

P. Valenzuela^{a,b},
 M.J. Gaspar^c,
 E. Tello^a,
 S. Mateos^a,
 E. Álvarez^a,
 A. Holgado^a

Utilidad del marcador CEA en el seguimiento del cáncer de mama

The value of tumour marker CEA in the follow up of breast cancer

SUMMARY

The clinical usefulness of tumor markers in the follow-up care of invasive breast cancer is controversial. In 1,920 serum samples of 318 women with history of breast cancer, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of CEA for the detection of disease relapse was determined retrospectively by analyzing the clinical course. A total of 59 patients relapsed during the period of study. The sensitivity was 20.3%, with 95.7% specificity. Positive predictive value was 52.1%, whereas negative predictive value was 84.0%. The low sensitivity of the established tumor marker in our study limits its clinical utility.

^aServicio de Obstetricia y Ginecología.
^bDepartamento de Especialidades Médicas. ^cServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

Correspondencia:
 Dr. P. Valenzuela Ruiz.
 Cardenal Tavera, 9.
 28802 Alcalá de Henares.
 Madrid.

Palabras clave:
 Cáncer de mama. Marcadores tumorales. CEA.

Key words:
 Breast cancer. Tumor markers. CEA.

INTRODUCCIÓN

Una vez tratado un cáncer de mama con finalidad curativa persiste el riesgo de recidiva incluso después de 30 años¹, aunque en la inmensa mayoría de las ocasiones esto ocurre en los 10 primeros años.

Los marcadores tumorales son sustancias detectables en líquidos orgánicos que denotan la existencia y el crecimiento de un tumor² y que se utilizan para ayudar en tareas de seguimiento y detección de recidivas del cáncer. Uno de estos marcadores es el antígeno carcinoembrionario (CEA), introducido por Gold y Freedmann en 1965³. Pertenece a una familia de macromoléculas relacionadas entre sí, con reactividad inmunológica cruzada y con una distribución amplia y variable en diferentes tejidos normales, tanto fetales como adultos y especialmente en tejidos tumorales. Por su gran difusión el CEA ha sido ampliamente estudiado y utilizado, sirviendo de referencia con otros nuevos marcadores.

El objetivo de este trabajo ha sido determinar la utilidad clínica del marcador CEA en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODO

Se valoraron retrospectivamente 1.920 determinaciones de niveles séricos de CEA como resultado del seguimiento de 318 pacientes operadas de cáncer de mama. La edad media fue de 55 años (límite entre 26 y 91). Todas las pacientes fueron operadas de cáncer de mama con finalidad terapéutica tras descartar la existencia de metástasis a distancia. La anamnesis, exploración y radiografía de tórax, se realizaron semestralmente, la mamografía anual, mientras que otras pruebas se reservaron para cuando aparecía algún síntoma o signo sugestivo de reactivación de la enfermedad. El marcador CEA se incorporó de forma rutinaria al seguimiento de estas pacientes en 1994, solicitándolo en cada visita semestral. No se incluyeron en el estudio 13 pacientes que tuvieron los marcadores elevados en los análisis preoperatorios. La técnica utilizada para determinar los niveles de CEA fue un kit comercial que empleó un método de enzimoinmunoensayo (analizador ES-300, Boehringer Mannheim, Germany) y los resultados se consideraron anormales o patológicos a partir de un nivel superior a 5 ng/ml.

TABLA 1
CASOS VERDADEROS POSITIVOS DETECTADOS
POR LOS NIVELES DE CEA

Paciente	Lugar de metástasis	Cifras de CEA (ng/ml)	Momento de elevación
1	Pulmón	5,2	=
2	Recidiva local	7,4	+ 4 meses
3	Hueso	16,3	+ 6 meses
4	Recidiva local	7,7	=
5	Recidiva local	5,9	+ 20 meses
6	Hueso	25,8	- 4 meses
7	Pulmón	20,5	+ 12 meses
8	Supraclavicular	5,2	- 4 meses
9	Hígado	25,4	- 1 meses
10	Hueso	8,5	=
11	Pulmón	8,9	=
12	Hueso	7,9	=

El momento de la elevación pudo ser antes (-), coincidiendo (=) o después (+) del diagnóstico de la metástasis.

Para confirmar falsas elevaciones del marcador se siguieron al menos durante 12 meses a las pacientes con marcadores patológicos sin evidenciar metástasis. Asimismo, a pacientes con confirmación de metástasis y niveles de CEA normal se les ha continuado determinando los niveles de CEA hasta el fallecimiento, pérdida del seguimiento o cierre del estudio. La media de seguimiento de las pacientes del estudio, contando desde la cirugía, ha sido de 60,9 meses (límite entre 6 y 120). Durante los últimos 12 meses se ha continuado con un control clínico y de marcadores de las pacientes pero no se ha computado en estas cifras de seguimiento ni de marcadores.

RESULTADOS

De las 318 pacientes incluidas en el estudio 256 (80,5%) permanecieron libres de enfermedad, mientras que 59 (18,5%) recidivaron con fallecimiento de 25 de ellas. Otras 3 pacientes fallecieron durante el seguimiento pero por causas no dependientes del cáncer de mama.

Partiendo de niveles normales de CEA, se elevó por encima de 5 ng/ml en 23 pacientes. En 11 no se pudo confirmar ninguna metástasis durante un seguimiento posterior mínimo de un año. La cifra media de los valores falsos positivos fue de 6,6 ng/ml (con límite entre 5,3 y 10,2). En el seguimiento posterior de estas 11 pacientes, se produjo una normalización de las cifras en 5 casos, 2 permanecieron en los mismos límites y 4 as-

cendieron, aunque ninguna llegó a superar los 10 ng/ml. En 12 pacientes se detectaron niveles patológicos de CEA antes, durante o posteriormente al diagnóstico de metástasis (tabla 1).

Encontramos 47 casos que desarrollaron metástasis, pero que no alcanzaron niveles patológicos de CEA a lo largo del seguimiento (falsos negativos del marcador). Este seguimiento fue superior a un año, tras la metástasis, en 28 de ellos. De los 19 restantes fallecieron 12 antes del año y abandonaron el seguimiento 7. De los 47 casos comentados fueron recidivas locales 16, metástasis de pulmón 11, metástasis de hueso 8, de hígado 3 y de diversas localizaciones en 9 pacientes. Se consideraron falsos negativos 3 casos que tuvieron ascensos a los 36, 38 y 72 meses del diagnóstico de metástasis de hígado, hueso y recidiva local respectivamente.

La sensibilidad fue de 20,3%, la especificidad de 95,7%, el valor predictivo positivo de 52,1% y el valor predictivo negativo de 84,0%. Si no tuviéramos en cuenta las recidivas locales, la sensibilidad subiría al 22,5%.

DISCUSIÓN

Existen autores que no han encontrado diferencias en términos de supervivencia después de una recurrencia, cuando se comienza el tratamiento antitumoral en el estadio asintomático o cuando se inicia al presentar clínica⁴, de ahí que se cuestionen los intentos intensivos de diagnosticar metástasis precoces.

En 1996 la Sociedad Americana de Oncología Clínica preparó y distribuyó una guía clínica práctica para el uso de marcadores tumorales en cáncer de mama y colorectal. En esta guía recomendaron que el CEA y el CA 15.3 no fueran usados para screening, diagnóstico, estadiaje ni vigilancia después del tratamiento primario del tumor⁵, lo cual refleja la baja sensibilidad de estos marcadores para esos fines. Diversos estudios han encontrado una sensibilidad del CEA para detectar recidivas durante el seguimiento del cáncer de mama en torno al 38-40%^{6,7}. En nuestro trabajo la sensibilidad ha sido de 20,3%; pero además, de los 12 casos en que el CEA se elevó con la metástasis, en 4 de ellos esto ocurrió después del diagnóstico y de ellos en 2 casos 12 o más meses después, cuando la enfermedad estaba mucho más extendida. Sutterlin et al⁸ encuentran una sensibilidad más próxima a la nuestra, concretamente 30,3% sobre 1.228 determinaciones en 664 pacientes y consideran que la utilidad clínica de este marcador para esta finalidad es limitada.

Los falsos positivos también son un problema ya que generan repeticiones de marcadores con visitas no protocolizadas, pruebas complementarias que no son rutinarias y en definitiva una gran ansiedad en la paciente. Si eleváramos el nivel patológico de 5 a 10 ng/ml prácticamente no hubiéramos tenido falsos positivos, pero 6 de las 8 pacientes que tuvieron niveles de CEA elevado antes o coincidiendo con el diagnóstico de recidiva no hubieran alcanzado el nivel patológico. La solución podría estar en la propuesta que surgió de una reunión de consenso en febrero de 1995 en Berlín⁹ de determinar los marcadores tumorales sólo ante síntomas o signos de recidiva o metástasis a distancia.

Muchos estudios recalcan el hecho de que casi todas las recidivas de cáncer de mama se manifiestan tempranamente con signos y síntomas¹⁰. El seguimiento oncológico del paciente tratado de cáncer de mama tiene una clara utilidad para evitar el problema de una recidiva local no diagnosticada precozmente, por el riesgo de recidiva en la mama tratada de forma conservadora y por el riesgo aumentado de aparición de un segundo cáncer de mama primario contralateral¹¹. El resto de utilidades es discutible, por lo menos hasta que dispongamos de un arma terapéutica eficaz contra las metástasis del cáncer de mama.

Podemos concluir que en la práctica clínica la baja sensibilidad del marcador tumoral CEA en la detección de metástasis de cáncer de mama limita su utilidad clínica y cuestiona la eficacia de su determinación rutinaria en el seguimiento de todos los pacientes.

RESUMEN

El uso clínico de los marcadores tumorales en el seguimiento del cáncer de mama es controvertido. En 1.920 muestras de suero de 318 mujeres con historia de cáncer de mama, se analizó de forma retrospectiva la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del marcador CEA. Un total de 59 pacientes recidivaron durante el estudio. La

sensibilidad fue de 20,3 %, la especificidad de 95,7 %. El valor predictivo positivo de 52,1 % y el valor predictivo negativo de 84,0 %. La baja sensibilidad del marcador tumoral limita la utilidad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:355-66.
2. Espinosa J, Artal A, García de Paredes ML. Marcadores tumorales. En: González Barón M, eds. Oncología clínica. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1992;11:123-31.
3. Gold PH, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of human digestive system. *J Exp Med* 1965;122: 467-81.
4. Stierer M, Rosen HR. Influence of early diagnosis on prognosis of recurrent breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1128-31.
5. American Society Of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
6. Lumachi F, Brandes AA, Boccagni P, Polistina F, Favia G, D'Amico DF. Long-term follow-up study in breast cancer patients using serum tumor markers CEA and CA 15-3. *Anticancer Res* 1999;19:4485-90.
7. Lauro S, Trasatti L, Bordin F, Lanzetta G, Bria E, Gelibter A, Reale Mg, Vecchione A. Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1999;19:3511-16.
8. Süttlerlin M, Bussen S, Trott S, Caffier H. Predictive value of CEA and CA 15-3 in the follow up of invasive breast cancer. *Anticancer Res* 1999;19:2567-70.
9. Sauer H. Significance of tumor markers during the follow-up of women without symptoms after treatment of primary breast cancer. *Anticancer Res* 1997;17:3059-62.
10. Winchester DP, Sener SF, Khandekar JD, Oviedo MA, Cunningham MP, Caprine JA, et al. Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer. *Cancer* 1979;43:956-60.
11. Valenzuela P, Casariego R, Garrido N, Cano A, Nieto A. Seguimiento oncológico de pacientes tratadas de cáncer de mama. *Obst Ginecol Esp* 1992;2:119-21.