

R. Martínez de la Ossa*,
J. Barrena Gordon**

Marcadores tumorales en el cáncer de mama (II)

Tumor markers in breast cancer (Part 2)

SUMMARY

The purpose of our study has been to evaluate several tumor markers: CEA, PHI, CA 15.3 y MCA used in our service for follow-up of the five hundred and twenty three patients with breast cancer. We confirmed the advantage of the utilization of a variety of tumor markers. We demonstrated their utility of the early diagnosis of local recurrence or methastatic disease; its levels will rise in patients with methastatic disease progression and decreased levels were seen in patients who had undergone curative treatment. However the intervals were brief and with short rises. The major increases were in the methastatic disease.

In the follow-up of patients with breast cancer we would use physical examination and tumor markers reserving another diagnostic technology until the increased levels of tumor markers o symptoms with little discomfort, simplicity and low cost.

*Servicio de Obstetricia
y Ginecología.

Hospital de Poniente.
El Ejido (Almería).

**Servicio de Cirugía.
Hospital Universitario Virgen
del Rocío. Sevilla.

Correspondencia:

R. Martínez de la Ossa.
Paseo Palmeral, 37, 12-B.
04720 Aguadulce (Almería).

Palabras clave

Cáncer de mama, CEA, PHI, CA 15.3, MCA.

Key words

Breast cancer, CEA, PHI, CA 15.3, MCA.

INTRODUCCION

En la actualidad en el cáncer de mama no sólo no existe ningún marcador con la sensibilidad y especificidad suficiente para el diagnóstico de la enfermedad en la fase de tumor locorregional, sino que tampoco existe ninguno que de forma aislada permita el seguimiento, evaluación y monitorización exacta y fiable de la enfermedad, así como de la respuesta terapéutica, por lo cual suelen utilizarse combinaciones de marcadores que aprovechando la diferente sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos permiten aumentar considerablemente la capacidad de monitorización del cáncer, así como la respuesta terapéutica.

Las combinaciones de marcadores son especialmente válidas cuando presentan características biológicas diferentes, tal como el CEA, MCA y el CA 15.3 (Bombardieri,¹ Molina et al.²). El CEA se relaciona con los receptores estrogénicos, mientras que el

CA 15.3 o el MCA son antígenos de diferenciación celular. Kuusela³ afirma que los mejores resultados se obtienen determinando conjuntamente el CEA y el TPA junto al antígeno carbohidratado específico.

En la siguiente exposición vamos a valorar la utilidad clínica de 4 marcadores tumorales: CEA, PHI, CA 15.3 y MCA utilizados en nuestro centro (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla) en el seguimiento evolutivo y monitorización del tratamiento de pacientes con cáncer de mama y su papel en la detección precoz de recidivas y metástasis.

MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio se han analizado retrospectivamente las determinaciones séricas de 523 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en las cuales se han utilizado un panel de marcadores tumorales con el fin de determinar su utilidad clínica

práctica y su valor en la monitorización de la paciente con neoplasia mamaria, verificando la correlación de los valores de los marcadores con el curso clínico de la enfermedad y la respuesta terapéutica determinando su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las recidivas locorregionales y metástasis a distancia de la enfermedad.

Con este fin se realizaron determinaciones séricas postoperatorias de un panel de diversos marcadores: antígeno carcinoembrionario (CEA), fosfohexosaisomeras (PHI), antígenos carbohidratados CA 125, CA 15.3 y antígeno asociado a las mucinas (MCA) en 523 pacientes con cáncer de mama en un esquema dinámico, incorporando nuevos marcadores cada vez más específicos (CA 15.3 o MCA) en detrimento de otros inicialmente utilizados, pero a la larga redundantes y menos específicos en esta localización tumoral (CA 125).

Las determinaciones del CEA y CA 15.3 fueron inicialmente realizadas por RIA (CIS International) para posteriormente ser simultaneadas y, finalmente, desplazadas por técnicas EIA, CEA (Abbott-CEA-EIA) y CA 15.3 (Enzymun-Test CA 15.3 Boehringer Mannheim Centocor). La PHI fue determinada según el test-UV de Testomar-PHI (Behring Diagnóstico) y el último marcador incorporado recientemente el MCA por EIA (Roche Diagnóstica); todas las muestras fueron congeladas a -20° hasta el momento de realización de la prueba. La realización de los estudios inmunoenzimáticos fue en el Laboratorio de Biología del Cáncer (doctora C. Rey). Los límites superiores de normalidad adoptados en nuestro seguimiento en las pruebas EIA respetaron las indicaciones de los kits comerciales.

El CEA fue determinado postoperatoriamente en 474 pacientes con cáncer de mama, siendo el marcador más profusamente utilizado y del cual disponemos, por tanto, mayor información. Su determinación fue realizada en muestras séricas mediante el kit RIA ELSA-CEA y mediante un ensayo inmunoenzimático según el kit Abbott CEA-EIA Monoclonal One-Step (Abbott Diagnóstico). El límite superior de normalidad empleado fue de 4,5 ng/ml para el RIA y de 3 ng/ml para el EIA.

La PHI fue determinada postoperatoriamente en muestras séricas de 395 pacientes con cáncer de mama mediante un método test-UV, Testomar-PHI (Behring Diagnóstico) con aumento de extinción según las reacciones bioquímicas del paso de F-6-P a G-6-P y G-6-P + NAD a 6 fosfogluconato + NADH y

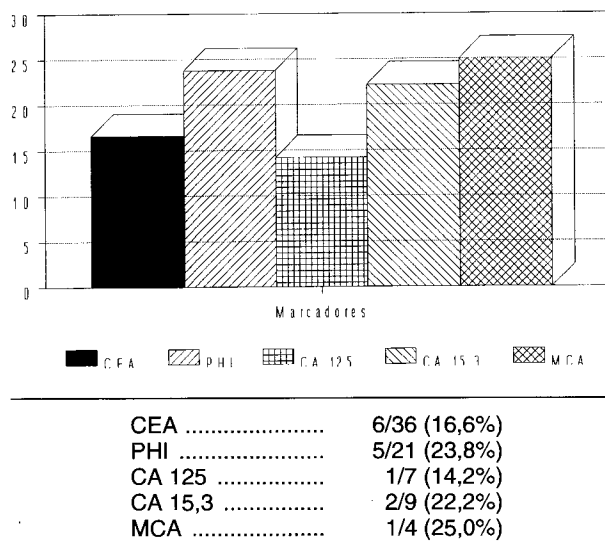


Fig. 1. Marcador tumoral precede a recidiva.

viendo las diferencias de extinción entre 3 puntos de medidas sucesivos separados por 1 minuto y calculando su valor medio. El margen de normalidad en suero adoptado fue de 75 U/l ($+25^{\circ}$ C).

El CA 15.3 fue determinado postoperatoriamente en 236 pacientes con cáncer de mama mediante el RIA kit ELSA-CA 15.3 y mediante un test enzimoinmunológico: Enzymun-Test CA 15.3 (Boehringer Mannheim) test ELISA mediante técnica sandwich en 2 pasos; el límite superior de la normalidad fue de 30 U/ml para el RIA kit y de 40 U/ml para el test enzimoinmunológico.

El MCA fue medido postoperatoriamente en muestras séricas de 129 pacientes con cáncer de mama mediante el test MCA-EIA Roche (Roche Diagnóstico) enzimoinmunoensayo según técnica de sandwich en 2 etapas en fase sólida; el límite superior de normalidad aceptado fue de 11 U/l.

En relación a las pruebas estadísticas empleadas en el análisis de nuestros resultados, siempre que el número de sujetos lo permitía, se optó por un contraste chi cuadrado presentando los datos en tablas de contingencia y aplicando el factor de corrección de continuidad de Yates con un grado 1 de libertad; en muestras inferiores a 40 se han calculado las frecuencias esperadas para cada celdilla; si estas frecuencias < 5 se aplicó el test de probabilidad exacta de Fisher, siendo éste de elección en muestras muy pequeñas.

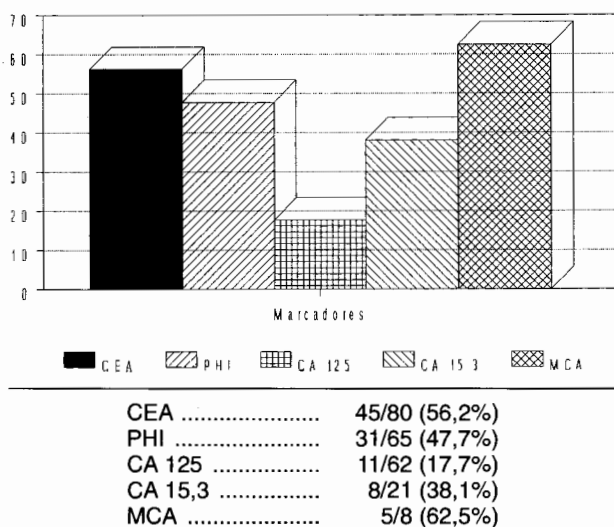


Fig. 2. Marcador tumoral precede a metástasis.

RESULTADOS

Sensibilidad de los marcadores tumorales en la recidiva local y/o regional

— CEA	20/46	43,4%
— PHI	18/26	69,2%
— CA 125	1/14	7,1%
— CA 15.3	6/9	66,6%
— MCA	3/4	75,0%

Ca. mama contralateral

— CEA	7/11	63,6%
— PHI	5/6	83,3%
— CA 125	3/5	60,0%
— CA 15.3	2/2	100%

Metástasis óseas

— CEA	67/95	70,0%
— PHI	69/83	83,1%
— CA 125	13/48	27,1%
— CA 15.3	27/33	81,8%
— MCA	26/26	100%

Metástasis hepáticas

— CEA	13/18	72,0%
— PHI	20/24	83,3%
— CA 125	6/18	33,3%
— CA 15.3	7/7	100%
— MCA	5/5	100%

Metástasis pulmonar

— CEA	12/20	60,0%
— PHI	10/13	76,9%
— CA 125	3/8	37,5%
— CA 15.3	5/5	100%
— MCA	3/3	100%

Metástasis pleurales

— CEA	6/7	85,7%
— PHI	4/7	57,2%
— CA 125	5/6	83,3%
— CA 15.3	1/1	100%
— MCA	1/1	100%

Metástasis cerebrales

— CEA	5/7	71,4%
— PHI	5/6	83,3%
— CA 125	0/2	0%
— CA 15.3	2/2	100%
— MCA	2/2	100%

Metástasis ganglionares

— CEA	6/8	75,0%
— PHI	6/7	85,7%
— CA 125	2/3	66,6%
— CA 15.3	4/5	80,0%
— MCA	5/5	100%

Sensibilidad marcadores en metástasis cutáneas

— CEA	3/5	60,0%
— PHI	1/4	25,0%
— CA 125	0/2	0%
— CA 15.3	2/2	100%
— MCA	1/1	100%

Meses desde elevación marcador tumoral hasta detección de metástasis por exámenes convencionales de diagnóstico

— CEA	1 a 3 meses	58,5%
	> 3 meses	41,5%
— PHI	1 a 3 meses	59,4%
	> 3 meses	40,6%
— CA 125	1 a 3 meses	80,0%
	> 3 meses	20,0%
— CA 15.3	1 a 3 meses	83,3%
	> 3 meses	16,7%
— MCA	1 a 3 meses	100%

Valores muy aumentados del marcador tumoral

— CEA	> 100 ng/ml	16,0% met. hepáticas 14,3% met. pleurales 12,1% met. ganglionares 8,4% met. óseas
	> 1.000 ng/ml	1,1% met. óseas
— PHI	> 100 U/l	16,6% met. hepáticas 12,0% met. óseas
	> 100 U/ml	75,0% met. ganglionares 57,2% met. hepáticas 42,4% met. óseas 40,0% met. pulmonares
— CA 15.3 ..	> 100 U/ml	42,8% met. hepáticas 3,0% met. óseas
	> 1.000 U/ml	42,8% met. hepáticas 3,0% met. óseas
— MCA	> 40 U/ml	66,6% met. pulmonares 60,0% met. hepáticas 46,1% met. óseas
	> 100 U/ml	60% met. hepáticas
	> 100 U/ml	60% met. hepáticas

Falsos positivos marcadores tumorales

— CEA (> 3 ng/ml)	15/474	3,2%
— PHI (> 75 U/l)	56/395	14,2%
— CA 125 (> 35 U/ml)	0/328	0,0%
— CA 15.3 (> 30 U/ml)	1/96	1,0%
— CA 15.3 (> 40 U/ml)	0/140	0,0%
— MCA (>11 U/l)	6/129	4,9%

DISCUSION**Antígeno carcinoembrionario (CEA)**

El nivel sérico normal del CEA adoptado inicialmente 3 ng/ml engloba del 93 al 95% de los sujetos normales no fumadores. Entre los 3 y los 10 ng/ml se incluye a los fumadores y patologías no neoplásicas; niveles superiores a 10 ng/ml son generalmente indicativos de neoplasia. En la actualidad el nivel basal más común es de 5 ng/ml (Bombardieri,¹ Cooper,⁴ Bassetto, Franceschi, Parise y Miolo,⁵ Rota, Polp y Ferlin⁶), considerando que de 2,5 ng/ml es inapropiado como discriminante (Krieger et al.⁷).

El CEA se eleva en el alcoholismo, tabaquismo intenso, pancreatitis, bronquitis, enfermedades inflamatorias del tubo digestivo, hepatitis, obstrucciones biliares, cirrosis; sin embargo, en estos casos las ci-

fras de CEA suelen ser discretas e intermitentes y nunca mantenidas como las de origen tumoral (Ballesta y Molina,² Sugarbaker⁸).

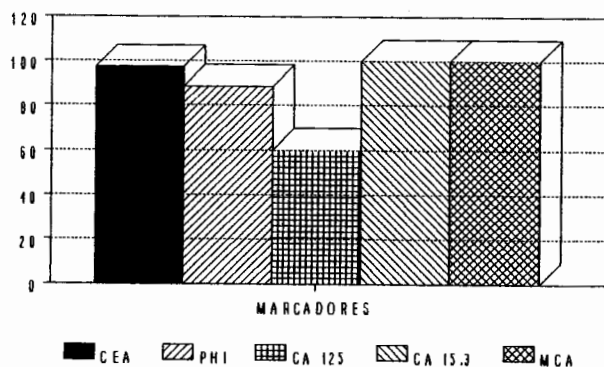
Bombardieri¹ y Lokich⁹ subrayan que sólo un bajo porcentaje de pacientes tiene niveles elevados del CEA en el momento del diagnóstico, pero los tumores productores de CEA tienen una alta probabilidad de que el desarrollo de la recidiva se acompañe de niveles elevados del marcador.^{2,9} Molina² señala al CEA como el marcador tumoral de mayor especificidad en el cáncer de mama; con 5 ng/ml obtiene tan sólo un 3,0% de promedio de falsos positivos con este marcador frente al 5,3% del CA 15.3 y el 9,5% del MCA. Cooper⁴ en este mismo sentido obtiene tan sólo en su serie 3/40 pacientes con niveles elevados del marcador sin evidencia clínica de enfermedad. No obstante, la mayoría de los autores consideran al CA 15.3 más específico que el CEA (Birkmayer,¹⁰ Tommasi et al.,¹¹ Pons-Anicet et al.,¹² Monreal¹³).

En nuestro seguimiento de pacientes con cáncer de mama tan sólo hemos detectado un 3,2% (15/474) de falsos incrementos del CEA, lo cual corrobora su gran especificidad.

La mayor utilidad del CEA en el cáncer de mama radica en la detección precoz de las recidivas o metástasis a distancia. Von Kleist¹⁴ y Cooper,⁴ así como Molina² y el INH de Estados Unidos, señalan cómo los valores del CEA superiores a 10 ng/ml están asociados a una gran probabilidad de recidiva o metástasis; sin embargo, estos autores también señalan la necesidad de la constatación de 2 incrementos sucesivos del marcador para una sospecha fundada de recidiva del tumor; por otra parte, los incrementos del CEA en el cáncer de mama son en general menos marcados que en otros tumores con grados comparables de extensión.

Cooper⁴ en su estudio detectó cómo el 59% (31/52) de sus pacientes con enfermedad avanzada tenía niveles elevados del CEA, mientras que tan sólo 3/40 pacientes libres de enfermedad 1 año o más después del tratamiento tenía niveles elevados del marcador.

Coombs et al.¹⁵ mediante determinaciones trimestrales del marcador detectaron elevaciones del CEA en el 72% de las pacientes con cáncer de mama avanzado; en el 40 al 50% previo a las manifestaciones clínicas de la metástasis, y según Molina,² la sensibilidad del CEA en las metástasis mamarias es del 63,6% frente al 77,3% del CA 15.3 y el 83,3% del MCA.



Progresión tumoral

CEA	38/39 (97,4%)
PHI	31/35 (88,5%)
CA 125	9/15 (60%)
CA 15,3	12/12 (100%)
MCA	11/11 (100%)

Fig. 3. Relación de los marcadores tumorales con el curso clínico de la enfermedad.

Las metástasis que más frecuentemente determinan una elevación del CEA son las hepáticas, pulmonares y óseas^{1, 14}. Las mayores elevaciones del marcador también aparecen en las metástasis hepáticas, siendo, por el contrario, mínimas las elevaciones en metástasis cutáneas (Molina et al.,² Von Kleist¹²). Lokich⁹ en su estudio prospectivo de 42 pacientes con cáncer de mama metastásico detectó aumentos del CEA en el 100% de las metástasis hepáticas, 66% de las metástasis pulmonares, 55% de las metástasis óseas y 25% de las metástasis cutáneas o ganglionares. Otros autores dan cifras similares con mayor positividad metástasis hepáticas, seguidas por las pulmonares y óseas, y siendo la frecuencia de positividad mínimas en las metástasis cutáneas (Haagensen et al.¹⁶).

La sensibilidad del CEA en la detección de metástasis a distancia nuestro estudio señaló que un porcentaje de positividad del CEA fue similar en la detección de las metástasis hepáticas, 72% (13/18); cerebrales, 71,4% (5/7); óseas, 70% (67/95), y ganglionares, 75% (6/8), con una menor sensibilidad en las metástasis en la mama contralateral, 63,6% (7/11); pulmonares, 60% (12/20), y cutáneas, 60% (3/5), datos que, en general, concuerdan con los publicados por otros autores. Las cifras más elevadas del marcador (> 100 ng/ml) se dieron en las metástasis hepáticas,

16%; pleurales, 14,3%, y ganglionares seguidas de las metástasis óseas, 8,4%. En las recidivas locorre-gionales del tumor la sensibilidad del CEA disminuyó hasta el 43,4% (20/46). Lee et al. en 243 carcinomas de mama encontraron tan sólo un 8% de positividad en las recidivas en la pared torácica del tumor frente a un 30 a 80% de positividad en las metástasis viscerales.

Cooper⁴ y Von Kleist,¹⁴ así como Coombs et al.,¹⁵ determinan el CEA con periodicidad trimestral; cualquier elevación persistente y significativa por encima de los valores basales de esta paciente sería considerado como posible precursor de recidiva y obligaría a la realización de exámenes complementarios de diagnóstico. Lokich et al.⁹ recomiendan determinaciones del CEA cada 4 semanas y comprobaron cómo los niveles plasmáticos de CEA volvían a la normalidad o próximo a ésta en las remisiones completas de la enfermedad. En respuestas parciales se detectaban disminuciones del 20% del marcador y en la progresión tumoral aumentaron los niveles del CEA antes de la evidencia clínica de la enfermedad; sin embargo, tan sólo las variaciones superiores al 35% sobre el nivel previo son significativas.

Bombardieri¹ señala cómo los incrementos del marcador pueden preceder en 2 a 18 semanas a la evidencia clínica o instrumental de las metástasis; entre 6 a 22 meses según Molina et al.;² sin embargo, Coombs et al.¹⁵ han comprobado que suelen preceder en 2 a 3 meses a la metástasis.

La sensibilidad del CEA en la detección precoz de recidivas de cáncer de mama es del 40% según Molina et al.¹⁷ En un seguimiento de 6 meses de 1.027 pacientes con cáncer de mama la sensibilidad del CEA en el diagnóstico de la recidiva tumoral fue del 40%, del 15% en la recidiva locorre-gional, del 46% en las metástasis a distancia, con falsos positivos en el 0,9% de los casos y un 99% de especificidad. Paulick et al.¹⁸ en una revisión retrospectiva de 282 pacientes con cáncer de mama con metástasis comprobaron títulos elevados del CEA seguidos de aparición clínica de la recurrencia en el 52% de los casos en un promedio de tiempo de 5 meses.

En nuestro seguimiento la sensibilidad para la detección precoz de recidivas fue del 16,6% (6/36), mientras que en la detección precoz de las metástasis a distancia fue del 56,2% (45/80), respectivamente superior en nuestro estudio a la PHI (47,5%) y CA 15.3 (38,1%) y sólo inferior al MCA (62,5%); la

elevación del marcador precedió a la detección clínica de las metástasis en 1 a 3 meses en el 58,5% de las pacientes y más de 3 meses en el 41,5%, superior en este aspecto también a los demás marcadores utilizados.

El CEA puede, asimismo, ser de utilidad en la monitorización del tratamiento sistémico de pacientes con cáncer de mama (Lokidler,⁹ Coombs et al.,¹⁵ Haagensen et al.¹⁶). Treidler et al.¹⁹ correlacionaron los niveles del CEA en 57 pacientes con cáncer de mama metastásico bajo tratamiento endocrino o citotóxico; las pacientes con niveles de CEA pretratamiento mayor que 25 ng/ml tenía metástasis hepáticas o tenía una progresión tumoral; en 22 de las 39 pacientes hubo correlación entre los valores del CEA y el curso clínico. Loprinzi et al.²⁰ en un seguimiento de 97 pacientes bajo terapia citotóxica comprobaron cómo en los 4 primeros meses del tratamiento los niveles del CEA disminuyeron progresivamente en 15/29 pacientes. Mughal et al.²¹ determinando, asimismo, el CEA en pacientes bajo terapia citotóxica comprobaron cómo los niveles del marcador disminuyeron en el 94% de las pacientes que iniciaron una regresión tumoral y ascendieron en el 87% de las pacientes en progresión de su enfermedad.

Posfohexosa isomerasa (PHI)

Von Kleist¹⁴ destaca a esta enzima glucolítica como la enzima de mayor utilidad en el cáncer de mama, si bien subraya cómo sus incrementos son tardíos y de escaso valor en los estadios iniciales de la enfermedad. Se ha descrito la relación existente entre las variaciones de su actividad sérica o tisular en relación con el tamaño tumoral, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Desphande et al.,²² Kessel,²³ y Cooper⁴ destacan cómo las elevaciones de la PHI son un signo de gran glucólisis y reflejan una gran masa tumoral. Su principal inconveniente es su inespecificidad, por lo que su utilidad principal radica en el pronóstico y seguimiento de tumores mamarios metastásicos.¹⁷

Los niveles séricos de la PHI parecen relacionarse con la extensión tumoral y la extensión de la enfermedad (invasión axilar) (Ballesta y Molina²⁴). Los mayores incrementos se detectan en el cáncer de mama diseminado, sobre todo metástasis hepáticas, seguidas de las óseas (Paulick et al.,¹⁸ Ballesta et al.²⁴);

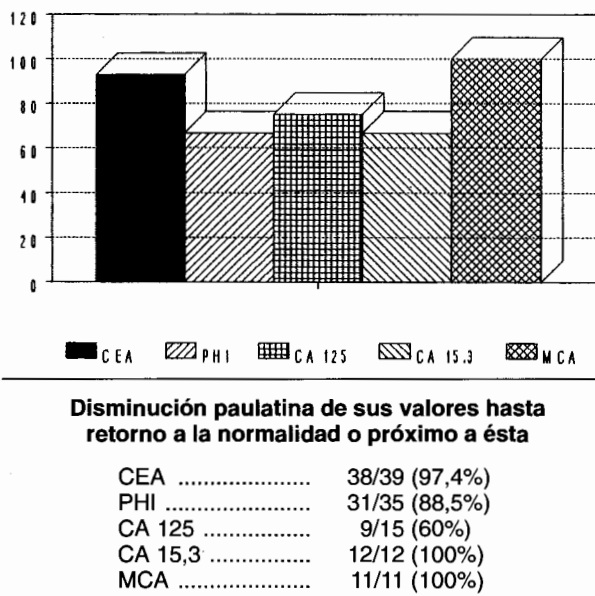


Fig. 4. Relación de los marcadores tumorales con la respuesta terapéutica.

estos autores señalan cómo la asociación de la PHI al CEA mejora las sensibilidades individuales en un 6 a un 20%.

Joplin y Jegathesan²⁵ encontraron correlación entre las cifras altas de PHI y la presencia de metástasis hasta en un 85% en las metástasis hepáticas y óseas, y Griffith y Beck,²⁶ así como Ballesta y Molina,²⁴ además comprobaron cómo las elevaciones de esta enzima precedía en ocasiones en días, semanas o incluso en algunas ocasiones en meses a la aparición clínica de las metástasis. Neri et al.²⁶ en 1988, sobre 32 cánceres de mama primarios y 27 metastásicos, obtienen una sensibilidad de la PHI del 69% en el cáncer primario de mama y del 70% en la enfermedad metastásica. Su sensibilidad, según Molina et al.,²⁴ es superior a la del CEA; en un estudio de 1.097 pacientes con cáncer de mama detectó incrementos de esta enzima en el 28% de M0 y en el 81% M1 frente al 16 y 65%, respectivamente, del CEA.

En nuestro seguimiento de pacientes con cáncer de mama la PHI mostró una mayor sensibilidad en la detección de las metástasis que en las recidivas locorreregionales del tumor, detectando la mayor sensibilidad en la detección de las metástasis viscerales ganglionares y ósea, siendo, por el contrario, mínima la sensibilidad en las metástasis cutáneas.

En nuestro estudio hubo un 14,2% (56/395 pacientes) de falsas elevaciones de la PHI, siendo con diferencia el marcador menos específico en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama.

La sensibilidad en la detección de metástasis fue del 83,3% en las metástasis hepáticas (20/24) y cerebrales (5/6) y mama contralateral (5/6) (superior al CEA, pero inferior al CA 15.3 o MCA). En las metástasis óseas su sensibilidad del 83,1% (69/83) fue superior al CEA (70%) y al CA 15.3 (81,8%), pero inferior al MCA (100%). En las metástasis ganglionares su sensibilidad del 85,7% (6/7) fue también superior al CEA y CA 15.3, pero inferior al MCA (100%).

En las metástasis pulmonares y pleurales la sensibilidad fue inferior (76,9 y 57,2%). En las metástasis cutáneas la sensibilidad fue tan sólo del 25% (1/4) (inferior a todos los demás marcadores). En las recidivas locorregionales del tumor la sensibilidad fue del 69,2%, algo inferior al MCA, pero superior a los demás marcadores empleados.

En el seguimiento de Molina et al.¹⁷ la sensibilidad de esta enzima en el diagnóstico precoz de recurrencia tumoral fue del 31%, siendo del 10% en la recidiva locorregional y del 37% en la metástasis a distancia, pero alrededor de un 5% de las pacientes tuvieron falsas elevaciones del marcador, por dicha razón estos autores señalan cómo las elevaciones de la PHI son una señal de alarma, pero debe ser confirmada por otros medios diagnósticos.

En nuestro estudio la PHI precedió a la detección clínica y/o por los métodos complementarios de diagnóstico en el 23,8% de las recidivas (5/21) (superior CEA o CA 15.3 y sólo ligeramente inferior al MCA) y del 47,7% (31/65) en las metástasis (superior al CA 15.3, pero inferior al CEA y MCA); la elevación de la PHI precedió a la evidencia clínica de la enfermedad en 1 a 3 meses en el 59,4% de los casos y en más de 3 meses en el 40,6% de los casos (cifras similares al CEA, pero superiores al CA 15.3 o MCA).

Los niveles de PHI se correlacionan, asimismo, con la evolución clínica de las pacientes con disminución de la PHI en caso de mejoría y elevación con la progresión tumoral.²⁴ Caffier et al.²⁸ en un seguimiento de 162 pacientes con cáncer de mama observaron cómo los incrementos de la PHI generalmente aparecieron en la enfermedad avanzada y sus incrementos sucesivos sustentan la evidencia clínica de progresión tumoral. Cooper⁴ detectó elevaciones de la PHI en el 66% (20/30) de sus pacientes con enfer-

medad mamaria avanzada en progresión frente a tan sólo 2/36 elevaciones en pacientes sin evidencia clínica de tumor.

Mitchell et al.²⁹ midiendo la actividad de la PHI en 48 pacientes con cáncer de mama comprobaron cómo esta enzima era de utilidad en la mediación de la respuesta a la terapia citotóxica, existiendo diferencias estadísticamente significativas en los valores de la PHI entre las pacientes que responden o no al tratamiento.

Antígeno carbohidratado 15.3 (CA 15.3)

Inicialmente fue aceptado 25 U/ml (Birkmayer,¹⁰ Tommasi et al.,¹¹ Pons-Anicet et al.¹²) como nivel de corte (Rota et al.,⁶ Van Dalen et al.,³⁰ Gion et al.³¹); sin embargo, posteriormente la tendencia ha sido aumentar el cutt off en aras de una mayor especificidad hasta 35 U/ml (Basseto et al.,⁵ Bronfer et al.,³²) e incluso 40 U/ml (Colomer et al.³³) y 98% de especificidad (140 sujetos sanos y 360 pacientes sin patología neoplásica) (Molina et al.²).

Ruibal et al.³⁴ adoptando 40 U/ml tuvieron el 1,5% de falsos positivos en patologías no neoplásicas y el 6,5% en neoplasias de otras localizaciones. Según Birkmayer,¹⁰ el CA 15.3 es un marcador tumoral más específico del cáncer de mama que el CEA (Tommasi et al.¹¹), así como Pons-Anicet et al.¹² señalan una especificidad del 99% y Monreal¹³ del 92 al 100% para el CA 15.3 frente al 93 al 95% del CEA.

En nuestro seguimiento de pacientes con cáncer de mama empleando inicuamente un cutt off de 30 U/ml obtuvimos tan sólo 1 falso positivo del marcador (1/96); al elevar el cutt off a 40 U/ml en una serie más amplia no obtuvimos ningún falso incremento del marcador; en nuestro estudio el CA 15.3 fue el marcador tumoral más específico.

Los niveles del CA 15.3 se relacionan con la masa tumoral (Molina et al.,² Tommasi et al.,¹¹ Pons Anicet et al.¹²), así como con la extensión de la enfermedad (Van Dalen et al.,³⁰ Colomer, Ruibal et al.³³). La sensibilidad del CA 15.3 en la paciente con cáncer de mama y metástasis asciende hasta el 60 al 100%; Birkmayer¹⁰ y Gion et al.³¹, del 80%, y Molina et al.,² del 77,3%. Safi et al.³⁵ en un seguimiento postoperatorio de 392 pacientes obtienen una cifra similar del 72% y Pons-Anicet¹² obtiene una sensibilidad del 82% en la enfermedad metastásica.

Tommasi et al.¹¹ dan cifras promedios más baja (52,8%), pero con diferencias estadísticamente significativas entre las recidivas localizadas (33%) y las metástasis (64,3%). Tommasi et al. (746) señalan en este mismo sentido una sensibilidad del CA 15.3 del 33% (11/33) en las recidivas limitadas del tumor y del 64% (36/56) en las recidivas extensas.

Existen diferencias estadísticamente significativas en los valores del CA 15.3 en las localizaciones óseas o cutáneas, así como en el asiento múltiple o único de metástasis. Pons-Anicet et al.¹² y Molina et al.³⁶ en su estudio sobre 222 pacientes con cáncer de mama encontraron los mayores incrementos del CA 15.3 en las metástasis hepáticas y los menores en las metástasis cutáneas. Bartel et al.³⁷ determinando el CA 15.3 de 63 mujeres con cáncer de mama hallaron una sensibilidad del 86% (12/14) en la detección de metástasis, sobre todo óseas, siendo de poca utilidad en las recurrencias limitadas del tumor. Hayes et al.³⁸ en un seguimiento de 158 mujeres con cáncer de mama metastásico detectaron el mayor porcentaje de positividades en las metástasis hepáticas, 85% (20/24); seguido de las óseas, 79% (27/34), y menor en recidivas locorregionales, 50% (13/26).

Bronfer y Van Dalen³² comprobaron cómo la sensibilidad del CA 15.3 en el cáncer de mama era superior a la del CEA TPA o la combinación de ambos. En la enfermedad neoplásica progresiva obtuvieron una sensibilidad del 85% con especificidad del 95%. Delarue et al. (852) y el Intitut Gustave Roussy determinando CEA y CA 15.3 en 211 carcinomas vieron que ambos marcadores son igualmente específicos, siendo el CA 15.3 mucho más sensible que el CEA ($p < 0,0001$).

Safy et al.³⁵ determinando el CEA y el CA 15.3 en 392 pacientes mastectomizadas observaron una sensibilidad del CA 15.3 en la detección de metástasis (72%) muy superior a la del CEA (40%). Buck et al.⁴⁰ en un seguimiento retrospectivo de 580 pacientes con neoplasia mamaria observaron sensibilidad del CA 15.3 superior a la del CEA en la recidiva (24/9%) y en metástasis (58 *versus* 48%).

Martoni et al.⁴¹ en 217 mujeres con cáncer de mama hallaron una mayor sensibilidad del CA 15.3: 65% (67/102), que el CEA: 55%, en la progresión tumoral y se correlaciona mejor con la respuesta terapéutica; la determinación simultánea de ambos marcadores mejora la sensibilidad hasta el 77% (79/102). Guenczler et al.⁴² en un análisis de 1.301 determinaciones séricas de CA 15.3 y CEA en 405 pacientes

con cáncer de mama vieron cómo el CA 15.3 tiene una sensibilidad del 70,7 frente al 61,8% y una especificidad del 93,8 frente al 84,55%. La combinación de ambos marcadores mostró una sensibilidad del 80,9% y una especificidad del 84,5%. Yoshimoto et al.⁴³ en 2.000 pacientes señalan una utilidad del CA 15.3 en la predicción de la recurrencia del 48 (11/23) frente al 35% del CEA (8/23), ambos útiles en el 61% (14/23).

La sensibilidad del CA 15.3 fue del 100% en la detección de las metástasis hepáticas, pleurales y pulmonares, cerebrales, mama contralateral y cutáneas al igual que el MCA. En las metástasis hepáticas (7/7) su sensibilidad fue superior al CEA (72%) o la PHI (83%), en las metástasis pulmonares (5/5) superior al CEA (60%) o la PHI (76,9%), en las metástasis pleurales (1/1) superior al CEA (85,7%) o la PHI (57,2%), en las metástasis cerebrales (2/2) superior al CEA (71,4%) o la PHI (83,3%) y en las metástasis cutáneas (2/2) superior al CEA (60%) o la PHI (25%). En la afectación de la mama contralateral su sensibilidad del 100% (2/2) fue superior a los demás marcadores utilizados, CEA (63,6%) o PHI (83,3%).

En las metástasis óseas la sensibilidad disminuyó algo (81,8%) (27/33), inferior al MCA (100%), algo inferior a la PHI (83,1%) y superior al CEA (70%). En las metástasis ganglionares fue del 80% (4/5), inferior al MCA (100%) y la PHI (85,7%). Los mayores niveles del CA 15.3 aparecieron en un mayor porcentaje en las metástasis ganglionares y hepáticas, seguido por las metástasis óseas y pulmonares. En las recidivas locorregionales del tumor se detectó la menor sensibilidad (66,6%) (6/9), superior al CEA (43,4%), pero inferior al MCA (75%) o la PHI (69,2%).

Molina et al.³⁶ en un seguimiento de 1.027 pacientes, determinando secuencialmente CEA y CA 15.3, predicen las recidivas locorregionales del tumor por elevaciones de uno u otro marcador en el 50% de los casos en un promedio de 4,2 meses de antelación a otros métodos diagnósticos. Maigre et al.⁴⁴ comprobaron en un estudio prospectivo de 539 pacientes con cáncer de mama cómo la elevación del CA 15.3 precedía a las manifestaciones clínicas de la enfermedad en un promedio de 7 meses. Thirion et al. (882) hallaron por qué el margen de tiempo entre la elevación del CA 15.3 y la aparición clínica de la metástasis osciló entre 1 y 13 meses, con un promedio de 4,5 meses. Ricolleau et al.⁴⁵ en 381 pacientes observaron cómo el CA 15.3 se incrementó antes que

el CEA en el 44% de las pacientes que desarrollaron metástasis frente a tan sólo el 7% de incrementos previos del CEA; la media de tiempo desde la elevación del CA 15.3 y la recurrencia fue de 4,5 meses (rango: 1-13 meses).

En nuestra recopilación el CA 15.3 precedió al diagnóstico de la recidiva clínica o por los métodos auxiliares diagnóstico en el 22,2% de las pacientes (2/9), siendo en este aspecto en nuestra serie superior al CEA (16,6%), pero inferior al MCA (25%) o la PHI (23,8%). En la detección precoz de la enfermedad metastásica su sensibilidad (38,1%) (8/21) fue inferior al MCA (62,5%), CEA (56,2%) y PHI (47,5%), lo cual no se correlaciona con la mayoría de las publicaciones al respecto; las elevaciones del marcador más de 3 meses antes del diagnóstico clínico de la enfermedad fueron del 16,7%, inferior al CEA (41,5%) y PHI (40,6%).

Colomer y Ruibal³³ comprobaron cómo todas las pacientes sin respuesta al tratamiento tenían valores de CA 15.3 elevados. Pons Anicei et al.¹² encontraron una diferencia significativa en la supervivencia entre las pacientes cuyos niveles de CA 15.3 permanecieron invariables o ascendieron tras el tratamiento y aquellas cuyos niveles cayeron al menos un 20%. Hayes et al. (869) comprobaron cómo en el 91% de sus pacientes la progresión tumoral se acompañó de un ascenso de al menos un 25% en los niveles del CA 15.3, mientras que en el 78% de los casos de regresión tumoral hubo una disminución del 50% en los niveles del marcador.

Pons-Anicet et al.¹² y Van Dalen et al.³⁰ encontraron buenas correlaciones entre los cambios de los niveles del CA 15.3 y la medida objetiva clínica o por medios complementarios de diagnóstico (radiografía, gammagrafía, eco...), con disminución significativa en las respuestas objetivas e incrementos en el caso de progresión tumoral.

Schmidt et al.⁴⁶ comprobaron remisión de la enfermedad y descenso del CEA en el 45% y del CA 15.3 en el 72% de los casos frente al 33% de elevaciones de la fosfata alcalina en las metástasis óseas y 16% de elevaciones de las enzimas hepáticas en las metástasis viscerales (la gamma GT tuvo una sensibilidad superior al 74%, pero con 31% de falsos positivos). Elevación más del 30% se relacionó con progresión tumoral en el 78% de los casos (CA 15.3) y en el 65% para el CEA.

Zanco et al.⁴⁷ determinando CEA, TPA y CA 15.3 simultáneamente con estudios scintigráficos óseo y

ecográfico o scintigráfico hepático en 147 pacientes con cáncer de mama observaron cómo en las metástasis hepáticas estaba elevado 1 o más marcadores y en las óseas hubo una sensibilidad del 80%, siendo muy útiles en las metástasis óseas el CA 15.3 y el TPA y en las viscerales los 3 marcadores.

Schmidt et al.⁴⁶ en 63 pacientes bajo terapia citotóxica comprobaron cómo los cambios del CA 15.3 se correlacionaron bien con el curso clínico en el 90% de los casos. Korzun et al.⁴⁷ señalan que son frecuentes las espigas del marcador CA 15.3 (elevaciones del 25% seguidas de posterior descenso a un nivel inferior al basal) en las pacientes bajo terapia citotóxica y que no deben ser interpretadas como evidencia de progresión tumoral.

Algunos autores han iniciado recientemente estudios randomizados tratando pacientes antes del inicio del incremento del marcador, aunque todos los demás medios diagnósticos sean negativos; los resultados son preliminares y no permiten sacar conclusiones definitivas respecto a las ventajas de este tratamiento precoz (Jager et al.⁴⁹).

Antígeno asociado a las mucinas (MCA)

No existe unanimidad en la aceptación de los márgenes de normalidad del MCA. El valor de 11 U/ml es el más comúnmente aceptado (Bombardieri¹, Molina,² Monreal¹³). Molina² utilizando un cutt off de 11 encontró en su serie niveles elevados del marcador en 3 de 38 casos de pacientes con cáncer de mama sin evidencia actual de enfermedad. Monreal¹³ con el mismo cutt off observó asimismo cómo en 42/113 casos de enfermas con cáncer de mama tratadas y sin evidencia actual de enfermedad había niveles de MCA superiores a 11 U/l.

En nuestro estudio si bien la experiencia con el MCA es más limitada que con otros marcadores a causa de su más reciente introducción, por lo cual los datos son aún preliminares utilizando un cutt off de nuestros datos arrojan un porcentaje de falsos incrementos del MCA del 4,9%, superior al CA 15.3 o CEA y sólo inferior a la PHI.

El MCA tiene mayor sensibilidad que el CEA en todas las fases de la enfermedad mamaria (Molina,² Cooper,⁴ Monreal¹³, Van Dalen,³⁰ Bieglmayer⁵⁰). Monreal¹³ en 42 de 113 pacientes tratadas por cáncer de mama y sin evidencia de enfermedad el MCA

supera el valor umbral de 11 u/ml. La afectación metastásica determina nuevos incrementos de los niveles plasmáticos del MCA (Cooper,⁴ Monreal¹³). En el estudio de Monreal¹³ 26/29 pacientes con metástasis a distancia presentaban un nivel de MCA elevado; en las metástasis múltiples su sensibilidad es del 91 frente al 82% del CA 15.3, y además este autor comprobó cómo el MCA tiene mayor sensibilidad (80%) en la detección de metástasis óseas, así como de tejidos blandos que el CEA o el CA 15.3 (60%).

Molina et al.² obtienen una sensibilidad del MCA del 83,3% en la enfermedad metastásica superior a la del CEA o CA 15.3. Steger et al.⁵¹ detectaron los niveles más elevados del MCA en las metástasis óseas o de asiento múltiples frente a niveles más bajos en las viscerales o de tejidos blandos, hecho comparable al CA 15.3.

En nuestro estudio, si bien las series con el MCA son más limitadas que con los demás marcadores debido a su más reciente introducción en nuestra práctica clínica, se ha demostrado cómo los mayores porcentajes de sensibilidades en la detección de recidivas o metástasis a distancia se obtienen con el MCA. La sensibilidad del MCA en la detección de recidivas locorregionales del tumor fue del 75% (3/4), superior al resto de los marcadores utilizados en nuestro seguimiento (PHI, 69,2%; CA 15.3, 66,6%, o CEA, 43,4%).

En las metástasis óseas su sensibilidad (100%) (26/26) fue superior al 83,1% de la PHI, el 81,8% del CA 15.3 o el 70% del CEA. En las metástasis ganglionares también su sensibilidad fue superior al resto de los marcadores: 85,7% de la PHI, el 80% del CA 15.3 o el 75% del CEA. En el resto de las metástasis su sensibilidad fue similar a la del CA 15.3 (100%), siendo en las metástasis hepáticas su sensibilidad (100%) (5/5) superior al 83,3% de la PHI o el 72% del CEA; en las metástasis pulmonares (100%) (3/3) fue superior al 76,9% de la PHI o al 60% del CEA; en las metástasis pleurales (1/1) fue superior al 95,7% del CEA o 57,2% de la PHI; en las metástasis cerebrales fue superior al 83,3% de la PHI o al 71,4% del CEA, y en las metástasis cutáneas fue superior al 60% del CEA o al 25% de la PHI.

Los mayores incrementos del MCA en nuestra serie se dieron en las metástasis hepáticas y pulmonares, seguidos por las metástasis óseas. La sensibilidad predictiva del MCA parece superior a la de otros marcadores. Los márgenes de tiempo desde la de-

tección de niveles elevados del marcador hasta el diagnóstico clínico de las metástasis son superiores con el MCA que con los demás marcadores, lo cual es deseable para el diagnóstico precoz de la recidiva (Bieglmayer⁵⁰), si bien las elevaciones parecen menos pronunciadas que con otros marcadores.

Bieglmayer et al.⁵⁰ observaron en el 91% la elevación del MCA precedió al diagnóstico clínico del cáncer de mama entre 1 a 15 meses. En la serie de este autor menos de la mitad de las pacientes con niveles elevados de MCA tenía ya metástasis y el margen de tiempo en el resto de los casos hasta la detección clínica de éstas fue de 8,1 meses para el MCA frente a 6,5 del CEA y 4,5 del CA 15.3.

Bieglmayer et al.⁵⁰ destacan cómo el MCA posee una mayor sensibilidad en la detección precoz de las metástasis que el CEA e incluso el CA 15.3. En su serie obtienen una sensibilidad del 79% para el MCA frente al 63% del CA 15.3 o el 53% del CEA. Molina et al.² señalan una mayor sensibilidad del 83,3% del MCA en la enfermedad metastásica mamaria superior al 63,6% del CEA, e incluso el 77,3% del CA 15.3. Sin embargo, Steger et al.⁵¹ en un estudio de 191 pacientes con cáncer de mama, aunque encuentran bastante buena correlación entre el MCA y el CA 15.3, hallaron que el MCA tenía una inferior sensibilidad y especificidad que el CA 15.3. La combinación de ambos marcadores si bien representan una mayor especificidad conlleva una menor sensibilidad.

En nuestro seguimiento de pacientes el ascenso del MCA precedió al diagnóstico clínico de recidivas locorregionales en el 25% (1/4), superior al 23,8% de la PHI, 22,2% del CA 15.3 y claramente superior al 16,6% del CEA. En la detección precoz de las metástasis la sensibilidad predictiva del MCA (62,5%) (5/8) fue superior a los demás marcadores: 56,2% del CEA, 47,7% de la PHI o 38,1% del CA 15.3. En todos los casos la elevación del marcador precedió a la detección clínica de la enfermedad diseminada en 1 a 3 meses.

RESUMEN

Se han estudiado diversos marcadores, CEA, PHI, CA 15.3 y MCA, utilizados en nuestro centro en el seguimiento de 523 pacientes con cáncer de mama. Se demostró la utilidad de esta combinación en el diagnóstico precoz de las recidivas y/o metástasis hematógenas del tumor con elevaciones en la pro-

gresión tumoral y disminuciones en relación con la respuesta terapéutica, siendo, sin embargo, en general, los intervalos de tiempo breves hasta la aparición clínica de la enfermedad y las elevaciones poco marcadas con los mayores incrementos en las metástasis hematógenas.

En el seguimiento de pacientes con cáncer de mama se recomienda exploración clínica y determinaciones de marcadores, reservando otros exámenes complementarios hasta la elevación de marcadores o aparición de síntomas con mínimo discomfort para la paciente, simplicidad y bajo coste.

REFERENCIAS

- Bombardieri E. Simposium satellite MCA en cáncer de mama. *Lab 2000*. 1989;19:10-12.
- Molina R. Marcadores tumorales en cáncer de mama. *Lab 2000*. 1989;19:21-23.
- Kuusela P. Comparison of CA 50 a new tumor marker with CEA and AFP in patients with gastrointestinal disease. *Br J Cancer*. 1987;55:673-676.
- Cooper E, Bowen H, Turner R. CEA: su contribución a la cascada de marcadores biológicos en tumores gastrointestinales y de mama. Symposium Colonia, 1980: 2-6.
- Bassetto M, Franceschi T, Parise G, Miolo R. *Valutazione del CA 15.3 in donne con patologia mammaria*. XI Congresso Nazionale di Oncologia Public CA 15.3, 1985:70.
- Rota G, Polp G, Ferlin G. *Potencialita diagnostica del CA 15.3 da solo ed in associazione con altri marcatori tumorali della mammella*. XI Congresso Nazionale di Oncologia Public CA 15.3, 1985:71.
- Kriegger G, Prangen M, Klar R. Diagnostic validity of CEA determination in metastasizing breast cancer. *Klin Wochenschr*. 1986;64:701-707.
- Sugarbaker P. Role of carcinoembryonic antigen assay in the management of cancer. In: Ray P, ed. *Advances in immunity and cancer therapy*. New York: Springer-Verlag, 1985:167-193.
- Lokich J. *Aplicaciones clínicas del antígeno carcinoembrionario en el cáncer de mama*. Abstracts. Abboth.
- Birkmayer GD. *Application of markers for breast tumors*. Mary Anne Liebert Inc. Publishers, 1980;1:37-44.
- Tommassi M, Fantappie P, Distanto V, Catalitti C, Neri B. L role new assay antibody monoclonal in the detection of recurrent breast cancer. *The Intern J Biol Markers*. 1987;1/2:81-84.
- Pons Anicet D, Krebs B, Mira R, Namer M. Valor del CA 15.3 en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama. *Br J Cancer*. 1987;55:567-569.
- Monreal JI. MCA. Marcador de la diseminación del cáncer de mama. *Lab 2000*. 1989;19:36-42.
- Von Kleist S. *Marcadores tumorales en pacientes con carcinoma de mama*. I Congreso Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales. Abstr. 38. Barcelona, 1986:1-3.
- Coombs R, Aboth H, Dearnaley D. *Estimaciones de CEA como ayuda en el tratamiento del cáncer de mama*. Symposium Colonia, 1980:7-11.
- Haagensen D, Kisert S, Vandervoorde J. Evaluation of carcinoembryonic antigen as a plasma monitor for human breast carcinoma. *Cancer*. 1978;42:1512-1516.
- Molina R, Balleta A, Casal E, Elena M. A new tumor marker CA 15.3 defined by monoclonal antibodies. In: Coli A, Torre G, Vechione A, Zaccutti A, eds. *Marker tumorali in ginecologia*. Roma: CIG Edizioni Internazionali, 1985:459-472.
- Paulick R, Caffier R. Elevated serum carcinoembryonic antigen and prognosis of breast cancer patients post-mastectomy. *Cancer Detect Prev*. 1988;11:311-317.
- Triedler J, Pompecki R. Prognostic value of serum CEA and therapy induced nonespecific CEA levels in metastasizing breast carcinoma. *Onkologie*. 1984; 7:328-333.
- Loprinzi C, Tormey D, Rasmussen P. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen levels and alternating chemotherapeutic regimens in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4:46-56.
- Mughal A, Hortobagyi G, Fristche A, Buzdar A. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurements. *JAMA*. 1983;249:1881-1886.
- Desphande M, Mitchell I, Millis R. Tumor enzymes and prognostic in human breast cancer. *Europ J Cancer*. 1981;17:443-449.
- Kessel D. Glycosyltransferase as marker enzymes in neoplasia. In: Dao T, Brodie A, Ip C, eds. *Tumor marker and their significance in the management of breast cancer*. New York: Alan R. Ellis, 1985:21-30.
- Ballesta A, Perz B, Company R. *Fosfohexosa isomerasa y cáncer: consideraciones clínicas*. XXIII Congreso Internacional Asociación Española de Biopatología Clínica. Barcelona, 1976.
- Jegathesan D, Joplin G. Correlation of serum glycolytic enzymes and acid phosphatase in mammary carcinomatosis. *Br Med J*. 1962;827-839.
- Griffith M, Beck J. The value of serum phosphohexose isomerase as an index of metastatic breast carcinoma activity. *Cancer*. 1963;16:1302-1307.
- Neri B, Bartalucci S, Catalitti L, Distanto V, Tommasi M, Ciapini A. Clinical utility of the combined use of plirime tumors markers in human breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 1989;13:115-121.
- Caffier H, Brandau H. Serum tumor markers in metastatic breast cancer and course of disease. *Cancer Detect Prev*. 1983;6:451-457.
- Mitchell I, Desphande N, Millis R, Rubens R. The activity of phosphohexose isomerase in primary breast carcinomas and response to chemotherapy in patients with metastatic disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;17:289-291.
- Van Dalen A, Bonfer J, Dupree H, Heering KV, Der Linden D, Nooijen W. *Als markes bei der verlaufbeobachtung von patient tine mit mammarkarzinom*. Symposium Tumormarker Munster, 1985.
- Gion R, Nione R, Dittadi R, Fassin S. Carcinoembryonic antigen ferritin and tissue polypeptide antigenin serum and tissue. Relation with receptor. *Cancer*. 1986; 57:917-922.
- Bonfrer J, Van Dalen A, Nooijen W. *Marcadores tumorales en cáncer de mama*. I Symposium Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales. Barcelona, 1986:7-11.
- Colomer R, Ruiibal A, Navarro M, Encabo G. Niveles circulantes de CA 15.3 en CA de mama. Nuestra experiencia actual. *The Int J Biol Markers*. 1986;1/2:59-92.

34. Ruibal A, Encabo G, Guarga A. CA 15.3 levels in patients suffering non tumoral pathologies study on false positive results. *Marker Tumoral Napoli*, 1985.
35. Safy F, Beger H, Roscher R, Shur P. CA 15.3 and breast cancer. *J Tumor Marker Oncol*. 1987;2/3:46-47.
36. Molina R, Ballesta A, Casals E. A new tumor marker CA 15.3 defined by monoclonal antibodies. Initial clinical evaluation. *I Markers Tumoral in Ginecologia Terenzo di Lerici*, 1985.
37. Bartel U, Johansen B, Reis H, Elling D. Initial experience with CA 15.3 determination in the serum of patients with breast cancer. *Zentralbl Gynakol*. 1989; 111:1417-1424.
38. Hayes D, Kiand D, Korzum A, Kufe D. CA 15.3 and CEA spikes during chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proceeding of ASCO*. 1988;7:38.
39. Delarue J, Mouriesse H, Dubois F, Friedman S, May Levin F. Markers in breast cancer: does CEA add to the detection by CA 15.3. *Breast Cancer Res Treat*. 1988;11:273-276.
40. Buck I, Lindner C, Boege K, Kischke H. The value of tumors markers CA 15.3 and CEA in breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 1989;245:674-677.
41. Martoni A, Ercolino R, Bellanova B, Pannuti F. CA 15.3 and CEA plasma level monitoring in patients with breast cancer. *Int J Biol Markers*. 1988;3:154-158.
42. Guenczler P, Ogris E, Maca S, Danmayr E. Tumor markers in breast cancer on the diagnostic value of serum determinations in clinical freedom from tumor and manifest disease. *Onkologie*. 1989;12:209-214.
43. Yashimoto M, Akiyama F, Watanabo S, Kasumi F. Estimates of circulating breast cancer associated antigen CA 15.3 as a monitoring marker in patients with breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1987;14:2310-2315.
44. Maigree M, Fumaleau P. Le CA 15.3 dans le cancer du sein. Comparaison avec L'ACE. *Sem Hop Paris*. 1988 (en prensa).
45. Thirion B, Ricolleau G, Fumoleau P. *Result of a prospective study of the CA 15.3 reliability in early detection of breast cancer recurrence*. III International Workshop on Monoclonal Antibodies and Breast Cancer. San Francisco, 1988:17-18.
46. Schmid L, Schrock R, Langhammer C. *CA 15.3 and CEA in the follow up of patients with metastatic breast cancer undergoing endocrine or cytotoxic therapy*. IV Symposium on Tumor Markers. Hambourg, 1985: 167.
47. Zanco F, Rota G, Borsato N, Ferlin G. Diagnoses of bone and liver metastases in breast cancer comparing tumor markers and imaging techniques. *Int J Biol Markers*. 1989;4/2:103-105.
48. Korzun M, Voss P. Clinical values of CEA studies in patients with benign and malignant breast disease with special reference to oncological after care. *Zentralbl Gynakol*. 1987;109:1517-1526.
49. Jager W, Wildt L, Leyendecker G. III Symposium on Tumor Markers. Hambourg, 1985:1-67.
50. Bieglmayer C, Szepesi T. Follow up of breast cancer patients with MCA CA 15.3 and CEA. *Diagnostik & Therapie* (en prensa).
51. Steger G, Madder R, Derfler K, Moser K, Dittrich C. Mucin like cancer associated antigen (MCA) compared with CA 15.3 in advanced breast cancer. *Klin Wochenschr*. 1989;67:813-817.