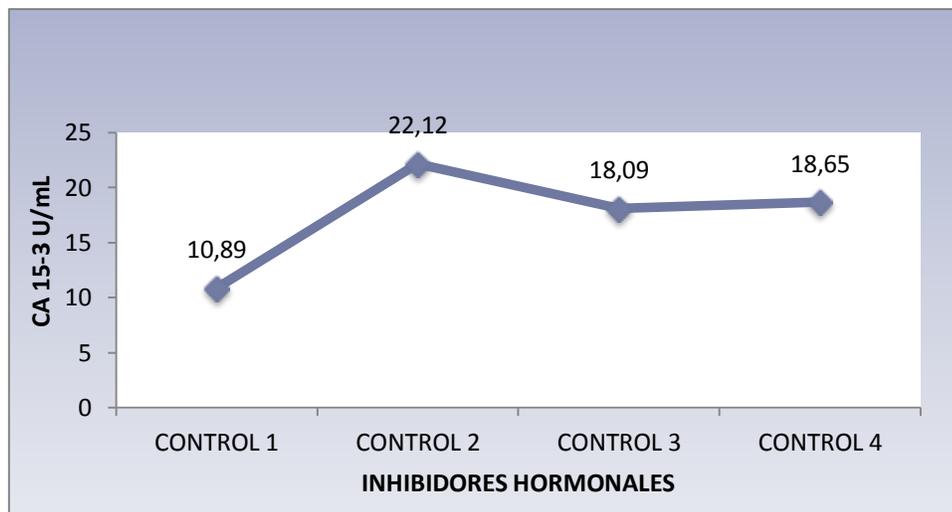
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico observamos que los valores del marcador tumoral, tienen una tendencia a ser normal en un inicio, luego para un segundo, tercero y cuarto ciclos de QT observamos que hay una elevación no muy considerable que tiende a mantenerse sin salir del rango superior de normalidad.

GRÁFICO 2.2

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL CONTROL CON INHIBIDORES HORMONALES EN LA ETAPA I DEL CÁNCER DE MAMA



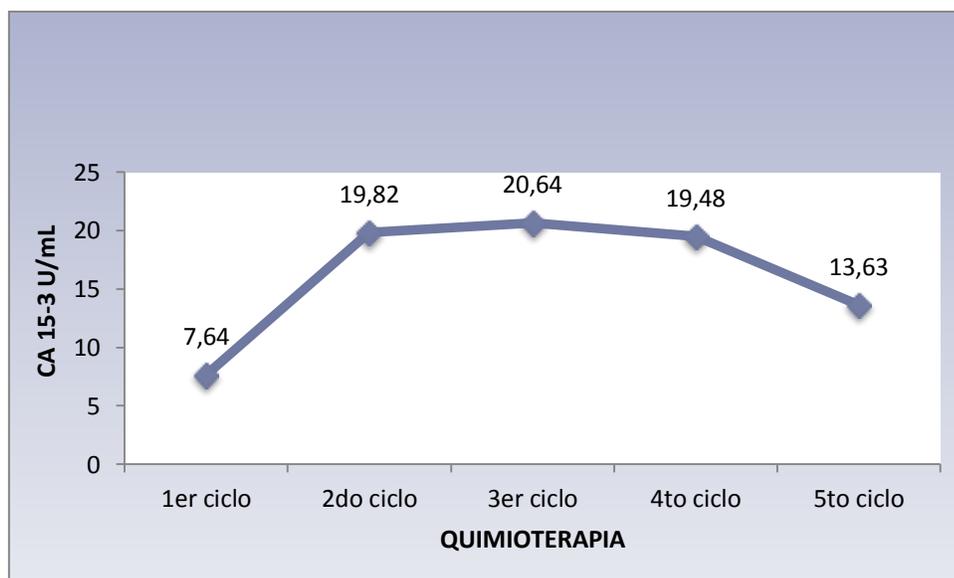
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico, observamos que los valores del marcador tumoral, presentan una tendencia a elevarse en el segundo control para luego descender y estabilizarse entre 15 y 20.

GRÁFICO 2.3

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN LA ETAPA IIA DEL CÁNCER DE MAMA



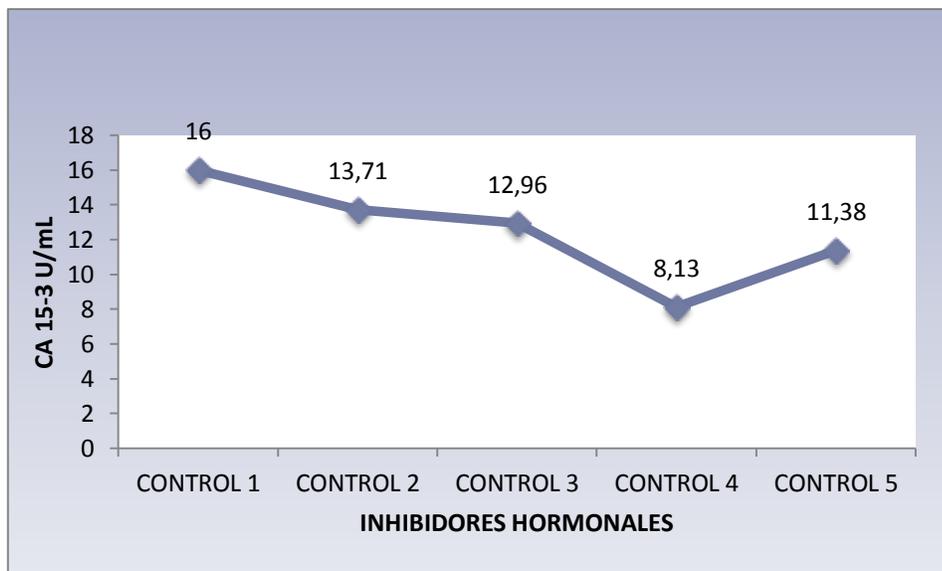
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico, observamos que sigue una tendencia de valores estables entre 15 y 20.

GRÁFICO 2.4

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL CONTROL CON INHIBIDORES HORMONALES ETAPA IIA DEL CÁNCER DE MAMA



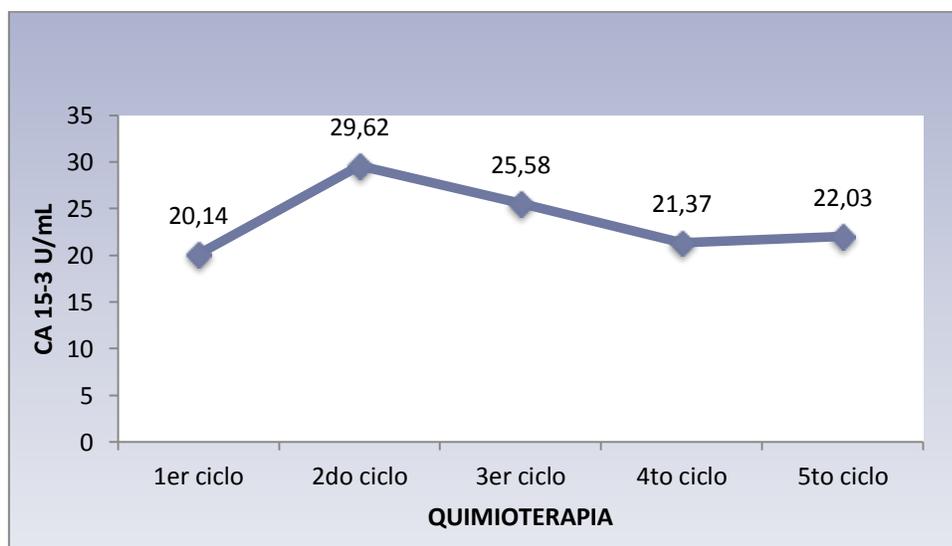
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico, observamos que los valores del marcador tumoral tienden a estabilizarse 16 y 8 U/ml de concentración.

GRÁFICO 2.5

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL TRATAMIENTO CON QT. EN LA ETAPA IIB DEL CÁNCER DE MAMA



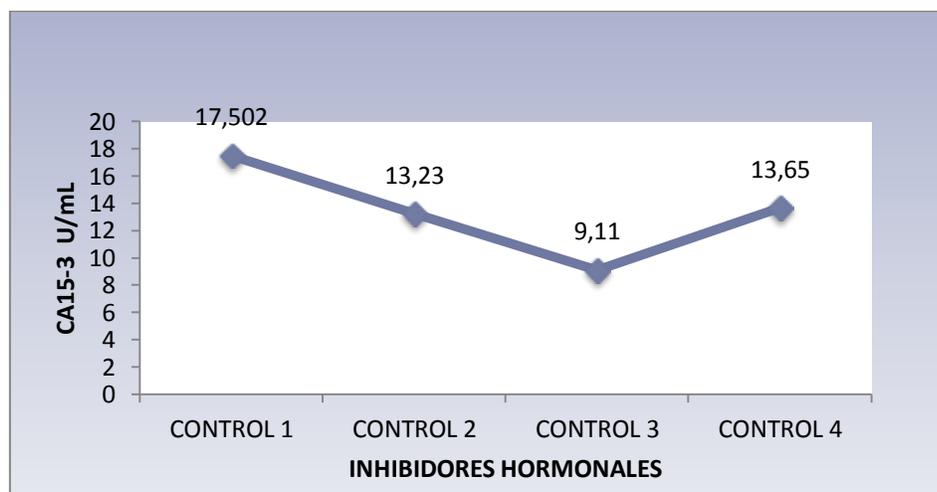
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico observamos que los valores del marcador tumoral se elevan haciendo un pico cerca de 30 U/ml.

GRÁFICO 2.6

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL CONTROL CON INHIBIDORES HORMONALES EN LA ETAPA IIB DEL CÁNCER DE MAMA



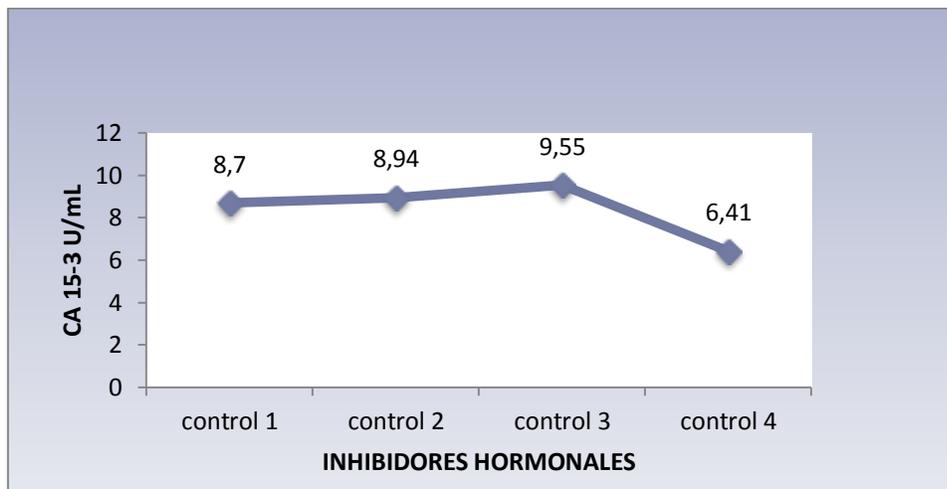
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico, observamos que los valores han bajado notablemente, con una disminución en la concentración del marcador tumoral desde 18 a 8 U/ml.

GRÁFICO 2.7

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL CONTROL CON INHIBIDORES HORMONALES ETAPA IIIA DEL CÁNCER DE MAMA



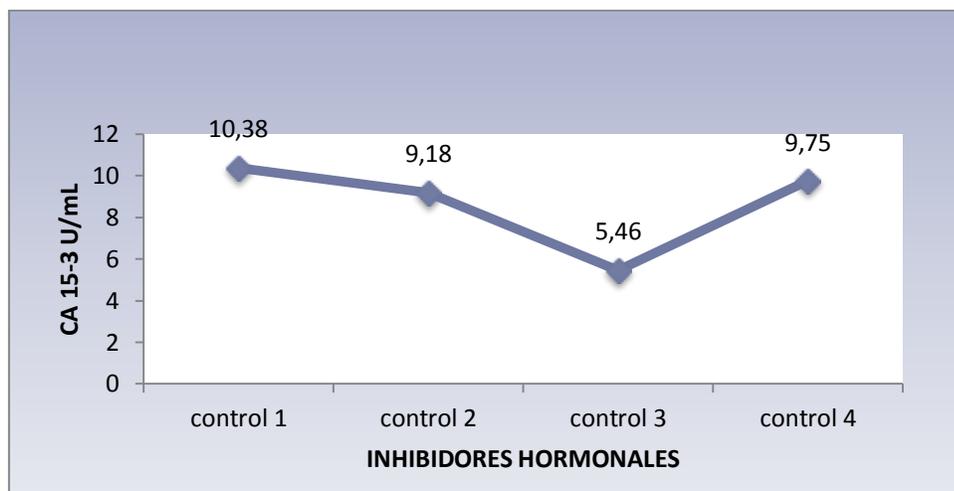
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico, observamos que los valores del marcador tumoral han bajado notablemente, que hace suponer en una mejoría del paciente, y en que el tratamiento de QT ha surtido efecto, con una disminución en la concentración del marcador tumoral desde 10 U/ml para abajo.

GRÁFICO 2.8

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL CONTROL CON INHIBIDORES HORMONALES ETAPA IIIB DEL CÁNCER DE MAMA



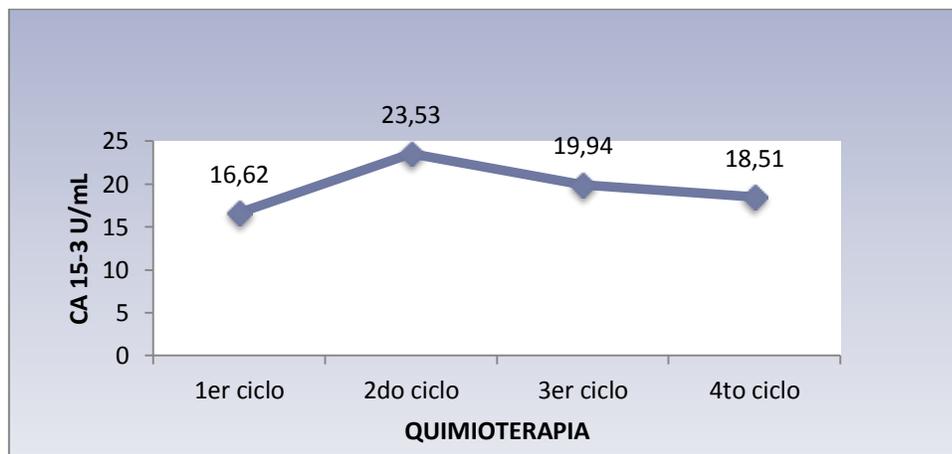
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico, observamos que sus valores han bajado notablemente lo cual hace pensar en una mejoría del paciente, y en que el tratamiento de QT ha surtido efecto deteniendo su avance; por tanto, observamos una disminución en la concentración del marcador tumoral desde 11 U/ml para abajo.

GRÁFICO 2.9

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL TRATAMIENTO CON QT. EN LA ETAPA IV DEL CÁNCER DE MAMA



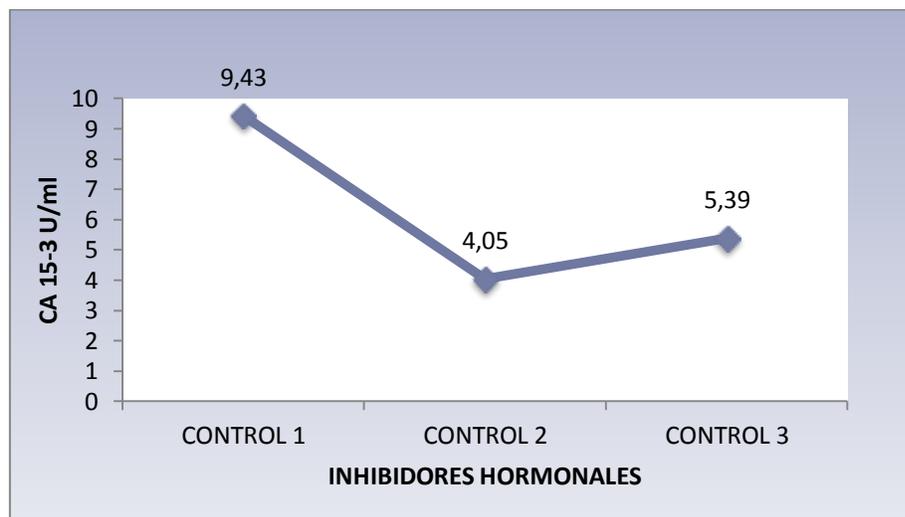
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico, observamos que sus valores se mantienen hasta llegar al límite superior de 25 U/ml y conforme avanza el tratamiento estos comienzan a descender, lo que nos hace pensar en una mejoría del paciente, y en que el tratamiento de QT ha surtido efecto deteniendo su avance; por tanto, observamos una disminución en la concentración del marcador tumoral.

GRÁFICO 2.10

**CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL CONTROL DE
RECIDIVA DEL CÁNCER DE MAMA**



FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

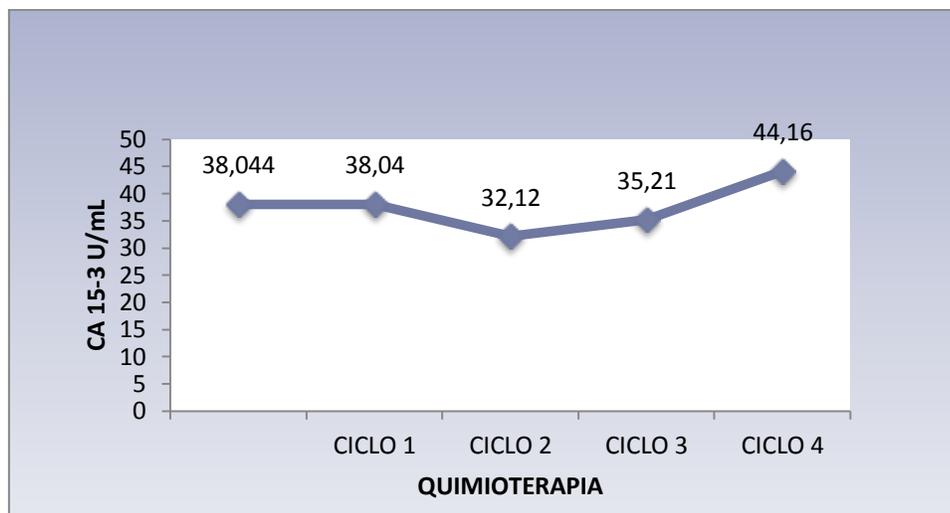
ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico, Control pos tratamiento, observamos que sus valores han descendido hasta encontrarse dentro de valores bajos normales y por tanto el paciente será sometido al control con inhibidores hormonales, y su seguimiento con el marcador seguirá siendo permanente, para poder observar si hay algún cambio que obligue a aplicar de nuevo tratamiento.

3. Para establecer si el cáncer ha hecho una recidiva o una metástasis elaboramos con los datos arrojados de las pruebas de laboratorio los siguientes gráficos 3.1 y 3.2

GRÁFICO 3.1

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL TRATAMIENTO CON QT. EN METÁSTASIS DEL CÁNCER DE MAMA



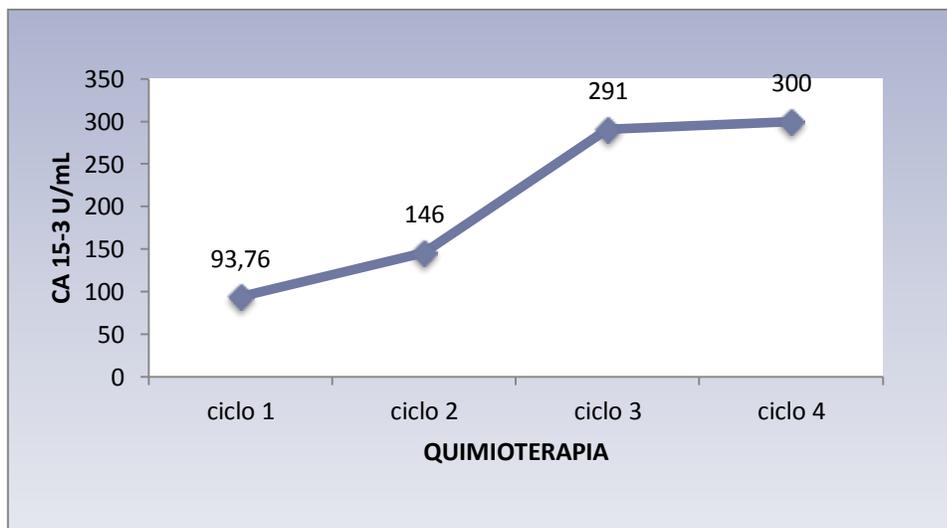
FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el gráfico de pacientes con Metástasis, observamos que sus valores han sobrepasado el límite superior de 25 U/ml y conforme avanza el tratamiento observamos que no hay mejoría, lo que nos hace pensar en un avance de la enfermedad.

GRÁFICO 3.2

CURVA DE EVALUACIÓN DEL CA 15-3 FRENTE AL TRATAMIENTO CON QT. EN LA RECIDIVA DEL CÁNCER DE MAMA



FUENTE: Pruebas realizadas en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico Solca-Loja

ELABORACION: Iliana Alicia Delgado y Sandra González Cueva

En el presente gráfico de pacientes con Recidiva, observamos que sus valores han sobrepasado mucho más el límite superior de 25 U/ml llegando a sobrepasar las 100 U/ml y conforme avanza el tratamiento observamos que no hay mejoría, lo que nos hace pensar en un avance fatal de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Una de las aplicaciones de mayor utilidad en los marcadores tumorales es la supervisión del curso de la enfermedad, especialmente durante el tratamiento. La mayoría de los procedimientos clínicos no cuentan quizás con la sensibilidad y la capacidad de evaluación de esta frecuencia. Los valores de los marcadores tumorales pueden informar sobre el desarrollo de una remisión o de una recidiva y, por tanto, aportar información sobre la eficiencia del tratamiento (13). Durante el proceso de quimioterapia el nivel del marcador tumoral puede indicar cuándo hay necesidad de rediseñar la medicación si se comprueba el aumento mantenido del marcador.

En el estudio realizado del Marcador Tumoral Ca 15-3 y su importancia en el Monitoreo del Tratamiento del Cáncer de Mama en pacientes diagnosticadas en el Hospital Oncológico Solca-Loja enero-junio 2009, se realizó a 81 pacientes con carcinoma mamario diagnosticado de las cuales tomamos una muestra de 30 pacientes con la determinación de cuatro pruebas por paciente.

La sensibilidad de los marcadores tumorales varía en relación con el estadio tumoral: suele ser baja en los estadios iniciales, y elevada en los estadios más avanzados. Estos datos sugieren que la mayoría de los marcadores tumorales no son excesivamente útiles en el diagnóstico, pero sí en el pronóstico, diagnóstico precoz de recidiva y control evolutivo de un tumor. Para discriminar si una elevación sérica de un marcador tumoral se debe a una enfermedad benigna o maligna, se utilizan dos criterios: concentración del marcador tumoral y control evolutivo. Los incrementos séricos de la mayoría de los marcadores tumorales en ausencia de neoplasia suelen ser moderados, muy inferiores a los hallados en pacientes con metástasis. El segundo criterio, considera que si el marcador tumoral es producido por las células neoplásicas, las concentraciones séricas se incrementarán como

consecuencia del crecimiento tumoral. Si se realizan 2 ó 3 determinaciones seriadas con un intervalo superior a la semivida del marcador tumoral, puede discernirse si es de origen tumoral (incremento continuo) o no tumoral (estabilización). (11)

En el Ecuador hay centros oncológicos en casi todas las ciudades del país, donde se realizan esta clase de estudios y de tratamientos como es en el Laboratorio Clínico del Hospital Oncológico de Quito, que prestan servicio y ayuda en el tratamiento del paciente con cáncer.

La importancia del CA 15-3 en la monitorización del tratamiento se manifiesta en la metástasis y en la recidiva, en las primeras etapas los resultados no arrojan valores altos por lo cual no se lo considera de gran utilidad, más si hay una estabilización de los valores esto indica que el proceso tumoral no avanza y a su vez el tratamiento esta surtiendo el efecto deseado.

Los niveles de CA 15-3 se correlacionan con el curso de la enfermedad durante el tratamiento en el 60 % de los pacientes con enfermedad metastásica frente a un 40 % para el CEA. Esto puede ser muy importante a la hora de mantener o cambiar un tratamiento concreto, de ahí la importancia de la monitorización de los marcadores durante el tratamiento de una enfermedad metastásica conocida. En este sentido es bueno conocer que pueden producirse "picos" en los niveles de CEA y CA 15-3, de 1 a 4 meses tras el inicio de una quimioterapia efectiva en cerca del 50 % de las pacientes, que no indican sino una adecuada respuesta con destrucción tumoral (15).

CONCLUSIONES

Una vez terminado nuestro trabajo de investigación establecemos las siguientes conclusiones:

- De 81 pacientes (100%), tomamos un universo de 30 pacientes (37%), por cuanto a los 51 (63%) pacientes restantes no se les había solicitado el marcador tumoral con la frecuencia deseada y recomendada.
- El marcador Ca 15-3 se mantienen dentro del rango de normalidad en las primeras etapas de la enfermedad que hemos evaluado.
- Observamos que el Ca 15-3 experimentó una elevación muy marcada en el caso de la recidiva y metástasis, como lo demostramos en las curvas de evaluación y evolución del marcador.
- El tener un valor de Marcador Tumoral Alto es una “**alerta**” para el paciente con cáncer.
- El Marcador Tumoral Ca 15-3 es un instrumento de apoyo muy útil para el seguimiento del tratamiento de Ca de mama como lo demostramos en el presente estudio.

RECOMENDACIONES

Al concluir el presente debemos recalcar de manera especial las siguientes recomendaciones:

- Expresar el valor de todo marcador tumoral cuantitativamente.
- Si el paciente es cliente fijo del laboratorio debería llevarse un registro personal por cualquier circunstancia
- Se recomienda realizar la determinación del CA 15-3 dentro de la medicina preventiva.
- Recomendamos realizar la determinación antes y después del tratamiento ya sea este: Quirúrgico, Quimioterapia, Radioterapia. Al inicio de cada sesión del tratamiento, hasta normalizar valores. Cada tres meses hasta el tercer año. Cada seis meses hasta el quinto año. Cada año. Si hay recidiva, se inicia nuevamente.
- Realizar la monitorización del Ca 15-3 en un laboratorio CONFIABLE. Reconfirmar valores dudosos en un mismo laboratorio. Si la duda persiste, usar otro laboratorio CONFIABLE, que use la misma tecnología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Freddy, otros. BASES DIAGNÓSTICAS EN ONCOLOGÍA. Solca Núcleo de Quito año 2000
2. BUENO, Carlos. Documento: MARCADORES TUMORALES, Uso y Aplicaciones 2007
3. CASCIATO, Dennis. LOWITZ, Barry B. ONCOLOGIA CLINICA, Cuarta Edición.
4. GALLEGER, Sthepen. CANCER DE MAMA PRECOZ, 1978.
5. GARRIDO, Hernán, MORALES, Luis, ORTEGA, Rommel. NORMAS DE DIAGNOSTICO Y MANEJO DE TUMORES MALIGNOS. Primera Edición, 2001
6. GUIA DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y DE LABORATORIO, Página 622-623, Quinta Edición, 2001.
7. Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, CáncerNet en [http//cancernet. nci. nih.gov](http://cancernet.nci.nih.gov).
8. PROGRAMAS NACIONALES DE LUCHA CONTRA EL CANCER, OMS, 1995.
9. QUESADA-CHANTO, A. Diagnostico de Laboratorio. PRINCIPALES PRUEBAS DE BIOQUÍMICA CLÍNICA Y HEMATOLOGÍA 1° ed. Litografía e Imprenta Lehmann. San José Costa Rica, 2003.
10. STEARNS V, YAMAUCHI H, HAYES DF. Circulating tumor markers in breast cancer: Accepted utilities and novel prospects. Breast Cancer Res Treat. 1998; 52(1-3):239-259.

11. SALDIVIA, Felipe. REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA TORRE DEL COLEGIO, Caracas, Venezuela. Tel: (0212) 979-8635
12. MANUAL ROCHE DIAGNOSTICS. Mannheim Germany, noviembre, 2000
13. KIROLLOS MM, MCDERMOTT S, BRADBROOK RA. BLADDER TUMOR MARKERS: NEED, NATURE AND APPLICATION. 1. Nucleus-based markers. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1998;9(4):221-227.
14. BRAWER MK. PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN. Semin Surg Oncol. 2000;18(1):3-9.
15. HEANEY AP, MELMED S. NEW PITUITARY ONCOGENES. ENDOCR RELAT CANCER. 2000;7(1):3-15.
16. OTT K, SENDLER A, HEIDECKE CD, BECKER K, STEIN HJ, SIEWERT JR. BRONCHOGENIC CYST OF THE ESOPHAGUS WITH HIGH TUMOR MARKER LEVELS—A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE. Dis Esophagus. 1998;11(2):130-133.
17. YASASEVER V, DINCER M, CAMLICA H, KARALOGLU D, DALAY N. UTILITY OF CA 15-3 AND CEA IN MONITORING BREAST CANCER PATIENTS WITH BONE METASTASES: Special emphasis on "spiking" phenomena. Clin Biochem. 1997; 30(1):53-56.

ANEXOS

RESULTADO INMUNOLOGICO

INSTITUTO DEL CANCER

No. EXAMEN

No. HISTORIA CLINICA

CEDULA

Apellido Paterno	Apellido Materno	Primer Nombre	Segundo Nombre
------------------	------------------	---------------	----------------

No. CAMA:

No. Interno:

Medico Solicitante:

Dpto. Solicitante:

Edad:

Fecha de Solicitud:

Sexo:

Fecha de Resultados:

Datos Clínicos:

Tipo de Examen:

MARCADOR TUMORAL

RESULTADO

VALOR REFERENCIAL

Responsable.

