

¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos

Ana Cristina Utrillas-Martínez^a, José M. del Val-Gil^a, Manuel F. López-Bañeres^a, Javier Rebollo-López^a, Antonio Minguillón-Serrano^a, Magín González-Penabad^a, Antonio Bermejo-Zapatero^a, Manuel Sanz-Gómez^a y José Ángel Muniesa-Soriano^b

^aServicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General Obispo Polanco. Teruel. España. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Obispo Polanco. Teruel. España.

Resumen

Introducción. Nuestro objetivo es estudiar el valor del CEA y del CA 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama, comprobar su papel para predecir enfermedad metastásica, así como en la recurrencia local. Compararemos si los datos se modifican teniendo en cuenta los marcadores por separado o conjuntamente. Se determinan una serie de características de estos tests, como su sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo.

Pacientes y método. Realizamos un estudio observacional retrospectivo de 196 mujeres intervenidas en nuestro servicio por cáncer de mama entre los años 1994 y 1999, con un seguimiento de 24 a 96 meses, con edades entre 31 y 89 años, teniendo en cuenta los valores iniciales de los marcadores y a lo largo de los años de seguimiento.

Resultados. De las 196 pacientes, 33 se perdieron para el seguimiento y, de ellas, 25 (12,7%) lo hicieron antes de 24 meses de seguimiento. Se observó recidiva local en 8 casos, siendo la sensibilidad y especificidad del CEA en estos casos del 37 y el 98%, respectivamente; el valor predictivo positivo fue del 100% y el negativo del 97%. La sensibilidad del CA 15.3 resultó del 50% y su especificidad del 96%; el valor predictivo positivo fue del 40% y el negativo del 97%. Se detectaron metástasis en 40 pacientes; en este caso, el CEA presentó una sensibilidad del 40% y una especificidad del 98%, el valor predictivo positivo fue del 88% y el negativo del 85%. En el caso del CA 15.3 obtuvimos una sensibilidad del 65%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo del 71% y negativo del 91%. La mortalidad de nuestra serie se estimó en un 21%.

Conclusiones. Los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 son buenos indicadores para monitorizar a pacientes con cáncer de mama, pues suponen buenos factores predictivos de enfermedad metastásica, aunque en nuestra serie observamos que la determinación conjunta de ambos no proporciona ventajas respecto a la determinación individual de cada uno.

Palabras clave: Marcadores tumorales. Seguimiento del cáncer de mama. CEA. CA 15.3.

ARE CEA AND CA 15.3 USEFUL IN THE FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH BREAST CANCER? REVIEW OF 196 CASES

Introduction. The objective of this study was to study the value of CEA and CA 15.3 in the follow-up of breast cancer, and to verify their role in predicting metastatic disease and local recurrence. The markers were evaluated individually and together to determine any differences. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of these markers were determined.

Patients and methods. We performed an observational, retrospective study in 196 women, aged between 31 and 89 years old, who underwent surgery in our department for breast cancer between 1994 and 1999 with a follow-up of 24-96 months. Initial values of tumor markers and follow-up values were analyzed.

Results. Of the 196 patients, 33 were lost to follow-up. Of these, 25 (12.7%) were lost before 24 months of follow-up. Local recurrence occurred in eight patients. In these patients the sensitivity of CEA was 37%, specificity was 98%, positive predictive value was 100% and negative predictive value was 97%. The sensitivity of CA 15.3 was 50%, specificity was 96%, positive predictive value was 40% and negative predictive value was 97%. Metastases were detected in 40 women. In these patients, CEA had a sensitivity of 40%, specificity of 98%, positive predictive value of

Correspondencia: Dra. A.C. Utrillas Martínez.
Jaca, 6, 5. ° C. 44002 Teruel. España.
Correo electrónico: anacristinautrillas@hotmail.com

Aceptado para su publicación en mayo de 2003.

88% and negative predictive value of 85%. The sensitivity of CA 15.3 was estimated at 65%, specificity was 93%, positive predictive value was 71% and negative predictive value was 91%. Mortality was approximately 21%.

Conclusions. The tumor markers CEA and CA 15.3 are good indicators for the follow-up of patients with breast cancer, since they show good predictive value for metastatic disease. In our series, determination of both markers provided no benefits over determination of each of the markers individually.

Key words: *Tumor markers. Follow-up in breast cancer. CEA. CA 15.3.*

Introducción

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la mujer, representando aproximadamente un 18% de todos los cánceres femeninos, con un millón de nuevos casos al año en todo el mundo. Su incidencia anual está aumentando y su mortalidad global no ha disminuido en los últimos 40 años a pesar de los avances logrados en su diagnóstico y tratamiento. En nuestro medio también es altamente frecuente; en concreto, según los datos del Registro Hospitalario de Tumores del Área Sanitaria de Teruel, la incidencia del cáncer de mama entre los años 1994-1999 fue cercana al 23%, con lo que se convirtió en la neoplasia más frecuente en mujeres de nuestro medio, si excluimos el cáncer cutáneo¹.

En los últimos tiempos, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados en esta enfermedad han sufrido importantes cambios que han modificado el tratamiento primario de dicha patología. Es en relación con el tratamiento donde las características propias del tumor ayudan a individualizar la terapia más adecuada en cada caso. De este modo, y en relación con los avances en los métodos complementarios de exploración, asistimos en los últimos años al surgimiento de una nueva línea de investigación oncológica, los marcadores tumorales, sustancias que actualmente ya están demostrando su utilidad en este campo. Definimos un marcador tumoral como aquella sustancia que modifica sus valores normales como consecuencia de la presencia de un tumor maligno^{2,3}. Por otro lado, un marcador que indica la presencia o el estado de un proceso maligno puede ser detectado en el propio tejido tumoral o en células que han emigrado a otros tejidos u órganos, como los nódulos linfáticos. En relación con el cáncer de mama, son varios los marcadores tumorales que se han relacionado: a) antígenos asociados con el tumor, como el antígeno carcinoembrionario (CEA), los productos relacionados con el gen *MUC-1*: CA 15.3, CA 27-29, CA 549, BCM (mucina del cáncer de mama), MSA (antígeno sérico mamario), MCA (antígeno mucinoso del carcinoma), antígeno tisular polipeptídico (TPA) y antígeno tisular polipeptídico-específico (TPS); b) marcadores de biología tumoral, como HER2/c-erb-2/neu, moléculas de adhesión e invasión: E-selectina, SuPAR, molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1); moléculas asociadas con la angiogéne-

sis, y c) anticuerpos frente a antígenos asociados con el tumor: c-erb-2/HER2/neu, p53.

El objetivo final de un marcador tumoral es determinar su utilidad clínica. Entre las posibles aplicaciones de un marcador tumoral podemos distinguir las siguientes: a) determinar riesgo; b) cribado; c) diagnóstico: distinguir un proceso benigno de uno maligno, así como el tipo de proceso maligno; d) pronóstico: predecir recaídas, la progresión de la enfermedad (metástasis) o la supervivencia; e) respuesta al tratamiento, y f) monitorización⁴.

El objetivo de este trabajo es estudiar, basándonos en términos estadísticos, el valor de los marcadores tumorales CEA (antígeno carcinoembrionario) y CA 15.3 (antígeno glucoproteínico 15.3) en el seguimiento del cáncer de mama y comprobar su papel para predecir la enfermedad metastásica en el período libre de enfermedad, así como en la recurrencia local. Asimismo, se estudia si los datos se modifican teniendo en cuenta los marcadores por separado o conjuntamente. Determinamos una serie de características de estos tests, como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)^{2,3}. Para ello se realiza una revisión bibliográfica de los diversos marcadores tumorales implicados en el cáncer de mama, que son muy diversos, aunque enfocaremos nuestro estudio en relación con el CEA y el CA 15.3 que, concretamente en nuestro hospital, estamos determinando desde los años 1995 y 1999, respectivamente. Previamente solicitábamos los valores a nuestro hospital de referencia en Zaragoza.

El CEA es una glucoproteína oncofetal descubierta en 1965 en pacientes con cáncer de colon. Su mayor concentración se observa en el tracto gastrointestinal y en el suero fetal, pero también, y en cantidades mínimas, en el tejido intestinal, pancreático y hepático de adultos sanos. La formación de CEA va reduciéndose tras el nacimiento, de forma que en el suero de adultos sanos se encuentra en cantidades apenas mensurables. Aparece sobreexpresado en adenocarcinomas de colon, recto, mama, pulmón, páncreas, etc. Incluso pueden aparecer concentraciones discretamente elevadas en ausencia de una enfermedad maligna, así como en los fumadores. Sus mediciones se realizan por radioinmunoanálisis y los valores pueden variar según la técnica empleada. En lo que respecta al cáncer de mama, el CEA se ha relacionado con la extensión de la enfermedad y el pronóstico.

El CA 15.3 es una glucoproteína de alto peso molecular. A pesar de su extensa utilización, su aplicación práctica se ha reducido a la monitorización de la evolución de enfermas con cáncer de mama metastásico, principalmente en estadios II y III, en las que aumenta en un 75-80%, así como en la detección precoz de la recaída, con una sensibilidad y especificidad mayor que el CEA. Incluso, el CA 15.3 tiene valor como marcador para determinar la respuesta al tratamiento.

Pacientes y método

Realizamos un estudio retrospectivo sobre 196 mujeres intervenidas en nuestro servicio por cáncer de mama entre los años 1994 y 1999, con un seguimiento entre 24 y 96 meses, teniendo en cuenta los valo-

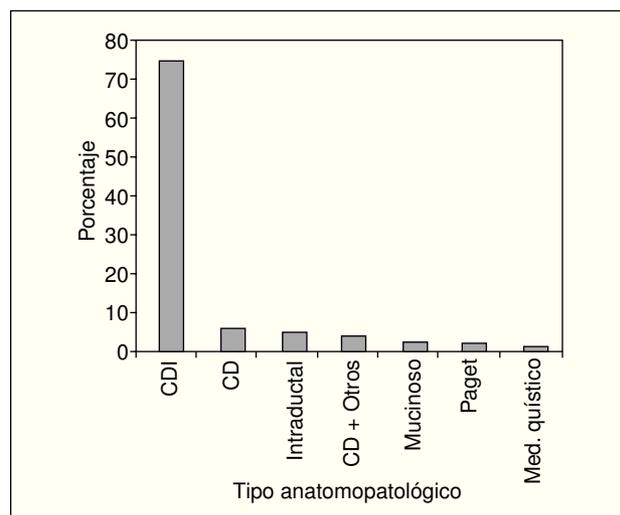


Fig. 1. Estudio anatomopatológico.

res de CEA y CA 15.3 al inicio y durante los años de seguimiento, con el fin de determinar su sensibilidad, especificidad, VPP y VPN respecto a la presencia de recidiva local, así como de metástasis, y su relación con el período libre de enfermedad. El estudio estadístico se realizó mediante la hoja de cálculo Excel 2000.

Para ello, se manejan una serie de variables, cualitativas y cuantitativas, como valor absoluto de los marcadores, tamaño del tumor, afectación ganglionar, estadio tumoral, la presencia o no de recidiva, la presencia o no de metástasis, período libre de enfermedad, tasa de mortalidad y positividad o negatividad para los receptores hormonales.

La determinación de los valores de CEA se realiza mediante el test Elecsys, que consiste en un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia que permite calcular automáticamente la concentración de CEA en ng/ml o g/ml. Tiene un intervalo de medición entre 0,200-1.000 ng/ml. Su sensibilidad es de 0,20 ng/ml y equivale a la menor concentración medible de CEA que puede distinguirse de cero. Consideramos valores normales los situados entre 0 y 10 ng/ml. La determinación del AC 15.3 se realiza mediante el test Elecsys CA 15.3 II. Es un test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa del CA 15.3 en suero y plasma humanos. Los valores de medición se encuentran definidos por el empleo de los anticuerpos monoclonales en un ensayo sándwich. Los tests Elecsys 1010 y 2010 calculan automáticamente la concentración de CA 15.3 de cada muestra en U/ml o kU/ml. El intervalo de medición se sitúa entre 1,0 y 300 U/ml y consideramos normales unos valores de 0-30 U/ml.

Resultados

Se estudian 196 mujeres intervenidas por cáncer de mama en nuestro servicio entre los años 1994-1999, ambos incluidos, con una edad comprendida entre 31 y 89 años (65,57 años) y un seguimiento entre 24 y 96 meses (media de 36 meses). Las pacientes fueron controladas en nuestra consulta de mama, según el protocolo del servicio para dicha patología, perdiéndose para el seguimiento 33 pacientes (16,8%). De ellas, 25 (12,7%) se perdieron antes de 24 meses de seguimiento por diversas causas: edad avanzada, seguimiento en otro hospital por comodidad para la paciente, etc.

Respecto al motivo de consulta, el más frecuente fue la presencia de una tumoración mamaria sola o asociada con otros síntomas. En lo referente a la localización del tumor, la mayoría se presentaron en el cuadrante superoexterno de la mama (44,38%). El tipo de intervención que

realizamos mayoritariamente fue la mastectomía radical con vaciamiento axilar. Los resultados del estudio anatomopatológico se muestran en la figura 1. En cuanto al tamaño tumoral, éste osciló entre los 0 y 9 cm, con un tamaño medio de 2,76 cm. Realizamos linfadenectomía a 186 pacientes (94,8%), obteniendo entre 2 y 29 ganglios. No observamos ningún ganglio afectado en 97 enfermas (49,4%). De las 89 pacientes que presentaron una axila positiva, 46 (51,6%) tenían menos de 3 ganglios afectados (tabla 1).

En lo referente al estadio tumoral, la mayoría fueron estadios I y II. También se valoró el grado de diferenciación según Scarff-Bloom-Richardson, siendo la mayoría (39,27%) de grado II. De las 196 pacientes intervenidas, 8 (4,08%) presentaron un carcinoma bilateral. De ellas, un caso resultó un cáncer sincrónico, mientras que los 7 restantes fueron metacrónicos, con intervalos entre las dos neoplasias de uno a 11 años.

Ya se ha comentado que durante el seguimiento perdimos a 33 pacientes, 25 de ellas con menos de 24 meses de seguimiento. De las 171 pacientes seguidas en la consulta durante más de 2 años se observó recidiva local en 8, (4,6%). Ésta se detectó entre los 9 meses y los 3 años posteriores a la cirugía (intervalo medio de 22 meses tras la intervención). Tres pacientes han presentado más de una recidiva (estadios IIB y grado de diferenciación II). De las 8 pacientes con recidiva, dos desarrollaron también metástasis. También se tuvo en cuenta la positividad de los receptores hormonales, de forma que comprobamos que, en 3 pacientes, los receptores estrogénicos eran positivos (sólo una de ellas presentó también positividad para los de progesterona); en 3 casos ambos eran negativos; en una paciente los receptores para progesterona resultaron positivos y en otra no existía determinación hormonal. En las pacientes con recidiva en las que los marcadores tumorales resultaron positivos se observó que éstos tendían a positivizarse unos 3-6 meses antes de que se detectara la recidiva clínicamente. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del CEA y CA 15.3 determinados individual y conjuntamente se muestran en las tablas 2 y 3.

Respecto al desarrollo de metástasis, éstas ocurrieron en 40 pacientes (23,3%); en 7 casos se observaron en el momento del diagnóstico de neoplasia mamaria, en tanto que 11 se dieron antes de un año de la cirugía. En 7 ca-

TABLA 1. Distribución de casos según el número de ganglios positivos

Ganglios positivos	1-3	4-10	> 10
N.º de casos (%)	46 (51,6)	26 (29,21)	17 (19,1)

TABLA 2. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del CEA y CA 15.3 en presencia de recidiva local

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
CEA	37	98	100	97
CEA 15.3	50	96	40	97
CEA y CA 15.3	42	100	100	97

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

TABLA 3. Positivos y negativos de los marcadores tumorales en la recidiva

	Recidiva	Sin recidiva
CEA positivo	3 (VP)	0 (FP)
CEA negativo	5 (FN)	163 (VN)
CA 15.3 positivo	4 (VP)	6 (FP)
CA 15.3 negativo	4 (FN)	157 (VN)

VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo.

TABLA 4. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del CEA y CA 15.3 en presencia de enfermedad metastásica

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
CEA	40	98	88	85
CA 15.3	65	93	71	91
CEA y CA 15.3	47	98	80	93

VPP: verdadero predictivo positivo; VPN: verdadero predictivo negativo.

TABLA 5. Positivos y negativos de los marcadores tumorales cuando hay metástasis

	Metástasis	Sin metástasis
CEA positivo	15 (VP)	2 (FP)
CEA negativo	22 (FN)	129 (VN)
CA 15.3 positivo	23 (VP)	9 (FP)
CA 15.3 negativo	12 (FN)	122 (VN)

VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo.

TABLA 6. Marcadores positivos en presencia de recidiva y metástasis

	Metástasis	Recidiva
CEA positivo	15 (37,5%)	3 (37,5%)
CA 15.3 positivo	23 (57,5%)	4 (50%)
CEA positivo/CA positivo	8 (20%)	3 (37,5%)
Total	40	8

Los resultados de las pruebas diagnósticas se diagnosticaron las metástasis entre el primero y el segundo año, y en nueve transcurridos 2 años desde la cirugía. En cuanto a la localización más frecuente de diseminación tumoral, la mayoría se trataban de metástasis óseas, pulmonares y hepáticas. En un 60% de las pacientes con metástasis, los marcadores tumorales fueron positivos con anterioridad al diagnóstico de enfermedad metastásica o al mismo tiempo. El tiempo medio transcurrido entre la positividad de los marcadores y el diagnóstico fue de casi 4 meses, con un intervalo de 2-18 meses. Se determinaron la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales, así como el VPP y VPN de ambos cuando existían metástasis, resultados que se muestran en las tablas 4 y 5. En la tabla 6 se exponen los casos en los que se positivizaron los marcadores cuando existía recidiva o metástasis.

Otro dato analizado fue la tasa de mortalidad, que se estimó en un 21% (42 pacientes). Se trataban de pacientes con una edad media de 67,23 años. El tiempo medio transcurrido desde la cirugía hasta la muerte fue de 22,8 meses (rango, 7 días a 84 meses). De las 42 pacientes fallecidas, 26 (61%) habían desarrollado metástasis, mientras que cuatro padecieron otro tumor (2 carcinomas

endometriales, un cáncer de páncreas y un tumor uretral inextirpable).

Discusión

El papel fundamental de los marcadores tumorales ha sido su empleo en la monitorización del curso de la enfermedad neoplásica⁵; en general, existe una relación entre los valores del marcador tumoral y la extensión de la enfermedad, por lo que en algunos casos confiere utilidad en la estadificación y la validez pronóstica. En lo que respecta a la monitorización de pacientes con cáncer de mama, el CEA y CA 15.3 son buenos indicadores del curso evolutivo de la enfermedad^{6,7}. Así, los valores séricos de CA 15.3 están elevados en el 75-80% de las enfermas con cáncer de mama metastásico, aunque en nuestra serie se observó su elevación en un 57,5%, en tanto que el CEA se elevó en un 37,5% de las pacientes con metástasis.

La sensibilidad y especificidad del CA 15.3 son mayores que las del CEA², lo que hace del CA 15.3 el principal marcador tumoral en el seguimiento del cáncer de mama⁸. Sin embargo, en nuestro trabajo podemos concluir que, a pesar de que la sensibilidad del CA 15.3, tanto para la presencia de recidivas como de metástasis, es superior respecto a la del CEA, no ocurre así con su especificidad, que se mostró ligeramente inferior.

Son varios los factores asociados con tasas incrementadas de recidiva local tras mastectomía⁸⁻¹¹: a) afección axilar linfática: es el principal indicador pronóstico y se estima que el riesgo relativo de recurrencia cuando existen ganglios afectados es dos veces superior al que existe cuando éstos son negativos; b) invasión linfática o vascular; c) grado III, y d) tumor mayor de 4 cm de diámetro. Sin embargo, aproximadamente un 30% de casos con axila negativa sufren recidiva y entre un 20-30% de pacientes con afección linfática axilar no la presentan¹².

En nuestro trabajo también encontramos que el principal factor pronóstico era la afección linfática axilar, ya que de 8 pacientes que presentaron recidiva, seis tenían una axila positiva. Menos claros son el tamaño tumoral, ya que tuvimos casos de 2,5 a 7 cm, así como el grado de diferenciación, ya que en nuestra serie la mayoría de las pacientes que sufrieron recidiva eran de grado II (6 pacientes).

En el cáncer de mama existe riesgo de recidiva incluso 30 años después de un tratamiento primario, aunque la mayoría de las recaídas tienen lugar dentro de los primeros 2 o 3 años después de un tratamiento primario^{2,9,12}; recaídas antes de los 2 años son raras. En nuestro trabajo ya hemos mencionado que las recaídas se presentaron entre 9 meses y 3 años después la cirugía, con un período medio de 22 meses. Sólo un caso de los que recidivó lo hizo antes del primer año. Después de la recurrencia, la supervivencia media suele ser de 18 a 36 meses¹⁰. En nuestro trabajo, de las 8 pacientes con recidiva sólo una ha fallecido, y lo hizo a los 12 meses del diagnóstico de recidiva local.

Varios estudios han demostrado que los valores séricos de CEA y CA 15.3 se elevan antes de que aparezcan los síntomas o signos clínicos o las imágenes de pre-

sencia de recidiva tumoral¹². Nosotros ya hemos comentado que observamos una elevación de los marcadores de 3 a 6 meses antes de que se detectase la recidiva tumoral. Además, conviene tener en cuenta que un 30% de las recaídas ocurren con valores normales de CEA, sobre todo en tumores indiferenciados¹³. En nuestra serie lo observamos en un 62,5%, tratándose de tumores grados II y III.

En general, aproximadamente el 40-50% de las enfermas que van a desarrollar metástasis tendrán una elevación previa de CEA o CA 15.3 con una anticipación de 3 a 18 meses^{2,8,14}. En nuestra serie ocurrió en un 60% en un plazo de 2 a 18 meses.

Un tema controvertido es si la determinación conjunta de CA 15.3 y CEA aporta algún incremento en su sensibilidad cuando existe enfermedad metastásica, de forma que mientras algunos autores sostienen que no se obtiene ninguna ventaja^{3,15}, para otros la determinación simultánea de ambos puede conducir a un ligero incremento en la sensibilidad¹⁶. En nuestro estudio se determinaron la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores conjuntamente en presencia de metástasis o recidiva, y ya hemos comentado que no se observó una gran ventaja.

Conclusiones

1. Los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 son buenos indicadores para monitorizar a los pacientes con cáncer de mama, ya que suponen buenos factores predictivos de enfermedad metastásica y, en menor medida, de recurrencia local, aunque su sensibilidad y especificidad son bajas. De cualquier forma, el CA 15.3 presenta una sensibilidad superior al CEA, tanto para la monitorización de recidivas como de pacientes con enfermedad metastásica.

2. En nuestra serie, la determinación conjunta de ambos marcadores no proporciona ventajas respecto a la determinación individual de cada uno.

3. Obtuvimos un alto porcentaje de pacientes que desarrollaron metástasis y que positivizaron los marcadores tumorales (60%), en un plazo de 2 a 18 meses previos al diagnóstico clínico de enfermedad metastásica.

4. La mayoría de las recidivas transcurrieron en los primeros 2 años, como en el resto de las series, siendo positivos los marcadores con una anticipación de 3 a 6 meses respecto al diagnóstico clínico.

5. Creemos conveniente la realización de estudios prospectivos que permitan aproximarnos más a la utilidad clínica de los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama.

Bibliografía

1. Muniesa Soriano JA. Registro Hospitalario de Tumores del Área Sanitaria de Teruel 1994-1999. Boletín Oncológico del Área Sanitaria de Teruel 2000;14:2-6.
2. Senra A, Quintela D. Los marcadores diagnósticos y pronósticos del cáncer de mama. Rev Senología y Patol Mam 1999;12:121-32.
3. Stearns V, Yamauchi H, Hayes D. Circulating tumor markers in breast cancer: Accepted utilities and novel prospects. Breast Cancer Res Treat 1998;52:239-59.
4. Schmitt FC, Ponsa CV. Factores predictivos en la terapia del carcinoma de mama. Rev Senología y Patol Mam 2000;13:31-8.
5. Nicolini A, Carpi A. Postoperative follow-up of breast cancer patients: overview and progress in the use of tumor markers. Tumour Biol 2000;21:235-48.
6. Streckfus C, Bigler L, Tucci M, Thigpen JT. A preliminary study of CA 15-3, c-erbB2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. Cancer Invest 2000;18:101-9.
7. Jager W, Eibner K, Loffler B, Gleixner S, Kramer S. Serial CEA and CA 15.3 measurements during follow-up of breast cancer patients. Anticancer Res 2000;20:5179-82.
8. Hayes DF. Serum (circulating) tumor markers for breast cancer. Recent Results cancer Res 1996;140:101-13.
9. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. ABC of breast diseases. BMJ 2000;321:624-8.
10. Cocconi G. The natural history of operable breast cancer after primary treatment. Ann Oncol 1995;6(Suppl 2):11-21.
11. Sundwist M, Thorstenson S, Klintonberg C, Brudin L, Nordenskjold B. Indicators of loco-regional recurrence in breast cancer. The Souths East Swedish Breast Cancer Group. Eur J Surg Oncol 2000;26:357-62.
12. Hayes DF. Tumor markers for breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1994;8:485-506.
13. Martínez E, Marcos M, Domínguez MA, Arias F, Villafranca E, Dueñas MT. Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico. Disponible en: www.yahoo.es.
14. Gion M, Barioli P, Mione R, Cappelli G, Vignati G, Fortunato A, et al. Tumor markers in breast cancer follow-up: a potentially useful parameter still awaiting definitive assessment. Ann Oncol 1995;6(Suppl 2):S31-5.
15. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. Clin Cancer Res 2001;7:2357-62.
16. Younsi N, Montravers F, Philippe C, Seddiki M, Uzan S, Izrael V, et al. CA 15.3 and bone scintigraphy in the follow-up of breast cancer. Int J Biol Markers 1997;12:154-7.