

# Η συμβολή των καρκινικών δεικτών στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες



Ζήσης Κοντονίνας

Ζήσης Κοντονίνας<sup>1</sup>, Χρήστος Γ. Σαββόπουλος<sup>1</sup>, Ζωή Σαούλη<sup>1</sup>, Απόστολος Ι. Χατζητόλιος<sup>1</sup>, Ζώης Γιαννόπουλος<sup>2</sup>, Σοφία Βακαλοπούλου<sup>3</sup>, Τριαντάφυλλος Διδάγγελος<sup>1</sup>, Ιφιγένεια Πηδώνια-Μανίκα<sup>4</sup>, Ηλίας Κανέλλος<sup>1</sup>, Αθανάσιος Παπαδόπουλος<sup>1</sup>, Γεωργία Καϊάφα<sup>1</sup>

1. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης
2. Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης
3. Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης
4. Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεωργία Καϊάφα

Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας Α.Π.Θ  
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

**Τηλ. 2310-994779, FAX 2310-240167**

**e-mail: gdkaiafa@yahoo.gr**

## Περίληψη

**Σκοπός:** Η εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης παθολογικών τιμών των καρκινικών δεικτών CA15-3, CA125, CA19-9 και CEA κατά τη διάγνωση και την υποτροπή/επιδείνωση ή ύφεση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες. Επίσης, η συσχέτισή τους με το φορτίο της νόσου στη διάγνωση και υποτροπή/επιδείνωση ή ύφεση των παραπάνω νοσημάτων.

**Υλικό- Μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 268 ασθενείς, ηλικίας 16-95 ετών, οι οποίοι έπασχαν από 14 αιματολογικές κακοήθειες: μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, αληθή πολυκυτταραιμία, πρωτοπαθή μυελοϊνωση, χρόνια μυελογενή λευχαιμία(ΧΜΛ), λέμφωμα Hodgkin και Non- Hodgkin (NHL), χρόνια λεμφογενή λευχαιμία(ΧΛΛ), πολλαπλούν μυέ-

λωμα (Π.Μ.), οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), οξεία λεμφογενή λευχαιμία (ΟΛΛ), μαστοκυττάρωση, λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων και υπερηρωσινοφιλικό σύνδρομο. Οι καρκινικοί δείκτες προσδιορίστηκαν με την ανοσολογική μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας, που σπηρίζεται στην αρχή της διπλής ανοσοσήμενσης, στον αναλυτή Hitachi Modular E170, υπομονάδα Elecsys.

**Αποτελέσματα:** Ο δείκτης CA15-3 παρουσίασε παθολογικές τιμές στη διάγνωση των αιματολογικών κακοθειών, με εξαίρεση τα ΜΔΣ και την ΟΜΛ, οι οποίες συσχετίζονται με υψηλό φορτίο νόσου, στη διάγνωση της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης ( $p < 0,05$ ), αληθούς πολυκυτταραιμίας ( $p < 0,05$ ) και NHL ( $p < 0,001$ ). Ο καρκινικός δείκτης CA125 είχε παθολογικές τιμές στη διάγνωση των NHL και Π.Μ., οι οποίες συσχετίζονται με υψηλό φορτίο νόσου στη διάγνωση των NHL ( $p < 0,01$ ). Οι CA19-9 και CEA δεν παρουσίασαν παθολογικές τιμές στη διάγνωση των αιματολογικών κακοθειών. Ο CA15-3 παρουσίασε παθολογικές τιμές κατά την υποτροπή/επιδείνωση των αιματολογικών κακοθειών, με εξαίρεση την ΟΜΛ και την ΟΛΛ. Οι τιμές αυτές συσχετίζονται με το βαθμό υποτροπής/επιδείνωσης των ΜΔΣ ( $p < 0,001$ ), της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης ( $p < 0,01$ ), των λεμφωμάτων Hodgkin ( $p < 0,05$ ), των NHL ( $p < 0,001$ ) και της ΧΛΛ ( $p < 0,01$ ). Ο CA125 παρουσίασε παθολογικές τιμές κατά την υποτροπή/επιδείνωση του Π.Μ., των NHL και της ΧΛΛ. Οι τιμές αυτές συσχετίζονται με το βαθμό υποτροπής/επιδείνωσης των NHL ( $p < 0,01$ ) και της ΧΛΛ ( $p < 0,05$ ). Ο CEA είχε παθολογικές τιμές κατά την υποτροπή/επιδείνωση του Π.Μ. Ο CA19-9 δεν είχε αξιόλογα ευρήματα στην υποτροπή/επιδείνωση των αιματολογικών κακοθειών. Οι παθολογικές τιμές του CA15-3 υποχώρησαν σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την ύφεση των αιματολογικών κακοθειών, με εξαίρεση τα ΜΔΣ, την πρωτοπαθή μυελοϊνώση και την ΟΜΛ. Η υποχώρηση των τιμών αυτών συσχετίζεται με το βαθμό ύφεσης των Hodgkin λεμφωμάτων ( $p < 0,05$ ), των NHL ( $p < 0,001$ ), της ΧΛΛ ( $p < 0,01$ ) και της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης ( $p < 0,01$ ). Οι παθολογικές τιμές του CA125 μειώθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την ύφεση του Π.Μ., των NHL και της ΧΛΛ. Η μείωση των τιμών αυτών συσχετίζεται με το βαθμό ύφεσης των NHL ( $p < 0,01$ ) και της ΧΛΛ ( $p < 0,05$ ). Οι CA19-9 και CEA δεν είχαν αξιόλογα ευρήματα στην ύφεση των αιματολογικών κακοθειών.

**Συμπεράσματα:** Ο CA15-3 είναι βοηθητικός δείκτης στη διάγνωση των αιματολογικών κακοθειών, εκτός από τα ΜΔΣ και την ΟΜΛ. Μπορεί να προσδιορίσει την υποτροπή/επιδείνωση ή την ύφεση σε ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, ΜΔΣ, NHL, Hodgkin λεμφώματα και ΧΛΛ. Ο CA125 είναι βοηθητικός δείκτης στη διάγνωση των NHL και του Π.Μ. Μπορεί να προσδιορίσει την υποτροπή/επιδείνωση ή την ύφεση σε NHL και ΧΛΛ. Ο CEA μπορεί να συμβάλλει στην ανίχνευση υποτροπής/επιδείνωσης στο Π.Μ. Ο CA19-9 δεν έχει αξία στη διάγνωση και παρακολούθηση των αιματολογικών κακοθειών. Απαιτείται η διεξαγωγή παρόμοιων μελετών με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για επιβεβαίωση των ευρημάτων της εργασίας αυτής.

**Λέξεις κλειδιά:** καρκινικοί δείκτες, γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH), β2-μικροσφαιρίνη, αιματολογικές κακοθήθειες

# Cancer markers in haematologic malignancies

Zisis Kontoninas<sup>1</sup>, Christos G. Savopoulos<sup>1</sup>, Zoi Saouli<sup>1</sup>, Apostolos I. Hatzitolios<sup>1</sup>, Zois Giannopoulos<sup>2</sup>, Sofia Vakalopoulou<sup>3</sup>, Triantafyllos Didangelos<sup>1</sup>, Ifigeneia Pidonia-Manika<sup>4</sup>, Ilias Kanellos<sup>1</sup>, Athanasios Papadopoulos<sup>1</sup>, Georgia Kaiafa<sup>1</sup>

1. 1st Medical Propedeutic Dept of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital

2. A' Medical Dept of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital

3. 2nd Medical Propedeutic Dept of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, "Hippokratio" Hospital

4. Laboratory of Microbiology, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital

## Summary

**Purpose:** To estimate the incidence of abnormal values of tumor markers CA 15-3, CA125, CA19-9 and CEA at diagnosis and relapse/deterioration or remission of patients with hematological malignancies. Also, correlating them with the burden of disease at diagnosis and relapse/deterioration or remission of the above diseases.

**Material-methods:** Studied 268 patients, aged 16-95 years, who suffered from 14 hematological malignancies: myelodysplastic syndromes (MDS), idiopathic thrombocytosis, polycythemia vera, primary myelofibrosis, chronic myelogenous leukemia (CML), Hodgkin's and Non-Hodgkin's (NHL) lymphomas, chronic lymphocytic leukemia (CLL), multiple myeloma (M.M.), acute myelogenous leukemia (AML), acute lymphocytic leukemia (ALL), mastocytosis, hairy cell leukemia and hypereosinophilic syndrome. Tumor markers were determined by electrochemiluminescence immunoassay method, based on the principle of double immunofluorescence conducted by analyzer Hitachi Modular E170, subunit Elecsys.

**Results:** Tumor marker CA15-3 showed pathological values at diagnosis of hematological malignancies, except MDS and AML, which correlate with high disease burden at diagnosis of essential thrombocytosis ( $p < 0,05$ ), polycythemia vera ( $p < 0,05$ ) and NHL ( $p < 0,001$ ). Tumor marker CA125 had abnormal values at diagnosis of NHL and M.M, which correlate with high disease burden at diagnosis of NHL ( $p < 0,01$ ). CA19-9 and CEA showed no pathological values at diagnosis of hematological malignancies. CA15-3 showed pathological values at relapse/deterioration of hematological malignancies, except for AML and ALL. These values correlate with the degree of relapse/deterioration of MDS ( $p < 0,001$ ), idiopathic thrombocytosis ( $p < 0,01$ ), lymphoma Hodgkin's ( $p < 0,05$ ), NHL ( $p < 0,001$ ) and CLL ( $p < 0,01$ ). CA125 showed pathological values at relapse/deterioration of M.M, NHL and CLL. These values correlate with the degree of relapse/deterioration of NHL ( $p < 0,01$ ) and CLL ( $p < 0,05$ ). CEA had pathological values at relapse/deterioration of M.M. CA19-9 had no significant findings at relapse/deterioration of hematological malignancies. Pathological values of CA15-3 decreased to normal levels during the remission of hematological malignancies, apart from MDS, primary myelofibrosis and AML. Decline of these values correlate with the degree of remission of Hodgkin's lymphomas ( $p < 0,05$ ), NHL ( $p < 0,001$ ), CLL ( $p < 0,01$ ) and idiopathic thrombocytosis ( $p < 0,01$ ). Pathological values of CA125 decreased to normal levels during the remission of M.M, NHL and CLL. Decline of these values correlate with the

degree of remission of NHL( $p < 0,01$ ) and CLL( $p < 0,05$ ). CA19-9 and CEA had no significant findings at remission of hematological malignancies.

Conclusions: CA15-3 is a surrogate marker at diagnosis of hematological malignancies, other than MDS and AML. It can determine relapse/deterioration or remission in idiopathic thrombocytosis, MDS, NHL, Hodgkin's lymphomas and CLL. CA125 is a surrogate marker at diagnosis of NHL and M.M. It can determine relapse/deterioration or remission in NHL and CLL. CEA can help detect relapse/ deterioration in M.M. CA19-9 has no value in diagnosing and monitoring of hematological malignancies. Further studies in this area will likely bring new knowledge about tumor markers and their utility in current practice.

### Εισαγωγή

Σύμφωνα με νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, το 1/3 του πληθυσμού της Δυτικής Ευρώπης, νοσεί ή έχει νοσήσει από κακόηθες νόσημα τουλάχιστον μία φορά στη ζωή του.<sup>1</sup> Η πρόγνωση για τα περισσότερα νεοπλασματικά νοσήματα είναι καλύτερη την τελευταία 20ετία, δεδομένου ότι αφενός έχουν βελτιωθεί οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, π.χ. για την οξεία λευχαιμία, αφετέρου γίνεται έλεγχος για πρώιμη διάγνωση. Παρ' όλα αυτά αρκετές νεοπλασματικές νόσοι διαγιγνώσκονται μετά την εκδήλωση μεταστάσεων, οπότε η πρόγνωση είναι πτωχή.<sup>1</sup> Οι καρκινικοί δείκτες, οι οποίοι αποτελούν δείκτες των φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών ή φαρμακολογικών απαντήσεων στη θεραπεία, περιλαμβάνουν πρωτεΐνες, γονίδια ή άλλα βιομόρια ή συμπλέγματα πολλαπλών μορίων, όπως τα προφίλ γονιδιακής έκφρασης. Οι πιο πρόσφατα αξιολογημένοι καρκινικοί δείκτες είναι επιφανειακά κυτταρικά αντιγόνα, τα οποία δεν είναι ειδικά για τον καρκίνο, αλλά οι πολλές εξαιρέσεις αποδεικνύουν την τελική χρησιμότητα αυτών στη διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου. Είναι κλινικά χρήσιμοι για τη διάγνωση, επιλογή θεραπείας, παρακολούθηση κατά τη διάρκεια και μετά θεραπεία και για αποτίμηση της πρόγνωσης. Επιπλέον, οι δείκτες έχουν θέση στην ανίχνευση μεταστατικής νόσου, στην απάντηση στη θεραπεία και διαπίστωση υποτροπής ενός κακοήθους νοσήματος.<sup>2</sup> Τέλος, πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί ως στόχοι σε κλινικές μελέτες που αφορούν θεραπεία του καρκίνου,<sup>3,4</sup> ενώ στα κριτήρια για την αξιολόγηση των δεικτών περιλαμβάνονται η τυποποίηση

και η αξιολόγηση των διαγνωστικών μεθόδων, καθώς και αξιολόγηση των συσχετισμών με τη νόσο και την έκβαση.<sup>5</sup>

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης παθολογικών τιμών των καρκινικών δεικτών CA 15-3, CA 125, CA 19-9 και CEA στη διάγνωση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και η συσχέτισή τους με το φορτίο της νόσου, επίσης η διερεύνηση της συχνότητας παθολογικών τιμών κατά την υποτροπή/επιδείνωση ή ύφεση των αιματολογικών κακοηθειών αλλά και της σχέσης των δεικτών αυτών με την υποτροπή/επιδείνωση ή ύφεση των νοσημάτων αυτών.

### Υλικό – μέθοδος

Η μελέτη αφορά 268 ασθενείς, ηλικίας 16-95 ετών. Από αυτούς, οι 131 ήταν γένους θηλυκού και οι 137 άρρενες. Οι ασθενείς έπασχαν από οποιοδήποτε νεοπλασματικό αιματολογικό νόσημα και νοσηλεύθηκαν στο Αιματολογικό Τμήμα της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ. Συγκεκριμένα, έπασχαν από: μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, αληθή πολυκυτταραιμία, πρωτοπαθή μυελοϊνώση, χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ), λεμφώματα Hodgkin και Non Hodgkin, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (ΧΛΛ), πολλαπλού μυέλωμα (Π.Μ.), οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), οξεία λεμφογενή λευχαιμία (ΟΛΛ), υπερωσινοφιλικό σύνδρομο, λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, μαστοκυττάρωση. Η διάγνωση του καρκίνου των αιμοποιητικών οργάνων επιβεβαιώθηκε με αιματολογικές, ανοσοφαινοτυπικές και ιστολογικές εξετάσεις, αλλά και με τη βοήθεια της κυττα-

ρογενετικής ανάλυσης, αναλόγως βέβαια του νοσήματος. Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη, αναγράφονται στον Πίνακα 1.

<b>Κριτήρια εισαγωγής</b>	Κακόθες αιματολογικό νόσημα
<b>Κριτήρια αποκλεισμού</b>	Κακόθες ή καλόθες νόσημα, εκτός αιματολογικών νεοπλασιών
<b>Πίνακας 1.</b> Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ασθενών.	

Οι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία ή/και ακτινοβολία, αναλόγως του νοσήματος και επανεκτιμήθηκαν στην πορεία της θεραπείας ή στο τέλος της, σε σχέση πάντα με την εξέλιξη του νοσήματος.

Ο δείκτης CA 15-3 καθώς και οι CEA, CA 125, CA 19-9 προσδιορίστηκαν στο Εργαστήριο Βιοχημείας του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, με πρωινή αιμοληψία και οι μετρήσεις έγιναν στον αναλυτή Hitachi Modular E170, Υπομονάδα Elecsys, της εταιρείας Roche, με την ανοσολογική μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας «ECLIA», που στηρίζεται στην αρχή της διπλής ανοσοσήμενσης («sandwich»). Στο ίδιο Εργαστήριο επίσης, μετρήθηκαν οι τιμές της LDH και συγκεκριμένα στον αναλυτή Hitachi Modular P800, με ενζυμική μέθοδο. Τα επίπεδα της β2-μικροσφαιρίνης μετρήθηκαν στο Ανοσολογικό τμήμα του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, στο νεφελόμετρο Image 800 Beckman Coulter με τη μέθοδο της κινητικής νεφελομετρίας. Ο αιματοκρίτης, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων μετρήθηκαν στο Αιματολογικό τμήμα του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, στον αναλυτή System XE-5000, όπως και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), στη συσκευή Menarini Ves matic 20.

Οι ανωτέρω προσδιορισμοί πραγματοποιήθηκαν κατά την αρχική διάγνωση των αιματολογικών κακοθειών (1η μέτρηση), αλλά και στην παρακολούθησή τους, είτε αυτή αφορούσε ύφεση, είτε επιδείνωση- υποτροπή (2η μέτρηση).

Στο χρόνο διάγνωσης της αιματολογικής κακοθειας (1η μέτρηση) συσχετίστηκαν οι τιμές των

δεικτών CA 15-3, CA 125, CA19-9, CEA, τόσο μεταξύ τους όσο και με αυτές των LDH και β2-μικροσφαιρίνης, αιματοκρίτη, λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων, ΤΚΕ, καθώς και με την ηλικία και το φορτίο κάθε νοσήματος. Το ίδιο συνέβη και στην παρακολούθηση των ασθενειών, δηλαδή στη ύφεση/θεραπεία ή επιδείνωση/υποτροπή αυτών (2η μέτρηση). Οι συσχετίσεις αφορούσαν το σύνολο των αιματολογικών κακοθειών αλλά και κάθε νόσημα ξεχωριστά.

Η ύφεση αφορούσε άτομα χωρίς κανένα κλινικό σημείο της νόσου μετά θεραπεία ή μείωση 50% και πλέον του αρχικού φορτίου της νόσου. Συνακόλουθα, σταθερή νόσος ορίσθηκε αυτή με λιγότερο από 50% υποχώρηση ή στασιμότητα, επιδείνωση ήταν η κατάσταση, όπου η νόσος είχε προχωρήσει σε όγκο ή παρουσίαζε νέες εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού σχήματος, ενώ υποτροπή η επανεμφάνιση της κακοθειας μετά την ύφεση.

Αναφορικά με το φορτίο κάθε νόσου:

- Στα ΜΔΣ, καθορίσθηκε με βάση το σύστημα WPSS, στο οποίο λαμβάνονται υπόψη το ποσοστό των βλαστών μυελού, ο καρυότυπος και οι κυτταροπενίες (IPSS), σε συνδυασμό με την ταξινόμηση κατά WHO και την αναγκαιότητα-συχνότητα για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Βαθμοί (score) 0-1 αντικατοπτρίζουν χαμηλό φορτίο της νόσου (χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ). Στην ΟΜΛ, ο υπολογισμός βασίσθηκε στην κυτταρογενετική ανάλυση, όπου οι μεταλλάξεις t(8;21), t(15;17) και ο τύπος inv(16) σημαίνουν χαμηλό φορτίο νόσου.

-Στην ΟΛΛ, οι μεταλλάξεις t(9;22) και t(4;11), ηλικία άνω των 60, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων > 100.000/μL ή αποτυχία επίτευξης ύφεσης σε 4 εβδομάδες, συνάδουν με υψηλό φορτίο.

-Στη ΧΜΛ, η χρόνια φάση της νόσου δηλώνει χαμηλό φορτίο.

-Στην αληθή πολυκυτταραιμία και την ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση αξιολογούνται η ηλικία (>60 ετών) και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης. Εάν υπάρχει έστω και ένας από αυτούς τους παράγοντες, τότε το φορτίο είναι υψηλό. Στην πρωτοπαθή μυελοϊνώση, υπολογίζεται το IPSS score(2009), οπότε Hb< 10 gr/dl, WBC> 25.000/μL, βλάστες στο περιφερικό αίμα, συστηματικά συμπτώματα και ηλικία άνω των 65, αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Εάν το score είναι 0, τότε η μυελοϊνώση έχει χαμηλό φορτίο.

-Στη ΧΛΛ, σύμφωνα με το αναθεωρημένο σύστημα Rai: Λεμφοκύτταρα >15.000/μl στο περιφερικό αίμα και >40% στο μυελό των οστών, σε συνδυασμό με Hb < 10gr/dl ή Ht < 33% ή PLT < 100.000/μl, ορίζουν υψηλό φορτίο.

-Στο ΠΜ, τιμή β2- μικροσφαιρίνης < 3,5 ng/μL σε συνδυασμό με αλβουμίνη ορού > 3,5 gr/dl, δείχνει χαμηλό φορτίο (ISS- International Staging System).

-Στα λεμφώματα Hodgkin, σύμφωνα με το IPS (International Prognostic System): αλβουμίνη ορού < 4gr/dl, Hb < 10,5gr/dl, άρρεν φύλο, στάδιο IV κατά Ann Arbor, WBC > 15.000/μL, απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων < 600/μL, αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Αν οι παράγοντες αυτοί είναι 4 ή περισσότεροι, τότε το λέμφωμα θεωρείται υψηλού φορτίου.

-Στα NHL χρησιμοποιήθηκε το International Prognostic Index, στο οποίο οι παράγοντες κινδύνου είναι: ηλικία > 60 ετών, αυξημένα επίπεδα LDH, γενική κατάσταση ασθενούς- εκτιμώμενη με το ECOG score - 2-4 βαθμοί, στάδιο III-IV κατά Ann Arbor και αριθμός εξωλεμφαδενικών διηθήσεων > 1. Υψηλό φορτίο υπάρχει εάν οι ανωτέρω παράγοντες είναι 2 ή περισσότεροι.

-Για το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, τη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων και τη μαστοκυττάρωση δεν υπολογίσθηκε φορτίο νόσου. Η συσχέτιση των καρκινικών δεικτών με το φορτίο της νόσου θα οδηγούσε σε ψευδή συμπεράσματα, λόγω του εξαιρετικά μικρού αριθμού ασθενών με αυτά τα νοσήματα (2 ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, 2 με μαστοκυττάρωση και 1 με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο).

### Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα καταχωρήθηκαν στο στατιστικό λογισμικό SPSS v.17 της εταιρείας IBM. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Student's t-test, ενώ για τη σύγκριση αναλογιών ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο χ<sup>2</sup>. Για τον έλεγχο της ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ των μεγεθών που μελετήθηκαν χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson (r) και του Spearman (ρ), αφού πρώτα έγινε έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων. Για τη ποσοτικοποίηση των συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο απλής και πολλαπλής

γραμμικής παλινδρόμησης. Σε όλες τις περιπτώσεις ως επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε η στάθμη εμπιστοσύνης 5%, οπότε στα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ισχύει p < 0,05.

Η δοκιμασία υπολογισμού συσχέτισης κατά Pearson προϋποθέτει τον έλεγχο και την ύπαρξη κανονικότητας των δεδομένων. Κατά συνέπεια στις γενικές συσχετίσεις επί του συνόλου των ασθενών αξιοποιήσαμε την στατιστική δοκιμασία Pearson, σε αντίθεση με τις συσχετίσεις που προέρχονται από τις διάφορες υποκατηγορίες ασθενών (επιμέρους αιματολογικές κακοήθειες), όπου χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Spearman. Λόγω του περιορισμένου όγκου δεδομένων, η κατανομή δεν είναι κανονική και άρα η δοκιμασία Pearson δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλες τις περιπτώσεις.

### Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν συνολικά 268 ασθενείς, ηλικίας 16 έως 95 ετών, 48,9% γυναίκες. Στον Πίνακα 2 φαίνεται η κατανομή των ασθενών σύμφωνα με το νόσημα.

Κακόηθες αιματολογικό νόσημα	Αριθμός ασθενών
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	74
Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση	18
Αληθής πολυκυτταραιμία	12
Πρωτοπαθής μυελοϊνώση	5
Χρόνια μυελογενής λευχαιμία	11
Κακόηθες λέμφωμα	61
Hodgkin	16
Non-Hodgkin	45
Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία	34
Πολλαπλούν μύελωμα	20
Οξεία μυελογενής λευχαιμία	21
Οξεία λεμφογενής λευχαιμία	7
Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο	1
Μαστοκυττάρωση	2
Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων	2

**Πίνακας 2.** Κατανομή ασθενών σύμφωνα με την ασθένεια.

Στον πίνακα 3 αναφέρονται οι μέσες τιμές ανά δείκτη κατά τη διάγνωση και την υποτροπή/επιδείνωση/ύφεση για το σύνολο των ασθενών.

Παράμετρος μελέτης-Καρκινικός δείκτης	Φυσιολογικές τιμές	1η μέτρηση	2η μέτρηση
CA15-3	0-25 U/mL	25.53 U/mL	27,35 U/mL
CA125	0-35 U/mL	28.76 U/mL	31,37 U/mL
CA19-9	0-27 U/mL	16.05 U/mL	17,53 U/mL
CEA	<3,4 ng/mL	4.13 ng/mL	2,14 ng/mL
TKE	0-20 mm/1h	59.03 mm/1h	55,39 mm/1h
LDH	240-480 U/L	577.73 U/L	650,65 U/L
β2- μικροσφαιρίνη	1,42-3,21 ng/mL	4.49 ng/mL	4,71 ng/mL
Ht	>36% θήλεα >37% άρρενες	32.16%	31,42%
WBC	3.800-10.500/μL	16.953,43/μL	15.411,26/μL
PLT	150.000-450.000/μL	194.440,29/μL	128.037,81/μL

**Πίνακας 3.** Μέσες τιμές ανά δείκτη κατά την 1η και 2η μέτρηση για το σύνολο των ασθενών.

Οι συσχετίσεις έγιναν με τη δοκιμασία Pearson (ο μικρότερος αριθμός ασθενών στη 2η μέτρηση οφείλεται σε θάνατο κάποιων ή στη μη επάνοδό τους στην Κλινική για άγνωστους λόγους, οπότε και δεν υπήρξαν δεύτερες μετρήσεις σε αυτούς τους ασθενείς).

Ο CA15-3 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές κατά τη διάγνωση των αιματολογικών κακοηθειών (1η μέτρηση) σε 123 ασθενείς (45,9%) (Πιν.4). Φυσιολογικές τιμές του δείκτη παρατηρήθηκαν σε 145 ασθενείς, εκ των οποίων οι 55 έπασχαν από ΜΔΣ (74,3% των πασχόντων από ΜΔΣ) και άλλοι 16 έπασχαν από ΟΜΛ (76,2% των πασχόντων από ΟΜΛ). Δηλαδή, οι μισοί περίπου ασθενείς με φυσιολογικές τιμές CA15-3 έπασχαν από ΜΔΣ και ΟΜΛ. Οι παθολογικά υψηλές τιμές του CA15-3 επίσης συσχετίζονται με υψηλό φορτίο νόσου στη διάγνωση της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης ( $p<0,05$ ) και αληθούς πολυκυτταραιμίας ( $p<0,05$ ) και NHL ( $p<0,01$ ).

Κατά τη διάγνωση των αιματολογικών κακοηθειών ο CA125 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 55 ασθενείς (20,5%). Από αυτούς, οι 18 έπασχαν από NHL (40% των ασθενών με NHL) και άλλοι 8 έπασχαν από ΠΜ (40% των ασθενών με ΠΜ). Οι παθολογικά υψηλές τιμές του CA125 συσχετίζονται με υψηλό φορτίο νόσου στη διάγνωση των NHL ( $p<0,01$ ). Ο CEA παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 32 ασθενείς (11,9%), ενώ ο CA19-9 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 18 ασθενείς (6,7%). Η LDH ήταν παθολογικά αυξημένη σε 145 ασθενείς (54,1%), ενώ η β2-μικροσφαιρίνη σημείωσε παθολογική αύξηση σε 155 ασθενείς (57,8%) (Πιν.4).

Διάγνωση		
Καρκινικοί δείκτες	Παθολογική αύξηση	Φυσιολογικές τιμές
CA 15-3	123	145
CA 125	55	213
CEA	32	236
CA 19-9	18	250
LDH	145	123
β2-μικρο-σφαιρίνη	155	113

**Πίνακας 4.** Οι καρκινικοί δείκτες στη διάγνωση των αιματολογικών κακοηθειών (σε σύνολο 268 ασθενών).

Όσον αφορά τις μεταξύ τους συσχετίσεις κατά την διάγνωση των αιματολογικών κακοηθειών, ο CA15-3 συσχετίσθηκε στατιστικά σημαντικά με τον CA125 ( $p < 0,01$ ), την LDH ( $p < 0,001$ ) και τη β2-μικροσφαιρίνη ( $p < 0,001$ ).

Ο CA125 με την LDH ( $p < 0,01$ ) και τη β2-μικροσφαιρίνη ( $p < 0,001$ ), ενώ ο CEA δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με κανένα άλλο δείκτη. Ο CA19-9 συσχετίσθηκε σημαντικά ( $p < 0,001$ ) με τη β2-μικροσφαιρίνη.

Κατά την επιδείνωση ή υποτροπή των αιματολογικών κακοηθειών (2η μέτρηση), ο CA15-3 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 74 ασθενείς (σε σύνολο 105 ασθενών, ποσοστό 70,5%). Στην ΟΜΛ το ποσοστό αυτό ήταν χαμηλό (25%) και το ίδιο συνέβη κατά την επιδείνωση/υποτροπή σε ασθενείς με ΟΛΛ (0%).

Οι τιμές αυτές συσχετίζονται με το βαθμό επιδεί-

νωσης/υποτροπής των ΜΔΣ ( $p < 0,001$ ), της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης ( $p < 0,01$ ), των λεμφωμάτων Hodgkin ( $p < 0,05$ ), των NHL ( $p < 0,01$ ) και της ΧΛΛ ( $p < 0,01$ ).

Στην επιδείνωση/υποτροπή των ΜΔΣ, ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης και NHL, ο δείκτης CA15-3 πλεονεκτεί έναντι των δεικτών LDH και β2-μικροσφαιρίνης. Ο CA125 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 33 ασθενείς (31,4%),

Το ποσοστό αυτό ήταν πολύ υψηλό σε ασθενείς με NHL (61,5%), ΧΛΛ (46,1%) και ΠΜ (66,6%). Οι τιμές αυτές συσχετίζονται με το βαθμό επιδείνωσης/υποτροπής των NHL ( $p < 0,01$ ) και της ΧΛΛ ( $p < 0,05$ ). Ο CEA παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 15 ασθενείς (14,3%), το ποσοστό αυτό ήταν υψηλό σε ασθενείς με ΠΜ (50%), ενώ ο CA19-9 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 14 ασθενείς (13,3%) (Πίν. 5).

Επιδείνωση / υποτροπή		
Καρκινικοί δείκτες	Παθολογική αύξηση	Φυσιολογικές τιμές
CA 15-3	74	31
CA 125	33	72
CEA	15	90
CA 19-9	14	91
LDH	90	15
2-μικρο-σφαιρίνη	68	37

**Πίνακας 5.** Οι καρκινικοί δείκτες στην υποτροπή ή επιδείνωση των αιματολογικών κακοηθειών (σε σύνολο 105 ασθενών)



Κατά την ύφεση των αιματολογικών κακοθειών, ο CA15-3 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 11 ασθενείς (σε σύνολο 111 ασθενών, ποσοστό 9,9%). Δηλαδή, ενώ οι τιμές αυτές μειώθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την ύφεση, δεν παρατηρήθηκε αυτό στα ΜΔΣ (κανένας ασθενής σε ύφεση), την πρωτοπαθή μυελοϊνώση (κανένας ασθενής σε ύφεση) και την ΟΜΛ (25% των ασθενών σε ύφεση είχαν παθολογικά υψηλές τιμές CA15-3). Η μείωση των τιμών αυτών συσχετίζεται με το βαθμό ύφεσης των λεμφωμάτων Hodgkin ( $p<0,05$ ), των NHL ( $p<0,001$ ), της ΧΛΛ ( $p,0,01$ ) και της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης ( $p<0,01$ ). Ο CA125 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 7 ασθενείς (6,3%), δηλαδή, οι τιμές αυτές μειώθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την ύφεση και ιδιαίτερα στο ΠΜ, την NHL και τη ΧΛΛ, ενώ η μείωση των τιμών αυτών συσχετίζεται με το βαθμό ύφεσης των NHL ( $p<0,01$ ) και της ΧΛΛ ( $p<0,05$ ). Ο CEA παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές στο 3,6% των ασθενών και ο CA19-9 παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές σε 11 ασθενείς (9,9%), η υποχώρηση όμως των τιμών τους δεν συσχετίζεται με το βαθμό ύφεσης των αιματολογικών κακοθειών. Η LDH παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές κατά την επιδείνωση/υποτροπή των αιματολογικών κακοθειών σε 90 ασθενείς (85,7% των ασθενών σε επιδείνωση/υποτροπή) (Πιν7.), ενώ κατά την ύφεση σε 13 ασθενείς (11,7%) (Πιν.6). Η β2-μικροσφαιρίνη παρουσίασε παθολογικά υψηλές τιμές κατά την υποτροπή ή επιδείνωση των αιματολογικών κακοθειών σε 68 ασθενείς (63% των ασθενών σε υποτροπή/επιδείνωση) (Πιν. 5), ενώ κατά την ύφεση σε 38 ασθενείς (34,2 %) (Πιν.6).

Όσον αφορά τις μεταξύ τους συσχετίσεις κατά την 2η μέτρηση, ο CA15-3 συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον CA125 ( $p<0,001$ ), τον CA19-9 ( $p<0,05$ ), τον CEA ( $p<0,01$ ), την LDH ( $p<0,001$ ) και τη β2-μικροσφαιρίνη ( $p<0,001$ ). Ο CA125 με την LDH ( $p<0,001$ ) και τη β2-μικροσφαιρίνη ( $p<0,001$ ), ο CEA με την LDH ( $p<0,05$ ) και τη β2-μικροσφαιρίνη ( $p<0,05$ ) και ο CA19-9 με τον CEA ( $p<0,001$ ) και την LDH ( $p<0,01$ ).

### Συζήτηση

Οι καρκινικοί δείκτες είναι συνήθως πρωτεΐνες συνδεδεμένες με μία κακοήθεια και είναι δυνατό να αποβούν χρήσιμοι στη διάγνωση, σταδιοποίηση και πρόγνωση κακοήθων νοσημάτων.<sup>2,3</sup>

Ο δείκτης CA15-3 χρησιμοποιείται ευρέως για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού αλλά και για την πρόβλεψη της υποτροπής της νόσου.<sup>6</sup> Ο δείκτης CA125 συνιστάται για κλινική χρήση στη διάγνωση και διαχείριση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών.<sup>7</sup> Το αντιγόνο CA19-9 χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος, καθώς επίσης στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στην υποτροπή της νόσου.<sup>8</sup> Το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) έχει συχνή χρήση στην παρακολούθηση ασθενών με κακοήθειες, όπως του μαστού και του γαστρεντερικού σωλήνα.<sup>9</sup> Η γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) μπορεί να εμφανισθεί παθολογικά αυξημένη σε κάθε τύπο καρκίνου, συνεπώς δεν είναι ειδικός δείκτης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί όμως στην παρακολούθηση της θεραπείας ορισμένων κακοήθων νεοπλασμάτων, όπως των όρχεων, του σαρ-

Ύφεση		
Καρκινικοί δείκτες	Παθολογική αύξηση	Φυσιολογικές τιμές
CA 15-3	11	100
CA 125	7	104
CEA	4	107
CA 19-9	11	100
LDH	13	98
β2-μικρο-σφαιρίνη	38	73

**Πίνακας 6.** Οι καρκινικοί δείκτες στην ύφεση των αιματολογικών κακοθειών (σε σύνολο 111 ασθενών)

κώματος Ewing, των NHL, καθώς και ορισμένων τύπων λευχαιμιών<sup>10-12</sup> Σημαντικά επίπεδα επίσης β2-μικροσφαιρίνης μπορεί να βρεθούν σε λεμφουπερπλαστικές διαταραχές, όπως ΠΜ, ΧΛΛ και NHL. Έχει αποδειχθεί ότι οι τιμές της σχετίζονται με την πρόγνωση των νοσημάτων αυτών, αλλά δεν χρησιμοποιούνται στην τεκμηρίωση της διάγνωσης.<sup>13</sup>

Μελετήθηκαν οι καρκινικοί δείκτες σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες δεδομένου ότι υπήρχαν ελάχιστες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τους δείκτες CA 15-3, CA 125, CA19-9 και CEA για τη διάγνωση και παρακολούθηση των νοσημάτων αυτών, στο σύνολό τους. Συγκεκριμένα, υπάρχουν αναφορές μόνο για τους δείκτες CA 15-3 ή CA 125 ή και τους δύο μαζί και μόνο για μία συγκεκριμένη αιματολογική κακοήθεια. Επίσης υπάρχει μία αναφορά μόνο για τον CA 125 σε ασθενείς με NHL, λέμφωμα Hodgkin, OML, ΧΛΛ, ΧΜΛ, Π.Μ., δηλαδή σε 6 αιματολογικές κακοήθειες.<sup>14</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχουν έως τώρα δεδομένα που να αφορούν τη συστηματική διερεύνηση όλων των δεικτών σε όλες τις αιματολογικές κακοήθειες.

Ειδικότερα, στην Αγγλοσαξωνική βιβλιογραφία, αναφέρονται δύο μελέτες που αφορούν μόνο τον CA15-3 σε ασθενείς μόνο με ΠΜ,<sup>15,16</sup> μία περίπτωση αναφοράς και μία μελέτη που αφορούν τον CA 15-3 και τον CA 125 ταυτόχρονα, σε ασθενείς με πρωτοπαθή πλασματοκυτταρική λευχαιμία<sup>17</sup> και NHL αντίστοιχα<sup>18</sup> Επίσης υπάρχουν μελέτες που πραγματοποιούνται μόνον τον δείκτη CA 125 σε πάσχοντες μόνο από NHL.<sup>19-28</sup> Δύο εργασίες που αφορούν μόνο τον CA 125 σε ασθενείς με ΠΜ (περιπτώσεις αναφοράς),<sup>29,30</sup> και μία εργασία αναφέρεται μόνο στον CA 125 σε 3 ασθενείς με OML.<sup>31</sup>

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 11 υποομάδες, μία για κάθε αιματολογική κακοήθεια που μελετήθηκε. Δεν συμπεριλήφθηκαν 2 ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, 2 με μαστοκυττάρωση και 1 με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (μη αξιόπιστα αποτελέσματα λόγω του περιορισμένου αριθμού τους).

Στη διάγνωση των ΜΔΣ, μόνο η LDH βρέθηκε παθολογικά υψηλή σε σημαντική συχνότητα και σχετίζεται με το φορτίο της νόσου. Κατά την επιδείνωση/υποτροπή των ασθενών με ΜΔΣ, ο CA 15-3 παρουσίασε αξιοσημείωτα παθολογικά επίπεδα, όπως και η LDH. Οι παθολογικά υψηλές τιμές των δύο ανωτέρω δεικτών σχετίζονται με εκτεταμένη

νόσο κατά την επιδείνωση/υποτροπή των ΜΔΣ και μπορούν επομένως να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση υποτροπής ή τη διαπίστωση επιδείνωσης σε ασθενείς με ΜΔΣ, καθώς επίσης για τον καθορισμό της έκτασης της νόσου.

Κατά τη διάγνωση της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης, ο δείκτης CA 15-3 παρουσίασε παθολογική αύξηση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών και ανάλογη αύξηση βρέθηκε για την LDH και β2-μικροσφαιρίνη. Και οι τρεις ανωτέρω δείκτες σχετίζονται με το φορτίο της νόσου, με υπεροχή του CA 15-3. Συνεπώς, οι παθολογικά υψηλές τιμές των δεικτών αυτών μπορούν να συμβάλλουν στην ανίχνευση προχωρημένης νόσου κατά τη διάγνωση. Κατά την επιδείνωση ή υποτροπή των ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, ο CA 15-3 παρουσίασε παθολογικά επίπεδα σε όλους τους ασθενείς. Ανάλογα ευρήματα βρέθηκαν για την LDH, ενώ η β2-μικροσφαιρίνη ήταν παθολογικά αυξημένη σε λιγότερους ασθενείς. Οι παθολογικά υψηλές τιμές των τριών ανωτέρω δεικτών σχετίζονται με εκτεταμένη νόσο, επομένως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανίχνευση υποτροπής ή στη διαπίστωση επιδείνωσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση και επίσης να βοηθήσουν στον καθορισμό της έκτασης της νόσου στη επιδείνωση/υποτροπή. Στην ύφεση της νόσου, ο CA 15-3, η LDH και η β2-μικροσφαιρίνη είχαν φυσιολογικά επίπεδα σε σημαντική συχνότητα, επομένως, οι φυσιολογικές τιμές τους δείχνουν ύφεση της νόσου και μάλιστα όσο μεγαλύτερη η μείωση των τιμών τους, τόσο μεγαλύτερη η ύφεση.

Κατά τη διάγνωση των ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία, ο CA 15-3 και η LDH βρέθηκαν να έχουν παθολογικά αυξημένες τιμές σε σημαντική συχνότητα. Μόνο όμως ο CA 15-3 είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το φορτίο της νόσου, επομένως, τα αυξημένα επίπεδά του μπορούν να δείξουν αυξημένο φορτίο νόσου κατά τη διάγνωση της αληθούς πολυκυτταραιμίας. Στην επιδείνωση ή υποτροπή των ασθενών, οι δείκτες CA15-3, LDH και β2-μικροσφαιρίνη είχαν παθολογικά αυξημένες τιμές σε σημαντική συχνότητα, κατά συνέπεια, οι παθολογικά υψηλές τιμές τους μπορούν να βοηθήσουν στην ανίχνευση υποτροπής ή στη διαπίστωση επιδείνωσης της νόσου. Στην ύφεση της αληθούς πολυκυτταραιμίας, οι τρεις ανωτέρω δείκτες είχαν φυσιολογικές τιμές σε σημαντική συχνό-

τητα, οπότε η επάνοδος των τιμών των δεικτών αυτών στο φυσιολογικό μπορεί να δείξει ύφεση της αληθούς πολυκυτταραιμίας.

Στη διάγνωση των ασθενών με πρωτοπαθή μυελοϊνώση, παρατηρήθηκαν παθολογικά υψηλές τιμές των CA 15-3, LDH και β2- μικροσφαιρίνης σε σημαντική συχνότητα. Η LDH συσχετίζεται αρνητικά με το φορτίο της νόσου, ενώ η β2- μικροσφαιρίνη θετικά, ως εκ τούτου η παθολογικά υψηλή β2- μικροσφαιρίνη σχετίζεται με εκτεταμένη νόσο κατά τη διάγνωση. Στην υποτροπή ή επιδείνωση των ασθενών με πρωτοπαθή μυελοϊνώση, ο CA 15-3 και η LDH παρουσίασαν παθολογικά υψηλές τιμές σε όλους τους ασθενείς, ενώ η β2- μικροσφαιρίνη στο 80% αυτών. Συνεπώς, οι παθολογικά υψηλές τιμές των δεικτών αυτών μπορούν να ανιχνεύσουν την υποτροπή ή να διαπιστώσουν την επιδείνωση της νόσου, δεν μπορούν όμως να καθορίσουν την έκταση της επιδείνωσης.

Στη διάγνωση της ΧΜΛ, οι δείκτες CA 15-3, LDH και β2- μικροσφαιρίνη ήταν παθολογικά υψηλοί σε σημαντική συχνότητα. Στη μελέτη μας, ο CA 125 βρέθηκε αυξημένος σε 2 ασθενείς (σε σύνολο 11), όμως κανένας δείκτης δεν συσχετίζεται σημαντικά με το φορτίο της νόσου, η LDH μάλιστα έχει αρνητική συσχέτιση, ενώ στη μελέτη των Dilek και συν<sup>14</sup>, κανένας ασθενής με ΧΜΛ (σε σύνολο 12 ασθενών) δεν είχε παθολογικά επίπεδα CA 125. Κατά την επιδείνωση/υποτροπή της νόσου, οι δείκτες CA 15-3, LDH και β2- μικροσφαιρίνη είχαν παθολογικά υψηλές τιμές σε όλους τους ασθενείς και η LDH παρουσίαζε αύξηση με την επιδείνωση της νόσου. Επομένως, οι παθολογικά υψηλές τιμές των τριών ανωτέρω δεικτών μπορούν να ανιχνεύσουν την υποτροπή ή να διαπιστώσουν την επιδείνωση της νόσου, ενώ η παθολογικά υψηλή LDH μπορεί να καθορίσει την έκταση της επιδείνωσης. Στην ύφεση της νόσου, ο CA 15-3 και η LDH είχαν φυσιολογικές τιμές σε σημαντική συχνότητα, ενώ η μείωση των τιμών της LDH σχετίζονταν με την ύφεση της ΧΜΛ. Συνεπώς, οι φυσιολογικές τιμές των δύο ανωτέρω δεικτών μπορούν να δείξουν την ύφεση της νόσου. όσο πιο χαμηλή είναι η τιμή της LDH, τόσο μεγαλύτερη η ύφεση.

Στους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin κατά τη διάγνωση της νόσου, ο CA15-3, η LDH και η β2- μικροσφαιρίνη είχαν παθολογικά υψηλές τιμές σε σημαντική συχνότητα. η β2- μικροσφαιρίνη μάλι-

στα συσχετίζεται με το φορτίο της νόσου, ενώ ο CA 125 βρέθηκε παθολογικός στο 18,7% των ασθενών, σχετιζόμενος μόνο με την LDH. Στη μελέτη των Bonnet C και συν,<sup>27</sup> ο δείκτης CA 125 ήταν παθολογικός στο 29% των ασθενών με λέμφωμα Hodgkin, σχετιζόμενος με τις LDH και β2- μικροσφαιρίνη, ενώ οι Dilek I και συν<sup>14</sup> διαπίστωσαν παθολογικό CA 125 στο 28% των ασθενών με λέμφωμα Hodgkin. Επομένως από τα ευρήματα της μελέτης μας, η παθολογικά υψηλή β2- μικροσφαιρίνη μπορεί να συμβάλλει στην ανίχνευση υψηλού φορτίου νόσου στη διάγνωση των λεμφωμάτων Hodgkin. Στην επιδείνωση/υποτροπή της νόσου, οι δείκτες CA 15-3, LDH και β2- μικροσφαιρίνη βρέθηκαν με παθολογικά υψηλές τιμές σε σημαντική συχνότητα, συνεπώς οι δείκτες αυτοί σχετίζονται με την έκταση της νόσου στην επιδείνωση ή υποτροπή της και ως εκ τούτου, προτείνεται η χρήση των παθολογικά υψηλών τιμών τους στην ανίχνευση υποτροπής και στη διαπίστωση επιδείνωσης των λεμφωμάτων Hodgkin. Επιπλέον, οι τιμές αυτές μπορούν να προσδιορίσουν την έκταση της νόσου στην υποτροπή ή επιδείνωσή της. Στην ύφεση της νόσου, οι δείκτες CA 15-3, LDH και β2- μικροσφαιρίνη είχαν φυσιολογικά επίπεδα σε σημαντική συχνότητα και οι φυσιολογικές τιμές τους σχετίζονταν με την ύφεση. Επομένως, η επάνοδος των τιμών των τριών αυτών δεικτών στο φυσιολογικό μπορεί να δείξει ύφεση της νόσου. όσο πιο χαμηλή είναι η τιμή τους τόσο μεγαλύτερη η ύφεση της νόσου.

Στη διάγνωση των ασθενών με NHL, βρέθηκε παθολογική αύξηση των δεικτών CA 15-3 και CA 125, στο 62,2% και 40% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι δύο αυτοί δείκτες συσχετίζονται με τις LDH και β2- μικροσφαιρίνη, αλλά και με το φορτίο της νόσου. Η LDH και η β2- μικροσφαιρίνη είχαν τιμές πάνω από τα φυσιολογικά όρια, στο 64,4% και 73,3% των ασθενών αντίστοιχα και συσχετίζονται με το φορτίο της νόσου, αλλά λιγότερο έντονα από τον CA 15-3. Στη μελέτη της Battle και συν,<sup>18</sup> ο CA 125 ήταν σε παθολογικά επίπεδα σε ποσοστό ασθενών παρόμοιο με αυτό της μελέτης μας (43%), αλλά δεν συσχετίσθηκε με τις LDH και β2- μικροσφαιρίνη, ενώ συσχετίσθηκε με το φορτίο της νόσου, όπως και στη μελέτη μας. Ο δείκτης CA 15-3 βρέθηκε παθολογικός μόλις στο 17,5% των ασθενών (έναντι 62,2% στη δική μας μελέτη), συσχετι-

σθηκε όμως με το φορτίο της νόσου όπως και στη μελέτη μας. Παθολογικά υψηλά επίπεδα LDH και β2- μικροσφαιρίνης βρέθηκαν στο 26,5% και 24% των ασθενών αντίστοιχα, ευρήματα που είναι διαφορετικά της δικής μας μελέτης.

Η συχνότητα εμφάνισης παθολογικών τιμών CA 125 (40% των ασθενών) και οι συσχετίσεις των τιμών αυτών με την ανίχνευση εκτεταμένης νόσου στη διάγνωση, συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων μελετών που αφορούν τον CA 125 σε ασθενείς με NHL. (Zidan J και συν,<sup>19</sup> Benboubker L και συν,<sup>20</sup> Bairey O και συν,<sup>21</sup> Lazzarino M και συν,<sup>22</sup> Ozguroglu M και συν.<sup>23</sup>) Οι Zacharos I.D και συν<sup>24</sup> διαπίστωσαν παθολογικά επίπεδα CA 125 στο 72% των ασθενών με NHL και συσχέτιση του δείκτη με το φορτίο της νόσου. Στην μελέτη των Wei G και συν<sup>25</sup> βρέθηκαν παθολογικά επίπεδα CA 125 στο 59,1% των ασθενών και συσχέτιση του δείκτη αυτού με το φορτίο της νόσου. Στην εργασία των Bonnet και συν<sup>26</sup> ο δείκτης CA 125 ήταν παθολογικός στο 45% των ασθενών με ήπιο και στο 19% με επιθετικό NHL και ο δείκτης συσχετίσθηκε με το φορτίο της νόσου.

Τα ευρήματα για τον CA 125 στην ύφεση των NHL συμφωνούν με αυτά στις μελέτες των Zidan J και συν,<sup>19</sup> Bairey O και συν,<sup>21</sup> Lazzarino M και συν,<sup>22</sup> Zacharos I.D και συν,<sup>24</sup> Wei G και συν,<sup>25</sup> και Burney IA και συν.<sup>27</sup>

Στη διάγνωση της ΧΛΛ, οι δείκτες CA 15-3, LDH και β2- μικροσφαιρίνη παρουσίασαν παθολογικά υψηλές τιμές σε σημαντική συχνότητα. Ο CA 15-3 συσχετίζεται με την LDH, ενώ η β2- μικροσφαιρίνη με το φορτίο της νόσου. Ο CA 125 ήταν παθολογικός σε 3 ασθενείς (σε σύνολο 34 ασθενών) και συσχετίζεται με τον CEA, αλλά ο αριθμός των ασθενών με παθολογικές τιμές αυτών των δύο δεικτών είναι πολύ μικρός για εξαγωγή συμπερασμάτων. Οι Dilek I και συν,<sup>14</sup> βρήκαν παθολογική τιμή CA 125 σε 1 ασθενή με ΧΛΛ σε σύνολο 14. Οι Ζου ΖJ και συν<sup>30</sup> βρήκαν ότι οι παθολογικές τιμές του CA 125 συσχετίζονται με την LDH και την β2- μικροσφαιρίνη καθώς και με υψηλό φορτίο νόσου, ευρήματα που είναι διαφορετικά από τη δική μας μελέτη, στην οποία, οι παθολογικά υψηλές τιμές της β2- μικροσφαιρίνης μπορούν επιπλέον να ανιχνεύσουν υψηλό φορτίο της νόσου.

Στην επιδείνωση/υποτροπή της ΧΛΛ, οι CA 15-3, CA 125, LDH και β2- μικροσφαιρίνη παρουσία-

σαν τιμές πάνω από το φυσιολογικό σε σημαντική συχνότητα, με υπεροχή του CA 15-3. Όσο πιο εκτεταμένη είναι η νόσος στην επιδείνωση ή υποτροπή, τόσο περισσότερο αυξάνονται οι τιμές των ανωτέρω δεικτών. Συνεπώς, οι παθολογικά υψηλές τιμές των δεικτών αυτών και ειδικά ο CA 15-3 μπορούν να ανιχνεύσουν υποτροπή της νόσου ή να δείξουν επιδείνωσή της. Στην ύφεση της νόσου οι τέσσερις αυτοί δείκτες είχαν φυσιολογικές τιμές σε μεγάλη συχνότητα και ειδικότερα ο CA 15-3 ήταν φυσιολογικός σε όλους τους ασθενείς σε ύφεση. Όλοι αυτοί οι δείκτες μειώνονται σημαντικά με την υποχώρηση της νόσου και κατά συνέπεια, η επάνοδος των τιμών τους στο φυσιολογικό και ιδιαίτερα του CA 15-3, μπορεί να δείξει ύφεση της νόσου. όσο πιο χαμηλή η τιμή τους, τόσο μεγαλύτερη η ύφεση της νόσου.

Κατά τη διάγνωση του ΠΜ, οι δείκτες CA 15-3, CA 125, LDH και β2- μικροσφαιρίνη βρέθηκαν παθολογικά αυξημένοι σε σημαντική συχνότητα και ειδικότερα η β2- μικροσφαιρίνη συσχετίζεται με το φορτίο της νόσου. Σε 1 ασθενή με μακροσφαιριναιμία Waldenström, κανένας δείκτης δε βρέθηκε παθολογικά αυξημένος. Ο CA 15-3 ήταν παθολογικός στο 60% των ασθενών και παρουσίαζε συσχέτιση με το φορτίο της νόσου, την αναιμία και την LDH, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στη μελέτη των Mileshekin L και συν,<sup>15</sup> ο CA 15-3 ήταν παθολογικά υψηλός στο 48% των ασθενών με Π.Μ. και συσχετίσθηκε με το φορτίο της νόσου. Οι Luminari S και συν<sup>16</sup> διαπίστωσαν ότι ο CA 15-3 σχετίζεται με την αναιμία και την LDH, ευρήματα που συμφωνούν με τη μελέτη μας. Στη μελέτη των Dilek I και συν,<sup>14</sup> δεν βρέθηκε παθολογική τιμή CA 125 σε κανένα ασθενή με Π.Μ.(σε σύνολο 8), ενώ στη δική μας μελέτη ο δείκτης αυτός είναι παθολογικά υψηλός σε 8 από τους 20 ασθενείς (40%). Οι Fernandez C και συν<sup>17</sup> βρήκαν παθολογικά επίπεδα CA 15-3 και CA 125 σε 1 ασθενή με πρωτοπαθή πλασματοκυτταρική λευχαιμία (περίπτωση αναφοράς), ενώ οι Iwasaki T και συν<sup>28</sup> και οι Wang ML και συν<sup>29</sup> βρήκαν παθολογικά επίπεδα CA 125 σε 2 και 1 ασθενή αντίστοιχα (περιπτώσεις αναφοράς), όπου ο δείκτης συσχετίσθηκε με τη μονοκλωνική παραπρωτεΐνη. Η μελέτη μας καταδεικνύει τις παθολογικά υψηλές τιμές της β2- μικροσφαιρίνης για την ανίχνευση υψηλού φορτίου νόσου σε ασθενείς με ΠΜ κατά τη διάγνωση.

Στην επιδείνωση/υποτροπή του ΠΜ, οι δείκτες CA 15-3, CA 125, LDH, β2- μικροσφαιρίνη, αλλά και ο CEA βρέθηκαν με παθολογικά υψηλές τιμές σε σημαντική συχνότητα, με υπεροχή της β2- μικροσφαιρίνης. Η τελευταία μαζί με την LDH αυξάνεται στην επιδείνωση/υποτροπή της νόσου. Συνεπώς, οι παθολογικά υψηλές τιμές των πέντε αυτών δεικτών μπορούν να ανιχνεύσουν υποτροπή της νόσου ή να δείξουν επιδείνωσή της και ειδικότερα οι παθολογικά υψηλές τιμές β2- μικροσφαιρίνης και LDH μπορούν να επιδείξουν την έκταση επιδείνωσης της νόσου. Στην ύφεση της νόσου, οι CA 15-3, CA 125 και LDH παρουσίασαν φυσιολογικές τιμές σε σημαντική συχνότητα, ενώ δε συνέβη το ίδιο για τη β2- μικροσφαιρίνη. Οι Fernandez C και συν<sup>17</sup> επιβεβαιώνουν την πτώση των τιμών των CA 15-3 και CA 125 με την ύφεση του ΠΜ. Οι Iwasaki T και συν<sup>28</sup> και οι Wang ML και συν<sup>29</sup> επιβεβαιώνουν την μείωση του CA 125 με την ύφεση της νόσου. Κατά συνέπεια, η μελέτη μας συμπεραίνει ότι η επάνοδος των τιμών των CA 15-3, CA 125, LDH στο φυσιολογικό μπορεί να δείξει ύφεση της νόσου, ενώ δεν ισχύει αυτό για τη β2- μικροσφαιρίνη.

Στη διάγνωση των ασθενών με ΟΜΛ, οι δείκτες δεν είχαν παθολογικά υψηλές τιμές σε αξιόλογη συχνότητα, σε αντίθεση με τις LDH και β2- μικροσφαιρίνη. Στη μελέτη των Dilek I και συν,<sup>14</sup> δε βρέθηκε κανένας ασθενής με ΟΜΛ και παθολογικές τιμές CA 125 (σε σύνολο 20 ασθενών). Οι Camera A και συν<sup>31</sup> διαπίστωσαν παθολογικά επίπεδα CA 125 σε 3 ασθενείς με προχωρημένη ΟΜΛ και ορογονίτιδα (σε σύνολο 3 ασθενών), ενώ η δική μας μελέτη διαπίστωσε 5 ασθενείς με παθολογικές τιμές CA 125 σε σύνολο 21.

Στην επιδείνωση/υποτροπή της ΟΜΛ, μόνο η LDH και β2- μικροσφαιρίνη είχαν παθολογικά υψηλές τιμές σε σημαντική συχνότητα. Άρα οι τιμές αυτές των ανωτέρω δεικτών μπορούν να ανιχνεύσουν υποτροπή και να δείξουν επιδείνωση σε ασθενείς με ΟΜΛ, ενώ αυτό δεν ισχύει για τους καρκινικούς δείκτες. Στην ύφεση της νόσου, μόνο η LDH παρουσίασε φυσιολογικές τιμές σε σημαντική συχνότητα, συνεπώς μόνο η επάνοδος της LDH σε φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να δείξει ύφεση της νόσου, ενώ δεν ισχύει αυτό για τους καρκινικούς δείκτες.

Στη διάγνωση των ασθενών με ΟΜΛ, ο CA 15-3,

η LDH και η β2- μικροσφαιρίνη είχαν παθολογικά υψηλές τιμές σε σημαντική συχνότητα. Επιδείνωση/ υποτροπή της ΟΛΛ σημειώθηκε σε 1 ασθενή, οπότε δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Στην ύφεση της ΟΛΛ, ο CA 15-3 ήταν φυσιολογικός σε όλους τους ασθενείς ενώ η LDH και η β2- μικροσφαιρίνη ήταν φυσιολογικές σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Ενδιαφέρουσα είναι η διαπίστωση ότι οι τιμές του CA 19-9 μειώθηκαν σημαντικά με την ύφεση της νόσου, δεν μπορεί όμως ο δείκτης αυτός να χρησιμοποιηθεί στην ύφεση της ΟΛΛ, διότι η παραπάνω συσχέτιση αφορά φυσιολογικές τιμές του. Επομένως, οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών CA 15-3, LDH και β2- μικροσφαιρίνης καταδεικνύουν ύφεση της νόσου, ιδιαίτερα του CA 15-3.

Η συσχέτιση των καρκινικών δεικτών και των LDH, β2- μικροσφαιρίνης επεκτείνεται και σε απλές αιματολογικές παραμέτρους, δηλαδή στην ΤΚΕ, αιματοκρίτη, αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Οι συσχετίσεις αφορούν στη διάγνωση και στην παρακολούθηση (ύφεση/θεραπεία ή υποτροπή/επιδείνωση) των αιματολογικών κακοθειών, τόσο στο σύνολό τους όσο και σε κάθε κακοθμία ξεχωριστά.

Συνεπώς, παθολογικά επίπεδα CA 15-3 στον ορό ασθενών με αιματολογικές κακοθμίες, παρατηρούνται με αξιοσημείωτη συχνότητα κατά τη διάγνωσή τους, ενώ εξαίρεση αποτελούν τα ΜΔΣ και η ΟΜΛ. Οι LDH και β2- μικροσφαιρίνη παρουσιάζουν επίσης παθολογικά υψηλές τιμές σε σημαντική συχνότητα, ενώ το ίδιο συμβαίνει και για τον CA 125, αλλά περιορισμένα για τους ασθενείς με ΠΜ και NHL. Κατά την επιδείνωση ή υποτροπή των αιματολογικών κακοθειών και σε σύνολο 105 ασθενών, ο CA 15-3 είχε παθολογικά επίπεδα στο 70,5% των ασθενών, ο CA 125 στο 31,4%, ο CA 19-9 στο 13,3% και ο CEA στο 14,3%. Η LDH ήταν παθολογικά υψηλή στο 85,7% των ασθενών και η β2- μικροσφαιρίνη στο 64,8%. Στην ύφεση των αιματολογικών κακοθειών και σε σύνολο 111 ασθενών, ο CA 15-3 είχε φυσιολογικά επίπεδα στο 90,1% των ασθενών, ο CA 125 στο 93,7%, ο CA 19-9 στο 90,1% και ο CEA στο 96,4%. Η LDH ήταν φυσιολογική σε ποσοστό 88,3% των ασθενών και η β2- μικροσφαιρίνη στο 65,8%. Κατά την παρακολούθηση των αιματολογικών κακοθειών (υποτροπή/επιδείνωση ή ύφεση), ο CA 15-3 συ-

σχετίζεται με όλους τους καρκινικούς δείκτες καθώς και με τις LDH και β2-μικροσφαιρίνη. Οι δύο τελευταίες συσχετίζονται μεταξύ τους και επίσης με τον CA 125 και τον CEA, ενώ ο CA 19-9 συσχετίζεται μόνο με την LDH.

Επομένως, τα παθολογικά επίπεδα του CA 15-3 καθώς και των LDH και β2-μικροσφαιρίνης μπορούν να αξιοποιηθούν στην ανίχνευση της επιδείνωσης ή υποτροπής των αιματολογικών κακοθειών (εκτός από την ΟΜΛ και την ΟΛΛ για το δείκτη CA 15-3). Το ίδιο μπορεί να προταθεί για τη χρήση των παραπάνω δεικτών στην ανίχνευση της ύφεσης αυτών των νεοπλασμάτων (εκτός από την ΟΜΛ, την πρωτοπαθή μυελοϊνώση και τα ΜΔΣ για το δείκτη CA 15-3), αφού οι τιμές τους επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα και μάλιστα με υπεροχή του CA 15-3 έναντι των LDH και β2-μικροσφαιρίνης. Οι δείκτες CA 125, CA 19-9 και CEA δεν μπορούν να αξιοποιηθούν, καθώς μικρός αριθμός ασθενών είχε παθολογικές τιμές των ανωτέρω δεικτών στη διάγνωση των αιματολογικών κακοθειών.

Εξαίρεση αποτελούν πάλι τα ΠΜ και NHL, αλλά και η ΧΛΛ, όπου ο CA 125 μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο δείκτη στην ανίχνευση επιδείνωσης /υποτροπής αλλά και ύφεσης των νοσημάτων αυτών. Επίσης ο καρκινικός δείκτης CEA μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση υποτροπής/επιδείνωσης των ασθενών με ΠΜ.

Εν κατακλείδι, ο CA15-3 είναι βοηθητικός δείκτης στη διάγνωση των αιματολογικών κακοθειών εκτός από τα ΜΔΣ και την ΟΜΛ.

Μπορεί να προσδιορίσει την υποτροπή/επιδείνωση σε λέμφωμα Hodgkin, ΧΛΛ, ΜΔΣ, ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση και NHL. Στα τρία τελευταία ο CA15-3 πλεονεκτεί έναντι των δεικτών LDH και β2-μικροσφαιρίνης. Μπορεί επίσης να προσδιορίσει την ύφεση σε λεμφώματα Hodgkin, NHL, ΧΛΛ και ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, μάλιστα, στα NHL και στην ΧΛΛ υπερτερεί συγκριτικά με τις LDH και β2-μικροσφαιρίνη. Ο CA125 είναι βοηθητικός δείκτης στη διάγνωση των NHL και ΠΜ.

Μπορεί να προσδιορίσει την υποτροπή/επιδείνωση σε NHL, ΠΜ και ΧΛΛ και την ύφεση σε ΠΜ, NHL και ΧΛΛ.

Στις δύο τελευταίες αιματολογικές κακοθήθειες, ο δείκτης αυτός πλεονεκτεί της β2-μικροσφαιρίνης και LDH στον προσδιορισμό της ύφεσης της νόσου. Ο CEA μπορεί να συμβάλλει στην ανίχνευση υποτροπής ή επιδείνωσης στο ΠΜ, ενώ ο CA19-9 δεν έχει αξία στη διάγνωση και παρακολούθηση των αιματολογικών κακοθειών.

Ωστόσο, απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, για να αποσαφηνισθεί ο ρόλος των καρκινικών δεικτών, ώστε να αποκτήσουν μεγαλύτερη αξία όσον αφορά τη διάγνωση και πρόγνωση των αιματολογικών κακοθειών.

### Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90
2. A. Lindblom, A. Liljegren : Tumour markers in malignancies. A clinical review. *BMJ,* 2000; 320: 424-427
3. Singh R., Bandyopadhyay D: MUC-1 : A target molecule for cancer therapy. *Cancer Biol. Ther.,* 2007 ; 6 (4) :481-486
4. Baeckström D, Nilsson O, Price MR, Lindholm L, Hansson GC.: Discrimination of MUC-1 mucins from other sialyl- Le- carrying glycoproteins produced by colon carcinoma cells using a novel monoclonal antibody. *Cancer Res.*1993 ; 53 : 755-761
5. Ntaios G, Hatzitolios A, Chatzinikolaou A, Karalazou P, Savopoulos C, Karamouzis M, Pidonia I.:An audit of tumour marker utilization in Greece.*Eur J Intern Med.* 2009;20(3):e66-9.
6. Bon GG, von Mensdorff-Pouilly S, Kenemans P, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Hilgers J, et al.. Clinical and technical evaluation of ACS™BR serum assay of MUC1 gene-derived glycoprotein in breast cancer, and comparison with CA 15-3 assays. *Clinical Chemistry.* 1997;43(4):585-593.
7. Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P. Comparison of seven immunoassays for the quantification of CA 125 antigen in serum. *Clin Chem.* Jul 1998;44(7):1417-22.
8. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* Apr 2007;33(3):266-70.
9. Pagana KD, Pagana TJ (2010). *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests,* 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier.
10. Schwartz RS, Silverstein LE, Berkman EM. Autoimmune hemolytic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995:710-28.
11. Savopoulos CG, Tsesmeli NE, Kaiafa GD, Zantidis AT, Bobos MT, Hatzitolios AI, et al. Primary pancreatic anaplastic large cell lymphoma, ALK negative: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11(39):6221-4
12. Mayer B, Leo A, Herziger A, Houben P, Schemmer P, Salama A. Intravascular immune hemolysis caused by the contrast medium iomeprol. *Transfusion.* 2013 Oct;53(10):2141-4.
13. Henne V, Frei P, Bürgisser P. Beta-2-microglobulin--a rapid and automated determination for a broad range of clinical applications. *Anticancer Res.* Jul-Aug 1997;17(4B):2915-8.
14. Dilek I, Ayakta H, Demir C, Meral C, Ozturk M.: CA 125 levels in patients with non-Hodgkin's lymphoma and other hematologic malignancies. *Clin Lab Haematol,* 2005; 27:51-55.
15. Mileshekin LR, Prince HM, Biagi JJ, Mitchell P, Westerman D, Underhill C, et al : CA 15-3 level as a prognostic marker in multiple myeloma patients receiving thalidomide +/- interferon. 2002, ASCO Annual Meeting, Abstract No 1105.
16. Luminari S, Goldaniga M, Ceccherelli F, Guffanti A, Bombardieri E, Marcheselli R, et al. Prevalence and prognostic significance of serum MUC-1 levels in plasma cell dyscrasias. *British Journal of Haematology,* 2003; 121(5), 772-774.
17. de Larrea CF, Cibeira MT, Vallansot R, Colomo L, Bladé J.: Increased Serum Tumor Markers (CA125 and CA15.3) in Primary Plasma Cell Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. *Clinical Lymphoma and Myeloma,* 2008; 8(5): 312-314.
18. Batlle M, Ribera JM, Oriol A, Pastor C, Mate JL, Fernández-Avilés F, et al. Usefulness of tumour markers CA 125 and CA 15-3 at diagnosis and during follow up in Non Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymphoma,* 2005 ; 46 (10) : 1471- 1476.
19. Zidan J, Hussein O, Basher W, Zohar S. Serum CA 125 : A tumor marker for moni-

- toring response to treatment and follow up in patients with Non Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist*, 2004 ; 9 : 417-421.
20. Benboubker L, Valat C, Linassier C, Cartron G, Delain M, Bout M, et al. A new serologic index for low grade Non Hodgkin's Lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels. *Annals of Oncology*, 2000 ; 11 : 1485-1491.
  21. Bairey O, Blickstein D, Stark P, Prokocimer M, Nativ HM, Kirgner I, Shaklai M. Serum CA 125 as a prognostic factor in Non Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymphoma* , 2003 ; 44 (10) : 1733-1738 .
  22. Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C, Astori C, Brusamolino E, Corso A, et al. Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow up o patients with Non Hodgkin's Lymphoma. *Cancer*, 1998 ; 82 : 576-582.
  23. Ozgüroglu M, Turna H, Demir G, Döventas A, Demirelli F, Mandel NM, Büyükcunal E, et al. Usefulness of the epithelial tumor marker CA 125 in Non- Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol*, 1999; 22:615-618.
  24. Zacharos ID, Efstathiou SP, Petreli E, Georgiou G, Tsioulos DI, Mastorantonakis SE, et al.: The prognostic significance of CA 125 in patients with Non Hodgkin's Lymphoma. *Eur J Haematol*, 2002 ; 69 : 221-226.
  25. Wei G, Yuping Z, Jun W, Bing Y, Qiaohua Z. CA125 expression in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2006; 47: 1322-1326.
  26. Bonnet C, Beguin Y, Fassotte MF, Seidel L, Luyckx F, Fillet G. Limited usefulness of CA125 measurement in the management of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma.. *Eur J Haematol*. 2007;78(5):399-404.
  27. Hanas JS, Lerner MR, Lightfoot SA, Raczkowski C, Kastens DJ, Brackett DJ, et al: Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow up of patients with non-Hodgkin's lymphoma. Correlation with tumor parameters and disease activity. *Cancer*;1999;85:755-756.
  28. Iwasaki T, Hamano T, Aizawa K, Kobayashi K, Kakishita E. Increased serum CA125 levels in plasma cell dyscrasias. *Acta Haematol*. 1997; 98: 104-108
  29. Wang ML, Huang Q, Yang TX. IgE myeloma with elevated level of serum CA125. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009; 10(7):559-62
  30. Zou ZJ, Fan L, Wang L, Zhang R, Zhang LN, Yang S, et al. Serum carbohydrate antigen 125 is not an independent prognostic factor in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biomark.*, 2012;12(4):169-76.
  31. Camera A, Villa MR, Rocco S, De Novellis T, Costantini S, Pezzullo L, et al: Increased CA 125 serum levels in patients with advanced acute leukemia with serosal involvement. *Cancer*, 2000;88(1):75-8.