

## Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas

Daysi A. Morales<sup>1</sup>, Inés C. Echeverría<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador.

**Correspondencia:** Inés Echeverría; inesecheverriaec@yahoo.com

**Recibido:** 22 octubre 2019; **Aceptado:** 11 diciembre 2019

### Resumen

**Introducción:** Los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA son predictores de metástasis en el cáncer de mama; no obstante, existe división de criterios de las ventajas de determinarlos de forma individual o conjunta.

**Objetivo:** Evaluar la asociación de los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA, por separado y en conjunto, en relación a la enfermedad metastásica en mujeres ecuatorianas con cáncer de mama.

**Métodos:** Se realizó un estudio de prevalencia, en base a la información obtenida de las historias clínicas de 90 mujeres con cáncer de mama. Se identificaron los marcadores (CA 15-3, CEA y el conjunto de los dos (CA 15-3 – CEA) y se buscó la asociación con presencia o no de metástasis mediante prueba exacta de Fisher e índice Kappa de Cohen. Además, se determinó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de cada marcador tumoral y en conjunto.

**Resultados:** La prevalencia de carcinoma ductal invasivo en etapas localmente avanzadas de IIB a IIIC fue 77.8%. El sistema óseo y pulmonar fueron lugares frecuentes de invasión. De manera individual y conjunta existe una relación estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) entre el valor de los biomarcadores y la presencia de procesos metastásicos, siendo CA15-3 y CA15-3-CEA los de mayor concordancia. CA15-3 presentó sensibilidad (S) 55% y especificidad (E) 91%. CEA tuvo (S) 30%; (E) 96%. En conjunto presentaron (S) 40%; (E) 100%.

**Conclusiones:** La presencia de metástasis y mayor carga tumoral se correlacionan con la positividad de los biomarcadores tumorales CA 15-3-CEA, lo cual refuerza la utilidad clínica de evaluar los dos biomarcadores en conjunto.

**Palabras clave:** Cáncer de mama metastásico, antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato 15-3.

### Breast biomarkers in metastatic processes in Ecuadorian women

#### Abstract

**Background:** CA 15-3 and CEA tumor markers are metastasis predictors in breast cancer; however, criteria of the advantages in determining them in an individual or joint way are still not consensual.

**Objective:** To evaluate the association of CA 15-3 and CEA tumor markers, in individual or joint way, in Ecuadorian patients diagnosed with metastatic breast cancer.

**Methods:** A prevalence study was carried out, based on the information obtained from the medical records of 90 women with breast cancer. The markers CA 15-3, CEA were identified individually and together (CA 15-3 - CEA) and the association between the presence or absence of metastasis was established by using Fisher's exact test and Cohen's Kappa index. In addition, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of each tumor marker as individual element and as a whole were determined.

**Results:** The prevalence of invasive ductal carcinoma in locally advanced stages from IIB to IIIC was 77.8%. The bone and lung system were frequent sites of cancer spread. There was a statistically significant relation ( $p < 0.05$ ) between the individual or whole biomarkers values and the presence of metastatic processes, being CA 15-3 and CA 15-3-CEA the ones with the highest concordance. CA 15-3 presented 55% sensitivity and 91% specificity. CEA presented 30% sensitivity and 96% specificity. As a whole, those have 40% sensitivity and 100% specificity.

**Conclusions:** A higher tumor burden and metastatic development correlate with CA15-3-CEA biomarker positivity as a set, reinforcing the clinical benefit of evaluating both biomarkers simultaneously.

**Keywords:** Metastatic breast cancer, carcinoembryonic antigen, cancer antigen 15-3.

**Citación:** Morales DA, Echeverría IC. Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (2): 24-33



## Introducción

A nivel mundial, en el año 2015 se han reportado 571000 defunciones por cáncer de mama, catalogándolo como la segunda causa de muerte dentro de la población femenina [1,2]. En América Latina es el tipo de cáncer más diagnosticado, en el cual cerca del 15% de los casos al año son detectados en etapas avanzadas. En Ecuador, de acuerdo con el Ministerio de Salud Pública (MSP), 30 de cada 100000 personas son diagnosticadas con cáncer de mama anualmente, y casi la mitad han sido detectadas en etapas avanzadas; así, la posibilidad de curación y supervivencia disminuyen por la extensión de la enfermedad a órganos distantes [3]. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), y en referencia al perfil oncológico para el año 2014, de 7200 muertes reportadas por cáncer en Ecuador, 735 (10.2%) corresponden a cáncer de mama [4].

En la atención de pacientes con sospecha o con diagnóstico de cáncer de mama, se incluyen exploraciones físicas, técnicas de imagen, exámenes de laboratorio clínico y procedimientos histopatológicos. El proceso de seguimiento y control es fundamental, para evitar el desarrollo de etapas avanzadas del cáncer de mama, donde cumplen un papel importante el uso de marcadores tumorales. Los biomarcadores tumorales, son sustancias químicas producidas por los tumores o por las células sanas que han sido inducidas por las células cancerígenas; sin embargo, existen condiciones benignas en las que también aumentan estos biomarcadores tumorales en los tejidos y en fluidos biológicos, como sangre y orina [5].

Los biomarcadores tumorales más utilizados durante la etapa de seguimiento y control de pacientes con cáncer de mama son el antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3) y antígeno carcinoembrionario (CEA); no obstante, estos marcadores podrían elevarse en presencia de cáncer en otros tejidos, como por ejemplo en neoplasias gastrointestinales y de pulmón [5,6]. Después de un tratamiento sistémico para erradicar el cáncer de mama, valores positivos de

CA 15-3 y CEA se relacionan con el potencial de micrometástasis de las células cancerígenas [6,7]. 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 conjuntamente [7-10].

Se ha reportado que, aproximadamente, en el 40-50% de las pacientes que desarrollarán metástasis se presenta una elevación previa de CEA o CA 15-3 con una anticipación de tres a 18 meses [9,10]. Por lo tanto, las mediciones oportunas del CEA y CA 15-3 son útiles como puntos de partida para la detección de enfermedad metastásica durante los controles posttratamiento, permiten predecir y valorar la evolución de la enfermedad, e influyen finalmente en la tasa de supervivencia de las pacientes [3,11,12]; por el contrario, si el diagnóstico clínico del cáncer de mama es tardío y el proceso metastásico ha llegado a convertirse en multifocal, la evaluación de manera individual o conjunta de los biomarcadores CA 15-3 y CEA habrán perdido su utilidad.

En base a los antecedentes expuestos, se realizó la presente investigación con el objetivo de analizar la relación de niveles séricos en los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA con la aparición de metástasis en la etapa de seguimiento y control de las pacientes. El estudio también evaluó si existe ventaja o no de utilizar por separado o de manera conjunta, los biomarcadores CA 15-3 y CEA para alertar el desarrollo de metástasis en los controles postratamiento.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio de prevalencia de marcadores metastásicos con los datos de historia clínica de pacientes ecuatorianas de género femenino, diagnosticadas con cáncer de

mama, que habían acudido a su control periódico durante la etapa de seguimiento, al Servicio de Oncología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, entre enero a diciembre del año 2016.

## Sujetos

Para la ejecución del estudio, en primer lugar, se obtuvo la base de datos de todas las pacientes que habían sido diagnosticadas con algún tipo de cáncer (169 pacientes), para posteriormente filtrar solo a las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y que cumplieran la condición de haber acudido al seguimiento, que todos los estudios de laboratorio se hayan realizado dentro de la institución, así como la existencia de determinaciones de CA 15-3 y CEA en el proceso de seguimiento y control (mediciones de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de los biomarcadores tumorales) en forma individual y en conjunto; y, como criterios de exclusión las historias clínicas que no contaban con información completa, o aquellas historias clínicas donde no constaban los estudios de imagen y la interpretación del médico tratante para indicar la presencia, reactivación o ausencia de los procesos metastásicos. En total se obtuvieron 90 pacientes con cáncer de mama.

## Estadios de cáncer y marcadores metastásicos

De acuerdo con las guías de observación se extrajo la siguiente información: edad, tipo de cáncer de mama, estadio clínico y patológico, afectación ganglionar axilar, concentraciones séricas de los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA, valores de referencia de cada biomarcador tumoral y presencia / ausencia de metástasis en cada cita de control.

Debido a que la expresión del biomarcador tumoral CEA puede modificarse por el hábito tabáquico, los protocolos del laboratorio clínico de la institución de salud en donde se realizó la investigación, se establece a 5.5 ng/mL como

valor de referencia, valor que es correspondiente a pacientes sanos fumadores.

Para la estadificación del cáncer se utilizó el sistema de clasificación TNM (T tamaño del tumor, N estado de ganglios regionales y M metástasis a distancia), el cual es utilizado desde hace varios años (1958) y que ha ido modificándose para adaptarse y mejorar su capacidad pronóstica y definir acertadamente en base a estos puntos los estadios del cáncer de mama [13,14].

## Procedimiento para la determinación de los marcadores tumorales

En las historias clínicas se encuentran los registros de las concentraciones séricas y todos los resultados de los análisis de laboratorio clínico e histopatológico, así como también los estudios de imagen. Las determinaciones de los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA, fueron realizadas por el personal del laboratorio clínico dentro de las instalaciones del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, quienes participaron en la fase pre-analítica (obtención de suero a partir de la extracción de sangre venosa sin adición de agentes anticoagulantes), analítica (procesamiento) y post-analítica (reporte de resultados).

Las concentraciones de los biomarcadores se obtuvieron a partir de suero, mediante la técnica de electroquimioluminiscencia en el equipo Cobas 8000 Módulo 602 e411 (ROCHE), con sus respectivos reactivos, controles de calidad normal y patológico. De acuerdo con los protocolos del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, los valores de referencia fueron 0.00-28.5 U/mL para CA 15-3 y para el CEA hasta 3.8 ng/mL en no fumadores y hasta 5.5 ng/mL en fumadores.

Según las concentraciones séricas de los biomarcadores tumorales, se los identificó como elevados (positivos) o normales (negativos) de acuerdo con los rangos de referencia de cada biomarcador tumoral.

## Análisis estadístico

La información obtenida fue transcrita a una matriz en el programa Microsoft Excel, para posteriormente ser trasladada al programa IBM SPSS® versión 22. En este programa se realizaron tablas de frecuencias para identificar las características generales de las personas incluidas en el estudio como edad, tipo de cáncer y lugares de metástasis. Para establecer la asociación entre las variables del estudio, se clasificaron a las pacientes que poseían metástasis de acuerdo a los diferentes estudios realizados, y a las que sólo presentaban cáncer de mama. En cuanto a las concentraciones séricas de los biomarcadores tumorales, se los identificó como elevados (positivos) o normales (negativos) de acuerdo con los rangos de referencia de cada biomarcador tumoral. Se realizaron tablas 2x2 para indicar la asociación de cada variable cualitativa (CA 15-3, CEA y CA 15-3 – CEA), con presencia o no de metástasis, se aplicó la Prueba Exacta de Fisher (F) y la existencia de una asociación estadísticamente significativa se valoró con  $P < 0.05$ . Para analizar el grado de concordancia entre los dos marcadores tumorales, se calculó el

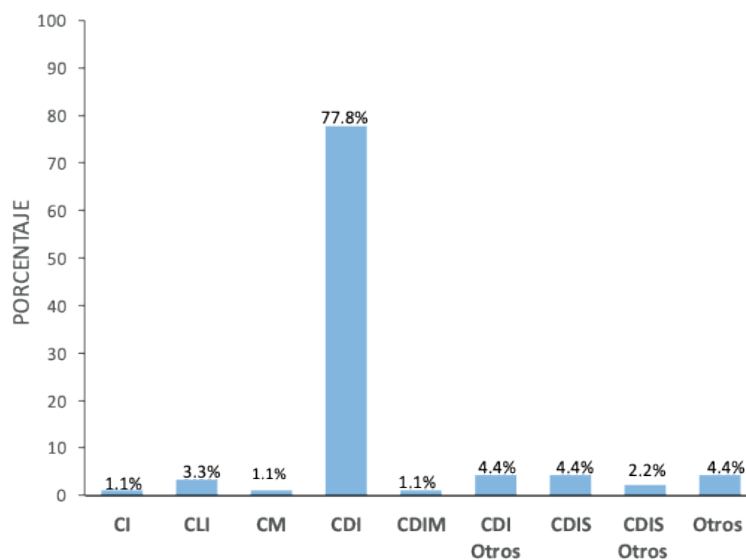
índice Kappa de Cohen (k) [15]. Utilizando las mismas tablas se procedió al cálculo de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de cada marcador tumoral y en conjunto.

## Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio que utilizó la información almacenada en historias clínicas, no se requirió el consentimiento informado de las pacientes. Sin embargo, se obtuvo la autorización de la Subdirección de Docencia e Investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, así como también la aprobación ética del protocolo por parte del Comité de Bioética de Investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

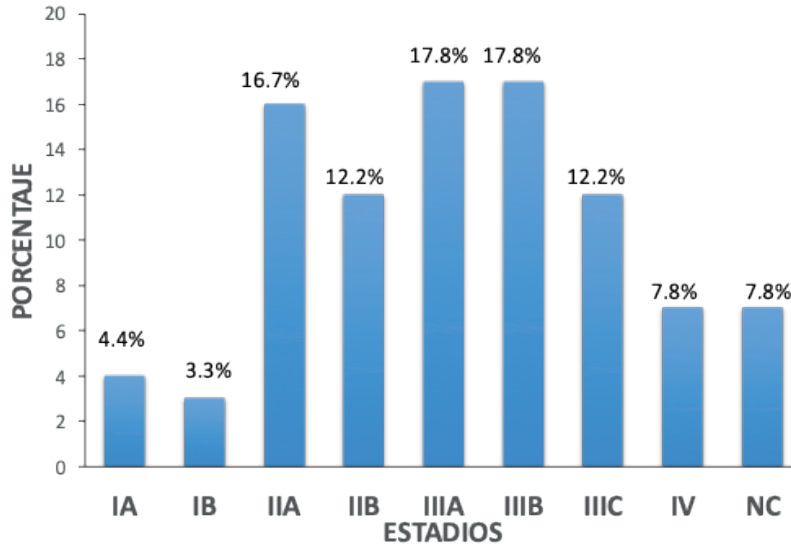
## Resultados

Las mujeres incluidas en el estudio presentaron un promedio de edad de  $55.9 \pm 11.6$  años. Los valores mínimo y máximo fueron 28 y 88 años, respectivamente. El tipo de cáncer de mama más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo (CDI) con una prevalencia del 77.8 % (70/90) **Figura 1**.



**Figura 1.** Tipos de cáncer de mama.

CI: Carcinoma intraductal, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante; CM: Carcinoma mucinoso CDI: Carcinoma ductal invasivo; CDIM: Carcinoma ductal invasivo mucinoso; CDIS: Carcinoma ductal in situ; Otros: Tipos de carcinomas mamarios diferentes a los mencionados con siglas.



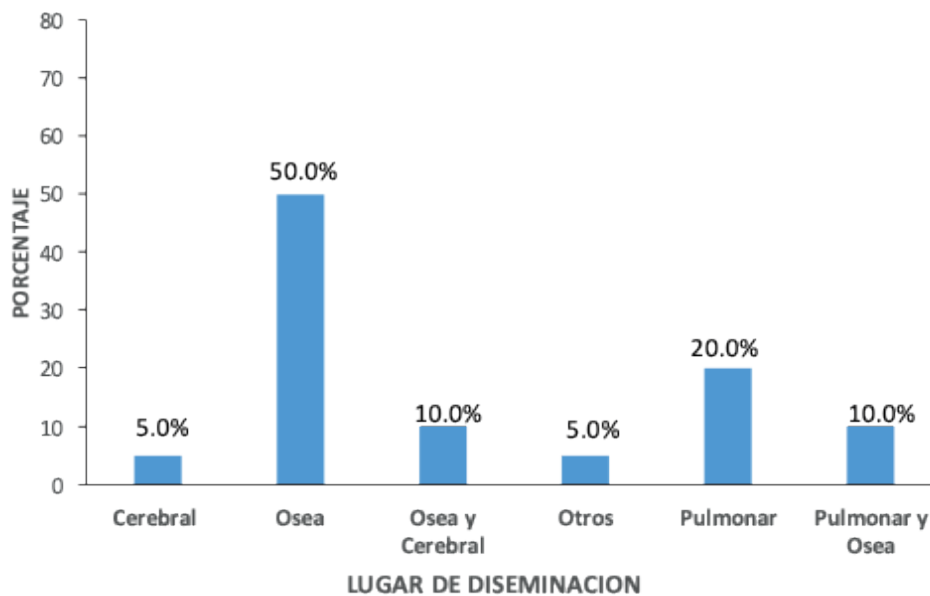
**Figura 2.** Estadíos de cáncer de mama.  
NC: No clasificable.

Los estadios clínicos y patológicos más frecuentes que mostraron las pacientes fueron el estadio IIIA (16/90), estadio IIIB (16/90), y el estadio IIA (15/90) **Figura 2**.

Se determinó que 20 pacientes presentaron metástasis, siendo el sistema óseo el lugar más

frecuente de diseminación (10/20), seguido de las metástasis pulmonares (4/2) **Figura 3**.

Los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA solos y en conjunto, sí presentaron una asociación estadísticamente significativa con la aparición de procesos metastásicos ( $P < 0.05$ ) **(Tabla 1)**.



**Figura 3.** Lugares de diseminación del cáncer de mama

**Tabla 1.** Asociación de los biomarcadores tumorales y la metástasis.

Marcadores	Estado	Metástasis		P <sup>a</sup>
		Ausencia	Presencia	
CA15-3	Elevado	6	11	<0.001
	Normal	64	9	
	Total	70	20	
CEA	Elevado	3	6	<0.001
	Normal	67	14	
	Total	70	20	
CA15-3 y CEA	Elevado	0	6	<0.001
	Normal	61	9	
	Total	61 <sup>b</sup>	15 <sup>b</sup>	

**CA 15-3:** antígeno carbohidrato 15-3; **CEA:** antígeno carcinoembrionario

<sup>a</sup>P <0.05 indica una diferencia estadísticamente significativa

<sup>b</sup>El número de casos para CA15-3-CEA difiere de los casos individuales de cada biomarcador debido a que algunos pacientes tienen un biomarcador normal y el otro elevado considerándose como no clasificable.

Mediante el índice Kappa de Cohen se analizó el grado de concordancia que poseen los biomarcadores, haciendo una comparación entre el valor obtenido de ambos biomarcadores tumorales con los rangos de interpretación de la prueba, obteniéndose así, un nivel de concordancia pequeño de 0.381 para los niveles séricos CEA con respecto a los niveles de CA 15-3.

Se utilizaron como indicadores de validez y seguridad diagnóstica para cada biomarcador tumoral y en combinación, a la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (**Tabla 2** y **Tabla 3**).

La sensibilidad de los marcadores individualmente y en conjunto es baja, aunque CA 15-3 obtuvo un mayor valor (55%) seguido del CA15-3-CEA (40%). Respecto a la especificidad, la combinación del CA 15-3-CEA posee el mayor valor (100%). Además, los biomarcadores en conjunto tienen un mayor valor predictivo positivo (100%) comparado con los biomarcadores de manera individual. Por el contrario, su valor predictivo negativo en conjunto permite detectar en un 87% a las pacientes que no presentan metástasis.

## Discusión

En el estudio se determinó que a la edad de 55.9 años existe una mayor prevalencia de padecer cáncer de mama, siendo el carcinoma ductal invasivo el que afecta en mayor proporción. Estos resultados son similares a los obtenidos por Johnson, et al [11] en el Ecuador, quienes refirieron que las pacientes que presentaban con mayor frecuencia un diagnóstico de cáncer mamario eran mujeres mayores a los 46 años, además de indicar que, el tipo de cáncer más prevalente fue el carcinoma ductal invasivo. Esto no se aleja de la realidad en otros países latinoamericanos, como Argentina [16] donde indicaron que, el 75.80% (47 casos) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado correspondieron a carcinomas ductales invasivos, al igual que en España reportando datos similares a los ya descritos [17].

Al igual que Maffuz, et al. [18], se reportan también en este estudio como predominantes a los estadios localmente avanzados entre IIB a IIIC, y que de acuerdo con el sistema TNM dado por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [15], estos estadios además de relacionarse con el tamaño del tumor, se relaciona

**Tabla 2.** Marcadores biotumorales elevados y normales en metástasis vs sin metástasis

Marcador	Estado	Metástasis	Sin metástasis
CA 15-3	Elevado	11 (VP)	6 (FP)
	Normal	9 (FN)	64 (VN)
CEA	Elevado	6 (VP)	3 (FP)
	Normal	14 (FN)	67 (VN)
CA153-CEA	Elevado	6 (VP)	0 (FP)
	Normal	9 (FN)	61 (VN)

**VP:** verdaderos positivos; **FN:** falsos negativos; **FP:** falsos positivos; **VN:** verdaderos negativos;  
**CA15-3:** antígeno carbohidrato 15-3; **CEA:** antígeno carcinoembrionario

**Tabla 3.** Indicadores de validez y seguridad diagnóstica de los biomarcadores tumorales en metástasis.

Biomarcadores	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
CA15-3	55	91	65	88
CEA	30	96	67	83
CA15-3-CEA	40	100	100	87

**CA15-3:** antígeno carbohidrato 15-3; **CEA:** antígeno carcinoembrionario  
**VPP:** valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo

también con la ausencia o presencia de afectación ganglionar, justificando así el bajo número de casos metastásicos (22.2%) reportados en este estudio.

Se demostró que la elevación del CA 15-3 está asociado con los procesos metastásicos mamarios ( $P \leq 0.001$ ) porque este biomarcador ha sido encontrado en concentraciones altas cuando son pacientes con metástasis óseas [9,19], y como se reportó en este estudio el 50% de los sitios de diseminación fue principalmente en el sistema óseo, considerándolo uno de los principales focos metastásicos del cáncer de mama que puede presentarse como lugar único o asociarse con otros focos como pulmones, cerebro, hígado, entre otros [17,20], cuyas mismas localizaciones también se reportan en este estudio. La razón por la que el hueso es afectado en primer lugar, es por ser el más susceptible y que en él las células tumorales encuentran un

mejor ambiente para su proliferación [21]. Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, la relación de los niveles elevados de CEA con estos procesos de diseminación ( $P = 0.003$ ) también se debe a los sitios en donde se ha desarrollado la metástasis [19], aunque también se ha indicado que se pueden encontrar concentraciones elevadas independientemente del sitio de diseminación [21].

Haciendo hincapié en que algunos autores indican que los valores de CA 15-3 y CEA pueden presentar de manera independiente una predilección por otros factores pronósticos del cáncer de mama, como por ejemplo, niveles elevados de CEA son mayores en tumores HER-2 positivos, pero no con expresiones RE (Receptores de estrógeno), en cambio CA 15-3 presenta mayor elevación en tumores con RE negativos [6], así como también en las metástasis óseas que poseen mayor asociación con

la elevación del CA 15-3 [9] no así con CEA [21]. Esto indicaría que los biomarcadores pueden presentarse ambos elevados/normales o uno normal y otro elevado ( $k=0.381$ ; escasa concordancia) como se ha descrito en nuestro estudio. Se ha indicado que valores elevados tanto de CA 15-3 y CEA se presenta en etapas avanzadas del cáncer, como consta en este estudio, o recurrencias sistémicas (estadio IV) [6,20]. A pesar de que algunos factores mencionados como RE y HER-2 no se han relacionado con datos reportados en este estudio, han sido considerados en base a la bibliografía como apoyo para indicar relaciones de los biomarcadores tumorales.

Pedersen, et al. [22], en el año 2013 realizaron un estudio acerca de la sensibilidad de los biomarcadores tumorales en presencia de metástasis, reportando una sensibilidad para el CA 15-3 de 43.8%, para el CEA de 37.5% y para el conjunto CA 15-3 y CEA de 56.3%, considerando a pacientes con tumores triple negativos que manifestaron metástasis. Utrillas, et al. [10] por su parte indica una sensibilidad de 65.0% para CA 15-3; 40.0% para CEA y 47% para ambos CA 15-3 y CEA; en cuanto a especificidad se obtuvo 93%, 98% y 98% respectivamente, cuyos valores son referidos para pacientes en seguimiento, que desarrollaron enfermedad diseminada y que fueron tratadas con cirugía para remoción del tumor. Al comparar estos resultados con los descritos en este estudio, se evidencia una discrepancia tanto en los valores de sensibilidad como especificidad de los biomarcadores, lo cual se debe a la diferencia que existe en el número de casos involucrados en cada trabajo investigativo respecto a los individuos con cáncer de mama metastásico, además de las características que posee la población de Pedersen, et al., [22] que involucra pacientes triples negativos y en el actual estudio y el de Utrillas, et al., [10] que incluye pacientes con diferentes tipos de cáncer de mama independientemente de la positividad o negatividad de los receptores hormonales y HER2. A pesar de la diferencia numérica se estableció en este estudio que la sensibilidad

del CA 15-3 y CA 15-3-CEA(conjunto) tiende a ser mayor respecto al de CEA (individual), no así al comparar la especificidad en donde CEA y CA 15-3-CEA(conjunto) poseen mayor valor respecto a CA 15-3 (individual). Además, en cuanto a CA 15-3 (individual) y CA 15-3-CEA (conjunto), la especificidad del conjunto de marcadores tiende a ser mayor mientras que, sus sensibilidades tienden a variar, lo cual sugiere que depende de los factores que se asocian a la metástasis para estudio, como el tipo de tratamiento, positividad de receptores hormonales, entre muchos otros que pueden implicar en la presencia o ausencia de metástasis, pero que, en este estudio nos enfocamos principalmente en los valores de los biomarcadores y su asociación con los procesos de diseminación a órganos distantes. Estos resultados indican que el CA 15-3 y en conjunto poseen una mayor sensibilidad por lo que son sugeridos para su uso con cautela, CA 15-3 puede ser usado individualmente y el CEA siempre en conjunto con CA 15-3.

De esta manera, se puede evidenciar que el diagnóstico de enfermedad diseminada puede ser detectado con la positividad de los biomarcadores, sugiriendo así una buena propuesta para el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama [6,23,24] y que, además puede utilizarse para indicar otros eventos de los pacientes según Yang, et al., [25] que indica que el monitoreo de los valores de CEA y CA 15-3 proporcionan un método simple y rentable para predecir la respuesta terapéutica de los pacientes que poseen una enfermedad estable o que tengan un cáncer avanzado no evaluable, y que el aumento de CEA ( $>2$  ng/mL respecto al nivel de pre-tratamiento) y CA 15-3 ( $>15$  U/mL respecto al nivel de pre-tratamiento) se correlaciona de manera negativa con el logro de una enfermedad controlada [24,25]. Por otra parte, Geng, et al., [9] indican que los marcadores tumorales pueden detectar un 40%-60% de los casos de enfermedad diseminada antes de que exista una evidencia clínica o radiológica ya que los biomarcadores pueden elevarse de dos a 18 meses antes [6,10].



En conclusión, en este estudio, se refuerza la utilidad clínica que poseen los valores elevados del CEA y CA 15-3 en conjunto, cuya interpretación progresiva puede dar un indicio para la búsqueda de procesos metastásicos o descartar la ausencia o presencia de estos en la etapa de seguimiento y control de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. El principal aporte de esta investigación fue el obtener datos estadísticos de la frecuencia de tipos de cáncer de mama, estadios, focos metastásicos e indicadores de validez y seguridad diagnóstica en población femenina ecuatoriana.

### Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de interés con la publicación del presente estudio.

### Contribución de los autores

Daysi Morales (DM) e Inés Echeverría (IC) plantearon la idea del estudio. DM se encargó de la recolección y análisis de los datos, elaboró el borrador del manuscrito e IC supervisó la ejecución del estudio, revisó el manuscrito y contribuyó de manera significativa para la corrección y aprobación del documento final.

### Financiamiento

La investigación fue autofinanciada.

### Agradecimiento

Las autoras agradecen a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador y al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo por todas las facilidades otorgadas para la ejecución de esta investigación. Y, al Matemático Luis Castillo por la orientación brindada en el análisis estadístico.

### Disponibilidad de datos

Las autoras aceptan que los datos van a estar disponibles para otros investigadores bajo petición directa al autor corresponsal.

### Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. 2018 [Consultado 12 oct 2018; citado 9 ene 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Dornelles CM, Santos P, Oliveira CB, Goldim JR, Prolla PA. Conocimiento del cáncer de mama y cáncer de mama hereditario en el personal de enfermería de un hospital público. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2015;23(1):90-97.
3. Ministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama [Internet]. [Consultado 9 Oct 2018]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-comprometido-en-la-lucha-contra-el-cancer-de-mama/>
4. Organización Mundial de la Salud. Perfiles Oncológicos de los países [Internet]. World Health Organization; 2014 [Consultado 26 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/country-profiles/es/#E>
5. Kabel, AM. Tumor markers of breast cancer: New prospectives. *Journal of Oncological Sciences*. 2017;3(1):5-11.
6. Reyes Garcia N, Miranda-Dévora G. Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. *Rev Mex Mastol*. 2016;6(1):9-13.
7. Wu S, He Z, Zhou J, Sun J, Li F, Lin Q, et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2014;23(1):88-93.
8. European group on tumor markers. Recomendaciones del grupo europeo sobre marcadores tumorales. [Consultado 25 Nov 2018; citado 15 oct 2019]. Disponible en: [https://www.egtm.eu/about-tumormarkers/breast-cancer#\\_ednref](https://www.egtm.eu/about-tumormarkers/breast-cancer#_ednref)
9. Geng B, Liang M, Ye X, Zhao W. Association of CA15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):232-236.
10. González M, Bermejo A, Minguillón A, Sanz M, Utrillas AC, Rebollo FJ, et al. ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y CA 15-3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos. *Cir Esp*. 2003;74(3):139-43.
11. Johnson G, Valdés Y, Polo J, Marcel E. Evaluación del marcador tumoral CEA y el CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015;62(2):127-132.
12. Brusint B, Vich P, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Díaz-García N, Redondo-Mar-

- güello E, et al. Actualización del cáncer de mama en atención primaria (II/V). *Semergen*. 2014;40(7):3 81-391.
13. Bland KI, Copeland EM. *La mama: manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Vol. 1. 3a ed. España: Ed. Médica Panamericana; 2007.
  14. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 7a ed. New York: Springer; 2010.
  15. Argimon J, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 5ª ed. España: Elsevier; 2019.
  16. Martínez P, Burruchaga H, Abeszyc D, Forno M, De la Roza L, Arias S. Cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Arg Mastol*. 2014;33(118):28-38.
  17. Dávila C. *Cáncer de mama y metástasis óseas [Tesis Doctoral]*. España: Universidad de Granada; 2013.
  18. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, Rodríguez-Cuevas S. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronósticos, clínicos y patológicos. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(8):498-506.
  19. al-Jarallah MA, Behbehani AE, el-Nass SA, Temim L, Ebraheem AK, Ali MA, et al. Serum CA-15.3 and CEA patterns in postsurgical follow-up, and in monitoring clinical course of metastatic cancer in patients with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1993;19:74-79.
  20. Lee J, Park S, Park J, Cho J, Kin S, Park B. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):477-84.
  21. Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, Speers C, Woods R, Knight B, et al. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome. *Ann Oncol*. 2012;23:338-345.
  22. Pedersen A, Sorensen P, Jacobsen E, Madsen J, Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(7):1511-1519.
  23. Ocaña E, Aceituno I. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Rev Med Jaen*. 2014;4:1-9.
  24. Saldivia F, Ramos S, Baez E, Gutierrez N, Miranda J, López J, et al. Valor predictivo del Ca 15-3 como marcador tumoral en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2006;18(2):92-97.
  25. Yang Y, Zhang H, Zhang M, Meng Q, Cai L, Zhang Q. Elevation of serum CEA and CA15-3 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients. *Oncology Letters*. 2017;14: 7549-7556.