Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (12): 860-869.

Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática

Tumor markers in breast cancer. Systematic review.

Óscar Alejandro Bonilla-Sepúlveda

Resumen

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

OBJETIVO: Determinar la utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en la detección temprana de recurrencia, pronóstico y seguimiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

METODOLOGÍA: Búsqueda sistemática de publicaciones en inglés en la base de datos Medline-PubMed con los términos: "biomarkers", "tumor", "tumor biomarkers", "marker", "tumor marker", "breast neoplasms", "breast", "neoplasms", "cancer", "mucin-1", "CA 15-3", "carcinoembryonic antigen". Se seleccionaron artículos originales, ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis, publicados entre el 28 de marzo de 2015 y el 25 de marzo de 2020, que determinaran la utilidad del antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario en el cáncer de mama.

RESULTADOS: Se seleccionaron para la redacción de este artículo 11 publicaciones trascendentales para determinar la utilidad de los marcadores tumorales en cáncer de mama.

CONCLUSIONES: La utilidad de los marcadores tumorales antígeno 15-3 y antígeno carcinoembrionario es contradictoria y no completamente aceptada por las asociaciones de oncología y las guías internacionales; sin embargo, existe evidencia que confirma su utilidad como marcadores diagnósticos y pronósticos en el cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Biomarcadores; marcadores tumorales; mucina -1; antígeno carcinoembrionario; neoplasia mama; cáncer.

Abstract

BACKGROUND: Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women around the world. The FDA-approved tumor markers are cancer antigen 15-3 (CA15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA), and are frequently used for the detection and control of breast cancer.

OBJECTIVE: To present the current available information on the usefulness of tumor markers CA 15-3 and carcinoembryonic antigen in the detection of metastases and their prognostic value in breast cancer.

METHODOLOGY: A systematic search of publications in English in the Medline-PubMed database was performed, using the terms: "biomarkers", "tumor", "tumor biomarkers", "marker", "tumor marker", "breast neoplasms "," breast "," neoplasms "," cancer "," mucin-1 "," ca 15 3 "," carcinoembryonic antigen ". Original articles, clinical trials, reviews, systematic reviews and meta-analyzes, published between March 28, 2015 and March 25, 2020, were selected to determine the usefulness of the CA 15-3 antigen and carcinoembryonic antigen in breast cancer.

RESULTS: Eleven publications that were relevant to determine the usefulness of tumor markers in breast cancer were selected for the writing of this article.

Mastólogo, Universidad CES, Maestro en Ciencias en Epidemiología y Salud Pública VIU. Grupo de investigación en cáncer IDC, profesor UniRemington, Medellín, Colombia.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia
Oscar Alejandro Bonilla Sepúlveda
mastologia.bonilla@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Bonilla-Sepúlveda OA. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (12): 860-869.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269

CONCLUSIONS: The utility of tumor markers Antigen 15-3 and carcinoembryonic antigen is contradictory, and not fully accepted by oncology associations and international guidelines, however there is evidence that confirms their utility as diagnostic and prognostic markers in breast cancer.

KEYWORDS: Biomarkers; Tumor markers; Mucin -1; Embryonal carcinogen antigen; Breast cancer; Cancer.

ANTECEDENTES

Según el Global Cancer Observatory 2018 (Globocan)[1] el cáncer de mama es el tumor maligno con la incidencia más alta, y el segundo con mayor tasa de mortalidad entre los cánceres que afectan a la mujer. Si bien los grandes esfuerzos han mejorado el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama, 30% de los casos de cáncer de mama temprano aún avanzan a estadio metastásico.[2] La tasa de supervivencia a 5 años de cáncer de mama metastásico ha aumentado de 10 a 27%, y la metástasis sigue siendo la principal causa de muerte en mujeres con cáncer de mama.[3]

En la actualidad, el seguimiento posterior al tratamiento se centra en exámenes de imagen especiales del seno, como la mamografía en dos proyecciones y la ecografía mamaria complementaria, o tomografía de diferentes regiones corporales según el caso, aunque estos métodos tienen una tasa de falsos negativos importante,[4] por lo que se necesitan otros métodos que mejoren tal rendimiento. Las células tumorales, o las células del huésped, generan varios antígenos específicos del tumor. Estos antígenos únicos se denominan marcadores tumorales y se recurre a ellos para detección y vigilancia del proceso tumoral.[5]

Los marcadores tumorales se conocen desde hace de 30 años, y los más utilizados en cáncer de mama son el antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario (CEA), que se elevan en pacientes con enfermedad metastásica; su detección precede a los síntomas clínicos y por imágenes.[6,7,8] En el cáncer de mama, como en otros tumores sólidos, los marcadores tumorales no son específicos del tumor por lo que pueden encontrarse en individuos sanos; por lo tanto, se consideran componentes sanguíneos fisiológicos, que afectan la especificidad y sensibilidad.[9]

El objetivo de esta revisión fue: determinar la utilidad de los marcadores tumorales CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario en la detección temprana de recurrencia, pronóstico y seguimiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

METODOLOGÍA

Búsqueda sistemática de publicaciones en inglés en la base de datos Medline-PubMed con los términos: **"**biomarkers", "tumor", "tumor biomarkers", "marker", "tumor marker", "breast neoplasms", "breast", "neoplasms", "cancer", "mucin-1", "ca 15 3", "carcinoembryonic antigen". Se seleccionaron artículos originales, ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemá-

ticas y metanálisis, publicados entre el 28 de marzo de 2015 y el 25 de marzo de 2020, que determinaran la utilidad del antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario en el cáncer de mama. La evaluación de las publicaciones se hizo con la herramienta Critical Appraisal Skills Programme en español (CASPe) basada en 11 preguntas para determinar la calidad de los estudios.

RESULTADOS

Se encontraron 243 publicaciones pero se descartaron 208 que no respondieron la pregunta de investigación, 2 estaban en un idioma diferente al inglés, 3 no contaban con el texto completo. Al final se seleccionaron 55 publicaciones que se consideraron trascendentales para determinar la utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con cáncer de mama; después de la revisión del texto completo se tomaron 11 artículos, que se utilizaron para el análisis sistemático. **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

El antígeno CA 15-3 ha demostrado mayor sensibilidad en cáncer de mama que el antígeno carcinoembrionario; es una glucoproteína mucinosa y uno de los productos del gen mucina-1 (MUC-1)[10] que se localiza en el locus del cromosoma 1q22.[11] MUC-1 se encuentra en casi todas las células epiteliales[12,13] y se asocia en alrededor de 80% de los cánceres; los más frecuentes son los carcinomas de colon, mama, ovario, pulmón y páncreas.[14,15] Las alteraciones en la expresión de MUC-1 son las que originan el cáncer, la metástasis, la proliferación y la falta de reconocimiento por parte del sistema inmunitario.[16,17] El dominio citoplasmático de MUC-1 (MUC1CT) interacciona con la E-selectina y las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) del endotelio vascular; esto permite la circulación extravascular de las células tumorales.[17] También tiene varios sitios de fosforilación, asociada con vías de señalización que incluyen Ras, β-catenina, p120 catenina, p53 y receptor de estrógenos (ERα). En el cáncer de mama, MUC-1 aumenta el crecimiento y supervivencia de las células tumorales al unirse y estabilizarse Erα.[18] Se sugiere que la sobreexpresión de MUC-1 en cáncer de mama que sobrexpresa los receptores de estrógenos se asocia con resistencia al tamoxifeno, altas concentraciones de CA 15-3, mayor carga tumoral y con la enfermedad metastásica.[19]

A la familia de la glicoproteína MUC-1, que incluye el CA 15-3, también pertenece el marcador tumoral CA 27.29 que comparte sitios epítopes similares, por lo que tienen similares sensibilidad y especificidad, y es uno de los marcadores séricos que más se utilizan. En el estudio de Lin y colaboradores[20] con 37,652 resultados pareados de 12,470 distintos pacientes, obtuvieron una correlación alta (coeficiente de correlación: Pearson: 0.967); sin embargo, en los desenlaces de CA 27.29 y CA 15-3 no deben usarse indistintamente, y no se consideran un valor adicional al practicar ambas pruebas de forma rutinaria.

El antígeno carcinoembrionario se identificó por primera vez en extractos de tejido tumoral,[21] que es un miembro de la familia de glucoproteínas de la superficie celular, y uno de los marcadores tumorales clínicamente útiles en una variedad de adenocarcinomas.[22] Es miembro de una familia de glicoproteínas de la superficie celular que representan un subconjunto de la superfamilia de inmunoglobulinas.[23] Está compuesto por 29 genes dispuestos en el cromosoma 19ql3.2. Estos genes se clasifican en dos subfamilias principales: las molécula de adhesión celular antígeno carcinoembrionario (CEACAM) y el subgrupo de glucoproteínas específicas del embarazo.[22] Al afectar la adhesión celular se favorece la invasión y metástasis del cáncer.[23,24] También puede inhibir los linfocitos natural killer (NK) y

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269

Cuadro 1. Estudios incluidos en la revisión bibliográfica sistemática (continúa en la siguiente página)

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Objetivo	Casos-control	Edad media (años)	Resultados	Evaluación CASPe
Fu Y, et al. [48]	2000	China	Metanálisis (13 estudios)	Significación clínica	1179/493	46.7	- CA 15-3: OR: 2,15 (IC95% 2,0-2,3; p:1.8x10-10) - CEA: OR: 1,23 (IC95% 1,09-1,36; p:1,8x10-21)	- CA 15-3: I2: 98,6 - CEA: I2: 97,4 - CA 15-3: Begg 0,14 - CEA: Begg 0,02
Stieber P, et al. [34]	2015	Alemania	Casos y controles	Eficacia diagnóstica y detección temprana de metástasis	187/556	52	- CA 15-3. A. Corte 30 U/mL Sensibilidad: 60.4% (IC95%: 53-67.5) Especificidad: 91.4% B. Corte 60 U/mL Sensibilidad: 36.9% (IC95%: 30-44.2) Especificidad: 100 (IC95%: 99.3-100) - CEA: A. Corte 4 ng/mL Sensibilidad: 41.2% (IC95%: 34-48.6) Especificidad: 93.3% (IC95%: 90.9-95.3) B. Corte 6 ng/mL Sensibilidad: 29.4% (IC95%: 23-36.5) Especificidad: 96.9% (IC95%: 95.2-98.2)	11 *
Shao Y, et al.[35]	2015	China	Cohorte	Valor pronóstico preoperatorio	432	<35>	CA 15-3 corte: 25 U/mL. Elevado (n: 60, 13.9%) CEA corte: 5.0 ng/mL. Elevado (n = 47, 10.9%). Análisis univariado: A. CA 15-3 elevado *vs* normal: OS: 71.7 *vs* 90.8% (p: < 0.001) DFS: 74.4 *vs* 88.8% (p = 0.002) B. CEA elevado *vs* normal: OS: 88.8 *vs* 74.4% (p = 0.002) DFS: 57.4 *vs* 77.9% (p = 0.004)	11*

Cuadro 1. Estudios incluidos en la revisión bibliográfica sistemática (continúa en la siguiente página)

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Objetivo	Casos-control	Edad media (años)	Resultados	Evaluación CASPe
Di Gioia, et al[49]	2016	Alemania	Cohorte retrospectiva	Detección recurrencia en cáncer temprano	813	52	Referencia: Incremento mayor de 100% del valor basal. CA 15.3 o CEA: Sensibilidad: 87.2% Especificidad: 100% Verdadero positivo 55.3% Verdadero negativo: 44.7%	9*
Wang W, et al[50]	2017	China	Casos-control	Valor diagnóstico en cáncer de mama metastásico	164/200	52,4	CA 15-3: (corte menos de 20 U/mL) Sensibilidad: 44.5% Especificidad: 84.5% CEA: (corte < 3 µg/L) Sensibilidad: 56.7% Especificidad: 92%	9*
Fujimoto Y, et al[51]	2018	Japón	Cohorte	Pronóstico y respuesta quimioterapia neoadyuvante	185	57-85	CA 15-3 normal *vs* alto: DFS: 90.8 *vs* 68.1% (p = 0.0134). Análisis multivariado: HR: 3.31 (IC95%: 1.28-10.23; p = 0.0122) CEA análisis multivariado: HR 1.19 (IC95%: 0.47-2.9)	10*
Li X, et al[47]	2018	China	Metanálisis (36 estudios)	Significación pronóstico	12.993	53.6	Análisis multivariado: CA 15-3: A. OS: HR: 2.03 (IC95%: 1.76-2.33) B. DFS: HR: 1.56 (IC95%: 1.06-1.55) CEA: A. OS: HR: 1.79 (IC95%: 1.46-2.20) B. DFS: 1.77 (IC95%: 1.53-2.04)	CA 15-3 y DFS: I2: 50% CA 15-3 y OS: I2: 72% CEA y DFS: I2: 0% CEA y OS: I2: 70%
Nicolini A, et al[52]	2018	Italia	Cohorte	Diagnóstico de recidiva	231	-	CA 15-3 + CEA + TPA (valor de referencia: media de 5 mediciones consecutivas ± 2 DE) Sensibilidad: 95.2% Especificidad: 97.8% Precisión: 97.9%	9*

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269

Cuadro 1. Estudios incluidos en la revisión bibliográfica sistemática (continuación)

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Objetivo	Casos-control	Edad media (años)	Resultados	Evaluación CASPe
Bayo J, et al[53]	2018	España	Casos-controles	Diagnóstico temprano de cáncer (T1-2 N0)	63/63	57.7	CA 15,3 OR: 1.095 (IC95%: 1.01-1.17) CEA: Diferencia de medias entre grupos: 1.66 *vs* 1.47 (p = 0.001)	9*
Imamura M, et al[54]	2018	Japón	Casos-controles	Pronóstico en cáncer temprano	608/468	Pre y pos-meno-pausia	Determinación del punto de corte óptimo para DFS según curva ROC: CA 15-3: 13.3 U/mL CEA: 3.2 ng/mL A. CA 15-3 DFS: 71.8 *vs* 89.3% HR: 1,52 (IC95%: 1.0-2.08; p: < 0.000) B. CEA DFS: 70.6 *vs* 87.2%; HR 2.08 (IC95%: 1.45-2.90; p: < 0.000)	11*
Nam SE, et al[55]	2019	Corea	Cohorte histórica	Significancia pronóstica	149.238	-	CA 15-3 + CEA: OS: HR 2.14 (IC95%: 1.01-4.55; p: < 0.001) CA 15.3: OS: HR 2.38 (IC95%: 1.58-3.58; p: < 0.001) CEA: OS: 2.14 (IC95%: 1.01-4.55; p = < 0.001)	11*

*CASPe: Critical Appraisal Skills Programme en español.
I2: prueba de heterogeneidad.
Begg: sesgo de publicación.
Marcadores tumorales: marcador tumoral.
CEA: antígeno carcinoembrionario.
CA 15-3: antígeno CA 15-3.
DFS: supervivencia libre de enfermedad.
OS: supervivencia global.
HR: razón de momios.
TPA: tissue polypeptide antigen.
IRL: límite individual de referencia.
DS: desviación estándar.
ROC: receiver operating characteristic curve.

evitar la muerte de células cancerosas, a través de interacciones hemofílicas con el antígeno carcinoembrionario.[25]

El CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario se utilizan mucho en la práctica clínica para detectar recidiva o indicar seguimiento a la eficacia del tratamiento para el cáncer de mama metastásico.[8,26] Tienen aprobación de la FDA como marcadores tumorales para controlar el cáncer de mama.[27,28] El Grupo Europeo de Marcadores Tumorales recomienda el antígeno carcinoembrionario y las concentraciones de antígeno CA 15-3 para evaluar el pronóstico, la detección temprana del avance de la enfermedad y vigilar el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama.[7] Por desgracia, se han encontrado desenlaces contradictorios de su valor pronóstico. Las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) no recomiendan su uso para detección, diagnóstico, estadificación o vigilancia de rutina de pacientes con cáncer de mama después de la terapia primaria.[29,30] Al igual que las pautas de la NCCN no recomienda el uso de antígeno carcinoembrionario o antígeno CA 15-3 como marcadores para evaluación clínica antes del tratamiento.[31]

El tratamiento actual para las pacientes con cáncer de mama incluye: cirugía y tratamiento coadyuvante con quimioterapia, radioterapia y tratamiento hormonal. Sin embargo, algunas pacientes pueden tener recidiva local o sistémica que afecta su supervivencia; por lo tanto, se requieren métodos de diagnóstico para la detección temprana de recidiva. Los marcadores tumorales en cáncer de mama son ampliamente utilizados en el diagnóstico, la vigilancia del tratamiento y el pronóstico.[6,7,34] Sin embargo, su valor no está debidamente establecido porque tiene menor sensibilidad y especificidad.[35,36] Sin otros marcadores tumorales con mejor rendimiento estos siguen siendo los más utilizados en el cáncer de mama.

En muchos casos, los métodos implementados para determinar el antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario no son comparables con respecto a su técnica o con diferentes rangos de referencias. Esto conduce a interpretaciones incorrectas o afecta la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral. Wu y colaboradores encontraron que las concentraciones de antígeno carcinoembrionario y antígeno CA 15-3 se elevaron en 7.2 y 12.3% de los casos de cáncer de mama, respectivamente.[36]

Por lo que se refiere a la sensibilidad y especificidad del antígeno CA 15-3 para la detección de metástasis a distancia, existen muchos estudios que describen sensibilidades entre 32 y 90% y especificidades entre 71 y 100%.[7,37,38] Todos estos estudios utilizan puntos de corte fijo, usan un valor de corte de 30 U/mL, con sensibilidad de 60.4% y especificidad de 91.4%. Cuando se incrementó el valor de corte para aumentar la especificidad (100%) la sensibilidad disminuyó a 36.9%. Para la sensibilidad y especificidad del antígeno carcinoembrionario, también hay varios estudios, que alcanzan sensibilidad entre 7 y 70% y especificidad entre 89 y 100% cuando se utilizaron diferentes puntos de corte (4 *vs* 6 ng/mL) sensibilidad (41.2% *vs* 29.4%) y especificidad (93.3% *vs* 96.9%).[7,26,34,39,40,41]

Con respecto a la combinación de antígeno CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario, algunos autores tampoco lo recomiendan, porque el CA 15-3 tiene mayor rendimiento diagnóstico y el antígeno carcinoembrionario solo aumenta levemente la sensibilidad del antígeno CA 15-3, o porque la combinación de ambos marcadores resultó en pérdida de especificidad.[13,26,38,39,40] Otros estudios mostraron que la determinación adicional de antígeno carcinoembrionario podría aumentar la sensibilidad del antígeno CA 15-3 solo hasta 25%.[41-44]

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269

Stieber y sus coautores[34] encontraron que la sensibilidad del antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico de pacientes con cáncer de mama metastásico era de 40.6%, CA 15-3 de 55.6%, y la combinación de 66.3%. Ertl y su grupo[45] demostraron que la combinación del antígeno CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario aumentó la sensibilidad en 14.9% en el diagnóstico de cáncer de mama metastásico.

El antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario se encuentran alterados con más frecuencia en el cáncer de mama avanzado o metastásico, en pacientes con tumores de gran tamaño, metástasis a ganglios linfáticos o grados histológicos altos, con respecto a tumores en estadios tempranos.[34] Esto sugiere que los marcadores tumorales elevados se relacionan con aumento de la carga tumoral, riesgo de recurrencia o resistencia al tratamiento.[36]

En el estadio metastásico, las concentraciones de antígeno carcinoembrionario y CA 15-3 pueden predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Se cree que los marcadores tumorales pueden asociarse con micrometástasis o vascularización tumoral.[46] Uehara y su grupo encontraron que las pacientes con cáncer de mama, en estadio II, con concentraciones normales del antígeno CA15-3 tuvieron mejor pronóstico que quienes las tenían elevadas.[28]

Varios estudios y metanálisis reportan que los marcadores tumorales elevados se asocian con peor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, comparada con pacientes con concentraciones dentro de la normalidad.[28,47]

La revisión se basó en la utilidad de los antígenos CA 15-3 y carcinoembrionario y no incluyó otros marcadores tumorales. Se limitó el idioma de búsqueda al inglés. El tiempo de búsqueda se limitó solo a los últimos 5 años.

CONCLUSIONES

La utilidad de los marcadores tumorales para el cáncer de mama es contradictoria y no está completamente apoyada por asociaciones de estudios oncológicos y guías internacionales. A pesar de ello, cada vez hay más interés en el uso de biomarcadores, como el CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario, en el cáncer de mama para la detección temprana de metástasis subclínica. Esta posibilidad apoya el tratamiento oncológico oportuno. La utilidad también se ha asociado con tumores de mayor carga tumoral, características más agresivas y riesgo de metástasis, que lo hacen un factor pronóstico independiente. Esto significa que la concentración de los marcadores tumorales aumenta conforme la etapa del tumor de mama evoluciona. Su beneficio absoluto se ve limitado por la imposibilidad de comparar las técnicas utilizadas y los valores de referencia.

REFERENCIAS

1. Cancer today. http://gco.iarc.fr/today/home.
2. Redig A, McAllister S. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. J. Intern. Med. 2013; 274:113-26. doi: 10.1111/joim.12084.
3. Sundquist M, et al. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016, Breast. 2016; 31:46-50. doi: 10.1016/j.breast.2016.10.005.
4. Taplin S, et al. Mammography facility characteristics associated with interpretive accuracy of screening mammography. J Natl Cancer Inst. 2008; 100 (12): 876-87. doi. 10.1093/jnci/djn172.
5. Mandelblatt JS, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med. 2009; 151 (10): 738-47. doi. 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00010.
6. Duffy M. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clin. Chem. 2006; 52: 345-51. doi. 10.1373/clinchem.2005.059832.
7. Molina R, et al. Tumor markers in breast cancer -European Group on Tumor Markers recommendations. Tumour Biol. 2005; 26: 281-93. doi. 10.1159/000089260.
8. Cheung K, et al. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. Cancer Treat. Rev. 2000; 26: 91-102. doi. 10.1053/ctrv.1999.0151.

9. Harris L, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 5287-312. doi. 10.1200/JCO.2010.33.7311.
10. Thompson JA, et al. Carcinoembryonic antigen gene family: molecular biology and clinical perspectives. J Clin Lab Anal. 1991; 5 (5): 344-66. doi. 10.1002/jcla.1860050510.
11. Sulekha Dhanisha S, et al. Mucins: structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 122: 98-122. doi. 10.1016/j.critrevonc.2017.12.006.
12. Kufe D, et al. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (df3) with human malignant versus benign breast tumors. Hybridoma. 1984; 3 (3): 223-32. doi. 10.1089/hyb.1984.3.223.
13. Hayes DF, et al. Use of a murine monoclonal antibody for detection of circulating plasma DF3 antigen levels in breast cancer patients. J Clin Investig. 1985; 75 (5): 1671-78. doi. 10.1172/JCI111875.
14. Gendler SJ. MUC1, the renaissance molecule. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2001; 6 (3): 339-53. doi. 10.1023/a:1011379725811.
15. Roy LD, et al. MUC1 enhances invasiveness of pancreatic cancer cells by inducing epithelial to mesenchymal transition. Oncogene. 2011; 30 (12): 1449-59. doi. 10.1038/onc.2010.526.
16. Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. Nat Rev Cancer. 2004; 4: 45. doi. 10.1038/nrc1251.
17. Haddon L, Hugh J. MUC1-mediated motility in breast cancer: a review highlighting the role of the MUC1/ICAM-1/Src signaling triad. Clin Exp Metas. 2015; 32 (4): 393-403. doi. 10.1007/s10585-015-9711-8.
18. Wei X, et al. MUC1 oncoprotein stabilizes and activates estrogen receptor α. Mol Cell. 2006; 21 (2): 295-305. doi: 10.1016/j.molcel.2005.11.030.
19. Merikhian P, et al. MUC1 induces tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2017; 17 (7): 607-13. doi. 10.1080/14737140.2017.1340837.
20. Lin DC, Genzen JR. Concordance analysis of paired cancer antigen (CA) 15-3 and 27.29 testing. Breast Cancer Res Treat. 2018; 167 (1): 269-76. doi.10.1007/s10549-017-4513-0
21. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med. 1965; 21: 439-62. doi. 10.1084/jem.121.3.439.
22. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. Semin Cancer Biol. 1999; 9 (2): 67-81. doi. 10.1006/scbi.1998.0119.
23. Charbonneau J, Stanners CP. Role of carbohydrate structures in CEA-mediated intercellular adhesion. Cell Adhes Commun. 1999; 7 (3): 233-44. doi: 10.3109/15419069909010805.
24. Kabel AM. Tumor markers of breast cancer: new prospective. J Oncol Sci. 2017; 3 (1): 5-11. doi: 10.1016/j.jons.2017.01.001.
25. Stern N, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) inhibits NK killing via interaction with CEA-related cell adhesion molecule 1. J Immunol. 2005; 174 (11): 6692-701. doi: 10.4049/jimmunol.174.11.6692.
26. Nicolini A, Carpi A. Postoperative follow-up of breast cancer patients: overview and progress in the use of tumor markers. Tumour Biol. 2000; 21 (4): 235-48. doi: 10.1159/000030129.
27. O'Hanlon DM, et al. An evaluation of preoperative CA 15-3 measurement in primary breast carcinoma. Br J Cancer. 1995; 71 (6): 1288-91. doi: 10.1038/bjc.1995.249.
28. Uehara M, et al. Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer. Int J Clin Oncol. 2008; 13 (5): 447-51. doi: 10.1007/s10147-008-0773-3.
29. Maric P, et al. Tumor markers in breast cancer -evaluation of their clinical usefulness. Coll Antropol. 2011; 35: 241-47. PMID: 21661378.
30. Cardoso F, et al. Inconsistent criteria used in American Society of Clinical Oncology 2007. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 2058-59. doi: 10.1200/JCO.2007.15.6638.
31. NCCN guidelines Version 4. 2018 Breast cancer 2018. https ://www.nccn.org/profe ssion als/physi cian_ gls/pdf/breas t_block s.pdf.
32. Largillier J, et al. Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer, Ann. Oncol. 2008; 19: 2012-19. doi: 10.1093/annonc/mdn424.
33. Mosconi P, et al. Survival, quality of life and breast cancer. Ann. Oncol. 2001; 12: S15-S19. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_3.s15.
34. Stieber P, et al. Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer. A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients. Clin Chim Acta. 2015; 448: 228-31. doi:10.1016/j.cca.2015.06.022.
35. Shao Y, et al. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. PLoS One. 2015; 10 (7): e0133830. doi:10.1371/journal.pone.0133830.
36. Wu S, et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. Breast. 2014; 23: 88-93. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.003.
37. Tomlinson I, et al. Tumour marker CA15-3: possible uses in the routine management of breast cancer. Eur. J. Cancer. 1995; 31A: 899-902. doi: 10.1016/0959-8049(94)00447-1.
38. Soletormos G, et al. Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA and TPA. Eur. J. Cancer. 2004; 40: 481-86. doi: 10.1016/j.ejca.2003.10.015.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269

39. Colomer R, et al. Circulating CA 15-3 levels in the post-surgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. Breast Cancer Res. Treat. 1989; 13: 123-33. doi: 10.1007/BF01806524.
40. Guadagni F, 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. PMID: 11489813.
41. Jager W, et al. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1995; 221: 87-92. doi: 10.3109/00365519509090570.
42. Al-Jarallah M, et al. Serum CA-15.3 and CEA patterns in postsurgical follow-up, and in monitoring clinical course of metastatic cancer in patients with breast carcinoma. Eur. J. Surg. Oncol. 1993; 19: 74-79. PMID: 8436243.
43. Engel K, et al. CA 15-3 and CEA as tumor markers in the diagnosis of the recurrence of breast cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1988; 48: 309-12. doi: 10.1055/s-2008-1026508.
44. Coveney E, et al. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. Int. J. Biol. Markers. 1995; 10: 35-41. PMID: 7629425.
45. Ertl I, et al. CA125 in the early detection of metastatic breast cancer. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.e12015.
46. Van Poznak C, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guidelines. J Clin Oncol. 2015; 33 (24): 2695-704. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1459.
47. Li X, et al. Clinicopathological and prognostic significance of cancer antigen 15-3 and carcinoembryonic antigen in breast cancer: A meta-analysis including 12,993 patients. Dis Markers. 2018; 2018: 9863092. doi: 10.1155/2018/9863092.
48. Fu Y, Li H. Assessing Clinical Significance of Serum CA15-3 and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2016;22:3154-62. doi: 10.12659/msm.896563.
49. Di Gioia D, Blankenburg I, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3. Clin Chim Acta. 2016;461:1-7. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.014.
50. Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, Shi Y, Zhao X, Jing J. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. Clin Chim Acta. 2017;470:51-55. doi: 10.1016/j.cca.2017.04.023.
51. Fujimoto Y, Higuchi T, Nishimukai A, Miyagawa Y, Kira A, Ozawa H, Bun A, Imamura M, Miyoshi Y. High levels of serum CA15-3 and residual invasive tumor size are associated with poor prognosis for breast cancer patients with non-pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy. J Surg Oncol. 2018;118(1):228-237. doi: 10.1002/jso.25125.
52. Nicolini A, Carpi A, Ferrari P, Morganti R, Mazzotti V, Barak V, Duffy MJ. An individual reference limit of the serum CEA-TPA-CA 15-3 tumor marker panel in the surveillance of asymptomatic women following surgery for primary breast cancer. Cancer Manag Res. 2018;10:6879-6886. doi: 10.2147/CMAR.S177522.
53. Bayo J, Castaño MA, Rivera F, Navarro F. Analysis of blood markers for early breast cancer diagnosis. Clin Transl Oncol. 2018;20(4):467-475. doi: 10.1007/s12094-017-1731-1.
54. Imamura M, et al. Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes. World J Surg Oncol. 2018; 16 (1): 26. doi. 10.1186/s12957-018-1325-6.
55. Nam SE, et al. The prognostic significance of preoperative tumor marker (CEA, CA15-3) elevation in breast cancer patients: data from the Korean Breast Cancer Society Registry. Breast Cancer Res Treat. 2019; 177 (3): 669-78. doi. 10.1007/s10549-019-05357-y.