

Marcadores CA 15-3 y CEA en mama

CA 15-3 and CEA markers in the breast

Liz Nela Condori Flores^{1,a}, Jhanneth Mamani Garabito^{2,b}

Resumen

El cáncer de mama es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial. Su aparición se relaciona con factores demográficos, reproductivos y de estilo de vida, por lo que resulta fundamental fortalecer las estrategias de detección temprana y seguimiento clínico. Los marcadores tumorales CA 15-3 y CEA se emplean para evaluar la actividad tumoral y apoyar el control de la enfermedad. **Objetivo:** determinar los marcadores tumorales CA 15-3 – CEA en pacientes con cáncer de mama en el instituto oncológico nacional de Cochabamba Bolivia. **Métodos:** es un estudio de un enfoque cuantitativo de tipo descriptivo y correlacional y de diseño no experimental de corte transversal, fue de 89 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron al Instituto Oncológico Nacional. **Resultados:** el 27,0% de los pacientes presentó valores positivos para el marcador CEA, y el 20,2% fue positivo para CA 15-3. Con respecto al sexo, el 25,8% de las mujeres fue positivo para CEA y solo el 1,1% de los hombres. Para CA 15-3, el 19,2% de las mujeres mostró niveles elevados y el 1,0% de los hombres, no existe correlación significativa entre el sexo y los marcadores tumorales. Aunque el grupo etario de 41 a 50 años refleja principalmente la actividad tumoral más que la edad. **Conclusión:** los marcadores CA 15-3 y CEA son útiles en el seguimiento clínico de pacientes con cáncer de mama; sin embargo, no se encontró una correlación estadísticamente significativa con las variables evaluadas.

Palabras claves: antígeno carcinoembionario, marcadores tumorales biológicos, neoplasias de la mama.

Recibido el
12 de enero de 2025

Aceptado
09 de julio de 2025

¹Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Adventista de Bolivia.
<https://orcid.org/0009-0000-6288-5690>
liz.condori@uab.edu.bo
<https://orcid.org/0009-6145-9919>
jane.mamanigarabito@gmail.com

^aCorrespondencia:
Liz Nela Condori Flores Correo
electrónico:
liz.condori@uab.edu.bo

DOI:
<https://doi.org/10.47993/gmbv48i2.1000>

Abstract

Breast cancer is a leading cause of morbidity and mortality in women worldwide. Its occurrence is linked to demographic, reproductive, and lifestyle factors, making it essential to strengthen early detection and clinical follow-up strategies. The tumor markers CA 15-3 and CEA are used to assess tumor activity and support disease management. **Objective:** to determine the tumor markers CA 15-3 and CEA in breast cancer patients at the National Cancer Institute of Cochabamba, Bolivia. Methods: This was a quantitative, descriptive, and correlational study with a non-experimental, cross-sectional design. The study included 89 patients diagnosed with breast cancer who attended the National Cancer Institute. **Results:** 27.0% of patients tested positive for the CEA marker, and 20.2% tested positive for CA 15-3. Regarding sex, 25.8% of women tested positive for CEA and only 1.1% of men. For CA 15-3, 19.2% of women showed elevated levels and 1.0% of men; no significant correlation was found between sex and tumor markers. The 41-50 age group was more frequently affected, reflecting tumor activity rather than age. **Conclusion:** The CA 15-3 and CEA markers are useful in the clinical follow-up of breast cancer patients; however, no statistically significant correlation was found with the variables evaluated.

Keywords: carcinoembryonic antigen, breast neoplasms, biological tumor markers.

El cáncer de mama representa uno de los principales motivos de enfermedad y fallecimiento en mujeres a nivel mundial, siendo un desafío consideraba para la salud comunitaria. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud¹.

El cáncer de mama es el tipo más frecuente en la población femenina y una de las mayores razones de fallecimiento. La incidencia y la mortalidad fluctúan considerablemente de acuerdo con la región, siendo más elevadas en naciones avanzadas y más reducidas en áreas menos avanzadas². Los elementos de riesgo comprenden factores demográficos, reproductivos, hormonales, hereditarios y vinculados con el modo de vida³. El incremento en la incidencia del cáncer de mama resalta la importancia de implementar programas de identificación y control de factores de riesgo⁴.

De acuerdo con investigaciones de Bonilla *et al*⁵, los marcadores tumorales en la sangre CEA, CA15-3 tienen la capacidad de identificar eficazmente el cáncer de mama metastásico, y diferentes combinaciones de estos marcadores tienen un valor de diagnóstico variable.

Se emplean los marcadores tumorales CEA (antígeno carcinoembionario) y CA15-3 para monitorear a los enfermos de cáncer de mama⁶. Un estudio realizado por Naranjo *et al*⁷ Definieron el marcador tumoral CEA y CA 15-3 como estrategia de prevención para detectar el cáncer de mama en mujeres. Los niveles pronosticados o de factores de riesgo se están transformando cada vez más en un campo de crecimiento, debido a su baja especificidad y sensibilidad⁸.

Los niveles de CA 15-3 pueden estar relacionados antes y después del tratamiento puede ayudar a detectar la recurrencia temprana del cáncer de mama, ya que un nivel más alto puede indicar un peor pronóstico y viceversa⁹. Desde hace 30 años, se conocen marcadores tumorales y los más utilizados en el cáncer de mama son el antígeno CA 15-3 y el antígeno

carcinoembrionario (CEA), que está elevado en pacientes con enfermedades metastásicas¹⁰.

Según estudios recientes, la detección en serie de CEA y CA 15-3 durante el monitoreo posterior a la operación en pacientes con cáncer de mama puede servir para identificar la enfermedad metastásica antes de que suceda. En contraposición, los niveles de CEA y CA 15-3 en el suero pueden emplearse para anticipar cómo reaccionarán los pacientes con cáncer de mama metastásico a la quimioterapia¹².

El objetivo de la investigación de determinar los marcadores tumorales CA 15-3 – CEA en pacientes con cáncer de mama en el instituto oncológico nacional de Cochabamba Bolivia durante el período el período de febrero a junio 2024.

Material y métodos

Es un estudio de un enfoque cuantitativo de tipo descriptivo y correlacional y de diseño no experimental de corte transversal

El universo estuvo constituido por todos los pacientes diagnosticados con cáncer de mama que acudieron al Instituto Oncológico Nacional de Cochabamba durante el período comprendido entre febrero y junio 2024.

La población de estudio abarcaba a los pacientes con diagnóstico certero de cáncer de mama que tenía resultados documentados de marcadores tumorales en los registros del laboratorio clínico, con un rango de confianza del 95% para la medición de los valores del marcador tumoral de cáncer de mama, se llevó a cabo con 89 pacientes que visitaron el Instituto Oncológico Nacional en Cochabamba, Bolivia, con el propósito de detectar los marcadores tumorales CAE y CA 15-3 entre febrero y junio del año 2024.

Se incluyeron ambos sexos de pacientes con diagnóstico cáncer de mama y a pacientes que se realizaron los marcadores CA 15-3 – CEA. Se excluyeron a pacientes con otras neoplasias malignas y a los que no se realizaron indicadores tumorales CA 15-3 CEA y el tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Se recolectaron muestras de sangre en ayunas durante el tiempo de 7:30 am a 9:00 am por punción venosa la cantidad de 8 ml y se obtuvo sueros por medio de centrifugación a 3500 r.p.m. por 5 minutos.

Todos los sueros se analizaron por método de ELISA sándwich¹³. para la detección de marcadores tumorales (CA 15-3 y CEA).

El método de ELISA utiliza anticuerpos específicos para detectar y medir antígenos en una muestra, en este caso, se utilizan los marcadores tumorales CA 15-3 y CEA, estos anticuerpos de captura están unidos de manera covalente al fondo de los pocillos.

El procedimiento se realizó según las indicaciones del fabricante^{14,15}.

Todos los datos obtenidos se anotaron en el cuaderno de registros. Se creó una base de datos en Microsoft Excel V.16 y se utilizó el programa estadístico SPSS V.27, se calcularon frecuencias, porcentajes para la descripción y comparación de variables y realizar tablas cruzadas para obtener el valor de P (Chi-cuadrado de Pearson) en el cual es valor menor de P <0,05 demuestra correlación significativa, si no es significativo su valor de P > 0,05.

Esta investigación acató la Declaración de Helsinki y las directrices de buenas prácticas clínicas, además de otros estándares fijados por autoridades de ética en investigación, si se dio a conocer a conocimiento al comité de ética. De igual forma, se llevó a cabo la carta de aprobación al encargado de laboratorio¹⁶.

Resultados

Se examinaron 89 muestras en total, utilizando las pruebas de marcadores de tumores CA15-3 y CEA, en las que participaron 86 mujeres y 3 hombres. En el marcador CEA, se observó que el 27,0% (24) de los pacientes presentaron resultados positivos y el 73,0% (65) mostraron resultados negativos. En el CA15-3, un marcador tumoral específico para la detección de cáncer de mama, dieron positivos, lo que señala una frecuencia del 20,2% (18) y 79,8% (71) de pacientes que resultaron negativos (Tabla 1).

			Frecuencia	Porcentaje
Marcador Tumoral	CEA (Antígeno carciembrionario)	Positivo	24	27,0%
		Negativo	65	73,0%
		Total	89	100,0%
Marcador Tumoral	CA 15-3 (Antígeno carbohidrato 15-3)	Positivo	18	20,2%
		Negativo	71	79,8%
		Total	89	100,0%

Tabla 1. Frecuencia de los marcadores tumorales CA 15-3 y el CEA

Tabla 2. Correlación los valores de marcadores tumorales con el sexo de los pacientes

			Femenino	Masculino	Total
CEA	Positivos	Recuento	23	1	24
		% del total	25,8%	1,1%	27,0%
	Negativos	Recuento	63	2	65
		% del total	70,8%	2,2%	73,0%
CA 15-3	Positivos	Recuento	17	1	18
		% del total	19,2%	1,0%	20,2%
	Negativos	Recuento	69	2	71
		% del total	76,4%	3,4%	79,8%
	Total	Recuento	86	3	89
		% del total	95,6%	4,4%	100,0%

Fuente. Elaboración propia con datos del Instituto Oncológico Nacional de Cochabamba

Tabla 2 el marcador tumoral CEA indica que el 25,8 % (23) de las mujeres son positivas y el 70,8 % (63) son negativas en total de 86 pacientes femeninos. Por otro lado, el 1,1 % (1) de los hombres son positivos y el 2,2% (2) son negativos en total de 3 masculino. Los valores de Chi-cuadrado de Pearson mostraron un valor de P superior a $> 0,800$, lo que indica que no hay una correlación significativa entre el sexo y los marcadores tumorales. El sexo femenino presenta un 19,2 % (17) positivos, así también un 76,4% (86) negativos mientras tanto por parte del sexo masculino el 1,0% (1) dio positivo al marcador tumoral CA15-3 y el 3,4% (2) son negativos dando un total de 89 pacientes que se realizó el estudio. Según los valores de chi-cuadrado de Pearson se obtuvieron los valores de $P > 0,375$, la falta de correlación significativa entre CA 15-3 y el sexo se debe a que su expresión está más vinculada al comportamiento del tumor que a las características biológicas del paciente, como el sexo (con un intervalo de confianza al 95%).

En el grupo etario de 41 a 50 años se observó la mayor proporción de casos de cáncer de mama (7,9 %), seguido por los grupos de 51–60 y 61–70 años, con un 3,4 %. Sin embargo, la prueba de chi-cuadrado de Pearson arrojó un valor de $p > 0,467$ con un intervalo de confianza del 95 %, lo que indica que no existe una correlación significativa entre el grupo etario y los niveles de CA 15-3. Esto sugiere que este marcador refleja más bien la actividad tumoral y su progresión, más que características demográficas como la edad del paciente. (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación entre los marcadores tumorales específicos y el grupo etario de los pacientes

		CA 15-3 Grupo etario							
		20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Total
Positivos	Recuento	0	2	7	5	3	1	0	18
	% del total	0,0%	2,2%	7,9%	5,6%	3,4%	1,1%	0,0%	20,2%
Negativos	Recuento	3	9	17	10	21	9	2	71
	% del total	3,4%	10,1%	19,1%	11,2%	23,6%	10,1%	2,2%	79,8%
Total	Recuento	3	11	24	15	24	10	2	89
	% del total	3,4%	12,4%	27,0%	16,9%	27,0%	11,2%	2,2%	100,0%

Tabla 4. Asociación entre los marcadores tumorales específicos y el grupo etario de los pacientes

		CEA – Grupo etario							
		20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Total
Positivos	Recuento	0	3	7	7	6	1	0	24
	%del total	0,0%	3,4%	7,9%	7,9%	6,7%	1,1%	0,0%	27,0%
Negativos	Recuento	3	8	17	8	18	9	2	65
	%del total	3,4%	9,0%	19,1%	19,1%	20,2%	10,1%	2,2%	73,0%
Total	Recuento	3	11	24	15	24	10	2	89
	%del total	3,4%	12,4%	27,0%	16,9%	27,0%	11,2%	2,2%	100,0%

En la tabla 4 se demuestra que la edad 41-50 años (7,9%) presentan más lo que es el crecimiento tumoral, seguida de la edad de 51-60 años (7,9%) y 61-70 años (6,7%) presentan más lo que es el crecimiento tumoral .Se determinaron los valores de Chi-cuadrado de Pearson los valores de $P > 0,383$ la falta de correlación entre el CEA y el grupo etario se debe a que este marcador refleja más la actividad tumoral (con un intervalo de confianza de 95%)

Discusión

Las investigaciones de Arana *et al.*¹⁷ evidencian que los marcadores tumorales se utilizan comúnmente en los estudios de análisis poblacionales de propensión al cáncer. En el ámbito clínico y de investigación, el método ELISA es un instrumento frecuentemente empleado en el campo clínico y de investigación para identificar y cuantificar marcadores tumorales en muestras biológicas como sangre o suero.

En la investigación realizada por Ryu *et al.*¹⁸ Se observó una relación similar entre los niveles de los marcadores tumorales, detectándose valores elevados de CA 15-3 en 194 de 349 pacientes (55,6 %) y de CEA en 111 de 308 pacientes (36,0 %).

La investigación llevada a cabo por Kawsar *et al.*¹⁹ en Bangladesh muestra una discrepancia, evidenciando que la investigación es relevante según el valor de ($P = 0,015$). La mayor parte (64%) de los pacientes eran de origen posmenopáusico (edad media: $49,8 \pm 12,1$), presentando un incremento en CA15-3 (32%) y CEA (18%).

En un estudio de Fakhari *et al.*²⁰ Se halló una correlación entre metástasis óseas y un punto de corte bajo de CA15-3 (21,76) en pacientes con cáncer mamario. Esto señala que los enfermos con CA15-3 (21,76) tienen más posibilidades de padecer metástasis en los huesos.

En el análisis clínico, los niveles de CA15-3 y CEA presentan similitudes en la investigación llevada a cabo por Fu *et al.*²¹ en la sangre, siendo biomarcadores potenciales para el seguimiento del cáncer de mama; los niveles de CA15-3 se elevan a medida que el estadio del tumor se deteriora.

Según los estudios de Molina *et al.*²² se detectaron niveles irregulares de crecimiento ($>15 \text{ ng/mL}$) en el 9,5%, del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el 15,9% y del antígeno cancerígeno (CA) 15,3 en el 19,7% de los pacientes. En 305 (34,5%) de los 883 pacientes analizados, uno o más marcadores tumorales resultaron ser anormales.

Una de las limitaciones de este estudio fue la participación parcial de los pacientes con cáncer de mama, así como la dependencia de datos provenientes de un único centro. Aunque los marcadores CA 15-3 y CEA resultan útiles, no son indicadores infalibles.

Se recomienda continuar con el seguimiento a largo plazo de los pacientes con cáncer de mama, así como estudiar la relación de los marcadores tumorales con factores demográficos y genéticos. Esto permitiría optimizar la calidad de la atención y el uso de biomarcadores en el monitoreo de la enfermedad, contribuyendo a reducir su impacto en la salud de la población de Cochabamba, Bolivia.

Conclusión

Se determina que los marcadores tumorales CA 15-3 y CEA son recursos valiosos para el monitoreo clínico del carcinoma mamario. Pese a que no se identificó una relación significativa con la edad o el género de los pacientes, niveles altos de estos indicadores podrían señalar avance tumoral. Asimismo, se notó que un porcentaje considerable de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama en el Instituto Oncológico de Cochabamba, Bolivia, mostraron valores elevados de estos indicadores, lo que resalta su importancia en el ámbito clínico.

Conflictos de interés

Los autores afirman no poseer ningún tipo de conflicto de interés.

Declaración de uso de IA

La autora declara que su trabajo no incluye aportes provenientes de IA.

Contribución de los autores

Ambos autores contribuyeron de manera equitativa en todas las etapas del estudio, incluyendo el diseño metodológico, la recolección y análisis de datos, la interpretación de los resultados y la elaboración del manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Lin N, Ciruelos EM, Jerusalem G, Mueller V, Niikura N, Viale G, et al. LBA18 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2+ advanced/metastatic breast cancer with or without brain metastases: primary results of DESTINY-Breast12. Ann Oncol [Internet]. 2024;35(Suppl 2):S1211-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2256>
2. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics and risk factors of breast cancer in the world. Breast Cancer (Dove Med Press) [Internet]. 2019;11:151-64. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
3. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. Lancet [Internet]. 2021;397(10286):1750-69. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
4. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer: epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). Cancers (Basel) [Internet]. 2022;14(10):2569. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14102569>
5. Bonilla-Sepúlveda OA. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 12];88(12):860-9. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412020001200006
6. García NR, Devora GM. Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembionario [Internet]. Babahoyo: Universidad Técnica de Babahoyo; 2020 [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://dspace.utb.edu.ec/bitstream/handle/49000/2287/C-UTB-FCS-TERR-000007.pdf?sequence=1>
7. Naranjo Pintado DV. Determinación del marcador tumoral CA 15.3 como medida preventiva para la detección de cáncer de mama en mujeres universitarias durante el año 2018 [thesis]. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Laboratorio Clínico e Histotecnológico; 2019 [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://www.dspace.uce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/82542371-900e-470caefb-06b00d6b15b2/content>
8. Saldivia F, Ramos S, Baez E, Gutierrez N, Miranda J, López J, et al. Valor predictivo del CA 15-3 como marcador tumoral en cáncer de mama. Rev Venez Oncol [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Aug 12];18(2):92-7. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822006000200005
9. Mora J. Marcadores tumorales. Rev Cienc Salud Integrando Conoc [Internet]. 2018 Dec 12 [cited 2024 Mar 1];2(6). Available from: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/25>
10. American Society of Clinical Oncology. Breast cancer: statistics [Internet]. Cancer.Net; 2012 [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
11. Canché Chan JAC. Utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y CA 27.29 en pacientes con cáncer de mama [thesis]. Mexico City: Universidad Nacional Autónoma de México; 2004 [cited 2025 Jan 11]. Available from: <https://repositorio.unam.mx/contenidos/187349>
12. Johnson G, Valdés Rodríguez YC, Polo Vega JC, Marcel EA. Evaluación del marcador tumoral CEA y el CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2015;62:127-34.
13. MedlinePlus. Examen de sangre ELISA: enciclopedia médica [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003332.htm>
14. ReactLab. CA 15-3 [Internet]. Quito: ReactLab; [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://reactlab.com.ec/tienda/reactivos/inmunoensayo/marcadores-tumorales/ca-15-3/>
15. ReactLab. CEA [Internet]. Quito: ReactLab; [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://reactlab.com.ec/tienda/reactivos/inmunoensayo/marcadores-tumorales/cea/>
16. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Sitio web del Comité de Ética en Investigación [Internet]. Mexico City: INCMNSZ; [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://www.incmnsz.mx/opencms/contenido/investigacion/>
17. López Ruiz DJA, Zabalza Estévez DI, Mieza Arana DJA, Aguirre Larracoechea DU, Vivanco M, López Maseda DA. Determinación del perfil de expresión génica (70 genes) en cáncer de mama: ¿son apropiadas las muestras obtenidas en la biopsia percutánea diagnóstica? Seram. 2022;1(1). Available from: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/8494>
18. Ryu JM, Kang D, Cho J, Lee JE, Kim SW, Nam SJ, et al. Prognostic impact of elevated cancer antigen 15-3 (CA15-3) in early breast cancer patients with normal serum CA15-3 levels. J Breast Cancer [Internet]. 2023;26(2):126-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.4048/jbc.2023.26.e17>
19. Kawsar M, Kawser M, Hasan M, Hossain AM, Alam AK. Recurrence of breast cancer among Bangladeshi women using two serum protein tumor markers, carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3): a prospective observational study [Internet]. ResearchGate; 2023 [cited 2025 Sep 20]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/373099779_Recurrence_of_Breast_Cancer_Among_Bangladeshi_Women_Using_Two_Serum_Protein_Tumor_Markers_Carcinoembryonic_Antigen_CEA_and_Carbohydrate_Antigen_15-3_CA15-3_A_Prospective_Observational_Study
20. Fakhari A, Gharepapagh E, Dabiri S, Gilani N. Correlation of cancer antigen 15-3 (CA15-3) serum level and bony metastases in breast cancer patients. Med J Islam Repub Iran [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2022 Dec 15];33:142. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137849/>
21. Fu Y, Li H. Clinical significance of serum CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer: a meta-analysis. Med Sci Monit [Internet]. 2016;22:3154-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.896563>
22. Molina R, Augé JM, Escudero JM, Filella X, Zanón G, Pahisa J, et al. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA and CA 15.3) in locoregional breast cancer patients: prognostic value. Tumour Biol [Internet]. 2010;31(3):171-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-010-0022-4>