



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

SEMINARIO DE GRADUACION

Utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en la detección temprana del cáncer de mama realizado durante el II semestre del año 2024.

Acuña, R; Jarquín, J; Reyes, B.

Tutor

Yuber Ariel Lazo Guerrero.
Dr. Ciencias de la salud pública.

Ciencias Tecnológicas y Salud

¡Universidad del Pueblo y para el Pueblo!



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

Área de Conocimiento Ciencias Tecnológicas y Salud

Recinto Universitario “Cornelio Silva Argüello”

Utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en la detección temprana del cáncer de mama realizado durante el II semestre del año 2024.

SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO LICENCIADO EN BIOANÁLISIS CLÍNICO

Autor/es

Br. Acuña García Raquel.

Br. Jarquín Rivas Jeniffer Marcela.

Br. Reyes Espinoza Brenkis Denise.

Tutor

Yuber Ariel Lazo Guerrero.

Dr. Ciencias de la salud pública.

Diciembre, 2024



Tema

Marcadores Tumorales.

Sub Tema

Utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en la detección temprana del cáncer de mama realizado durante el II semestre del año 2024.

DEDICATORIA

Br. Raquel Acuña García

Dirigida a mis padres, hermanos y familiares por su apoyo y motivación para que el día de hoy pueda culminar mis estudios universitarios y obtener mi título en Lic. Bioanálisis Clínico, a todas las personas que contribuyeron de alguna manera a la investigación. De manera muy especial a mi padre Luis Felipe Acuña por brindarme su apoyo incondicional y ser mi mayor fortaleza continua por el cual hoy termine mis estudios académicos.

Br. Jeniffer Marcela Jarquín Rivas

A Dios que con su infinito amor me permitió llegar a este momento, por la fortaleza y sabiduría durante estos cinco años de carrera universitaria. A mi madre Maritza del Carmen Rivas Orozco por ser el pilar más importante durante todo este proceso, por demostrarme siempre su amor y apoyo incondicional. A mi padre y mis familiares que siempre me apoyaron y me dieron palabras de aliento para no decaer en todo este tiempo. A los que comenzaron esta travesía junto a mí y hoy no están presentes en este mundo, a mi abuelita Susana Francisca Orozco Araica (Q.P.D) su amor y su recuerdo me acompañaran siempre. Y a cada persona que ha sido de bendición a mi vida en todo este proceso formativo, como persona y profesional.

Br. Brenkis Denise Reyes Espinoza

Con profunda gratitud, elevo mis pensamientos a Dios, quien en su infinita bondad me ha otorgado el regalo de una familia maravillosa, y en particular, de unos padres cuya presencia ha sido una constante fuente de fortaleza y sabiduría en mi vida. A mi madre, Johana de Jesús Espinoza, agradezco su inquebrantable fe en mis capacidades y su amor incondicional, que han sido un refugio y un impulso en cada paso de este camino. Su ejemplo de bondad, sacrificio y perseverancia ha forjado en mí los valores que hoy sostienen mis aspiraciones. A mi padre, Pablo Antonio Reyes Rivera, mi guía y mentor, dedico también este logro. Su integridad, esfuerzo y dedicación han sido el modelo en el que he encontrado inspiración para perseguir mis sueños con valentía y determinación. Sus enseñanzas, muchas veces silenciosas, pero siempre profundas, han cultivado en mí la importancia de la disciplina, el respeto y el anhelo de superación constante.

A ellos, a quienes debo lo mejor de mí, dedico este trabajo como un humilde reconocimiento a su apoyo incondicional, su amor sin límites y sus sacrificios invaluable. Este logro no habría sido posible sin su presencia, que ilumina mi vida y me impulsa a seguir avanzando. Confío en que, en cada nuevo desafío, contaré con su guía y su valiosa compañía.

AGRADECIMIENTO

A Dios porque en su gran bondad ha mostrado su misericordia y benevolencia con nosotras y nos ha proporcionado el obsequio de la vida acompañada de la inteligencia, al igual que ha hecho propicios los instrumentos necesarios para llevar a cabo con éxito la culminación de esta investigación.

A nuestros padres quienes, de forma perseverante, constante y con amor, brindan su apoyo absoluto en todo momento, porque gracias a aquellos valores que inculcaron en nosotros, además de su protección, recursos materiales, motivación y consejos, ayudaron a nuestra formación moral, académica y ética para que alcancemos un escalón más en la vida hacia el éxito profesional.

A nuestro tutor Dr. Yuber Ariel Lazo Guerrero, que sin medidas ha compartido sus conocimientos científicos, además de su vasta experiencia en investigaciones para perfeccionar nuestras ideas con el fin de la realización exitosa de este trabajo documental.

Valoración del docente

Estimados miembros del comité evaluador:

Dr. Yuber Ariel Lazo Guerrero, por medio de la presente, me permito avalar la investigación documental titulada **"Utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en la detección temprana del cáncer de mama realizado durante el II semestre del año 2024"**, que se encuentra en proceso por parte de los bachilleres:

Br. Acuña García Raquel.

Br. Jarquín Rivas Jeniffer Marcela.

Br. Reyes Espinoza Brenkis Denise.

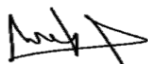
Esta investigación es de suma importancia en el campo de la oncología y la salud pública, dado el creciente interés en mejorar las estrategias de detección precoz del cáncer de mama, una de las principales causas de mortalidad en mujeres a nivel mundial.

Los marcadores tumorales CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario han demostrado tener relevancia en el seguimiento y diagnóstico de diferentes tipos de cáncer. La evaluación de su utilidad en la detección temprana del cáncer de mama puede contribuir significativamente al desarrollo de protocolos diagnósticos más eficientes y a la mejora de la calidad de vida de las pacientes.

Estoy convencido/a de que esta investigación aportará valiosos conocimientos que no solo enriquecerán el ámbito académico, sino que también da cumplimiento a la normativa de graduación orientada por la UNAN MANAGUA para seminario de graduación para optar al título de Licenciatura en Bioanálisis Clínico. Por lo tanto, respaldo plenamente la realización de este trabajo y animo a todos los involucrados a ofrecer su colaboración y apoyo.

Quedo a su disposición para cualquier consulta o requerimiento adicional respecto.

Atentamente:



Dr. Yuber Ariel Lazo Guerrero

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres de todo el mundo. Los marcadores tumorales aprobados por la FDA son el antígeno de cáncer 15-3 (CA15-3) y el antígeno carcinoembrionario, que se utilizan con frecuencia para la detección y control del cáncer de mama (Bonilla, 2020, p. 860).

La investigación se enfoca a la utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario en la detección temprana del cáncer de mama realizado durante el II semestre del año 2024. Siendo una investigación de carácter documental.

La detección temprana del cáncer de mama aumenta significativamente las probabilidades de éxito en el tratamiento y mejora la calidad de vida de las personas afectadas. Por eso es fundamental la autoexploración, las mamografías regulares y los chequeos preventivos.

La especificidad de los marcadores tumorales CEA y CA 15-3 indica que, si bien son útiles para monitorizar a pacientes con cáncer de mama, no son perfectos en identificar a individuos sanos sin riesgo de cáncer, ya que pueden dar resultados positivos en personas con otras condiciones médicas. Como enfermedades hepáticas o pulmonares o enfermedades inflamatorias

Palabras claves: Antígeno, cáncer, CA 15-3, CEA, especificidad, marcadores tumorales.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. Justificación	3
III. Objetivos	4
3.1. Objetivo General.....	4
3.2. Objetivos Específicos	4
IV. DESARROLLO	5
4.1. Generalidades.....	5
4.1.1. Definición del cáncer de mama	5
4.1.2. Epidemiología	5
4.1.3. Importancia del cáncer de mama	6
4.1.4. Factores de riesgo.....	6
4.1.5. Otros factores de riesgo	7
4.1.6. Síntomas o sospecha de cáncer	7
4.2. Tipos de cáncer del seno.....	7
4.2.1. Carcinoma ductal in situ	8
4.2.2. Carcinoma lobular in situ	8
4.2.3. Carcinoma inflamatorio	9
4.2.4. La enfermedad de Paget.....	9
4.3. Clasificación del cáncer de mama	10
4.4. Categorías T del cáncer de seno	10
4.5. Respuesta Inmune.....	11
4.5.1. Cómo actúa el sistema inmune frente al cáncer	11
4.5.2. Antígenos tumorales.....	11
4.5.3. Anticuerpos Monoclonales.....	11

4.5.4.	<i>Anticuerpos Monoclonales Contra el Cáncer de Mama</i>	12
4.6.	Pruebas de Laboratorio	12
4.6.1.	<i>Perfil molecular</i>	12
4.6.2.	<i>Biopsia</i>	13
4.6.3.	<i>Marcadores tumorales</i>	13
4.6.4.	<i>Antígeno Carcinoembrionario</i>	13
4.6.5.	<i>Hemograma completo</i>	14
4.6.6.	<i>Química Sanguínea</i>	14
4.6.7.	<i>Receptores para estrógenos y progesterona</i>	15
4.6.8.	<i>La hibridación fluorescente in situ, abreviada FISH</i>	15
4.6.9.	<i>Análisis de inmunohistoquímica (IHQ)</i>	15
4.7.	Técnicas de Imagen	16
4.7.1.	<i>Mamografía</i>	16
4.7.2.	<i>Ecografía Mamaria</i>	16
4.7.3.	<i>Resonancia Magnética</i>	16
4.7.4.	<i>Relevancia del diagnóstico molecular</i>	17
4.8.	Marcadores Tumorales	17
4.8.1.	<i>Qué son los marcadores tumorales</i>	17
4.8.2.	<i>Principales marcadores en el cáncer de mama (HER2, ER, PR)</i>	17
4.8.3.	<i>Uso de los marcadores</i>	18
4.9.	Tratamiento	18
V.	CONCLUSIONES	20
VI.	REFERENCIAS	21
VII.	ANEXO	28

I. INTRODUCCIÓN

La investigación se enfoca a la utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario para la detección temprana del cáncer de mama. Los marcadores tumorales tienen diferentes definiciones, de las cuales se podría tomar que son sustancias producidas por células cancerígenas o por células del cuerpo en respuesta a la presencia del cáncer o en ciertas patologías benignas.

El CA 15-3 es uno de los marcadores tumorales que se utilizan en el cáncer de mama para: detección temprana de metástasis subclínica, control y evolución de la enfermedad, apoyo terapéutico oncológico, pronóstico. El cáncer de mama es una enfermedad causada por la multiplicación anormal de células cancerígenas que se forman en la glándula mamaria, esta agrupación de células forma la aparición de un tumor maligno, la enfermedad tiene cura si se detecta en sus inicios, es decir, antes de que el tumor pueda desarrollarse.

El CEA es una glicoproteína oncofetal, que se encuentra en niveles altos en el colon del feto y en menores niveles en el epitelio del colon adulto normal. CEA se produce a niveles anormalmente altos en varios trastornos benignos y en algunos tumores malignos, incluidos los del estómago, el intestino delgado, colon, recto, páncreas, hígado, mama, ovario, cuello uterino y de pulmón.

Un marcador tumoral ideal sería aquel que pudiera identificar un tipo específico de cáncer en sus etapas más tempranas. La detección de sustancias anormales en las moléculas que afectan el marcador tumoral podría indicar el desarrollo de un tumor, lo que permitiría un diagnóstico temprano y, a su vez, una mejora significativa en la calidad de vida del paciente. Por ello, este estudio se llevó a cabo considerando que este tipo de cáncer, aunque afecta a una pequeña parte de la población femenina, representa un problema significativo. A su vez especialmente porque la detección temprana del cáncer aumenta considerablemente la probabilidad de éxito del tratamiento.

Un estudio realizado en el Hospital Bertha Calderón Roque de Managua, Nicaragua, es un análisis descriptivo y transversal sobre el cáncer de mama en 308 mujeres, de un total de 504 diagnosticadas. Su objetivo es reducir la brecha de conocimiento sobre esta enfermedad en el país, dado que la información epidemiológica, histológica e inmunohistoquímica es escasa en la región. Los principales hallazgos indican que la edad promedio de diagnóstico es de 51 años, con un 74% de pacientes procedentes de zonas urbanas. El 48,4% de los casos fueron diagnosticados en estadios

avanzados (III y IV). El carcinoma ductal invasivo fue el más común, representando el 89% de los casos, y el subtipo Luminal B predominó con un 48,7% (Ramos et al., 2021, p. 1).

Por otro lado, se realizó un estudio el cual se basó en demostrar la utilidad del marcador tumoral CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario en la determinación y evolución de pacientes de 35 a 75 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama que asisten al Hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo tuvo un diseño observacional, retrospectivo, analítico, longitudinal. La población fue conformada por los pacientes, en el periodo de junio del 2018 a junio del 2019. Se determinó que el tener valores de CA 15.3 mayor a 25 U/ml a los 6 meses del diagnóstico, aumenta la probabilidad de desarrollar metástasis a futuro (exp (B) 7,015) ($p < 0.01$). Lo mismo se demostró en los pacientes que de igual manera presentaron concentraciones elevadas de Ca 15.3 a los 2 años del diagnóstico, la probabilidad de desarrollar metástasis estaba presente, aunque con un mayor impacto (exp (B) 27,67) ($p < 0.00$). (Abarca & Jiménez, 2020, p. 1).

En Ecuador, se desarrolló un estudio cuyo objetivo es determinar los niveles del marcador tumoral CA 15.3 en mujeres jóvenes universitarias, mediante la técnica de “ELISA” tipo “sándwich” en suero, para conocer su utilidad en medicina preventiva para detección temprana de cáncer de mama. La metodología fue un estudio observacional de corte transversal en un total de 164 mujeres mediante ensayo inmunoenzimático ELISA. Se observó que el 50% de estudiantes que tienen niveles elevados de CA 15.3 tienen antecedentes de cáncer de mama en su familia y no se encontró ningún paciente con antecedente de cáncer mama con niveles normales de CA 15.3 lo que nos indica que el CA 15.3 tendría utilidad como marcador de riesgo de cáncer de mama (Naranjo, 2019, p. 12).

Por lo tanto, en el presente documento se aborda información esencial sobre las generalidades del cáncer de mama, incluyendo los diferentes tipos de esta enfermedad, factores de riesgos, sintomatología, datos epidemiológicos y valor diagnóstico de ambas pruebas. Además, el cáncer de mama no solo tiene una afectación en la salud física de las personas, sino también en su bienestar emocional, familiar y social. Por eso, la prevención, el autocuidado y el acceso a diagnósticos tempranos son fundamentales para reducir su alcance y salvar vidas.

II. Justificación

El CA15-3 se define como un anticuerpo monoclonal de alto peso molecular que se localiza en el borde de las células epiteliales de mama, su función implica la detección precoz de metástasis y para indicar una repuesta terapéutica o un tratamiento determinado. Este tipo de marcador es específico en el diagnóstico de cáncer de mama, sin embargo, no significa que no esté aumentado en otros tumores (hígado, pulmón, y ovarios) (López et al., 2017, p. 1).

En relación con el antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glucoproteína oncofetal. CEA no es un marcador específico de tumor, sino más bien un marcador plasmático asociado a tumor.

La investigación se realizó con el propósito fundamental a detallar la importancia de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario (CEA) en el diagnóstico oportuno de cáncer de mama. Mediante los factores de riesgo y sintomatología asociada al cáncer de mama, y especificidad de los marcadores tumorales.

Así mismo, la investigación tiene una relevancia social ya que el cáncer de mama es una enfermedad oncológica presente a nivel mundial teniendo implicación en los tres principales indicadores de la salud (físico, social y psicológico), por lo que resalta como una temática de gran interés de estudio.

La detección precoz con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia del cáncer de mama sigue siendo la piedra angular del control de este tipo de cáncer. Entre 200 y 300 personas fallecen cada año en Nicaragua producto del Cáncer de mamas según datos oficiales del Ministerio de Salud. Hasta el cierre de 2022, al menos 235 personas fallecieron por esta causa y de este total, una incidencia se registró en un hombre. El año con más defunciones por cáncer de mamas fue 2021, con 270 casos (República 18, 2023, p. 1).

III. Objetivos

3.1.Objetivo General

- ✚ Describir la utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en la detección temprana del cáncer de mama realizado durante el II semestre del año 2024.

3.2.Objetivos Específicos

- ✚ Detallar la importancia de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en el diagnostico oportuno de cáncer de mama.
- ✚ Mencionar los factores de riesgo y la sintomatología asociada al cáncer de mama.
- ✚ Explicar la especificidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico del cáncer de mama.

IV. DESARROLLO

4.1. Generalidades

4.1.1. *Definición del cáncer de mama*

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres de todo el mundo. Los marcadores tumorales aprobados por la FDA son el antígeno de cáncer 15-3 (CA15-3) y el antígeno carcinoembrionario, que se utilizan con frecuencia para la detección y control del cáncer de mama (Bonilla, 2020, p. 860).

El cáncer de mama consiste en un crecimiento anormal y desordenado de las células de este tejido formando un tumor. Los tumores pueden ser benignos o malignos; la diferencia estriba en que los primeros están formados por células de aspecto normal, y carecen de la capacidad de invadir tejidos circundantes y difundirse a otras partes del cuerpo; en cambio los tumores malignos están conformados por células de aspecto anormal, capaces de invadir tejidos cercanos y difundirse a otras partes del cuerpo.

4.1.2. *Epidemiología*

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. El cáncer de mama causa más años de vida ajustados por discapacidad perdidos en mujeres que cualquier otro cáncer. La carga de enfermedad que representa el cáncer de mama es desproporcionadamente mayor en los países en vías de desarrollo, donde la mayoría de las muertes por cáncer de mama ocurren prematuramente, en mujeres menores de 70 años (OPS, 2023, p. 1).

Es importante mencionar que no todos los casos de cáncer de mama son iguales, se diferencian tanto por las células anormales que les dieron origen como por la ubicación dentro del seno, sin embargo, una de las diferencias más importantes que se debe detectar a tiempo, es el estadio en el que se encuentra, es decir, se debe describir cuál es su tamaño y si existen o no células cancerosas en los ganglios linfáticos y otros sitios del cuerpo (Álvarez, 2016, p. 9).

4.1.3. Importancia del cáncer de mama

Según, Suárez et al (2003) expone que: “Un aspecto también importante de esta neoplasia es el de la relativamente constante mortalidad que ocasiona, a pesar del incremento de los diagnósticos tempranos, gracias al buen uso muy extendido de las mamografías y a los progresos en su tratamiento.”. Así mismo, el cáncer de mama es una prioridad en salud pública por su alta prevalencia y significativo impacto físico, emocional y social. La detección temprana, la educación y la prevención son esenciales para mejorar la supervivencia y reducir las consecuencias de esta enfermedad.

4.1.4. Factores de riesgo

Como ocurre en otros tipos de cáncer, en el de mama existen factores que pueden estar solos o en conjunto y favorecer el desarrollo de esta neoplasia. Pueden estar presentes durante periodos largos; algunos de estos factores tienen riesgos relativos menores. La presencia de dos o más incrementan la posibilidad de desarrollar esta enfermedad. Los más importantes son:

- ✚ Edad avanzada.
- ✚ Menstruación a temprana edad (antes de los 12 años).
- ✚ Edad avanzada al momento del primer parto (34 años) o no haber dado nunca a luz.
- ✚ Antecedentes personales de cáncer de mama o de enfermedad benigna (no cancerosa) de mama (hiperplasia ductal atípica).
- ✚ Madre o hermana(s) con cáncer de mama.
- ✚ Tratamiento con radioterapia dirigida a la mama/pecho 10 a 15 años previos al diagnóstico de cáncer de mama.
- ✚ Densidad mamaria aumentada en una mastografía.
- ✚ Terapia de reemplazo hormonal.
- ✚ Consumir bebidas alcohólicas.
- ✚ Alteraciones genéticas (Cotran & Collins, 2007, p. 3).

4.1.5. Otros factores de riesgo

El cáncer de mama, al igual que gran parte de las patologías oncológicas, tiene un origen multifactorial. Entre éstos se incluye: la exposición a radiación, edad mayor a 50 años, sexo femenino, el alto consumo de lípidos, sedentarismo, el consumo de alcohol, la menarca temprana y la menopausia tardía, tabaquismo, las infecciones virales (hepatitis B y Epstein-Barr). Sin embargo, los factores de riesgo más relacionados son la historia familiar de cáncer de mama, la presencia de genes como el BRCA1 y BRCA2 y la obesidad (Palmero et al., 2022, p. 355).

4.1.6. Síntomas o sospecha de cáncer

Se debe considerar que el cáncer de mama precoz por lo general no causa síntomas, por esto es importante el apoyo con los estudios de imagen e histopatología para diagnóstico y tamizaje. Sin embargo, el síntoma más temprano y frecuente es la aparición de una masa a nivel mamario, no dolorosa, firme y de bordes irregulares. La presencia de tumores es más frecuente en la región superior lateral (en 50% de los casos), seguida por la areola en 18% de los casos (Palmero et al, 2022, p. 356). Otros de los síntomas son los siguientes:

- ✚ Masa con bordes irregulares, adherida a planos profundos palpable, tanto en mama como en axila.
- ✚ Secreción del pezón sin masa dominante, persistente y reproducible al examen espontáneo, conducto unilateral.
- ✚ Sospecha clínica de cáncer de mama inflamatorio: senos enrojecidos, inflamados y calientes.
- ✚ Pesadez, ardor, dolor, aumento del tamaño del seno, sensibilidad o pezones invertidos.
- ✚ Engrosamiento asimétrico nodular. Mujeres menores de 30 años.
- ✚ Sospecha clínica de Enfermedad de Paget.
- ✚ Mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama (Espinosa, 2018, p. 9).

4.2. Tipos de cáncer del seno

El cáncer presenta diferentes tipos según el tipo de modificaciones que adquiera el tejido mamario. De acuerdo a la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen dos tipos principales de cáncer de mama: el carcinoma ductal (el más frecuente) el cual comienza en los ductos que llevan leche desde la mama hasta el pezón y el carcinoma lobulillar que comienza en los lobulillos que producen la leche materna (Guzmán et al., 2012, p. 3).

La mayoría de los cánceres de seno son carcinomas. Los cánceres mamarios más comunes, como el carcinoma ductal in situ (DCIS) y el carcinoma invasivo, son adenocarcinomas, ya que los cánceres se originan en las células glandulares de los conductos galactóforos o en los lóbulos (glándulas productoras de leche). Otros tipos de cáncer pueden desarrollarse en el seno, como angiosarcoma o sarcoma, pero no se consideran cánceres mamarios debido a que originan en células que no pertenecen al seno (American Cancer Society, 2021, p. 3).

4.2.1. *Carcinoma ductal in situ*

El carcinoma ductal in situ (CDIS) se define como una proliferación de células malignas en los conductos galactóforos, sin que atraviesen la membrana basal. La detección precoz del cáncer de mama, tanto si es individual como colectiva, conduce a diagnosticar cánceres subclínicos que, a menudo, corresponden a cánceres infiltrantes de pequeño tamaño o a CDIS (Mathelin et al., 2021, p. 1).

El carcinoma in situ es un espectro de lesiones pre-invasivas que se originan del epitelio ductal normal y que en forma progresiva van desde la hiperplasia atípica al cáncer microinvasivo de la glándula mamaria. El carcinoma mamario, se origina como una proliferación atípica del epitelio de los ductos o de los lobulillos mamarios, cuyos cambios neoplásicos van a permanecer por un tiempo confinados al espacio de los conductos mamarios, luego se produce ruptura de la membrana basal del epitelio con infiltración inicial del estroma, o bien carcinoma microinvasivo, para luego avanzar hacia la infiltración propiamente dicha, es decir con capacidad de ingresar a vasos linfáticos y hemáticos logrando difundirse a los grupos ganglionares regionales y a los diferentes órganos (Ferri et al., 2005, p. 20).

4.2.2. *Carcinoma lobular in situ*

El carcinoma lobular in situ crece dentro de las glándulas productoras de leche de la mama (lóbulos). A menudo se produce en varias áreas de las dos mamas. Las mujeres con carcinoma lobular in situ tienen una probabilidad del 1 al 2% cada año de desarrollar un cáncer de mama invasivo en la mama afectada o en la contralateral. Por lo general, el carcinoma lobular in situ no se puede ver en una mamografía y se detecta solo mediante una biopsia. Hay dos tipos de carcinoma lobular in situ: clásico y pleomórfico. El tipo clásico no es invasivo, pero el hecho de tenerlo aumenta el riesgo de desarrollar cáncer invasivo en cualquiera de las mamas. El tipo pleomórfico conduce a cáncer invasivo y, cuando se detecta, se extirpa quirúrgicamente (Choi, 2023, p. 3).

4.2.3. Carcinoma inflamatorio

Es un tumor muy agresivo que, además, crece muy rápido. Afortunadamente, es poco frecuente, ya que solo representa el 1% de casos. Este tipo de cáncer de mama provoca una serie de síntomas en el pecho, como enrojecimiento, aumento de la temperatura, cambios en la piel, que se vuelve gruesa y ahuecada, y también pueden aparecer arrugas y bultos. Todo ello surge porque las células cancerosas bloquean los vasos linfáticos (Roselló, 2021, p. 2).

El cáncer de mama inflamatorio es una patología poco frecuente, sin embargo, su importancia radica en la agresividad de su evolución. A nivel nacional no existe estadística certera respecto al porcentaje del cáncer inflamatorio de mama como tal. La histopatología del tumor primario y de la piel permite la confirmación diagnóstica. Lo particular de este tipo de cáncer, es que posee características biológicas intrínsecas de rápida progresión y alto poder de diseminación, lo que le confiere un mal pronóstico (Toledo et al., 2012, p. 55).

4.2.4. La enfermedad de Paget

Es un tipo raro de carcinoma que aparece como una placa eccematosa o psoriasiforme en el pezón y la aréola. Se debe a la extensión hacia la epidermis de un adenocarcinoma ductal de mama subyacente. En la enfermedad de Paget de la mama, suele haber metástasis en el momento del diagnóstico. Se produce en el pezón o también en otros sitios, con mayor frecuencia en la ingle o el área perianal (enfermedad de Paget extramamaria). La enfermedad de Paget extramamaria es un adenocarcinoma raro que puede originarse en las glándulas apocrinas de la piel o se extiende desde un cáncer en la vejiga, el ano o el recto. La enfermedad de Paget de la mama no debe confundirse con la enfermedad metabólica ósea también llamada enfermedad de Paget (Wells, 2023, p. 1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), dicha patología se caracteriza por la infiltración neoplásica del epitelio escamoso del pezón a causa de células epiteliales glandulares malignas, conocidas como células de Paget. Dichas células se caracterizan por ser grandes, redondas u ovoides de adenocarcinoma- intraepidérmicas, con citoplasma claro y abundante, núcleos pleomórficos hipercromáticos, aumentados de tamaño, y nucléolos prominentes (Matamoros et al., 2019, p. 60).

4.3. Clasificación del cáncer de mama

Las células cancerígenas de mama cuentan con receptores, tanto en la superficie como en su citoplasma y núcleo, los más importantes son los relacionados a estrógeno, progesterona y a la proteína HER2. De acuerdo con la presencia de estos receptores, el cáncer de mama puede clasificarse de la siguiente manera:

Luminal A: cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, tiene buen pronóstico y responde bien a terapia hormonal.

Luminal B: se subdivide en luminal B/HER2 positivo, el cual tiene receptores positivos de progesterona, estrógeno y HER2, tiene peor pronóstico que luminal A y responde bien a inmunoterapia y terapia hormonal. Por el otro lado, está el luminal B/HER2 negativo, que cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, pero HER2 negativo se asocia a un riesgo alto de proliferación celular y responde bien a la hormonoterapia.

HER 2+: no cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, pero sí para HER2, además de un pronóstico intermedio, responde muy bien a inmunoterapia y con poca respuesta a quimioterapia.

Triple negativo: no cuentan con ninguno de los tres receptores, tienden a responder bien a quimioterapia, pero recaen fácilmente (Palmero et al., 2022, p. 356).

4.4. Categorías T del cáncer de seno

La letra T seguida de un número del 0 al 4 describe el tamaño del tumor (primario) y su propagación a la piel o a la pared torácica debajo del seno. Los números de T más altos significan un tumor más grande y/o una propagación más extensa a los tejidos cerca del seno.

TX: no se puede evaluar el tumor primario.

T0: no hay evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ (DCIS, o enfermedad de Paget del seno sin masas tumorales asociadas).

T1 (incluye T1a, T1b, y T1c): tumor de 2 cm (3/4 de pulgada) o menos de ancho.

T2: el tumor mide más de 2 cm, pero no más de 5 cm (2 pulgadas) de ancho.

T3: el tumor mide más de 5 cm de ancho.

T4 (incluye T4a, T4b, T4c, y T4d): el tumor es de cualquier tamaño y crece hacia la pared torácica o la piel. Esto incluye al cáncer de seno inflamatorio (American Cancer Society, 2021, p. 2).

4.5.Respuesta Inmune

4.5.1. Cómo actúa el sistema inmune frente al cáncer

Como parte de su función normal, el sistema inmunitario detecta y destruye las células anormales y más probablemente impide o frena el crecimiento de muchos cánceres. Estas células, llamadas linfocitos infiltrantes de tumores o TIL, en inglés, son un signo de que el sistema inmunitario está respondiendo al tumor. A las personas cuyos tumores tienen TIL con frecuencia les va mejor que a las personas cuyos tumores no los tienen. Aun cuando el sistema inmunitario puede impedir o hacer lento el crecimiento del cáncer, las células cancerosas tienen formas de evitar la destrucción por el sistema inmunitario (NIH, 2019, p. 1).

4.5.2. Antígenos tumorales

En los últimos años, la inmunología tumoral, ha tenido gran importancia gracias al estudio y caracterización de los antígenos de rechazo tumoral, el cual tiene como base dos objetivos fundamentales: primero, la identificación de los genes mutados (oncogenes y proto-oncogenes) que codifican para proteínas reguladoras y estructurales en diferentes tipos de cáncer, y que constituyen a los blancos con potencial antigénico en el rechazo tumoral, llamados también antígenos asociados al tumor (AAT);y segundo, el estudio del papel de la respuesta inmune en la detección y eliminación de células tumorales a través del reconocimiento de estos AAT, con la finalidad de generar vacunas específicas contra tumores (García et al., 2003, p. 28).

4.5.3. Anticuerpos Monoclonales

Usados en los tratamientos contra el cáncer en ocasiones se considera que son un tipo de terapia dirigida debido a que funcionan al adherirse a un tipo específico de célula cancerosa impidiendo así su función. Pero otros anticuerpos monoclonales actúan como inmunoterapia porque fomentan una mejor respuesta del sistema inmunitario para permitir que el cuerpo encuentre y ataque las células cancerosas de manera más eficaz (American Cancer Society, 2023, p. 1).

4.5.4. Anticuerpos Monoclonales Contra el Cáncer de Mama

En la actualidad, son 4 los anticuerpos monoclonales contra el cáncer de mama cuyo uso terapéutico está autorizado por las autoridades sanitarias.

Trastuzumab fue el primer anticuerpo monoclonal contra el cáncer de mama en ser autorizado, hace cerca de 2 décadas. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). El receptor HER-2 se sobreexpresa en un 20-30% de los casos de cáncer de mama, originando una proliferación más rápida del tumor y una mayor agresividad del mismo (Abyntek, 2017, p. 2).

4.6. Pruebas de Laboratorio

4.6.1. Perfil molecular

El cáncer de mama es muy heterogéneo. Las nuevas técnicas de Biología Molecular aplicadas al estudio del cáncer de mama (CM) ayudan a completar los parámetros que utilizan para para clasificar el CM: básicamente tamaño del tumor, ganglios afectados y metástasis, para establecer el pronóstico y el tratamiento (FEFOC, 2021, p. 1).

Diversos estudios han estimado que entre un 5% y un 10% de todos los tumores de mama presentan un componente hereditario directamente relacionado con mutaciones germinales en genes de transmisión autosómica dominante. Un 15-20% adicional de individuos afectos presenta alguna forma de historia familiar de la enfermedad, aunque sin un patrón de herencia claro. En la actualidad, BRCA1 y BRCA2 son los genes de alta penetrancia que se asocian con una mayor proporción de casos de cáncer mama y ovario hereditario (Díez, 2024, p. 313).

Se puede utilizar métodos basados en la detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos, de los cuales los más usados son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya sea cuantitativa o cualitativa, y la transcripción reversa (RT)-PCR, y variaciones de ésta, en la que se requiere un paso previo de transcripción reversa a partir de ARNm específicos, por lo tanto, esta última estaría indicando la expresión de genes específicos. La PCR se utiliza para identificar y caracterizar CTC, mediante la búsqueda de mutaciones puntuales asociadas al tumor en oncogenes o genes supresores de tumores, pero su principal desventaja es el grado sustancial de variabilidad genética entre tumores (Ceballos & Ghersevich, 2008, p. 209).

Las pruebas moleculares para cáncer de mama han cambiado el manejo de esta neoplasia en los países que las han incorporado en la práctica clínica. Las pruebas genómicas han permitido identificar a pacientes que no requieren de quimioterapia. Las pruebas genéticas se encuentran

disponibles en aquellos países que han investigado durante muchos años la frecuencia de genes de susceptibilidad en las mujeres en riesgo. A los países de LAC realizar estudios de costo beneficio sobre el uso de las pruebas moleculares y promover guías basadas en evidencia en la prevención del cáncer de mama y en el manejo terapéutico de las pacientes con cáncer de mama (Martínez & Molina, 2024, p. 219).

4.6.2. Biopsia

Es el procedimiento mediante el cual se remueve tejido de un organismo para el estudio histopatológico macroscópico y microscópico que permite establecer un diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos. También se incluye en esta denominación el estudio de especímenes provenientes de intervenciones quirúrgicas, en donde el objetivo primario no es la biopsia sino el tratamiento en sí. El estudio histopatológico precede y determina la actitud terapéutica en un caso dado, ya que establece un diagnóstico para que el médico tratante tome la decisión terapéutica más conveniente e inicie el tratamiento o procedimiento indicado sea quirúrgico, clínico o farmacológico (López & Casasbuenas, 2015, p. 31).

La biopsia quirúrgica escisional ha sido tradicionalmente la técnica de confirmación diagnóstica. Sin embargo, con la difusión de los programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama, y la definitiva inclusión de la ecografía y la RM como técnicas de imagen complementarias, se han desarrollado procedimientos intervencionistas guiados por estas técnicas de imagen con el objetivo de conseguir un diagnóstico histológico preciso sin recurrir a la cirugía (Vega, 2011, p. 532).

4.6.3. Marcadores tumorales

Detección de MT en sangre (Marcadores Séricos). Si los MT pasan al torrente sanguíneo y alcanzan concentraciones suficientes, su detección puede ser utilizada para realizar estudios en la población, diagnóstico, monitoreo de la respuesta terapéutica, indicadores pronósticos o detección de recidivas. En cáncer de mama son relativamente pocos los MT que pueden ser medidos en sangre. De ellos, los más utilizados en la actualidad son la mucina CA 15-3 y el Antígeno Carcino-Embrionario (CEA) (Coronato et al., 2002, p. 74).

4.6.4. Antígeno Carcinoembrionario

Se eleva en diferentes proporciones en neoplasias sólidas (mama, colon, estómago, tiroides, etc.), su sensibilidad y especificidad varía dependiendo del sitio y tamaño del tumor primario, por lo que su uso se enfoca en el seguimiento y no para el diagnóstico inicial (Reyes & Miranda, 2016,

p. 10). Por consiguiente, es un marcador tumoral que se encuentra en pequeñas cantidades en personas sanas, pero puede elevarse en presencia de ciertos tipos de cáncer y su medición en sangre tiene varias aplicaciones, especialmente en el seguimiento al tratamiento después de haber sido diagnosticado con algún tipo de célula cancerígena.

4.6.5. Hemograma completo

El hemograma es una de las pruebas diagnósticas más utilizadas en la práctica médica habitual. Los actuales analizadores automáticos permiten determinar con un grado elevado de fiabilidad, rapidez y un bajo coste los principales parámetros hematológicos en sangre periférica, aportando una valiosa información acerca de las tres series hemáticas (glóbulos rojos, blancos y plaquetas). Sin embargo, el hemograma manual es insustituible para detectar buena parte de las alteraciones morfológicas (Cela de Julián & Huerta, 2018, p. 508). Esto nos refiere, a que el hemograma es una prueba de sangre completa que mide diferentes componentes y características de la sangre, como los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Teniendo en cuenta que el hemograma manual es esencial puesto que a través de él se puede observar directamente la morfología de dichas células antes mencionadas y corroboración más precisa de las diferentes patologías que pueda tener un paciente.

4.6.6. Química Sanguínea

Esta prueba se realiza con frecuencia para evaluar los electrolitos en la sangre (minerales del cuerpo, como potasio y calcio) y las enzimas (proteínas especializadas) que pueden ser anormales si el cáncer se ha diseminado. Sin embargo, es importante señalar que muchas afecciones no cancerosas pueden causar variaciones en estas pruebas y que no son específicas del cáncer.

- La fosfatasa alcalina es una enzima que puede asociarse con la enfermedad que se ha diseminado al hígado, los huesos o los conductos biliares.
- Los niveles de calcio en la sangre pueden ser elevados si el cáncer se ha diseminado a los huesos.
- El recuento total de bilirrubina y las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) evalúan la función del hígado. Los niveles altos de cualquiera de estas sustancias pueden indicar daño hepático, una señal de que es posible que el cáncer se haya diseminado hacia ese órgano (ASCO, 2012, p. 14).

4.6.7. Receptores para estrógenos y progesterona

El gen HER2/ neu está amplificado a bajos niveles en muchos tejidos normales, incluyendo el tejido mamario sano, y se cree que regula el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular. La sobreexpresión de la proteína HER2/neu es el resultado de anomalías en la amplificación del gen HER2/neu (incrementando su número de copias), en el 90 % a 95 % de los casos. Se encuentra en el 17 a 20% de cánceres de mama.

La identificación del HER2Neu se realiza por medio de inmunohistoquímica, es una técnica semi-cuantitativa usada para la cuantificación de la expresión de proteínas; revela diferentes epítopes de la proteína presentes en la superficie de la célula. Detecta el receptor HER2/neu sobre la membrana celular por medio de anticuerpos que se unen al receptor HER2/neu. Este receptor es el blanco al cual se une el anticuerpo monoclonal, y, por lo tanto, la sobreexpresión de esta proteína debe predecir la respuesta a este agente (Espinoza, 2017, p. 22).

4.6.8. La hibridación fluorescente in situ, abreviada FISH

Es un método para localizar un fragmento de ADN en el genoma. Un tinte fluorescente se une a una pieza de ADN purificado, y después ese ADN se incuba con el conjunto completo de cromosomas del genoma de origen, que ha sido adherido a un portaobjetos de vidrio para el microscopio. El ADN marcado con fluorescencia encuentra su segmento correspondiente en uno de los cromosomas, donde se pega. Al observar los cromosomas con un microscopio, un investigador puede encontrar la región donde el fragmento se ha unido al ADN debido al tinte fluorescente que llevaba. Esta información revela así la ubicación de ese pedazo de ADN en el genoma de partida (NIH, 2014, p. 1).

4.6.9. Análisis de inmunohistoquímica (IHQ)

Según Sánchez et al (2016) afirma que: “La inmunohistoquímica se utiliza para clasificar el tumor, evaluar el pronóstico, mejorar el diagnóstico y orientar el manejo de las neoplasias mamarias”.

La inmunohistoquímica (IHQ), es un procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza sobre tejido mamario canceroso fresco o congelado extirpado durante una cirugía. Se lo utiliza para determinar si las células cancerosas tienen receptores HER2 y receptores de hormonas en su superficie. Esta información es de especial importancia para determinar el tratamiento. La inmunohistoquímica mide la expresión proteica utilizando especialmente anticuerpos etiquetados o marcados que se unen a las proteínas de interés.

El anticuerpo se mezcla con componentes celulares de un tumor. Después de un determinado tiempo, la mezcla se enjuaga y sólo los anticuerpos que se unieron se quedan. La presencia de anticuerpos puede ser detectada utilizando un microscopio porque las áreas que se unieron al anticuerpo se verán diferentes. Las muestras con más proteínas se unirán más al anticuerpo por lo que el cambio de color aumentará. Esto permitirá que la prueba no sólo revele si está presente la proteína sino una cantidad relativa de la proteína. Los resultados de la prueba se basan en la capacidad de las células teñidas o el porcentaje de células teñidas. La IHC es comúnmente utilizada porque no es cara, no requiere equipos especiales y generalmente es precisa (Barrera, 2020, p. 30).

4.7. Técnicas de Imagen

4.7.1. Mamografía

Según NIH (2022) “La mamografía es un método de imágenes de rayos X utilizado para examinar la mama para la detección temprana del cáncer y otras enfermedades mamarias. Se utiliza como herramienta de diagnóstico y detección”.

Es el método diagnóstico por imagen principal en patología mamaria. Se utiliza en pacientes asintomáticos como método de screening y en sintomáticas, básicamente se realizan dos proyecciones (craneocaudal y oblicua externa a 60 grados). Son signos de malignidad: 1. Nódulo denso, espiculado, de contornos irregulares. 2. Microcalcificaciones agrupadas finas e irregulares en número superior a seis y no diseminadas. 3. Desestructuración del tejido mamario con pérdida de su arquitectura (Espinosa, 2018, p. 10).

4.7.2. Ecografía Mamaria

La ecografía mamaria es una técnica de imágenes que traduce las diferentes frecuencias de sonido que genera un órgano, en este caso la glándula mamaria, a partir de la emisión de ultrasonido por un dispositivo llamado transductor, el cual recibe el eco generado y hace una representación bidimensional o tridimensional de la mama. Este dispositivo descompone el sonido en diferentes escalas y las traduce en una señal visual en escala de grises que son leídas e interpretadas por el ecografista (Ossa, 2013, p. 555).

4.7.3. Resonancia Magnética

La IRM es una tecnología de imágenes no invasiva que produce imágenes anatómicas tridimensionales detalladas, sin el uso de la radiación dañina. Se usa frecuentemente para la detección de enfermedades, el diagnóstico y el monitoreo de tratamientos. Se basa en una

tecnología sofisticada que estimula y detecta el cambio en la dirección del eje de rotación de protones que se encuentran en el agua que compone los tejidos vivos (NIH, 2014, p. 1).

4.7.4. Relevancia del diagnóstico molecular

Los análisis recientes de número de copias de DNA, de metilación de DNA, secuenciación de exoma, micro arreglos de expresión de mRNA, secuenciación de micro RNAs y arreglos de fase reversa de proteínas, han proporcionado información específica sobre mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, niveles proteicos y vías de señalización importantes para la transformación en cada uno de estos subtipos de cáncer (Maycotte et al., 2019, pp. 62-74).

4.8. Marcadores Tumorales

4.8.1. Qué son los marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son moléculas (generalmente glucoproteínas), que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio tumor. Estas moléculas, cuya concentración sérica también depende de la variabilidad biológica del paciente, son detectables en diferentes fluidos biológicos. La utilidad de los marcadores tumorales viene determinada por la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos. No existe un marcador tumoral 100% sensible y específico.

Un marcador tumoral con una alta sensibilidad sería aquél que se encuentra elevado en la mayoría de los pacientes que presentan una determinada neoplasia, mientras que la especificidad vendría dada por aquellos pacientes con niveles normales del marcador tumoral que no presentan ningún tipo de neoplasia. Así, los marcadores con altos valores de sensibilidad y especificidad permitirían detectar a los pacientes que padecen cáncer y diferenciarlos de individuos sanos o de pacientes que presenten patologías benignas (Lazcano et al., 2016, p. 31).

4.8.2. Principales marcadores en el cáncer de mama (HER2, ER, PR)

La positividad de los receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) y la presencia del oncogén del factor de crecimiento de tipo epidérmico humano 2 (Her2/ne) definen y fundamentan esta clasificación. La expresión de estos marcadores determina el tipo tumoral y el fenotipo al que pertenecen (luminal A o B, HER2 positivo y triple negativo); de esta manera se define el diagnóstico y se orienta el abordaje terapéutico en cada caso brindando una terapéutica oncológica específica más efectiva, evitando el uso de esquemas de tratamientos no adecuados; y permitiendo cumplir con la necesidad de individualización, integralidad y oportunidad en el manejo (Melo et al., 2015, p. 195).

4.8.3. Uso de los marcadores

En este sentido, Coronato et al., (2002) afirma que: “Se utilizan especialmente para establecer el diagnóstico, pronóstico y estadio de la neoplasia, detectar la presencia de metástasis ocultas y recidivas, monitorear la respuesta al tratamiento y en algunos casos, sirven para realizar muestreos en la población”. Es decir, los marcadores tumorales tienen varias funciones de las cuales el diagnóstico como tal pase uno de algún tipo de cáncer en específico, de igual forma son útiles para vigilar a los pacientes que ya han sido tratados por cáncer. Un aumento en los niveles de un marcador después de haber finalizado el tratamiento puede ser un indicador temprano de recaída o metástasis, por lo tanto, algunos marcadores tumorales pueden proporcionar información sobre la agresividad del cáncer.

4.9.Tratamiento

El tratamiento de cáncer de mama se basa en múltiples factores y requiere la colaboración de diferentes especialistas: cirujanos, oncólogos, etc. En los estadios iniciales el tratamiento suele comenzar con cirugía y continuar con radioterapia.

En la actualidad, en algunos casos se ofrece la posibilidad de comenzar con tratamiento neoadyuvante que puede facilitar la conservación del seno. La terapia que se aplica depende de muchos factores, en los que se incluye los estadios o etapa en que se encuentra el tumor, si hay o no hay metástasis, el tamaño del cáncer y también de como sean las células cancerosas.

Terapia hormonal: Impide que las células cancerosas obtengan las hormonas que necesitan para crecer.

Terapia biológica: Trabaja con el sistema inmunitario de su cuerpo para ayudarlo a combatir las células cancerosas o a controlar los efectos secundarios que causan otros tratamientos contra el cáncer. Los efectos secundarios son la manera en que su cuerpo reacciona a los medicamentos u otros tratamientos (Lackwood, 2020, p. 14).

Quimioterapia: La quimioterapia Neoadyuvante es el tratamiento de elección en los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio. Los objetivos de este tratamiento son mejorar las opciones quirúrgicas (convertir tumores inoperables en operables, así como obtener mejores resultados estéticos), determinar la respuesta a la quimioterapia (respuesta patológica completa) y aumentar la supervivencia libre de enfermedad.

Cirugía: El objetivo de la cirugía de cáncer de mama es extirpar todas las células cancerosas de la mama. Para las personas que eligen la reconstrucción mamaria, pueden someterse a un

procedimiento para colocar implantes mamarios o reconstruir una mama con su propio tejido (cirugía de colgajos) en el mismo momento o en una operación posterior. La cirugía de cáncer de mama se utiliza para tratar la mayoría de los estadios del cáncer de mama.

Hormonoterapia: El subtipo HE 2+ (con sobre expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo HER2 o amplificación de su gen) explica hasta el 25 % de cáncer de mama y se caracteriza por una evolución agresiva y peor pronóstico en ausencia de tratamiento. En este subtipo histológico, el manejo terapéutico en base a los agentes quimioterápicos y anti-HER 2 ha cambiado su evolución, mejorando la supervivencia libre de enfermedad, así como la supervivencia global.

Monoclonal: La inmunoterapia o terapia biológica, constituye un grupo de nuevos tratamientos para el cáncer, que en algunos casos utiliza moléculas y células modificadas en laboratorio para estimular y mejorar la respuesta natural antitumoral del sistema inmune, estas nuevas terapias incluyen modificar los receptores de linfocitos T, generar anticuerpos monoclonales para sitios clave, adicionar estimuladores, secretar citoquinas (Cajina, 2023, p. 30).

V. CONCLUSIONES

- ✚ Los marcadores tumorales CEA y CA 15-3 tienen un papel complementario en el descubrimiento y seguimiento del cáncer de mama para la detección temprana, pueden ser útiles para monitorear la evolución de la enfermedad en pacientes ya diagnosticadas, detectar recurrencias o evaluar la respuesta al tratamiento. El diagnóstico temprano del cáncer de mama es crucial porque permite detectar la enfermedad en sus primeras etapas. Algunas razones clave son: Mejores opciones de tratamiento, mayor tasa de supervivencia, menor propagación, impacto psicológico y emocional. Es decir, la detección temprana del cáncer de mama aumenta significativamente las probabilidades de éxito en el tratamiento y mejora la calidad de vida de las personas afectadas. Por eso es fundamental la autoexploración, las mamografías regulares y los chequeos preventivos.
- ✚ Los principales factores de riesgo son los siguientes. Género ya que mayormente se da en mujeres, la edad, antecedentes familiares de cáncer de mama, antecedentes reproductivos y hormonales. Los síntomas dependerán de la localización y extensión del tumor, donde los más comunes son: bultos o masas en el pecho o axila, dolor o sensibilidad en el pecho, cambios en la piel del seno (como enrojecimiento, engrosamiento o aparición de hoyuelos), secreción anormal del pezón, dolor óseo (si el cáncer ha hecho metástasis a los huesos) y dificultad para respirar (en caso de metástasis).
- ✚ Una prueba altamente específica tiene la capacidad de identificar correctamente a las personas que no tienen la enfermedad, es decir, reducir la probabilidad de que una persona sana sea diagnosticada erróneamente con cáncer. Sin embargo, tanto el CEA como el CA 15-3 tienen limitaciones en cuanto a su especificidad. La especificidad de los marcadores tumorales CEA y CA 15-3 indica que, si bien son útiles para monitorizar a pacientes con cáncer de mama, no son perfectos en identificar a individuos sanos sin riesgo de cáncer, ya que pueden dar resultados positivos en personas con otras condiciones médicas.

VI. REFERENCIAS

Abarca , J. A., & Jiménez, P. S. (2020). *Eficacia del CA 15.3, en el seguimiento del tratamiento y evolución, en pacientes de 35-75 años con cáncer de mama en el HETMC, junio 2018 - junio 2019*. Obtenido de <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/14877>

Abyntek. (19 de Octubre de 2017). *Anticuerpos Monoclonales Contra el Cáncer de Mama*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales.html>

Álvarez, G. (2016). *“Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a mastectomía más reconstrucción mamaria y mastectomía sin reconstrucción, que fueron atendidas en el Hospital Militar “Alejandro Dávila Bolaños en el periodo Enero 2012 a Enero 2015”*. UNAN-Managua. Obtenido de <https://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/3043/>

American Cancer Society. (2021). *Cáncer de seno*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>

American Cancer Society. (08 de Noviembre de 2021). *Etapas (estadios) del cáncer de seno*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/etapas-del-cancer-de-seno.html>

American Cancer Society. (20 de Diciembre de 2023). *Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales.html>

ASCO. (2012). *Guía de Cáncer de Mama*. American Society Of Clinical Oncology. Obtenido de <https://www.grupogamma.com/wp-content/uploads/2012/09/Gu%C3%ADa-del-c%C3%A1ncer-de-mama-cancernet.pdf>

Barrera, J. M. (2020). *Caracterización del cáncer de mama según la expresión del perfil inmunohistoquímico en pacientes atendidos en el hospital militar escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, en el período comprendido entre enero 2016 y diciembre 2018*. UNAN-MANAGUA. Obtenido de <https://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/13518/1/13518.pdf>

Bonilla, Ó. A. (2020). Marcadores tumorales en cáncer de mama. *Ginecología y obstetricia de México*, 88(12), 860-869. doi:10.24245

Cajina, K. d. (2023). *Comportamiento del Cáncer de Mama, en pacientes del Programa Oncológico del Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes, durante el período de enero 2016 a enero 2022*. Obtenido de <http://repositorio.ucm.edu.ni/46/1/TESIS%20KARLA%20DEL%20CARMEN%20CAJINA%20LOPEZ.pdf>

Ceballos, P., & Ghersevich, S. (2008). Perspectivas en cáncer de mama: detección de células tumorales circulantes mediante mamaglobina A. *Clinica e Investigación Ginecologia Obstetricia*, 35(6), 207-214. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-pdf-S0210573X08751050>

Cela de Julián, E., & Huerta, J. (2018). *Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación*. AEPap. Obtenido de https://www.aepap.org/sites/default/files/507-526_hematologia_practica.pdf

Choi, L. (2023). *Cáncer de mama*. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/salud-femenina/c%C3%A1ncer-de-mama/c%C3%A1ncer-de-mama>

Coronato, S., Laguens, G., Spinelli, O., & Girolamo, W. (2002). MARCADORES TUMORALES EN CANCER DE MAMA. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 62(1), 73-82. Obtenido de https://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol62-02/1/v62_n1_p73_82.pdf

Cotran, K., & Collins, T. (2007). *Cáncer de mama*. Pathologic Basis of Disease. Obtenido de https://www.insp.mx/resources/images/stories/Centros/nucleo/docs/pme_19.pdf

Díez, O. (2024). SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIO. En *SÍNDROMES HEREDITARIOS EN ONCOLOGÍA* (págs. 313-324). Barcelona. Obtenido de <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/cancerHereditario/modulo3.pdf>

Espinosa, M. (2018). CANCER DE MAMA. *Médica Sinergia*, 2(1), 8-12. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms171b.pdf>

Espinoza, W. (2017). *Evolución de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo del Hospital Bertha Calderón 2016 a 2017*. Obtenido de <https://www.minsa.gob.ni/sites/default/files/2022-10/Evoluci%C3%B3n%20de%20pacientes%20con%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20HER%202%20positivo%20del%20Hospital%20Bertha%20Calder%C3%B3n%202016%20a%202017.pdf>

FEFOC. (11 de Octubre de 2021). *CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA*. Obtenido de <https://www.fefoc.org/clasificacion-molecular-del-cancer-de-mama-noticia-11-31-mes-del-cancer-de-mama/>

Ferri, N., Rodríguez, M., & Ferri, F. (2005). Carcinoma in situ de la glándula mamaria. *Salus Online*, 9(3), 19-28. Obtenido de http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/ca_insitu_mama.pdf

García, A., Hernández Montes, J., & Mora García, M. d. (2003). Antígenos Tumorales y Desarrollo De Vacunas Contra El Cáncer Utilizando Péptidos Antigénicos. *Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 6(1), 26-39. Obtenido de <https://revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/33240/30423%C3%A7>

Guzmán, K., Morales-Cordero, K. V., Hernández-Rodríguez, A. W., Gómez, E., García Cabral, F., & Sánchez Rodríguez, S. H. (2012). Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común. *iMedPub Journals*, 8(1.1), 1-8. doi:10.3823/082

Lackwood, M. E. (2020). *Conocimientos actitud y practica sobre cáncer de mama en mujeres que laboran en servicio general del Hospital Regional Ernesto Sequeira Blanco, Bluefields, R.A.C.C.S, Marzo-Julio 2020*. Obtenido de <http://repositorio.bicu.edu.ni/1296/1/Monografia%20para%20imprimir%20Manuela.pdf>

Lazcano, I., Sánchez Tejero, E., Nerín Sánchez, C., Cordero Bernabé, R., Mora Escudero, I., & Pinar Sánchez, J. (2016). Marcadores Tumorales. *CLÍN MED FAM*, 9(1), 31-42. Obtenido de <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf>

López, Á., Nieto, V., Nieto, M. d., & García, R. (30 de Mayo de 2017). *Sensibilidad del marcador tumoral Ca 15.3 para el diagnostico precoz en el laboratorio clínico del cáncer de mama*. Obtenido de https://www.congresodelamama.org/2cema/comunicaciones/posters-e/abstract-data.php?id_comunicacion=244

López, P., & Casasbuenas, J. (2015). LA BIOPSIA Y LA CITOLOGIA, PILARES DEL DIAGNÓSTICO MÉDICO (I PARTE). *Rev.Medica.Sanitas*, 18(1), 29-38. Obtenido de <https://revistas.unisanitas.edu.co/index.php/rms/article/download/390/310/686>

Martínez, J. d., & Molina, M. (2024). Pruebas moleculares para cáncer de mama: Revisión sistemática de la disponibilidad en países de latinoamérica y el caribe. *POLISAL*, 13(37), 219-248. doi:<https://doi.org/10.5377/rtu.v13i37.18176>

Matamoros, L. J., Vertel-Velásquez, M. A., & Camargo-Villalba, G. E. (2019). ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA, SIN CARCINOMA DUCTAL ASOCIADO: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. *Colombiana de Obstetricia y Ginecolo*, 70(1), 58-67. doi:<http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3193>

Mathelin, D, A., M , L., P, C., & S, M. (2021). Carcinoma ductal in situ. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 57, 1-12. doi:10.1016

Maycotte, P., Medina-Benítez, D., Ramírez-Torres, N., López-Muñoz, E., Mendoza-García, A., Cortés-Hernández, P., & Ruiz, M. (2019). Diagnóstico molecular del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y terapéuticas. *Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 58(1), 62-74. doi:<https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000116>

Melo, S. A., Gelvez, L. T., & Osma, S. E. (2015). Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *MedUnab*, 18(3), 193-203. Obtenido de <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/download/2228/2196/8078>

Naranjo, D. V. (2019). *Determinación del marcador tumoral CA 15.3 como medida preventiva para la detección de cáncer de mama en mujeres universitarias durante el año 2018*. Obtenido de <https://www.dspace.uce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/82542371-900e-470c-aefb-06b00d6b15b2/content>

NIH. (8 de Marzo de 2014). *HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU (FISH)* . Obtenido de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Hibridacion-fluorescente-in-situ>

NIH. (8 de Marzo de 2014). *Imagen por Resonancia Magnética (IRM)*. Obtenido de Instituto Nacional de Bioingeniería E Imágenes Biomédicas: <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/imagen-por-resonancia-magn%C3%A9tica-irm>

NIH. (24 de Septiembre de 2019). *Instituto Nacional Del Cáncer*. Obtenido de Inmunoterapia para tratar el cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia#:~:text=Como%20parte%20de%20su%20funci%C3%B3n,o%20al%20derredor%20de%20ellos>.

NIH. (15 de Abril de 2022). *Mamografía*. Obtenido de Instituto Nacional de Bioingeniería E Imágenes Biomédicas: <https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/2022-05/Fact-Sheet-Mamograf%C3%ADa.pdf>

OPS. (2023). *Cáncer de mama*. Obtenido de <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>

OPS/OMS. (06 de Octubre de 2015). *Factores de Riesgo y Prevención del Cáncer de Mama*. Obtenido de <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2015/prevencion-factores-riesgo.pdf>

Ossa, C. A. (2013). Imágenes diagnósticas en patología mamaria. *Medicina & Laboratorio*, 19(11-12), 549-566. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2013/myl1311-12c.pdf>

Palmero, J. J., Juárez Aguilar, L. A., Medina Núñez, A. A., & Rosenthal, J. L. (2022). Cáncer de mama: una visión general. *Acta méd. Grupo Ángeles*, 19(3), 354-360. doi:10.35366/101727

Ramos, R., Silva Arrechavala, R., Muñoz Gaitán, M., Espinoza Aguilar, W., Cabezas Elizondo, S., & Pérez Guzmán, B. (2021). Caracterización de pacientes con cáncer de mama atendidas en Hospital Bertha Calderón Roque, Managua-Nicaragua. *Ciencias de la Salud y Educación Médica*, 3(4). Obtenido de

<https://revistasnicaragua.cnu.edu.ni/index.php/rcsem/article/view/7381/9018#:~:text=En%20el%20a%C3%B1o%202020%2C%20la,mortalidad%20del%208%2C4%25>

República 18. (9 de Octubre de 2023). *Cáncer de mamas sigue cobrando vidas en Nicaragua: ¿Cómo prevenir muertes?* Obtenido de <https://republica18.com/ahora/32446-cancer-mamas-como-prevenirlo-nicaragua/#:~:text=muertes%3F%20%2D%20Rep%C3%ABlica%2018-,C%C3%A1ncer%20de%20mamas%20sigue%20cobrando%20vidas%20en%20Nicaragua%3A%20%2C%20BFC%C3%B3mo%20prevenir,estos%2C%20dos%20corresponden%>

Reyes, N., & Miranda, G. (2016). Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. *MEXICANA DE MASTOLOGÍA*, 6(1), 9-13. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2016/ma161c.pdf>

Roselló, J. (2021). *Tipos de cáncer de mama, pronóstico y factores de riesgo*. Ginecología y Obstetricia. Obtenido de <https://www.tucanaldesalud.es/es/teinteresa/preguntas-frecuentes-cancer-mama/tipos-cancer-mama-pronostico-factores-riesgo>

Sánchez, S. A., Gelvez-Parra, L. T., & Osma-Zambrano, S. E. (2016). Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *MedUnab*, 18(3). doi:<https://doi.org/10.29375/01237047.2228>

Suárez, M., Díaz, A., Álvarez, O., Vázquez, J., & Piñeiro, V. (2003). Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. *Atención Primaria*, 32(4), 227-39. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-13051017>

Toledo, C., Paz Vera, M., Cárcamo, L., Tapia, G., & Pérez, J. A. (2012). Cáncer de mama inflamatorio. 26(08), 55-61. doi:10.4206/cuad.cir.2012.v26n1-08

Vega, A. (2011). Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Elsevier*, 53(6), 531-543. doi:10.1016/j.rx.2011.06.005

Viniegra, M., & Buffa, R. (2014). *Manual operativo de evaluación clínica mamaria*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Obtenido de <https://iah.msar.gov.ar/doc/401.pdf>

Wells, G. (2023). Enfermedad de Paget de la mama. Obtenido de <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornosdermatol%C3%B3gicos/c%C3%A1nceres-cut%C3%A1neos/enfermedad-de-paget-de-la-mama>

VII. ANEXO



Distribuidora de Reactivos y Agentes de Diagnóstico para Laboratorio

Blvd. J. Alonso de Torres 312 PTE. Col. San Jerónimo León Gto.
(477) 718-5948 lamarkt_viorel@hotmail.com

Inserto CA 15-3 ELISA

MONOBIND, INC.

Código de Producto: 5625-300

Intención de uso:

La determinación cuantitativa de la concentración de Antígeno de Cáncer (CA-15-3) en suero humano por un ensayo inmunoenzimático en microplato.

RESUMEN Y EXPLICACION DE LA PRUEBA.

A pesar de que múltiples sueros basados en marcadores tumorales han sido descritos para el cáncer de seno, tales como CA 15-3, BIR 27-29, antígeno carcinoembrionario (CEA) antígeno tejido polipeptido (TPA) antígeno específico de tejido polipeptido, y HER-2 (dominio extracelular) la más ampliamente usada es CA 15-3 y CEA. El CA 15-3 es considerado a ser uno de los primeros factores de pronóstico circulantes para el cáncer de seno(1). Las concentraciones preoperatorias así como sus combinaciones con factores de pronóstico para predecir resultados en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de seno(2). Hoy en día la más importante aplicación clínica de CA 15-3 es monitorear a pacientes en terapia con cáncer de seno avanzado que no son accesibles por procedimientos clínicos o radiológicos.

El ensayo de CA 15-3 mide el producto de la proteína del gen MUC1. La proteína MUC1 es transmembrana larga glicosilada molecular que contiene tres dominios principales, una región celular extracelular, una membrana que abarca secuencia y un dominio citoplásmico(4). A pesar de que la función fisiológica de MUC1 es incierta, la glicoproteína ha sido implicada en la adhesión celular, inmunidad y metástasis. Comparado con tejido de seno sano, el MUC1 está presente en grandes concentraciones pero menos glicosilada en carcinoma de seno.

En este método, el calibrador prediluido de CA 15-3, el espécimen del paciente o control es primero agregado a un pozo cubierto de streptavidin. El anticuerpo Biotin monoclonal (específicamente para CA 15-3) es añadido y los reactivos mezclados. La reacción entre los anticuerpos de CA15-3 y el CA15-3 nativo forman un complejo que se ata con el streptavidin cubierto al pozo. El exceso de proteínas en el suero se lava en un paso de lavado. Otra enzima etiquetada de anticuerpo monoclonal específico para CA15-3 es añadido a los pozos. La enzima etiquetada de anticuerpo se ata al CA15-3 una vez inmovilizado sobre el pozo a través de este paso se ata con el anticuerpo monoclonal biotinilado. El exceso de enzima se lava por un paso de lavado. El color es generado por la adición de un sustrato. La intensidad de la generación de color es directamente proporcional a la concentración de CA15-3 en la muestra.

PRINCIPIO

ENSAJO INMUNOENZIMOMETRICO SECUENCIAL (Tipo 4):

Los reactivos esenciales requeridos para un ensayo inmunoenzimático incluyen alta afinidad y anticuerpos específicos (enzima e inmovilizado) con diferentes reconocimientos distintos del epítipo, en exceso y antígeno nativo. En este procedimiento, la inmovilización toma lugar durante el ensayo en la superficie del microplato a través de la interacción de streptavidin recubierta en el pozo y exógeno agregado anticuerpo biotinilado monoclonal anti-CA15-3. Mezclando el anticuerpo monoclonal biotinilado, el anticuerpo etiquetado y un suero que contienen el antígeno nativo, la reacción de la competición resulta entre el antígeno nativo y el anticuerpo, formando un complejo anticuerpo-antígeno. La interacción es ilustrada por la ecuación seguida:



${}^{125}I-Ab_{(1)}$ = Anticuerpo Monoclonal Biotinilado (Cantidad en Exceso)

Ag_{CA15-3} = Antígeno Nativo (Cantidad Variable)

$Ag_{CA15-3} - {}^{125}I-Ab_{(1)}$ = Complejo Antígeno-Anticuerpo (Cantidad Variable)

k_1 = Rango Constante de Asociación

k_{-1} = Rango Constante de Disociación

Simultáneamente, el complejo es depositado en el pozo a través de la reacción de alta afinidad de streptavidin y anticuerpo biotinilado. Esta interacción está ilustrada abajo:

$Ag_{CA15-3} - {}^{125}I-Ab_{(1)} + Streptavidin_{(2)} \rightarrow Complejo Inmovilizado (C)$

$Streptavidin_{(2)}$ = Streptavidin Inmovilizado en el pozo

$Complejo Inmovilizado (C)$ = Ag-Ab atado al pozo

Después del período adecuado de incubación, la fracción atada del anticuerpo es separado del antígeno desatado por la decantación o la aspiración. Otro anticuerpo (directo en un epítipo diferente) etiquetado con una enzima es añadido. Otra interacción ocurre para formar una enzima etiquetada complejo anticuerpo-antígeno-biotinilado-anticuerpo sobre la superficie de los pozos. El exceso de enzima se lava en un proceso de lavado. Un sustrato adecuado se añade para producir color medible con el uso de un espectrofotómetro de microplato. La actividad enzimática, determinada por una reacción con un sustrato que genera color, en la fracción anticuerpo-atado es directamente proporcional a la concentración del antígeno nativo. Utilizando varias diversas referencias del suero de los valores del antígeno conocido, una curva de reacción a cierta dosis puede ser generada de la cual la concentración del antígeno de un desconocido puede ser comprobada.

REACTIVOS

MATERIAL PROVEEDIDO

A. CALIBRADORES (CA-15-3) – 1ml/vial - frascos del A-F

Seis (6) frascos de calibradores de referencia basados en suero humano en niveles de concentraciones de 0 (A), 10 (B), 40 (C), 100 (D), 200(E) y 400(F) U/ml. Almacén en 2-8°C. Se ha agregado un preservativo.

Note: Los calibradores son provistos prediluidos.

Note: Los estándares, basados en suero humano, fueron hechos usando una preparación purificada de CA-125. La preparación fue calibrada contra el Centro de CA-15-3 (IRMA test).

B. REACTIVO BIOTIN DE CA-15-3 – 12ml/vial.

Un frasco (1) que contiene biotinilado anti-humano CA 15-3 mg/dl en una matriz proteína-estabilizada. Se ha añadido un preservativo. Almacén de 2-8°C.

D. Microplaca Cubierta de Streptavidin - 96 pozos - Icono 1

Un microplato de 96 pozos cubierto con streptavidin y empaquetado en un bolso de aluminio con un elemento deshidratador. Almacén en 2-8°C.

E. Concentrado de Solución de lavado - 20 ml - Icono 4

Un (1) frasco que contiene un surfactante solución salina. Se ha agregado un preservativo. Almacén en 2-30°C.

F. Matriz de DILUCIÓN – 50ml

Un (1) botella que contiene diluyente de suero en buffer, sales, proteínas y surfactantes. Almacén en 2-8°C.

G. SOLUCION SUSTRATO – 12ml/frasco 8°

Un (1) botella que contiene tetrametilbenzidina (TMB) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en solución. Almacén en 2-8°C.

H. Solución de paro – 5ml/vial - Icono 3

Un (1) botella que contiene un ácido fuerte. Almacén en 2-30 °C.

I. Inserto del producto.

Note 1: No utilice los reactivos más allá de la fecha de vencimiento del kit.

Note 2: Los reactivos abiertos son estables por sesenta (60) días cuando están almacenados en 2-8°C.

Note 3: Los reactivos son para un solo microplato de 96-pozos.

MATERIAL REQUERIDO PERO NO PROPORCIONADO:

1. Mida con una pipeta capaz de entregar los volúmenes 25µl y 50µl con una precisión mejor de 1.5%.
2. Dispensadores para los entregos repetidos de los volúmenes 0.100ml y 0.350ml con una precisión de mejor de 1.5%.
3. Pipeta (1000µl) usada para diluir el suero en diluciones de pacientes.
4. Lavador de Microplacas o una botella de aspiración (opcional).
5. Lector de Microplato capaz de leer a 450nm y 620 nm.
6. Papel absorbente para retirar los excesos de los pozos de la microplaca.
7. Plástico envolvente o tapa para la microplaca para los pasos de la incubación.
8. Aspirador de vacío (opcional) para los pasos de lavado.
9. Contador de tiempo.
10. Materiales del control de calidad.

PRECAUCIONES

Para el Uso De Diagnóstico In Vitro. No Para Uso Interno o Externo en Seres Humanos o Animales.

Todos los productos que contienen el suero humano han sido encontrados para ser no-reactivos para el antígeno superficial de la hepatitis B, los anticuerpos del VIH 1&2 y de HCV por los reactivos con licencia del FDA. Puesto que ninguna prueba sabida puede ofrecer término al aseguramiento que los agentes infecciosos están ausentes, todos los productos humanos del suero deben ser dirigidos como potencialmente peligrosos y capaces de transmitir enfermedad. Los buenos procedimientos del laboratorio para manejar productos de la sangre se pueden encontrar en el Centro para el Control de Enfermedades Instituto Nacional de la Salud, "Biosseguridad en laboratorios microbiológicos y biomédicos," 2da Edición, 1988, publicación No. (COC) 88-6395 de HHS.

RECOLECCION DE LA MUESTRA Y PREPARACION

Los especímenes serán sangre, suero en tubo y las precauciones generalmente en la colección de muestras de venipuntura deben ser observados. Para la comparación exacta a los valores normales establecidos, una muestra de ayuno del suero de la muestra debe ser obtenida. La sangre se debe recoger en un tubo lleno de venipuntura de bapón rojo sin aditivos o anticoagulantes. Permita que la sangre coagule. Centrifugue el espécimen para separar el suero de las células.

Las muestras se pueden refrigerar a 2-8°C. por un período máximo de cinco (5) días. Si el espécimen no se puede probar dentro de este tiempo, la muestra se puede almacenar en las temperaturas de -20°C. por hasta 30 días. Antes de hacer el ensayo traer los reactivos y muestras a temperatura ambiente de 20° C- 27° C. Evite congelar y deshelar. Cuando sea analizado en duplicado, se requiere 0.050ml del espécimen.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS:

1. SOLUCIÓN LAVADORA. Diluir contenidos del concentrado lavador con 1000ml con agua desionizada o destilada en un contenedor adecuado para almacenar. Almacénese a temperatura ambiente 20-27°C.
2. Dilución de la Muestra del Paciente (1:21)
Dispense 25µl de cada control o espécimen de paciente dentro de 0.500 ml de matriz de dilución de CA 15-3 apropiadamente etiquetada en contenedores limpios y mezcle muy bien antes de usar. Refrigerarse para almacenar a 2-8°C. hasta por 48 horas.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA.

Antes de proceder con el ensayo, tenga todos los reactivos cerca, las referencias del suero y controles a temperatura ambiente (20-27°C.).

1. Ajuste el formato de todos los pozos para cada referencia de suero, controles y especímenes del paciente a ser ensayados en duplicado. Reemplace cualquier tira de micro pozos dentro de la bolsa de aluminio, séllese y guárdese a 2-8°C.
2. Pipetear 0.025 ml (25µl) de la referencia de suero apropiada, diluir el control o espécimen en los pozos designados.
3. Añada 0.100 ml (100µl) del anticuerpo etiquetado biotinado a cada pozo. Es muy importante dispensar todos los reactivos cerca del fondo del pozo cubierto.
4. Remojar el micro plato gentilmente por 20-30 segundos para mezclar y cubrir.
5. Incubar 60 minutos a temperatura ambiente.
6. Decante los contenidos del micro plato por decantación o aspiración. Si decanta, golpee ligeramente y bome la placa seca con toalla absorbente.
7. Agregue 350µl de solución lavadora (ver la sección de preparación de reactivos) decante (golpee y bome) o aspire. Repetir dos (2) veces adicionales para un total de tres (3) lavados. Un lavador automático o manual de platos puede ser usado. Siguiendo las instrucciones del fabricante para un uso apropiado. Si una botella de apretón es empleada, llene cada pozo presionando el envase (evite las burbujas) para dispensar el lavador. Decante el lavador y repita dos (2) veces adicionales.
8. Agregue 0.100 ml (100µl) de Reactivo de enzima CA15-3 a cada pozo.

NO AGITE EL PLATO DESPUÉS DE AGREGAR EL TRAZADOR.

9. Cubra e incube por 60 minutos a temperatura ambiente.

10. Decante el contenido del microplato por decantación o aspiración. Si decanta, golpee el plato y seque con papel absorbente.

11. Agregue 350µl de solución lavadora (ver la sección de preparación de reactivos) decante (golpee y bome) o aspire. Repetir dos (2) veces adicionales para un total de tres (3) lavados. Un lavador automático o manual de platos puede ser usado. Siguiendo las instrucciones del fabricante para un uso apropiado. Si una botella de apretón es empleada, llene cada pozo presionando el envase (evite las burbujas) para dispensar el lavador. Decante el lavador y repita dos (2) veces adicionales.

12. Agregue 0.100 ml (100µl) del reactivo de señal de trabajo a cada pozo (ver la Sección de Preparación de Reactivo. Siempre agregue los reactivos en el mismo orden para minimizar las diferencias de tiempos de reacción entre pozos.

13. Incube a temperatura ambiente por (20) minutos.

14. Añada 0.050ml (50µl) de solución de paro para cada pozo y mezcle por 15-20 segundos. Siempre añada los reactivos en el mismo orden para minimizar las diferencias de tiempo de reacción entre pozos.

15. Lea la absorbancia en cada pozo a 450nm (usando una longitud de onda de referencia de 620-630nm para minimizar las imperfecciones de los pozos) en un lector de microplato. Los resultados deben ser leídos en un plazo de treinta (30) minutos contando el tiempo después de añadir la solución de paro.

CONTROL DE CALIDAD.

Cada laboratorio debe tener controles de ensayo en bajo, medio y alto rango de la curva de la reacción para monitorear el buen funcionamiento del ensayo. Estos controles deben ser testados como desconocidos y determinar los valores en cada método de prueba realizada. Las tablas de control de Calidad deben de mantenerse para seguir el funcionamiento de los reactivos proveídos. Los métodos estadísticos pertinentes deben ser empleados para comprobar las tendencias. Desviaciones significativas del funcionamiento establecido pueden indicar un cambio experimental en las condiciones o degradación del lot de reactivos. Reactivos frescos deben usarse para determinar la razón de las variaciones.

CALCULO DE RESULTADOS

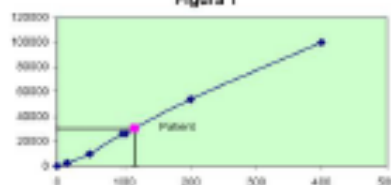
Una curva de la reacción a cierta dosis se utiliza para comprobar la concentración de CA-15-3 en especímenes desconocidos.

1. Registre la absorbancia obtenida de la impresora del lector del micro placas conforme al ejemplo 1.
2. Trace la absorbancia para cada referencia duplicada del suero contra la concentración correspondiente de CA-15-3 en U/ml en el papel de gráfico lineal. (No promedie los duplicados de las referencias del suero antes de trazar).
3. Dibuje la mejor curva a través de los puntos trazados.
4. Para determinar la concentración del CA-15-3 para un desconocido, localice el promedio de absorbancia de los duplicados para cada desconocido en el eje vertical del gráfico, encuentre el punto que se interseca en la curva, y lee la concentración (en U/ml) del eje horizontal del gráfico (los duplicados del desconocido se pueden promediar según lo indicado). En el siguiente ejemplo, promedie la absorbancia (0.721) de las intersecciones desconocidas la curva de calibración a (58.4 U/ml) concentración CA-15-3 (Ver figura 1)*.

Ejemplo 1				
ID Muestra	Número de pozo	Abs (A)	Promedio Abs (B)	Valor (U/ml)
Cal A	A1	0.044	0.043	0
	B1	0.042		
Cal B	C1	0.204	0.198	10
	D1	0.191		
Cal C	E1	0.560	0.543	40
	F1	0.525		
Cal D	G1	1.103	1.054	100
	H1	1.024		
Cal E	A2	1.754	1.777	200
	B2	1.770		
Cal F	C2	2.431	2.438	400
	D2	2.445		
Paciente	A3	0.737	0.721	58.4
	B3	0.705		

Los datos presentados en el ejemplo 1 y el cuadro 1 son ilustrativos solamente y no deben usarse en lugar de una curva de reacción a cierta dosis en cada ensayo

Figura 1



* Las informaciones presentadas en el Ejemplo 1 y figura 1 son ilustrativas solamente no deben usarse para basarse en la curva preparada con cada ensayo.

PARAMETROS de CONTROL DE CALIDAD

En orden de que los resultados de los análisis sean considerados válidos el siguiente criterio debe ser conocido:

1. La absorbancia (OD) del calibrador F debe ser > 1.3.
2. Cuatro fuera de seis pozos del control de calidad deben estar dentro de los rangos.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

A. Funcionamiento del Análisis

1. Es importante que el tiempo de la reacción en cada uno de los pozos, está llevada a cabo constante para los resultados por reproducir.
2. Si más de un (1) plato es usado, se recomienda repetir la dosis de la curva de respuesta.
3. La adición de la solución del sustrato inicia una reacción química, que es terminada por la adición de la solución de paro. Por lo tanto, la adición del sustrato y de la solución de paro debe agregarse en la misma secuencia para eliminar en cualquier momento la desviación durante la reacción.
4. Los lectores de la placa miden verticalmente. No toque el fondo de los pozos.
5. La falta de retirar la solución adecuadamente en el paso del lavado y de la aspiración o de la decantación puede dar lugar a la réplica pobre y a resultados falsos.
6. Las muestras que puedan estar contaminada microbiológicamente, no deben ser usadas en este análisis. Alta lipemia o especímenes hemolizados no deben ser usados.
7. Use componentes del mismo lote. No mezcle los reactivos de diferentes lotes.
8. Especímenes de pacientes con concentraciones de CA-15-3 arriba de 400 U/ml pueden diluirse (por ejemplo 1/10 o mayor) con diluyente de muestra y reensayarse. Las concentraciones de muestras son obtenidas multiplicando el resultado por el factor de dilución.
9. Es importante calibrar todos el equipo ejemplo: pipetas, lectores, lavadores y/o instrumentos automatizados usados para el análisis.

B. Interpretación

1. Si la reducción controlada de información de la computadora es usada para interpretar el resultado de la prueba, es imperativo que el valor predecible de los calibradores caiga dentro del 10% de las concentraciones asignadas.
2. EL CA-15-3 tiene una sensibilidad clínica baja y especificidad como un marcador tumoral. Clínicamente, un CA-15-3 elevado no es un valor de diagnóstico como prueba para el cáncer y debe ser usada solamente en conjunto con otras manifestaciones clínicas (observaciones) y parámetros de diagnóstico.

RANGOS ESPERADOS DE VALORES

El suero CA 15-3 es elevado en el 2% de mujeres aparentemente normal y 7% de pacientes con condiciones no-neoplásicas. También, se ha reportado a ser elevado en casos de cáncer de hígado, pulmón, ovario y colorrectal. No han sido reportados rangos definitivos para estas condiciones.

TABLA 1
Valores Esperados para la CA 15-3 ELISA

Mujeres Sanas ≤ 37 U/ml

Es importante tener presente que el establecimiento de una gama de los valores que se pueden esperar ser encontrado por un método dado para una población de "persona-normal" es dependiente sobre una multiplicidad de factores: la especificidad del método, de la población probada y de la precisión del método en las manos del analista. Por estas razones cada laboratorio debe depender de la gama de valores esperados establecidos por el fabricante solamente hasta que una lata interna de la gama determinada por los analistas usando el método con una población indígena al área en la cual el laboratorio está situado.

CARACTERÍSTICAS DE ACTUACIÓN

A. Precisión.

La precisión en y entre la precisión del análisis del procedimiento de CA-15-3 ELISA fue determinada por análisis en dos diversos niveles de los sueros de control. El número, el valor medio, la desviación de estándar (σ) y el coeficiente de variación para cada uno de estos sueros del control se presentan en la tabla 3 y la tabla 4.

TABLA 2
Precisión dentro de la prueba (Valor en U/ml)

Muestra	N	X	S.D.	C.V.
Nivel 1	20	20.9	1.91	9.1%
Nivel 2	20	61.7	2.03	3.3%
Nivel 3	20	96.9	2.67	2.8%

TABLA 3
Precisión entre las muestras* (Valores en U/ml)

Muestra	N	X	S.D.	C.V.
Nivel 1	10	22.2	2.0	9.1%
Nivel 2	10	58.5	3.85	6.6%
Nivel 3	10	104.6	9.33	8.9%

*Según lo medido en diez experimentos en duplicado.

B. Sensibilidad

Este procedimiento tiene una sensibilidad analítica de 0.2 U/ml. En tres (3) SD desde el calibrador cero. La sensibilidad funcional (20% CV) se encuentra en 1.25 U/ml.

C. Exactitud

El procedimiento del CA-15-3 fue comparada con un método de referencia de ELISA. Los especímenes biológicos de concentraciones bajo, normal y elevado fueron analizados. El número total de especímenes fue 43. La ecuación de regresión del último cuadro y el coeficiente de correlación fueron computadas para la CA-15-3 en comparación del método de referencia. La información obtenida se muestra en la Tabla 4.

TABLA 4
Último recuadro

Método	Significado	Regresión Análisis	Correlación Coeficiente
Este método (X)	108.2	$y = 0.219 + 1.008(x)$	0.999
Referencia (Y)	178.6		

D. Especificidad.

En orden de analizar la especificidad del anticuerpo par usado en concentraciones masivas para posible reactividad cruzada donde se añadieron para pools de suero conocido y analizado en paralelo con el suero base. No se encontró reactividad cruzada. El porcentaje de recuperación para algunos de estas adiciones está listada abajo en la Tabla 5.

TABLA 5

Analito	Concentración	% Interferencia
CA 15-3	-	1.000
CA 125	10000 U/ml	0.001
CA 19-9	5000 U/ml	0.001
PSA	1000 ng/ml	0.026
AFP	30,000 ng/ml	ND*
CEA	5,000 ng/ml	ND*
hCG	125,000 mIU/ml	ND*
RF	12,500 IU/ml	0.001
Billirubina	200 µg/ml	ND*
Hemolisis	30 µg/ml	ND*
Lípidos	50 µg/ml	-0.009

REFERENCIAS.

1. Zarncheck N. *Adv Intern Med* 19, 413 (1974).
2. Raynao G, Chu TM, *JAMA*, 220, 381 (1972).
3. Hamson, *Principles of Internal Medicine*, McGraw Hill Book Company, New York, 12th Ed.
4. Wild D, *The Immunoassay Handbook*, Stockton Press, p444 (1994).
5. Hasholzner U, Steiber P, Baumgartner L, Pahl H, Meier W, Fateh-Moghadam A., "Methodological and clinical evaluation of three automated CA-125 assays compared with CA-125 II RIA (Centocor)", *Tumor Diagnosis* 15, 114-117. (1994)
6. Hasholzner U, Steiber P, Baumgartner L, Pahl H, Meier W, Fateh-Moghadam A., "Clinical significance of the tumor markers CA-125 II and CA 72-4 in ovarian carcinoma." *Int J Cancer*, 69, 329-34 (1996).
7. Ovarian Cancer - NIH Consensus Conference, *JAMA*, 273; 491-497, (1995).
8. Daoud E, Bodor G, Weaver C, Landenson JH and Scott MG, "CA-125 concentrations in malignant and non-malignant disease", Washington University Case Conference, *Clin Chem* 37, 1968-74 (1991).
9. De Bruijn HWA, Van Der Zee AGJ & Aiders JG, "The value of Cancer Antigen 125 (CA-125) during treatment and follow up of patients with ovarian cancer", *Curr Opin Gynecol*, 9, 8-13 (1997).
10. Sikorska H, Schuster J, Gold P. "Clinical applications of Cancer Antigen 125", *Cancer Detection Review*, 12; 321-355 (1988).
11. National Institute of Health, "Cancer Antigen 125: Its role as a marker in the management of cancer. A national Institute of Health Consensus Development Conference", *Ann Intern Med*, 94, 407-409 (1981).





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

1.0 INTRODUCCIÓN

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

2.0 RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Aunque varios marcadores tumorales séricos han sido descritos para el cáncer de mama, tales como CA 15-3, BR 27-29, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno polipeptídico tisular (TPA), antígeno específico de polipéptido tisular, y HER-2 (el dominio extracelular), los más utilizados son CA 15-3 y CEA. CA 15-3 se considera que es uno de los primeros factores circulantes de pronóstico para el cáncer de mama.¹ Concentraciones preoperatorias de este modo pueden ser combinados con factores de pronóstico para predecir la evolución de los pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado.² En la actualidad, la aplicación clínica más importante de CA15-3 está en la terapia de vigilancia en pacientes con cáncer de mama avanzado que no es accesible por procedimientos clínicos o radiológicos existentes.³

El ensayo de CA 15-3 mide el producto de proteína del gen MUC1. La proteína MUC1 es una molécula grande transmembrana glicosilada que contiene tres dominios principales, una región extracelular grande, una membrana que abarca la secuencia, y un dominio citoplasmático.⁴ Aunque la función fisiológica de MUC1 no está clara, la glicoproteína se ha implicado en la adhesión celular, la inmunidad y la metástasis. En comparación con el tejido sano del pecho, MUC1 está presente en concentraciones más altas, pero menos glicosilada en carcinomas de mama.^{5,6}

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

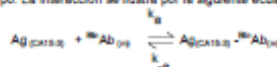
3.0 PRINCIPIO

Ensayo secuencial inmunoenzimático (TIPO 4):

Los reactivos esenciales requeridos por un ensayo inmunoenzimático incluyen alta afinidad y especificidad de los

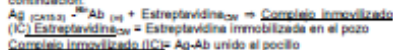
anticuerpos (enzima conjugada e inmovilizada), con diferentes y distintos reconocimientos de epítopos, en exceso, un antígeno nativo. En este procedimiento, la inmovilización tiene lugar durante el ensayo en la superficie de un pocillo de la microplaca a través de la interacción de la estreptavidina recubierta en el pozo y con el anticuerpo anti-CA15-3 monoclonal biotinilado añadido exógenamente.

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

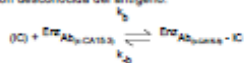


${}^{125}I-Ab_{[H]}$ = anticuerpo monoclonal biotinilado (Cantidad excesiva)
 $Ag_{[CA15-3]}$ = Antígeno nativo (Cantidad variable)
 $Ag_{[CA15-3]}-{}^{125}I-Ab_{[H]}$ = Complejo antígeno-anticuerpo (Cantidad variable)
 k_a = Tasa constante de Asociación
 k_d = Tasa constante de Disociación

Simultáneamente, el complejo es depositado en el pozo a través de la mayor reacción de afinidad de la estreptavidina y el anticuerpo marcado con biotina. Esta reacción es ilustrada a continuación:



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



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

4.0 REACTIVOS

Materiales provistos

A. Calibradores de CA 15-3 – 1.0 ml/vial – Iconos A-F

Siete (5) viales de suero humano de concentraciones de 0 (A), 10 (B), 40 (C), 100 (D), 200 (E) y 400 (F) U/ml. Almacenar a 2-8°C. Un preservante ha sido adicionado.

Nota 1: Los calibradores provistos están pre diluidos.

Nota 2: Los calibradores basados en suero humano, se hicieron usando una preparación purificada de CA 15-3. La preparación fue calibrada contra prueba Centricor CA 15-3 IRMA.

B. Reactivo de Biotina CA 15-3 – 12 ml/vial V

Un (1) vial contiene anti-CA15-3 mgG humano biotinilado en una matriz de proteína estabilizada. Un preservante ha sido adicionado. Almacenar a 2-8°C.

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

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

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

F. Matriz de dilución – 50 ml/vial

Un (1) vial de diluyente de suero contiene tampón de sales, proteínas, surfactantes. Almacenar a 2-8°C.

G. Solución de sustrato – 12 ml/vial – Icono S*

Una (1) botella contiene tetrametilazina (TMB) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en tampón. Almacenar a 2-8°C.

H. Solución de parada – 8 ml/vial – Icono P

Una (1) vial contiene un ácido fuerte. Almacenar a 2-30°C.

I. Inserto del producto

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

Nota 2: Evite la exposición prolongada al calor y la luz. Una vez abierto los reactivos son estables por sesenta (60) días cuando se almacena a 2-8°C. Los componentes y estabilidad del kit están identificados en la etiqueta.

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

4.1 Requerido pero no provisto:

1. Pipetas capaces de distribuir 25 µl y 50 µl con una precisión de superior a 1.5%.
2. Dispensadores para las distribuciones repetidas de 0.100 ml y 0.350ml volúmenes con una precisión de superior a 1.5%.
3. Pipeta (1000µl) utilizada para diluyente de suero en diluciones del paciente.
4. Lavadora de microplacas o una botella de lavado (opcional).
5. Lector de microplacas con capacidad de absorbancia de 450 nm y 620 nm de longitud de onda.
6. Papel absorbente para retirar el exceso de los pocillos de la microplaca.
7. Cubierta plástica o de microplaca para las etapas de incubación.
8. Aspirador al vacío (opcional) para los pasos de lavado.
9. Temporizador.
10. Materiales de control de calidad.

5.0 PRECAUCIONES

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

Todos los productos que contienen suero humano se han encontrados no reactivos para el antígeno de superficie de la Hepatitis B, VIH 1 y 2 y anticuerpos para el VHC por los reactivos licenciados por la FDA. Como ningún ensayo conocido puede ofrecer completa seguridad a pesar que los agentes infecciosos estén ausentes, todos los productos séricos deben ser manejados como potencialmente peligrosos y capaces de transmitir enfermedades. Los buenos procedimientos de laboratorio para el manejo de productos sanguíneos se pueden encontrar en el Centro de Control de Enfermedades/ Instituto Nacional de Salud, "Biosseguridad en Laboratorios Microbiológicos y Biomédicos", 2da edición, 1988, el HHS publicación No. (CDC) 88 e 8.305.

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

6.0 PREPARACION Y RECOLECCIÓN DE ESPÉCIMENES

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

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

7.0 CONTROL DE CALIDAD

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

gráficos de control de calidad deben ser mantenidos para seguir el rendimiento de los reactivos suministrados.

Los métodos estadísticos pertinentes deben ser empleados para determinar tendencias. La desviación significativa del funcionamiento establecido puede indicar el cambio inadvertido en las condiciones experimentales o la degradación de los reactivos del kit. Los reactivos frescos se deben utilizar para determinar la razón de las variaciones.

8.0 PREPARACIÓN DE REACTIVOS

1. Buffer para lavado

Diluya el contenido de la solución de lavado a 1000 ml con agua destilada o desionizada en un contenedor de almacenaje adecuado. El buffer diluido puede ser almacenado a temperatura ambiente (20-27°C) hasta 60 días.

2. Dilución de la muestra del paciente (1:21)
Dispensar 25µl de cada control y/o muestra del paciente en 0.500 ml de la matriz de dilución de CA 15-3 debidamente etiquetados en un recipiente limpio y mezclar bien antes de usar. Almacenar refrigerado a 2-8 °C hasta por 48 horas.

9.0 PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

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

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

1. Formatear los pocillos de la microplaca para cada calibrador, muestras de control y de pacientes para que sean ensayados por duplicado. Devuelva los micropocillos no usados de nuevo en la bolsa de aluminio, sellarla y almacenar a 2-8 °C.
2. Pipetear 0.025 ml (25 µl) del suero diluido apropiado, control o espécimen en el pozo asignado.
3. Añadir 0.100 ml (100 µl) del anticuerpo marcado con biotina a cada pocillo. Es muy importante para dispensar todos los reactivos cercanos al fondo del pozo recubierto.
4. Revolver la microplaca suavemente por 20-30 segundos para mezclar y cubrir.
5. Incubar 60 minutos a temperatura ambiente.
6. Deseche el contenido de la microplaca por decantación o aspiración. Si decanta, golpee y seque la placa con papel absorbente.
7. Agregue 350µl de buffer de lavado (ver sección de la preparación el reactivo), decante (golpee y seque) o aspirado. Repita dos (2) veces adicionales para un total de tres (3) lavados. Un lavador de placas automático o manual puede ser utilizado. Siga las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si emplea una botella dispensadora, llene cada pozo presionando el envase (evitando las burbujas de aire) para dispensar el lavado. Decantar el lavado y repetir dos (2) veces adicionales.
8. Agregue 0.100 ml (100 µl) del reactivo enzimático de CA15-3 a cada pocillo.

NO AGITE EL PLATO DESPUÉS DE LA ADICIÓN DE LA ENZIMA

9. Cubrir e incubar 60 minutos a temperatura ambiente.
10. Deseche el contenido de la microplaca por decantación o aspiración. Si decanta, seque la placa con un papel absorbente.
11. Agregue 350µl de buffer de lavado (ver sección de la preparación el reactivo), decante (golpee y seque) o aspirado. Repita dos (2) veces adicionales para un total de tres (3) lavados. Un lavador de placas automático o manual puede ser utilizado. Siga las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si emplea una botella dispensadora, llene cada pozo presionando el envase (evitando las burbujas de aire) para dispensar el lavado. Decantar el lavado y repetir dos (2) veces adicionales.
12. Añadir 0.100 ml (100 µl) de reactivo de sustrato a todos los pocillos. Siempre añadir los reactivos en el mismo orden para minimizar el tiempo de reacción.

NO AGITE EL PLATO DESPUÉS DE LA ADICIÓN DEL SUSTRATO

13. Incubar a temperatura ambiente durante veinte (20) minutos.
14. Agregue 0.050ml (50 µl) de solución de parada a cada pocillo y mezclar suavemente durante 15-20 segundos.
15. Leer la absorbancia de cada pocillo a 450 nm (utilizando una longitud de onda de referencia 620-630 nm para minimizar las imperfecciones del pocillo) en un lector de microplacas. Los

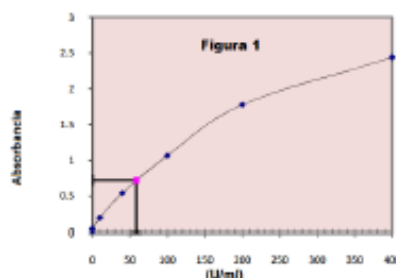
resultados deben leerse dentro de los treinta (30) minutos de la adición de la solución de parada.

10.0 CALCULO DE RESULTADOS

Una curva de respuesta a la dosis se utiliza para comprobar la concentración de CA15-3 en especímenes desconocidos.

1. Registrar la absorbancia obtenida del listado del lector de microplacas tal como se describe en el Ejemplo 1.
2. Graficar la absorbancia para cada referencia de suero duplicado frente a la correspondiente concentración de CA 15-3 en U/ml en papel milimetrado. (No promedie los duplicados de las referencias del suero antes de graficar).
3. Sacar la mejor curva fija a través de los puntos de la gráfica.
4. Para determinar la concentración de CA 15-3 para un desconocido, localice la absorbancia promedio de los duplicados para cada desconocido en el eje vertical de la gráfica, el encontrar el punto de intersección de la curva, y lee la concentración (en U/ml) desde el eje horizontal de la gráfica (los duplicados de los desconocidos pueden ser un promedio según lo indicado). En el siguiente ejemplo, el promedio de absorbancia (0.721) interseca la curva de respuesta a la dosis en una concentración de CA 15-3 (58.4 U/ml) (Ver Figura 1).

Muestra	Número de pozo	Abs (A)	Media Abs (B)	Valor (U/ml)
CAL A	B1	0.043	0.043	0
	A1	0.042		
CAL B	C1	0.204	0.198	10
	D1	0.291		
CAL C	E1	0.560	0.543	40
	F1	0.525		
CAL D	G1	1.103	1.064	100
	H1	1.024		
CAL E	A2	1.784	1.777	200
	B2	1.770		
CAL F	C2	2.431	2.438	400
	D2	2.445		
Paciente	A3	0.737	0.721	58.4
	B3	0.705		



* Los datos presentados en el Ejemplo 1 y la Figura 1 son para la ilustración solamente y no debe ser utilizada en lugar de una curva de respuesta a la dosis preparada con cada ensayo.

11.0 PARAMETROS DE C.C.

Para que los resultados de los ensayos sean considerados válidos deben cumplirse los siguientes criterios:

1. La absorbancia (OD) de calibrador F debe ser ≥ 1.3 .
2. Cuatro de seis grupos de control de calidad deben estar dentro de los rangos establecidos.

12.0 ANÁLISIS DE RIESGOS

El Formulario de Análisis de Riesgos y MSDS de este producto está disponible a petición de Monobind Inc.

12.1 Rendimiento de ensayo

1. Es importante que el tiempo de reacción en cada pocillo se mantenga constante para lograr resultados reproducibles.
2. El pipeteo de las muestras no debe extenderse más allá de los diez (10) minutos para evitar la desviación del análisis.
3. Muestras altamente lipémicas, hemolizadas o gravemente contaminadas no se deben utilizar.
4. Si se utiliza más de una (1) placa, se recomienda repetir la curva de respuesta a la dosis.
5. La adición de solución de sustrato inicia una reacción química, que se termina mediante la adición de la solución de parada. Por lo tanto, la solución de sustrato y de parada debe ser añadida en la misma secuencia para eliminar cualquier desviación durante la reacción.
6. Los lectores de la placa miden verticalmente. No toque la parte inferior de los pozos.
7. Si no se retira la solución adherente adecuadamente en la aspiración o lavado por decantación podría resultar en una pobre replicación y resultados falsos.
8. Use componentes del mismo lote. No mezclar los reactivos de diferentes lotes.
9. Las muestras de pacientes (diluido) con concentraciones por encima de 400 U/ml se puede diluir aún más (1/10 o superior) con diluyente de suero y re-ensayo CA 15-3. Las concentraciones de las muestras se obtienen multiplicando el resultado por el factor de dilución.
10. El pipeteado preciso y exacto, así como siguiendo los requisitos exactos de tiempo y temperatura prescritos son esenciales. Cualquier desviación de IFU de Monobind puede producir resultados incorrectos.

11. Todas las normas, reglamentos y leyes aplicables, incluyendo, pero no limitado a, los buenos procedimientos de laboratorio, deben seguirse estrictamente para garantizar el cumplimiento y el uso del dispositivo apropiado.

12. Es importante calibrar todo el equipo por ejemplo, pipetas, lectores, lavadores y/o instrumentos automatizados utilizados con este dispositivo, y llevar a cabo el mantenimiento preventivo de rutina.

13. Riesgo Análisis: como lo requiere la Marca CE Directiva IVD 98/79 / EC de este y otros dispositivos, hechos por Monobind, se puede solicitar a través de correo electrónico de Monobind@monobind.com

12.2 Interpretación

1. Medición e interpretación de los resultados deben ser realizados por una persona especializada o profesional capacitado.
2. Los resultados de laboratorio por sí solos son sólo un aspecto para determinar el cuidado del paciente y no deben ser la única base para la terapia, sobre todo si el resultado tiene conflicto con otros determinantes.
3. Los reactivos de este Sistema de prueba han sido formulados para eliminar al máximo las interferencias; sin embargo, el potencial de interacción entre las muestras raras de suero y reactivos de prueba pueden provocar resultados erróneos. Anticuerpos heterofílicos pueden causar este tipo de interacciones y suelen causar problemas en los inmunoensayos (Boscato LM Stuart MC. "Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays" Clin. Chem. 1985;34:27-33). Para fines de diagnóstico, los resultados de este ensayo deben utilizarse en combinación con el examen clínico, la historia del paciente, y todos los otros hallazgos clínicos.
4. Para validar los resultados de las pruebas, los controles adecuados y otros parámetros debe estar dentro de los rangos mencionados y los requisitos de ensayo.
5. Si se alteran los kits de prueba, como por ejemplo mediante la mezcla de diferentes partes de kits, lo que podría producir resultados falsos de las pruebas, o si los resultados se interpretan incorrectamente, Monobind no tendrá ninguna responsabilidad.
6. Si se utiliza la reducción de datos controlados por ordenador para interpretar los resultados de la prueba, es imperativo que los valores predichos por los calibradores estén dentro del 10% de las concentraciones asignadas.
7. El CA 15-3 tiene una sensibilidad y especificidad clínicas bajas como marcador tumoral. Clínicamente un elevado valor CA 15-3 por sí solo no es de valor diagnóstico como una prueba para el cáncer y sólo debe utilizarse en conjunción con otras manifestaciones clínicas (observaciones) y los parámetros de diagnóstico.

13.0 RANGOS ESPERADOS DE VALORES

El CA 15-3 en suero está elevado en el 2% de las mujeres sanas normales y el 7% de los pacientes con enfermedades no neoplásicas. Además, se ha informado elevaciones en los casos de cáncer de hígado, pulmón, ovario y colometal. No se han reportado rangos definitivos para esas condiciones.

Mujeres saludables	≤ 37 U / ml
--------------------	------------------

Es importante tener en cuenta que el establecimiento de un rango de valores que se pueden ser encontrados por un método dado para una población de "personas normales" depende de una multiplicidad de factores: la especificidad del método, la población seleccionada y la precisión del método en los menos del analista. Por estas razones cada laboratorio debe depender del rango de valores esperados establecidos por el fabricante solamente hasta un rango interno que puede ser determinada por los analistas usando el método con una población autóctona al área en la que se encuentra el laboratorio.

14.0 CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

14.1 Precisión

Dentro y entre la precisión del análisis del sistema de prueba CA 15-3 AccuBind® ELISA se determinaron por análisis tres diversos niveles de los sueros de control. El número, valor medio, la desviación estándar (σ) y el coeficiente de variación para cada uno de estos sueros de control se presentan en las tablas 2 y 3.

Muestra	N	X	σ	C.V.
Nivel 1	20	20.9	1.91	9.1%
Nivel 2	20	61.5	2.03	3.3%
Nivel 3	20	98.9	2.67	2.6%

Muestra	N	X	σ	C.V.
Nivel 1	10	22.2	2.0	9.1%
Nivel 2	10	58.5	3.65	6.6%
Nivel 3	10	104.8	9.33	8.9%

* Medido en diez experimentos por duplicado.

14.2 Sensibilidad

El sistema de prueba CA 15-3 AccuBind® ELISA tiene una sensibilidad analítica de 0.2 U/ml a las tres (3) SD desde el calibrador cero. La sensibilidad funcional (20% CV) se encontró que era 1.25 U/ml.

14.3 Precisión

El sistema de prueba CA 15-3 AccuBind® ELISA se comparó con un método Eliaa de referencia. Se ensayaron especímenes biológicos de concentraciones bajas, normales y elevadas. El número total de estos especímenes fue de 43. La ecuación de regresión de mínimos cuadrados y el coeficiente de correlación se calcularon para el CA 15-3 en comparación con el método de referencia. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Método	Media	Análisis de regresión	Coefficiente de correlación
Este método (y)	180.2	$y = -0.219 + 1.008(x)$	0.999
Referencia (x)	178.6		

14.4 Especificidad

Con el fin de probar la especificidad del per de anticuerpos utilizando concentraciones masivas de los posibles reactivos cruzados se han añadido a mezclas de suero conocidos y se ensayaron en paralelo con los sueros base. No se encontró reacción cruzada. Porcentaje de reacciones cruzadas para algunas de estas ediciones se enumeran a continuación en la Tabla 5.

Análisis	Concentración	Interferencia
CA 15-3	-	1.000
CA 125	10000 U/ml	0.001
CA 19-9	5000 U/ml	0.001
PSA	1000 ng/ml	0.028
AFP	30,000 ng/ml	ND*
CEA	5,000 ng/ml	ND*
HCG	125,000 mIU/ml	ND*
RF	12,500 U/ml	0.001
Bilirubin	200 µg/ml	ND*
Hemolysis	30 µl/ml	ND*
Lipids	50 µg/ml	-0.008

15.0 REFERENCIAS

1. Duffy MJ, 'Serum tumor markers in breast cancer: Are they of clinical value?', Clin Chem, 52:3, 345-351(2006).
2. Duffy MJ, 'CA 15-3 and related markers as circulating markers for breast cancer', Ann Clin Biochem, 36, 579-586 (1999).
3. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE, 'Pathologic prognostic factors in breast cancer', Clin Rev Oncol Hematol, 31, 209-223 (1999).
4. Duffy MJ, Shering B, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N, 'CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer' Int J Biol Markers 15, 330-334 (2000).
5. Duffy MJ, 'Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful', Clin Biochem, 34, 347-352 (2001).
6. Glon M, Bonacchi P, Dittadi R, Biganzoli E, Peloso L, Mione R, et al, 'Prognostic role of serum CA 15-3 in node negative breast cancer. An old player for a new game', Eur J Cancer, 38, 1181-1188 (2002).
7. Zarncheck N, Adv Intern Med, 19, 413 (1974).
8. Harrison, Principles of Internal Medicine, McGraw Hill Book Company, New York, 12th Ed.
9. Wild D, The Immunoassay Handbook, Stockton Press, 444 (1994).
10. Ali SM, Leitzel K, Vernon M, Chinchilli, Eagle L, Demers L, Harvey HA, Carney W, Allard JW and Lipton A, 'Relationship of serum Her-2/neu and serum CA 15-3 in patients with metastatic breast cancer', Clin Chem, 48, 1314-1320 (2002).
11. Center for Disease Control / National Institute of Health, 'Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories', 2nd Edition, 1988, HHS Publication No. (CDC) 88-8395.
12. NCCLS, 'Assessment of Laboratory Tests When Proficiency Testing is Not Available', Approved Guidelines 2008.

Revisión: 3 Fecha: 07/26/11 DCO: 0504
Código de producto: 5625-300

Para Órdenes y Consultas, por favor contáctese

Monobind Inc.
100 North Pointe Drive
Lake Forest, CA 92630 USA

Tel: +1 949.951.2665 Email: info@monobind.com
Fax: +1 949.851.3539 Web: www.monobind.com

Por favor visite nuestra página web para conocer más acerca de nuestros interesantes productos y servicios





¡Universidad del Pueblo y para el Pueblo!



