

VLERA E MARKUESVE TUMORALE CEA, CA125, CA15.3 NË NDJEKJEN E ECURISË SË KIMIOTERAPISË TEK PACIENTET ME KANCER

*SUELA BUSHI¹, ARTAN TREBICKA²

¹Laboratori klinik biokimik, Spitali Rajonal Vlorë

²Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Biologjisë

e-mail: bushisuela@yahoo.it

Përmbledhje

Evidentimi i hershëm i masës qelizore çon në parandalimin e kancerit . Një nga rrugët e identifikimit të kancerit është testimi nëpërmjet shenjuesve tumorale që janë organ specifike dhe jo organ specifike. Studimi është i tipit prospektiv i kryer gjatë periudhës 2014-2016 me 107 paciente të diagnostikuara me Ca mamal, uterin dhe të vezoreve në spitalin e rrethit të Vlorës, të cilat trajtohen edhe me kimioterapi. Për të gjitha pacientet janë kryer ekzaminimet laboratorike: biokimike, hematologjike, markuesit tumoralë: CEA (mg/l) CA15.3 (U/ml) CA 125 (U/ml), pas ciklit të parë dhe të dytë të kimioterapisë. Në studim morrën pjesë 107 paciente me Ca, me moshë mesatare 57.1 (± 8.13) vjeç dhe me rang 38 deri në 70 vjeç. Nga krahasimi i vlerave mesatare të parametrave hematobiokimikë dhe tumoralë pas ciklit të I-të dhe të II-të të kimioterapisë ndryshim statistikisht i rëndësishëm u gjet vetëm për SGOT e cila paraqiti ulje pas ciklit të dytë. Në lidhje me llojet e Ca u gjet ulje e rëndësishme e CA 15.3 tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë. U gjet ulje e rëndësishme e CA 125 tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë ($p < 0.01$). Vlerat e të tre markuesve tumoralë janë më të larta tek pacientet me metastaza, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me pacientet pa metastaza ($p < 0.01$).

Fjalëkyçe: Kancer, parametra hematobiokimikë, markues tumoralë.

Abstract

Early evidence of cell mass is important in cancer prevention. One of the pathways of identifying cancer is testing through tumor markers that are specific organs and not specific organs. Patient identification is done with laboratory tests specific to the type of cancer. The aim of the study is to monitor the alteration of tumour markers after chemotherapy. This is a prospective study performed during the period 2014-2016 with 107 patients diagnosed with Ca mamal, uterus and ovaries in the hospital of Vlora district who also were treated with chemotherapy. For all patients, laboratory tests: biochemical, hematologic, tumor markers: CEA (mg / l) CA15.3 (U / ml) CA 125 (U / ml) were performed after the first and second cycle of chemotherapy. The study included 107 patients with Ca, with a mean age of 57.1 (± 8.13) years and ranging from 38 to 70 years of age. Concerning the types of Ca, significant decrease of CA 15.3 was observed in all three types of Ca following the second cycle of chemotherapy. Significant decrease of CA 125 was observed in all three types of Ca following the second cycle of

chemotherapy ($p < 0.01$). The values of the three tumor markers are higher in metastatic patients, with statistically significant change in metastasis-free patients ($p < 0.01$). The values of hematobiokimic parameters and tumor markers are important in identifying the course of therapy as well as predicting malignant conditions.

Key words: Cancer, hematobiochemical parameters, tumor markers.

Hyrje

Tumor markerët janë substanca që prodhohen nga indi tumoral gjerësisht nga qelizat kancerogjene, apo edhe nga vetë organizmi si përgjigje ndaj këtyre qelizave. Tumoret karakterizohen nga një tipar shumë i rëndësishëm: Rritja e pakontrolluar e qelizave tumorale.

Brenda çdo kategorie tumoret mund të ndahen më tej në ato me origjinë të ngjashme histologjike, psh tumoret që rrjedhin nga i njëjti organ si kanceri i stomakut apo kollonit ose ne tumore nga i njëjti tip qelizor, sikurse tumore që rrjedhin nga qeliza epiteliale. Terapia është zakonisht kirurgjikale, e cila në disa raste pasohet nga kemioterapia.

Studimet epidemiologjike kanë treguar një lidhje të rëndësishme ndërmjet shumë faktorëve të brendshëm dhe të jashtëm, megjithëse sekuenca e saktë e ngjarjeve vazhdon të jetë e panjohur. Formimi i metastazave tumorale karakterizohet nga shkëputja e disa qelizave tumorale nga tumori primar dhe infiltrimi në rrymën e gjakut. Ky stad shënon fillimin e kancerit në organizmin e njeriut.

Tumor markerët mund të jenë proteina, antigjenë apo edhe hormone që gjenden në gjak, urinë dhe lëngje tjera trupore e që rritja e tyre mbi vlerat normale të bënë të dyshosh për praninë e një neoplazie.

Rëndësia diagnostike e tumor markerëve qëndron në: diagnostifikimin e sëmundjeve kancerogjene, monitorimin e trajtimit dhe përcjelljen e pacientëve pas trajtimit. Po ashtu disa nga tumor markerët mund të shërbejnë edhe si screening teste për popullatën apo vendet që kanë prevalencë të rritur për të zhvilluar karcinomë

Si një sëmundje e shpeshtë në Shqipëri paraqet probleme të mëdha mjekësore, shoqërore e ekonomike. Aspekti bazë i trajtimit të kancerit, është parandalimi nëpërmjet identifikimit dhe diagnostifikimit në fazat e hershme. Identifikimi i pacientëve bëhet me teste laboratorike specifike për llojin e kancerit. Diagnostikimi bëhet në bazë të markerave tumoral përkatës.

Përdorimi apo kërkimi i markerëve tumoralë ka rëndësi shumë të madhe gjatë dhe pas trajtimit të sëmundjes kancerogjene. Nëse trajtimi qoftë kirurgjik, me rrezatim apo kimioterapeutik është i suksesshëm dhe shoqërohet me regretim të indit tumoral, atëherë edhe vlerat e tumor markerëve fillojnë të ulen. Nëse përkundër trajtimit vlerat e tumor markerëve vazhdojnë të rriten atëherë, kjo na

bënë të kuptojmë që kemi të bëjmë me një tumor agresiv dhe përkundër trajtimit kemi progredim të sëmundjes. Ndërsa pas trajtimit të suksesshëm të sëmundjes kancerogjene, rëndësia e tumor markerëve qëndron në përcjelljen e recidivave, gjegjësisht rikthimit të sëmundjes. Pas trajtimit të suksesshëm të sëmundjes kancerogjene varësisht sipas rekomandimit të mjekut tumor markerët duhet përsëritur pas 3, 4 apo 6 muajsh.

Me anë të matjes së tumor markerëve bëhet jo vetëm përcjellja e karcinomës fillestare, por mund të zbulohen edhe metastazat e mundshme në organe tjera. Vlerat e tumor markerëve në përgjithësi korelojnë me stadin e sëmundjes duke na ndihmuar kështu në prognozën e pacientit.

Në studimin tonë jemi fokusuar në këto markera tumoralë CEA, CA125, CA15.3 që shërbejnë si një e dhënë e rëndësishme në të sëmurët me kancer që ne kemi marrë në analizë.

Materiali dhe metoda

Studimi është i tipit prospektiv i kryer gjatë periudhës 2014-2016 me 107 paciente të diagnostikuara me Ca mamal, uterin dhe të vezoreve në spitalin e rrethit të Vlorës të cilat trajtohen edhe me kimioterapi.

Për të gjitha pacientet janë kryer ekzaminimet laboratorike:

- biokimike

- hematologjike

- markuesit tumorale: CEA (mg/l) CA15.3 (U/ml) CA 125 (U/ml), pas ciklit të parë dhe të dytë të kimioterapisë.

Nga kartelat mjekesore janë nxjerrë të dhënat klinike të pacienteve lidhur me historinë obstetrike-gjinekologjike.

Metodologjia e analizës statistikore

Të dhënat janë analizuar me programin statistikor SPSS. Shpërndarja e variablave të vazhduar është testuar me testin Kolmogorov-Smirnov. Për variablat e vazhduar është paraqitur statistika deskriptive e tyre: Mesatare, devijacion standard (SD), vlera minimale, maksimale dhe rangi i pranueshmerisë. Është përdorur testi Mann Whitney dhe analiza e variancës ANOVA two-way për krahasimin e mesatareve ndërmjet variablave të vazhduar. Variablat kategorikë janë paraqitur si përqindje dhe është përdorur testi hi-katror për krahasimin e përqindjeve ndërmjet variablave.

Vlera e $p \leq 0.05$ është konsideruar statistikisht e rëndësishme.

Rezultate

Në studim morën pjesë 107 paciente me Ca, me moshë mesatare 57.1 (± 8.13) vjeç dhe me rang 38 deri në 70 vjeç. Mosha e pacienteve nuk i nënshrohet shpërndarjes normale.

Në grupmoshën ≤ 40 vjeç janë 6 (5.6%) paciente, në grupmoshën 41-50 vjeç janë 15 (14%) paciente, në grupmoshën 51-60 vjeç 55 (51.4%) paciente dhe në grupmoshën > 60 vjeç 31 (29%) paciente.

Në shpërndarjen sipas grupmoshës vërehet që mbizotërojnë pacientet në grupmoshën 51-60 vjeç 55 (51.4%), me ndryshim statistikor të rëndësishëm me grupmoshat e tjera ($\chi^2 = P < 0.01$).

Variablat	N	%
Mosha e menarkës së parë M (SD)	13.5 (2.4)	
Mosha e kontaktit të parë		
≤ 18	19	17.8
> 18	88	82.2
Shtatëzani		
Jo	16	15.0
Po	91	85.0
Pariteti		
Nulipare	16	15.0
Primipare	32	29.9
Multipare	59	55.1
Sectio Cesarea		
Jo	61	57.0
Po	46	43.0
Aborte		
Jo	82	76.6
Po	25	23.4
Histori për IST		
Jo	7	6.5
Po	100	93.5

Histori familjare me Ca		
Jo	103	96.3
Po	4	3.7

Tabela 1. Historia gjinekologjike e popullatës në studim

Lokalizimi i Ca	N	%
Vezore	24	22.4
Uterin	34	31.8
Mamal	49	45.8

Tabela 2. Lokalizimi i Ca

Në 24 paciente ose 22.4% e tyre Ca është lokalizuar në vezore, në 34 (31.8%) paciente Ca është uterin ndërsa në shumicën e tyre 49 (45.8%) Ca është mamal ($\chi^2 = P < 0.01$).

	Tipi histologjik	N	%
Vezorial (n=24)	adenokarcinoma mucinoze	13	54.2
	adenokarcinoma seroze	1	4.2
	karcinoma invazive	2	8.3
	qeliza të qarta	2	8.3
	qeliza skuamoze	2	8.3
	qeliza epiteliale mikse	2	8.3
	qeliza të padiferencuara	2	8.3
Uterin (n=34)	karcinoma me qeliza skuamoze	21	61.8
	adenokarcinoma	8	23.5
	karcinoma me qeliza të vogla	5	14.7

Mamal (n=49)	karcinoma in situ	17	34.7
	karcinoma infiltrative	32	65.3

Tabela 3. Tipi histologjik i tumoreve

Në studim 28 paciente ose 26.2% e tyre kanë zhvilluar metastaza (95%CI 18.17 – 35.58) ndërsa 79 (7.8%) paciente jo.

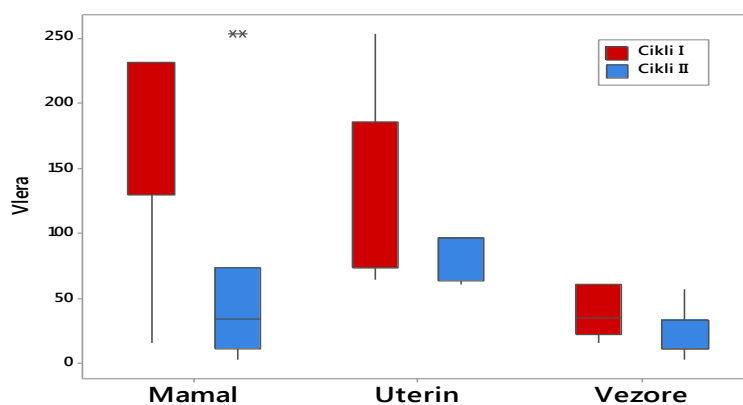


Figura 1. Krahasimi i vlerave të CA 15-3 sipas lokalizimit të Ca në ciklin e I-rë dhe ciklin e II-të

Vërehet ulje e rëndësishme e CA 15.3 tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë (ANOVA dy drejtimesh $p=0.01$).

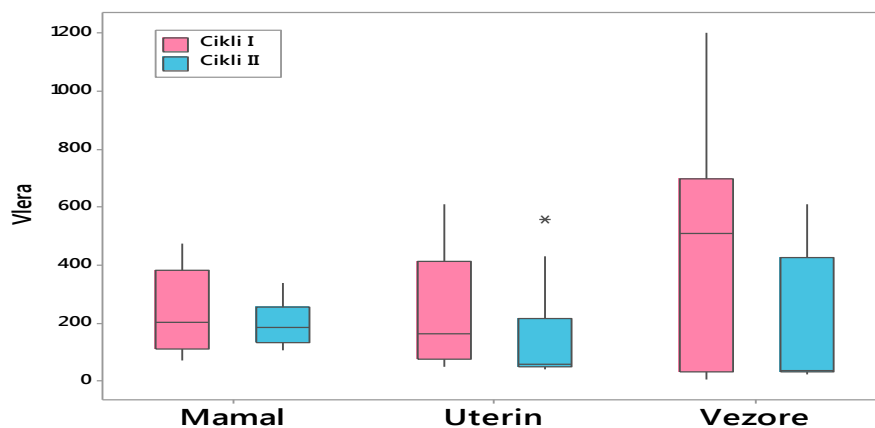


Figura 2. Krahasimi i vlerave të CA 125 sipas lokalizimit të Ca në ciklin e I-rë dhe ciklin e II-të

Vërehet ulje e rëndësishme e CA 125 tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë (ANOVA dy drejtimesh $p=0.03$).

Metastaza	CEA ($\mu\text{g/l}$)	CA 15.3 (U/ml)	CA 125 (U/ml)
PO	55.8 ± 25.9	122.3 ± 89.2	288.4 ± 206.7
JO	13.2 ± 218	78.6 ± 89.8	201.4 ± 197.1

Tabela 4. Vlerat mesatare të markuesve tumoralë sipas pranisë së metastazave

Vlerat e të tre markuesve tumoralë janë më të larta tek pacientet me metastaza, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me pacientet pa metastaza, (ANOVA–dy drejtimesh $p<0.01$).

	CEA ($\mu\text{g/l}$)	CA 15.3 (U/ml)	CA 125 (U/ml)
Raste	15.8 ± 26.1	82.5 ± 88.3	211.8 ± 203.6
Kontrolle	4.1 ± 2.1	21.9 ± 10.9	25.9 ± 2.8

Tabela 5. Vlerat mesatare të markuesve tumoralë pas ciklit të dytë ndërmjet rasteve dhe kontrolleve

Vlera mesatare e CEA tek rastet është $15.8 \pm 26.1 \mu\text{g/l}$ ndërsa tek kontrollet $4.1 \pm 2.1 \mu\text{g/l}$, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (Mann Whitney $P<0.001$). Vlera mesatare e CA 15.3 tek rastet është $82.5 \pm 88.3 \text{ U/ml}$ ndërsa tek kontrollet $21.9 \pm 10.9 \text{ U/ml}$, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (Mann Whitney $P<0.001$). Vlera mesatare e CA125 tek rastet është $211.8 \pm 203.6 \text{ U/ml}$ ndërsa tek kontrollet $25.9 \pm 2.8 \text{ U/ml}$, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (Mann Whitney $P<0.001$).

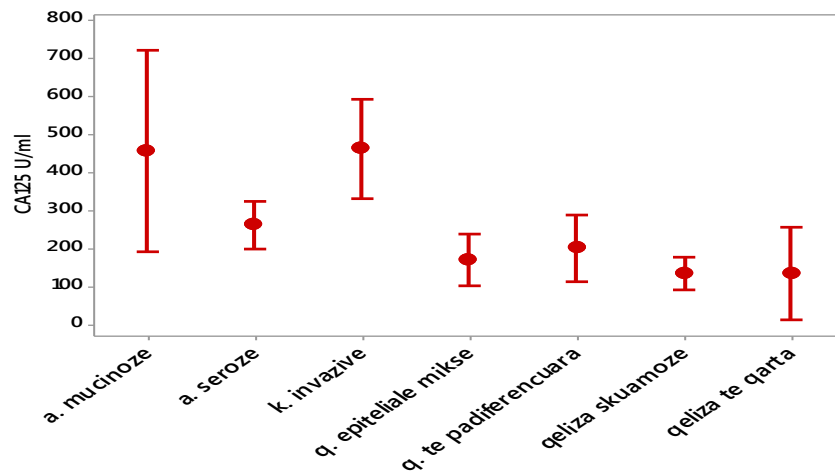


Figura 3. Vlerat e CA125 sipas tipit histologjik te Ca të vezoreve

Vlera e CA125 është më e lartë në tipin “adenokarcinoma mucinoze”, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me tipet e tjera histologjike, ($p < 0.02$).

Vlera e CA15.3 është më e lartë në tipin “karcinoma infiltrative”, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me tipet e tjera histologjike, ($p < 0.01$).

Vlera e CEA është më e lartë në tipin “adenokarcinoma”, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me tipet e tjera histologjike, ($p < 0.01$).

Diskutimi

Në studim mbizotërojnë pacientet në grupmoshën 51-60 vjeç 55 (51.4%).

Nga Ca i vezoreve mbizotëron “adenokarcinoma mucinoze” në 13 raste ose 54.2% të tyre; nga Ca uterin mbizotëron “karcinoma me qeliza skuamoze” në 21 raste ose 61.8% të tyre; nga Ca mamal mbizotëron “karcinoma infiltrative” në 32 raste ose 65.3% të tyre; nga 14 milionë raste të reja të sëmundjeve të kancerit në mbarë botën dhe me mbi 8 milionë vdekje të lidhura me kancerin në vitin 2017, një numër i madh i tyre ishin tumore gjinekologjike dhe të gjirit (Molina *et al.*, 2005). Këto përfshijnë rreth 1.7 milion raste të reja të kancerit të gjirit, 320,000 raste të reja të kancerit të endometrialit, 266,000 raste të reja të kancerit të qafës së mitrës dhe 239,000 raste të reja të kancerit ovarian.

Kanceri i gjirit është kanceri më i zakonshëm, ndërsa kanceri i qafës së mitrës është shkaku i katërt më i zakonshëm i vdekjeve të lidhura me kancerin tek gratë. Disa markues tumoralë janë themelorë të rrjedhës së punës në diagnozën, kontrollin e terapisë dhe monitorimin e sëmundjeve të avancuara gjinekologjike (Sturgeon *et al.*, 2010). Përcaktimi i saktë i niveleve të markuesve tumoralë në serum është vendimtar, meqë ndikimi i tyre për diagnozën, prognozën dhe monitorimin e terapisë është treguar për shumë lloje tumoresh (Wu *et al.*, 2016). Për lezionet kanceroze, markuesit e tumoreve serum luajnë role të rëndësishme në diagnozën e hershme, përcaktimin e prognozës, parashikimin e përgjigjes për terapitë specifike, zbulimin e hershëm të përsëritjes pas kirurgjise kurative, dhe monitorimin e terapisë për pacientët me sëmundje të avancuar (Tarhan *et al.*, 2013).

Markuesi tumoral më i përdorur gjerësisht për e kancerit të gjirit janë CA15-3 dhe CEA (Kim *et al.*, 2009). CA15-3 është një glikoproteinë që sekretohet nga qelizat e kancerit të gjirit. CA15-3 mund të matet me reaktivitet me dy antitropa monoklonalë, ndërsa niveli i CA15-3 është rrallë i ritur për pacientët me fazë të hershme ose kancer lokalizuar, shumica e pacientëve me tumor metastatik të gjirit kanë treguar nivele të larta të serumit të CA15-3 (Nisman *et al.*, 2013). Në mungesë të lezionit të matshëm (s), megjithatë, një nivel në rritje CA15-3 mund të përdoret për të treguar dështimin e trajtimit (Zhang *et al.*, 2013). Më shumë vëmendje duhet t'i jepet interpretimit të niveleve në rritje të CA15-3 gjatë 4-6 javëve të para të një terapie të re për shkak të rritjes së hershme të parakohshme

(Thrivani *et al.*, 2013). Rritja e përkohshme e CA15-3 që ndikohet nga kimioterapia dhe pasohet nga ulja e CA15-3 (CA15-3 rritet dhe ulet) mund të rezultojë në ndërprerje të papërshtatshme të hershme ose ndryshim të kimioterapisë.

90% e tumoreve ovariane janë të origjinës epiteliale dhe antigjeni i karbohidratit 125 (CA 125) është markuesi më i rëndësishëm i tumorit. Nivelet e rritura varen nga lloji histologjik dhe faza e sëmundjes (Sölétormos *et al.*, 2016). Ndonëse është e ndjeshme në fazat e hershme, CA 125 ka sensitivitet dhe specificitet të lartë në diktimin e hershëm të sëmundjes veçanërisht në gratë në fazën e premenopauzës (Castrillon *et al.*, 2002). Për më tepër, disa faktorë mund të shkaktojnë nivele të larta të CA 125, siç janë etnia, shtatzënia, mosha, periudha premenopauzë kundrejt postmenopauzës dhe cikli menstrual (Pauler *et al.*, 2001). Në kancerin e gjirit, një kombinim i antigjenit carcinoembryonic (CEA) dhe CA 15-3 ka fuqi prognostike në një mjedis preoperative (Huh *et al.*, 2010). Përderisa CEA dhe CA 15-3 janë rekomanduar për monitorimin e terapisë dhe zbulimin e hershëm të recidives së sëmundjes rekomandohen për diagnozë të hershme ose për depistim për shkak të sensitivitetit të lartë të tyre. Në kancerin e qafës së mitrës, udhëzimet e Akademisë Kombëtare të Biokimisë Klinike (NACB) diskutojnë (midis shënuesve të tumorit të tjerë si antigjeni i karcinomës squamous qelizore (SSCA) CEA dhe CA 125 për parashikimin e prognozës dhe parashikimin paraoperativ të pranisë së metastasës (Colombo *et al.*, 2016). CEA ka rëndësi prognostike në kancerin kolorektal (Thirunavukarasu *et al.*, 2011) por në rastet kur origjina e një tumori të mitrës është e paqartë, rekomandohen panele të markuesve tumoralë duke përfshirë CEA (Zur *et al.*, 2012; Haas *et al.*, 2013).

Nga krahasimi i vlerave mesatare të parametrave hematobiokimikë dhe tumoralë pas ciklit të I-të dhe të II-të të kimioterapisë ndryshim statistikiqist i rëndësishëm u gjet vetëm për SGOT e cila paraqiti ulje pas ciklit të dytë.

Nga krahasimi i vlerave mesatare të markuesve tumoralë për totalin e pacienteve pas ciklit të I-të dhe të II-të të kimioterapisë nuk u gjet ndryshim statistikiqist i rëndësishëm. Në lidhje me llojet e Ca u gjet ulje e rëndësishme e CA 15.3 tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë. U gjet ulje e rëndësishme e CA 125 tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë.

Gjetjet tona korrespondojnë më tej me udhëzimet aktuale të tilla si nga NACB që rekomandojnë CA 15-3 në kancerin e gjirit - megjithëse jo për diagnozën, por për monitorimin e sëmundjes të avancuar dhe mbikëqyrjen postoperative. Edhe pse aplikimi i CEA diskutohet ende, studime të ndryshme kanë treguar rëndësinë e tij në, për shembull, parashikimin dhe zbulimin e hershëm të progresionit dhe metastazës së sëmundjes (Stieber *et al.*, 2015). Ndërsa në analizën e fazës së

kancerit të gjirit, rezultatet tona në përgjithësi tregojnë performancën e lartë klinike të CA 15-3.

Më vonë u studiuan nëngrupe me faza të ndryshme të sëmundjes dhe, duke përdorur një imunoanalizë të ndryshme, gjetën AUCs prej 0.62 dhe 0.90 në pacientët e kancerit të gjirit lokoregional dhe kanceri i gjirit metastatik kundrejt sëmundjeve beninje (Molina *et al.*, 2008). Në kancerin ovarian, performanca më e mirë diagnostike u arrit për CA 125. Këto rezultate janë në përputhje me rekomandimet aktuale, duke sugjeruar që CA 125 është me rëndësi të madhe në monitorimin terapeutik, diagnozën diferenciale për masat legale, përsëritjen dhe prognozën (Sölétormos *et al.*, 2016)

Vlera e CA125 është me e lartë në tipin “adenokarcinoma mucinoze”; Vlera e CA15.3 është më e lartë në tipin “karcinoma infiltrative”; Vlera e CEA është më e lartë në tipin “adenokarcinoma”.

Ne vlerësuar performancën e këtyre markuesve të tumorit lidhur me aftësinë e tyre për parashikimin e Ca.

Për investigimin e duhur të markuesve tumor në kancerin gjinekologjik dhe të gjirit pacientet u krahasuan me një grup kontrolli gratë e shëndetshme pa sëmundje malinje.

Në pacientët me kancer të gjirit, performanca më e mirë diagnostike u arrit për CA 15-3, dhe në kancerin ovarian, CA 125 ndërkohë që CEA dhe ishte i rëndësishëm për zbulimin e kancerit të qafës së mitrës.

Parametrat parashikues të Ca për secilin nga markuesit tumorale janë të larta.

Konkluzione

Nga krahasimi i vlerave mesatare të markuesve tumoralë për totalin e pacienteve pas ciklit të I_{rë} dhe të II_{rë} të kimioterapisë nuk u gjet ndryshim statistikisht i rëndësishëm.

Në lidhje me llojet e Ca u gjet ulje e rëndësishme e CA 15.3 tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë.

U gjet ulje e rëndësishme e CA 125 tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë.

Nuk u gjet ulje e rëndësishme e CEA tek të tre llojet e Ca pas ciklit të dytë të kimioterapisë.

Vlerat e të tre markuesve tumoralë janë më të larta tek pacientet me metastaza, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me pacientet pa metastaza.

Literatura

Molina R., Barak V., van Dalen A., Duffy M. J., Einarsson R., Gion M., Goike H., Lamerz R., Nap M., Sölétormos G., Stieber P. (2005): Tumor markers in breast cancer—European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour. Biol.* 26: 281-293

Sturgeon C. M., Duffy M. J., Hofmann B. R., Lamerz R., Fritsche H. A., Gaarenstroom K., Bonfrer J., Ecke T. H., Grossman H. B., Hayes P., Hoffmann R. T. (2010): National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin. Chem.* 56: e1-48

Wu S. G., He Z. Y., Ren H. Y., Yang L. C., Sun J. Y., Li F. Y., Guo L., Lin H. X. (2016): Use of CEA and CA15-3 to predict axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. *J. Cancer.* 7: 37-41

Tarhan M. O., Gonel A., Kucukzeybek Y., Erten C., Cuhadar S., Yigit S. C., Atay A., Somali I., Dirican A., Demir L., Koseoglu M. (2013): Prognostic significance of circulating tumor cells and serum CA15-3 levels in metastatic breast cancer, single center experience, preliminary results. *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* 14: 1725-1729

Kim H. S., Park Y. H., Park M. J., Chang M. H., Jun H. J., Kim K. H., Ahn J. S., Kang W. K., Park K., Im Y. H. (2009): Clinical significance of a serum CA15-3 surge and the usefulness of CA15-3 kinetics in monitoring chemotherapy response in patients with metastatic breast cancer. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 118: 89-97

Nisman B., Maimon O., Allweis T., Kadouri L., Maly B., Hamburger T., Peretz T. (2013): The prognostic significance of LIAISON(R) CA15-3 assay in primary breast cancer. *Anticancer. Res.* 33: 293-299

Zhang S. J., Hu Y., Qian H. L., Jiao S. C., Liu Z. F., Tao H. T., Han L. (2013): Expression and significance of ER, PR, VEGF, CA15-3, CA125 and CEA in judging the prognosis of breast cancer. *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* 14: 3937-3940

Thriveeni K., Deshmane V., Ramaswamy G., Krishnamoorthy L. (2013): Diagnostic significance of CA15-3 with combination of HER-2/neu values at 85th percentiles in breast cancer. *Indian. J. Clin. Biochem.* 28: 136-140

Sölétormos G., Duffy M. J., Hassan S. O., Verheijen R. H., Tholander B., Bast R. C., Gaarenstroom K. N., Sturgeon C. M., Bonfrer J. M., Petersen P. H., Troonen H. (2016): Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Int. J. Gynecol. Cancer.* 26: 43-51

Castrillon D. H., Lee K. R., Nucci M. R. (2002): Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 21: 4-10

Pauler D. K., Menon U., Mc Intosh M., Symecko H. L., Skates S. J., Jacobs I. J. (2001): Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 10: 489-493

Huh J. W., Oh B. R., Kim H. R., Kim Y. J. (2010): Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J. Surg. Oncol.* 101: 396-400

Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Marth C., Nout R., Querleu D., Mirza M. R., Sessa C. (2016): ESMO-ESGOESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 26: 2-30

Thirunavukarasu P., Sukumar S., Sathaiyah M., Mahan M., Pragatheeshwar K. D., Pingpank J. F., Zeh H., Bartels C. J., Lee K. K., Bartlett D. L. (2011): C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J. Natl. Cancer. Inst.* 103: 689-697

Zur B., Holdenrieder S., Albers E., Walgenbach-Brünagel G., Stoffel-Wagner B. (2012): Method comparison for CA 15-3, CA 19-9, and CA 125 determination using the new LOCI technique of Dimension Vista 1500 and Immulite 2000 XPI. *J. Immunoassay. Immunochem.* 33: 435-445

Haas M., Heinemann V., Kullmann F., Laubender R. P., Klose C., Bruns C. J., Holdenrieder S., Modest D. P., Schulz C., Boeck S. (2013): Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 139: 681-689

Stieber P., Nagel D., Blankenburg I., Heinemann V., Untch M., Bauerfeind I., Di Gioia D. (2015): 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.* 448: 228-231

Molina R., Gion M., Gressner A., Troalen F., Auge J. M., Holdenrieder S., Zancan M., Wycislo M., Stieber P. (2008): Alternative antibody for the detection of CA15-3 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access BR Monitor assay on the UniCel Dxl 800 Immunoassay System. *Clin. Chem. Lab. Med.* 46: 612-622