

CEA und CA15-3 beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

CEA and CA 15-3 during disease progression in metastatic breast cancer

Dorit Laessig¹, Dorothea Nagel², Volker Heinemann¹, Michael Untch³, Steffen Kahlert³, Ingo Bauerfeind³ und Petra Stieber^{2,*}

¹ Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, München, Deutschland

² Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern, München, Deutschland

³ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Großhadern, München, Deutschland

Zusammenfassung

Fragestellung: Das Ziel der deskriptiven Analyse war es, eine Korrelation zwischen erhöhten Werten von carcinoembryonalem Antigen (CEA) und Cancer Antigen (CA) 15-3 und dem Fortschreiten der Erkrankung bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zu zeigen.

Patienten und Methoden: Für die Studie wurden die Krankengeschichten und Befunde von Patientinnen retrospektiv analysiert, die im Zeitraum Januar 1992 bis Dezember 2004 im Klinikum München Großhadern behandelt wurden. Wir evaluierten CEA- und CA 15-3-Werte von 71 Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung (1. FM), von 85 Patientinnen zum Zeitpunkt der 1. Tumorprogression (1. PD), sowie von 86, 72, 62 und 47 Patientinnen zum Zeitpunkt der folgenden Tumorprogressionen (2. PD bis 5. PD). Dabei war es möglich, dass Patientinnen mehrmals in die Auswertung eingingen.

Ergebnisse: Es zeigte sich sowohl ein Ansteigen von CEA als auch von CA 15-3 in Korrelation zur Anzahl der Tumorprogressionen (PD). Zum Zeitpunkt der 1. FM ergaben sich Mediane von 2,7 ng/mL für CEA und 43,8 U/mL für CA 15-3. Beim erneuten Progress einer bekannten Metastasierung oder Auftreten einer zusätzlichen Metastasierung (1. PD–5. PD) wurden folgende Mediane für CEA/CA 15-3 beobachtet: 2,8 ng/mL/44,7 U/mL beim 1. PD; 4,1 ng/mL/65,4 U/mL beim 2. PD; 5,2 ng/mL/94 U/mL beim 3. PD; 8,2 ng/mL/97 U/mL beim 4. PD und 8,8 ng/mL bzw. 139 U/mL beim 5. PD. Analog dazu stieg die Sensitivität für das Erkennen von Fernmetastasen

sowohl für CEA als auch für CA 15-3. Die Kombination beider Tumormarker führte im Laufe der Tumorerkrankung zu einer Verbesserung der Sensitivität von 80,3% zum Zeitpunkt der 1. FM bis zu 95,7% zum Zeitpunkt der 5. PD.

Schlussfolgerung: Es besteht eine Korrelation zwischen der Höhe von CEA und/oder CA 15-3 und dem Fortschreiten der Tumorerkrankung. Dabei führt die Kombination beider Tumormarker zu einer deutlichen Verbesserung der Sensitivität.

Schlüsselwörter: Cancer Antigen (CA) 15-3; carcinoembryonales Antigen (CEA); metastasiertes Mammakarzinom; Tumormarker.

Abstract

Background: The aim of our descriptive analysis was to determine the correlation between disease progression in metastatic breast cancer and the tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA) and cancer antigen (CA) 15-3.

Patients and methods: We retrospectively analyzed the history and medical findings of patients who were treated between 1992 and 2004 at the University Hospital Munich Großhadern. We evaluated pre-treatment values of CEA and CA 15-3 at the time of first metastatic disease (1st MD) and at every time of disease progression (1st to 5th PD). We investigated 71 patients at 1st MD, 85 at 1st PD, 86 at 2nd PD, 72 at 3rd PD, 62 at 4th PD and 47 patients at 5th PD, respectively. It was possible that patients qualified more than once for evaluation.

Results: A trend of increasing levels of CEA and CA 15-3 in correlation to disease progression was established. Median concentration was 2.7 ng/mL for CEA and 43.8 U/mL for CA 15-3 at 1st MD. During disease progression the values for CEA/CA 15-3 were: 2.8 ng/mL/44.7 U/mL at 1st PD; 4.1 ng/mL/65.4 U/mL at 2nd PD; 5.2 ng/mL/94 U/mL at 3rd PD; 8.2 ng/mL/97 U/mL at 4th PD and 8.8 ng/mL/139 U/mL at 5th PD, respectively. We also obtained a continuously increasing percentage of true positive test results with increasing numbers of disease progression for both tumor markers. The combined determination improved sensitivity from 80.3% at 1st MD to 95.7% at 5th PD for detection of disease progression.

Conclusions: Our results demonstrate a correlation between release of tumor markers and disease progres-

*Korrespondenz: Dr. med. Petra Stieber, Institut für Klinische Chemie, Klinikum der Universität München - Großhadern - Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland
Tel.: +49 (089) 7095-3115
Fax: +49 (089) 7095-6298
E-mail: Petra.Stieber@med.uni-muenchen.de

sion. The combination of both markers leads to increased sensitivity.

Keywords: cancer antigen (CA) 15-3; carcino-embryonic antigen (CEA); metastatic breast cancer; tumor marker.

Einleitung

Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom der Frau in den industrialisierten Ländern. Es erkrankten jährlich über eine Million Menschen weltweit an Brustkrebs. Aufgrund der steigenden Inzidenz werden ungefähr 1,4 Millionen Neuerkrankungen im Jahre 2010 weltweit registriert werden [1].

Das Cancer Antigen (CA) 15-3 ist in der Kombination mit dem carcinoembryonalen Antigen (CEA) der relevanteste Tumormarker in der Brustkrebsdiagnostik [2–4]. Erhöhte Serumwerte von CEA und CA 15-3 werden in 13% und 19% der Patientinnen bei der Primärdiagnose Mammakarzinom gefunden. Es gibt eine positive Korrelation zwischen der Tumormarkerhöhe und der Größe des Primärtumors und des Lymphknotenbefalls. Aufgrund ihrer geringen Sensitivität finden sowohl CEA als auch CA 15-3 keine Anwendung in der Diagnosefindung und im Screening. Eines ihrer Haupteinsatzgebiete liegt in der Verlaufskontrolle und in der Rezidivdiagnostik. Es hat sich gezeigt, dass durch die kombinierte Bestimmung von CEA und CA 15-3 bei 40–60% der Patientinnen ein erneutes Auftreten der Erkrankung 2 bis 18 Monate vor der klinischen Manifestation erkennbar ist [4–9].

Das Ziel unserer retrospektiven Analyse war es, die Bedeutung von CEA und CA 15-3 beim metastasierten Mammakarzinom zu zeigen und eine Assoziation zwischen der Höhe der Tumormarker und dem Fortschreiten der Erkrankung zu belegen.

Patienten und Methoden

Patienten

Es wurden insgesamt 119 Patientinnen mit metachron metastasiertem Mammakarzinom in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden die Krankengeschichte und Befunde von Patientinnen retrospektiv analysiert, die im Zeitraum Januar 1992 bis Dezember 2004 im Klinikum München Großhadern behandelt wurden. Das mediane Alter bei Primärdiagnose betrug 51 Jahre (Range 24–80 Jahre).

Alle Patientinnen erhielten eine systemische Therapie als endokrine, zytostatische, immunologische oder kombinierte Behandlung. Aufgrund wechselnder Therapieregimes unterzogen sich die meisten Patientinnen mehr als einer Chemo- oder mehr als einer Hormontherapie gefolgt von einer Chemotherapie. Die mediane rezidivfreie Zeit (Lokalrezidiv/Fernmetastasierung) nach Primärdiagnose betrug 37,9 Monate (Range 2,0–246,1 Monate). Das mediane progressionsfreie Intervall nach Auftreten der ersten Fernmetastasierung (1. FM) betrug 14,5 Monate (Range 1,2–87,3 Monate). Das progressionsfreie Intervall nach erneutem Tumorprogress (1.PD) betrug 5,9

Monate (Range 1,3–27,5 Monate). Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung (Zunahme der Anzahl der Progressionen = PD) wurden kürzere progressionsfreie Intervalle beobachtet.

Insgesamt 66 Patientinnen (55%) waren im Beobachtungszeitraum verstorben. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tumormarker

Die CEA-Werte wurden mit Hilfe des AxSYM® (Abbott Laboratories, Chicago, USA) bestimmt. Dieser Test beruht auf dem Prinzip des Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA). Für die Bestimmung der CA 15-3-Werte wurde der ElektroChemilumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) verwendet. Der Test erfolgt nach dem zweiseitigen Festphasenprinzip (Sandwich-Prinzip).

Statistik

Das Programm SAS (V 9.1., SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) wurde verwendet.

Es wurden alle Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung (1. FM) und jeder weiteren Tumorprogression (PD) mit einem CEA- und CA 15-3-Wert vor Beginn einer Chemotherapie in die Studie eingeschlossen. Dabei war es möglich, dass Patientinnen mehrfach in die Auswertung eingingen. Als 1. FM wurde der erste Zeitpunkt einer Fernmetastasierung gewertet. Kam es bei einer Patientin zu einem erneuten Progress (PD) der bekannten Metastasen oder zu einer weiteren Metastasenlokalisation, so wurde dieser Zeitpunkt als 1. PD gewertet; der nächste Progress als 2. PD, usw.

Die prätherapeutischen Werte in Abhängigkeit von der Anzahl der Progressionen (PD) wurden als Mediane, 75. und 95. Perzentile dargestellt.

Tabelle 1 Patientencharakteristika bei Primärdiagnose.

Alter, Jahre	
Median (Range)	51 (24–80)
Initiale Tumorgroße, n (%)	
T1	39 (32,8)
T2	57 (47,9)
T3	10 (8,4)
T4	3 (2,5)
Unbekannt	10 (8,4)
Axillärer LK-Status, n (%)	
N+	75 (63,0)
N-	35 (29,4)
Unbekannt	9 (7,6)
Hormonrezeptorstatus, n (%)	
ER positiv	84 (70,6)
PR positiv	79 (66,4)
ER/PR positiv	91 (76,5)
Beide negativ	21 (17,6)
Unbekannt	7 (5,9)
HER-2/neu-Status, n (%)	
3+	36 (30,3)
2+	8 (6,7)
1+	7 (5,9)
Negativ	26 (21,8)
Unbekannt	42 (35,3)

LK, Lymphknoten; ER, Estrogenrezeptor; PR, Progesteronrezeptor.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Bestimmung der Sensitivität ein Cut-off von 2,5 ng/mL für CEA und 23,2 U/mL für CA 15-3 verwendet. Dabei handelt es sich um die 95. Perzentile gesunder Individuen anhand lokaler Datenanalysen.

Für den Vergleich der Daten in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation wurden nur 71 Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung ausgewertet. Zunächst wurde mittels Gesamtvarianzanalyse auf Unterschiede geprüft und anschließend wurden die einzelnen Untergruppen nach der Methode von Tukey miteinander verglichen. Die Tumormarker wurden rangtransformiert. Die dargestellten Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Höhe der Tumormarker von CEA und CA 15-3 wurden nach Kaplan-Meier berechnet.

Ergebnisse

Tumormarker in Korrelation zur Tumorprogression

Es wurden die Daten von CEA und CA15-3 sowohl zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung als auch jeder weiteren Tumorprogression (Progress einer bekannten Metastasierung oder Auftreten einer zusätzlichen Metastasierung) betrachtet. Wir beobachteten einen deutlich ansteigenden Trend aller Wertelagen von CEA/CA 15-3 in Beziehung zum Fortschreiten der Erkrankung. Zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung (1. FM) wurden Werte von 2,7 ng/mL für CEA und 43,8 U/mL für CA 15-3 erreicht. Zum Zeitpunkt des ersten Tumorprogresses (1. PD) wurden Werte von 2,8 ng/mL für CEA und 44,7 U/mL für CA 15-3 beobachtet. Mit steigender Anzahl der Tumorprogressionen konnten höhere Wertelagen verzeichnet werden. Bei der 2. PD wurden Werte von 4,1 ng/mL bzw. 65,4 U/mL und bei der 3. PD wurden Werte von 5,2 ng/mL bzw. 94,0 U/mL erzielt (Tabelle 2).

Zum Zeitpunkt der 1. Fernmetastasierung lag CEA in 53,5% der Fälle über der 95. Perzentile gesunder Individuen und CA15-3 in 71,8% der Fälle. In Abhängigkeit von der Anzahl der auftretenden Progressionen stieg die Zahl der Patientinnen mit einem Tumormarkerwert oberhalb der 95. Perzentile gesunder Individuen (Abbildung 1). Bei der 5. Progression wurde eine Sensitivität von 81% für CEA und 88% für CA 15-3 erreicht. Der kombinierte Einsatz von CEA und CA15-3 führte zu einer Sensitivitätssteigerung von 80,3% zum Zeitpunkt der 1. FM bis zu 95,7% zum Zeitpunkt der 5. PD.

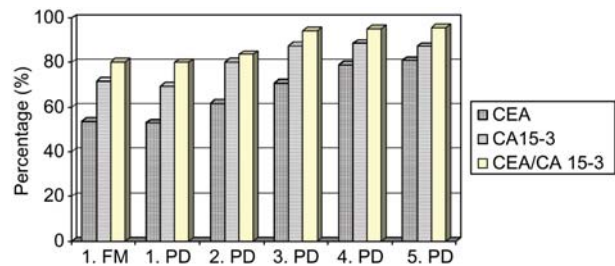


Abbildung 1 Sensitivität von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit von der Tumorprogression.

Tumormarker in Korrelation zur Metastasenlokalisation

Insgesamt 45 Patientinnen (63,4%) zeigten zu Beginn der Metastasierung eine solitäre Metastasenlokalisation (Tabelle 3). Die ossär metastasierten Patientinnen (n=13) hatten mit einem Median von 110 U/mL im Vergleich zu den hepatisch (n=14, Median: 81 U/mL), pulmonal (n=4, Median: 48,4 U/mL) oder lymphogen metastasierten (n=9, Median: 20 U/mL) Patientinnen den höchsten CA 15-3-Wert. Dabei unterschieden sich sowohl die Patientinnen mit Lebermetastasen als auch die Patientinnen mit Skelettmetastasen signifikant ($p < 0,05$) von den Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen. Bezüglich des CEA-Wertes hatten die Patientinnen mit Lebermetastasen die höchsten Werte (Median 4,3 ng/mL, n.s.). Die Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen setzten weder CEA noch CA 15-3 wesentlich vermehrt frei. Die Sensitivität zur Erkennung von Metastasen für CEA allein war am höchsten, wenn die Metastasen in der Leber oder im Knochen zu finden waren. Für CA 15-3 galt das, wenn die Leber oder die Lunge bezüglich einer Metastasierung betroffen waren. Die Kombination beider Marker führte zu einer Sensitivität von 100% für Knochen-, Leber- und Lungenmetastasen (Abbildung 2). In der Patientinnen-gruppe mit isolierten Lymphknotenmetastasen war die Sensitivität sowohl für CEA mit 33,3% als auch für CA 15-3 mit 44,4% deutlich niedriger.

Gesamtüberleben seit Beginn der Metastasierung

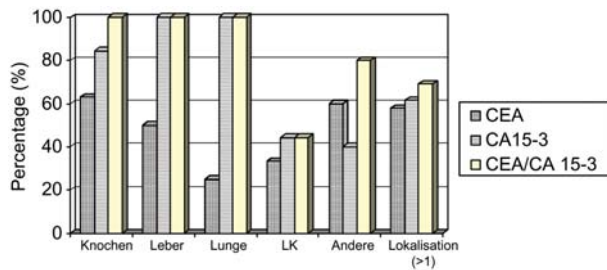
In Bezug auf die Tumormarkerkonzentration zum Zeitpunkt der ersten Fernmetastasierung konnte kein Unterschied des Überlebens der Patientinnen festgestellt

Tabelle 2 CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorprogressionen (PD).

Klinischer Verlauf	CEA (ng/mL)			CA 15-3 (U/mL)		
	Median	75. Perzentile	95. Perzentile	Median	75. Perzentile	95. Perzentile
1. FM (n=71)	2,7	8,3	135	43,8	120	495,3
1. PD (n=85)	2,8	10,5	109	44,7	167,7	632
2. PD (n=86)	4,1	18,6	112	65,4	228	1005
3. PD (n=72)	5,2	17,5	116	94	372,7	1663,4
4. PD (n=62)	8,2	37,2	319	97	318	2768
5. PD (n=47)	8,8	75,2	620	139	592	4274

Tabelle 3 CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation.

Metastasenlokalisation	Tumormarker (Median)	
	CEA (ng/mL)	CA 15-3 (U/mL)
Knochen (n=13)	2,8	110,2
Leber (n=14)	4,3	97,3
Lunge (n=4)	2,3	48,4
Lymphknoten (n=9)	2,0	22,9
Andere (n=5)	1,9	20,1
> 1 Lokalisation (n=26)	3,8	32,9

**Abbildung 2** Sensitivität von CEA und CA 15-3 in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation.

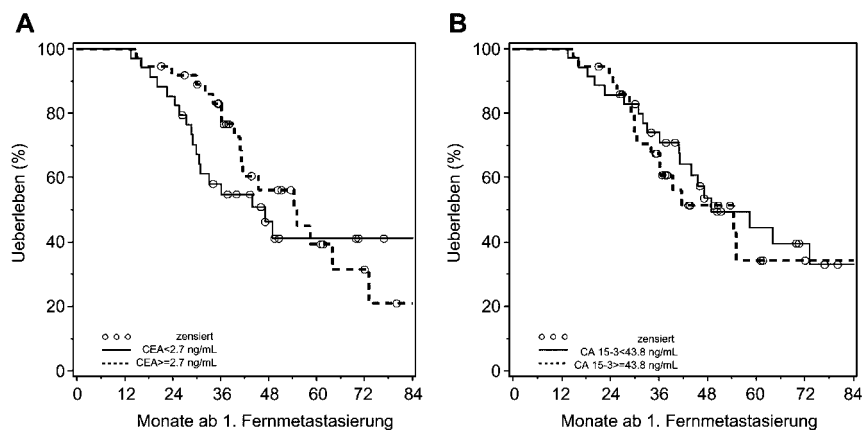
werden. Das Gesamtüberleben der Patientinnen seit der 1. FM (n=71) in Abhängigkeit von der Höhe der Tumormarker, wobei als Cut-off der Median sowohl für CEA (2,7 ng/mL) als auch für CA 15-3 (43,8 U/mL) gewählt wurde, ist in Abbildung 3 dargestellt.

Diskussion

Aufgrund der geringen Sensitivität von nur 15–33% finden weder CEA noch CA 15-3 Anwendung im Screening und in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms [2, 7]. Eines der Haupteinsatzgebiete dieser Tumormarker liegt in der Verlaufsbeobachtung, der Rezidivdiagnostik und

der Therapieverlaufskontrolle [10–13]. In unserer deskriptiven Analyse untersuchten wir die Assoziation zwischen erhöhten Tumormarkern und dem Fortschreiten der Erkrankung.

In Übereinstimmung mit der Literatur ergab sich eine Korrelation zwischen dem Erkrankungsausmaß und der Höhe der Tumormarker [14–16]. Je öfter eine Patientin im Laufe ihrer Erkrankung progredient wurde, desto höher war der entsprechende CEA- bzw. CA 15-3-Wert. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Sensitivitäten für CEA und/oder CA 15-3 mit der Anzahl der klinischen Progressionen korrelierten, d.h. je ausgeprägter das Tumorstadium war, desto häufiger wiesen die Patientinnen einen Wert über der 95. Perzentile gesunder Individuen (CEA: 2,5 ng/mL; CA 15-3: 23,2 U/mL) auf. In einer Arbeit konnte das ebenfalls gezeigt werden, hier wiesen Patienten mit multipler Metastasierung öfter höhere CA 15-3-Werte (> 40 U/mL) auf als Patienten mit einer singulären Metastasierung (81,2% vs. 51,4%). Ebenfalls wurden CA 15-3-Erhöhungen häufiger bei Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung nachgewiesen als bei Patienten mit weniger ausgeprägtem Erkrankungsstadium (48,4% vs. 93,3%) [16]. In unserer Analyse erzielten wir eine steigende Sensitivität für CEA und CA 15-3 mit steigender Anzahl der Tumorprogressionen. Durch die kombinierte Bestimmung beider Tumormarker konnte ein Anstieg der Sensitivität von 80,3% zum Zeitpunkt der 1. FM bis zu 95,7% zum Zeitpunkt der 5. PD erreicht werden. Zum Zeitpunkt der 1. FM waren fast 20% der Patientinnen Tumormarker-negativ, wohingegen sich dieser Anteil zum Zeitpunkt der 5. PD auf 4% reduziert hatte. Dies bedeutet, dass fast jede Patientin im Laufe ihrer Erkrankung Tumormarker freisetzen kann und somit für "Tumormarker gesteuerte" Therapien zugänglich werden könnte. Aufgrund der CEA- und CA 15-3-Bestimmung ist es jedoch nicht möglich, Rückschlüsse auf die Metastasenlokalisation zu ziehen. In der Literatur werden dazu unterschiedliche Ergebnisse mitgeteilt. Geraghty et al. fanden keine signifikanten Unterschiede

**Abbildung 3** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Höhe des Tumormarkers bei Diagnose der Fernmetastasierung (n=71). (A) CEA; (B) CA 15-3.

in der Freisetzung von CA 15-3 in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation [17]. Berruti et al. zeigten, dass die Prävalenz von erhöhten CA 15-3- und CA 125-Werten jedoch in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation verschieden ist. Patienten mit einer viszeralen Metastasierung wiesen öfter höhere Werte auf als Patienten mit Knochenmetastasen oder Lokalrezidiv. Die höchste Sensitivität beider Marker wurde bei Patienten mit malignen Pleuraergüssen beobachtet [18]. Weiterhin berichteten al-Jarallah et al., dass im Median die Konzentrationen sowohl von CA 15-3 als auch von CEA tendenziell von der Metastasierungslokalisation abhingen, dabei wurde die höchste CA 15-3-Freisetzung bei Patienten mit ossären Metastasen beobachtet. Patienten mit Lungen-/Knochenmetastasen oder mit Lebermetastasen setzten hingegen am meisten CEA frei. Bei über 90% der Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium war mindestens einer der beiden Tumormarker gegenüber dem Referenzbereich erhöht [19]. In der vorliegenden Arbeit zeigte CA 15-3 eine Sensitivität von 100% in der Erkennung von hepatischen Metastasen und CEA die höchste Sensitivität bei ossären Metastasen. Patientinnen mit einer hepatischen Metastasierung wiesen im Median höhere CEA-Werte auf als Patientinnen mit isolierter Knochen-, Lungen- oder Lymphknotenmetastasierung. Hingegen zeigten Patientinnen mit isolierten Skelettmetastasen und Patientinnen mit isolierter Lebermetastasierung signifikant höhere Werte für CA15-3 als Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen. Andere Studien bestätigen, dass CA 15-3 hauptsächlich bei ossärer und viszeraler Metastasierung erhöht ist [3, 5, 20]. Dennoch muss erwähnt werden, dass möglicherweise auch eine Korrelation zwischen der Tumormasse und der Höhe des Tumormarkerwertes besteht. Leider gibt es derzeit kein radiologisches Verfahren, welches routinemäßig eine genaue Bestimmung der Tumormasse liefert, sodass diese Aussage derzeit unbewiesen bleibt.

In unserer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der CEA- bzw. CA 15-3-Freisetzung zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben hat, wohingegen nach eigenen früheren Untersuchungen der Freisetzung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eine deutliche, vom Stadium unabhängige prognostische Aussagekraft zukommt [21]. Somit scheint das Überleben nach erster Fernmetastasierung eher von der Lokalisation und der jeweils möglichen Therapieart abzuhängen.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse konnten eine positive Korrelation zwischen den Wertelagen von CEA und CA 15-3 und dem Erkrankungsstatus zeigen, d.h. je fortgeschrittener die Erkrankung desto höher der Tumormarkerwert. Die Sensitivitäten von CEA und/oder CA 15-3 korrelierten mit dem Ausmaß der Erkrankung (Anzahl der Progressionen), d.h. je ausgeprägter die Progression, desto häufiger zeig-

ten Patientinnen einen Wert über der 95ten Perzentile. Wir konnten weiterhin zeigen, dass auch Patientinnen mit im Referenzbereich liegenden Tumormarkern zum Zeitpunkt der Metastasierung im Laufe ihrer Erkrankung diese vermehrt freisetzen. Das könnte bedeuten, dass sowohl CEA als auch CA 15-3 in der individuellen Therapiesteuerung mittels Tumormarker eine Rolle zukommen könnte.

Literatur

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Lamerz R, Stieber P, Fateh-Moghadam A. Serum marker combinations in human breast cancer [review]. *In Vivo* 1993;7:607–13.
3. Vizcarra E, Lluch A, Cibrian R, Jarque F, Alberola V, Belloch V, et al. Value of CA 15.3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA: a study of specificity in disease-free follow-up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37:209–16.
4. Untch M, Sauer H, Stieber P. Tumor Markers in Breast Cancer. *J Lab Med* 2001;25:343–52.
5. American Society of Clinical Oncology Tumor Marker Expert Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843–77.
6. Jaeger W, Eibner K, Löffler 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.
7. Molina R, Zanon G, Filella X, Moreno F, Jo J, Daniels M, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:41–8.
8. Nicolini A, Colombini C, Luciani L, Carpi A, Giuliani L. Evaluation of serum CA15-3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1991;64:154–8.
9. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer – European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005;26:281–93.
10. Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Pahisa J, Munoz M, et al. c-erbB-2 oncoprotein, CEA, and CA 15.3 in patients with breast cancer: prognostic value. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:109–19.
11. van Dalen A. Significance of cytokeratin markers TPA, TPA (cyk), TPS and CYFRA 21.1 in metastatic disease. *Anticancer Res* 1996;16:2345–9.
12. Gion M, Mione R, Nascimben O, Valsecchi M, Gatti C, Leon A, et al. The tumour associated antigen CA15.3 in primary breast cancer. Evaluation of 667 cases. *Br J Cancer* 1991;63:809–13.
13. Robertson JF, Pearson D, Price MR, Selby C, Pearson J, Blamey RW, et al. Prospective assessment of the role of five tumour markers in breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1991;33:403–10.
14. Ammon A, Eifert H, Alhusen R, Weber M, Rumelin B, Groh E, et al. Mucin-like carcinoma-associated antigen: sensitivity and specificity in metastatic breast cancer. *Onkologie* 1990;13:210–4.

15. Ammon A, Eiffert H, Weber M, Alhusen R, Beyer J. Tumor-marker in der Verlaufskontrolle des metastasierten Mammacarcinoms-Ein Vergleich der tumorassozierten Antigene CEA, CA 15-3, MCA, CA 12-5. *In Vivo Diagnostica Special* 1991;2:14.
16. Colomer R, Ruibal A, Genolla J, Rubio D, Del Campo HM, Bodi R, et al. Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:123-33.
17. Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F, O'Higgins NJ, Duffy MJ. CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1992;70:2831-4.
18. Berruti A, Tampellini M, Torta M, Buniva T, Gorzegno G, Dogliotti L. Prognostic value in predicting overall survival of two mucinous markers: CA 15-3 and CA 125 in breast cancer patients at first relapse of disease. *Eur J Cancer* 1994;30A:2082-4.
19. al-Jarallah MA, Behbehani AE, el-Nass SA, Temim L, Ebraheem AK, Ali MA, 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;19:74-9.
20. Safi F, Kohler I, Rottinger E, Beger H. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer. A comparative study with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1991;68:574-82.
21. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny GE, Schmitt UM, et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86: 1217-22.