

УДК 577.152.34:612.62:616

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО АНТИГЕНА СА 15-3 ПРИ
НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**

Вовчук И.Л.

*Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, Одесса, Украина
E-mail: irvov@mail.ru*

В обзоре обобщены данные литературы относительно прогностического и диагностического значения определения содержания антигена СА 15-3 в сыворотке крови при неопластической трансформации в молочной железе. Показано, что повышение эффективности мониторинга больных раком молочной железы с использованием сывороточного опухолевого маркера – антигена СА 15-3 обусловлено необходимостью установления базовых концентрационных параметров данного антигена у конкретных пациенток в начале лечения, в регулярном проведении серийного тестирования, в процессе лечения и при последующем наблюдении.

Для прогнозирования хода заболевания у пациентов с впервые диагностированным раком молочной железы необходимо рассматривать данные о содержании антигена СА 15-3 до операции в сочетании с другими прогностическими факторами.

Ключевые слова: антиген СА 15-3, сыворотка крови, опухоль, молочная железа.

Рак молочной железы является наиболее распространенным среди онкозаболеваний репродуктивных органов [1]. Статистические данные за последние годы свидетельствуют о росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы во многих странах [2, 3].

Для ранней диагностики первичной опухоли [4, 5] и ее метастазов, а также мониторинга лучевой и химиотерапии, по мнению большинства исследователей, наиболее совершенным является определение онкомаркеров [4, 6–8]. К таким онкомаркерам относится большая группа факторов, обнаруженных в злокачественных и ассоциируемых с злокачественным ростом клетках. Онкомаркеры являются макромолекулами, в основном белками с углеводным или липидным компонентом. От соединений, которые продуцируются нормальными клетками, они отличаются или качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциируемые с опухолью, но присутствуют также и в нормальных клетках). Онкомаркеры формируются внутри или на поверхности опухолевых клеток, или же в результате индукции образуются в других клетках. Часть онкомаркеров секретируется в кровь, благодаря чему их содержимое можно определить с помощью иммуноферментного анализа.

Однако, до сих пор не удалось выявить ни одного специфического серологического диагностикума, способного детектировать только злокачественную опухоль специфического гистологического типа и обнаружить ее локализацию на возможно более ранних этапах формирования [9, 10]. В некоторой степени повысить эффективность диагностики можно, если использовать сочетание разных онкомаркеров [11–13]. Международными организациями рекомендованы для клинических целей несколько эффективных биологических маркеров с высоким уровнем воспроизводимости [6]. К сожалению, до сих пор не охарактеризован ни один опухолевый маркер, который обладает 100 % специфичностью [1, 14].

В связи с этим цель работы состояла в обобщении данных литературы относительно прогностического и диагностического значения исследования уровня антигена СА 15-3 при неопластической трансформации в молочной железе.

Характеристика антигена СА 15-3. Одним из перспективных маркеров рака молочной железы является СА15-3 [4, 6, 7]. Наиболее широкое приложение нашло исследование антигена СА 15-3 при прогнозировании хода заболевания, в мониторинге больных раком молочной железы, для раннего выявления рецидивов и для оценки эффективности лечения.

Карбогидратный антиген (СА 15-3) – высокомолекулярный гликопротеин с молекулярной массой более 300 кДа. В плоде он встречается в эпителиальных клетках бронхов и в гепатоцитах, а у взрослых - является поверхностным антигеном эпителия проток молочной железы [15–22].

На первой и второй стадии развития рака молочной железы повышение уровня этого маркера наблюдается, по данным разных авторов: только в 20 % [23–25], 40 % [10] ил 69% пациенток [21]. Некоторые исследования указывают на высокую корреляцию уровня маркера с размерами опухоли, гистологическим типом опухоли [10, 12] и ответом на лечение [9, 26, 27].

Кроме того, некоторые исследователи указывают на возможность использования показателей антигена СА 15-3 для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной железы и подчеркивают, что высокое содержание антигена СА 15-3 положительно коррелирует с прогрессией и рецидивностью заболевания [12].

Исследования последних лет показали, что для диагноза рака молочной железы желателно использовать вместе с СА 15-3 еще один маркер - ЕМА– 6 (Epithelial membrane antigen), который имеет большую чувствительность и специфичность железы [28, 29]. Повышенный уровень этого маркера наблюдается приблизительно у 87 % женщин с метастазирующим раком молочной железы [7, 8], а рецидив сопровождается значительным повышением уровня задолго до клинических проявлений [8,12, 17, 22].

Для улучшения диагностики рака молочной железы (для повышения чувствительности и специфичности) и в мониторинге хода заболевания лучше использовать соединенное определение нескольких опухолевых маркеров [10, 29]. Второстепенные и вспомогательные маркеры: СА 125 [15, 17], СА 19-9 [15, 17, 30], ПСА (специфический антиген простаты) [31], ХГЧ (хорионический гонадотропин человека) [6], альфа-фетопротеин (АФП, AFP) [6], раково-эмбриональный антиген

(РЭА)[16, 17, 31–33], Цифра 21-1 (Cyfra 21-1), СЕА (карциномо-эмбриональный антиген) [17].

Чувствительность иммуноферментного метода определения антигена СА 15-3. Значение отдельных опухолевых маркеров нельзя переоценивать, поскольку они являются лишь дополнительным диагностическим методом [4, 34].

Следует учитывать, что уровни маркеров могут быть повышены у людей с изменениями, не связанными со злокачественными новообразованиями. Уровень онкомаркеров при начальных стадиях развития опухоли может быть в пределах нормы, невзирая на наличие злокачественной опухоли [21, 23, 25]. Именно поэтому рекомендуется комплексное определение маркеров в сочетании с основными методами диагностики.

Повышение содержания онкомаркеров также может свидетельствовать и об обратном процессе в случае, если проводится успешное лечение, которое приводит к редукции размеров опухоли [27]. Поскольку часть онкомаркеров секретируется в кровь, то их концентрацию обычно определяют с помощью иммуноферментного анализа [4, 6, 9].

В настоящее время измерение уровней опухолевых маркеров широко используется в диагностике, лечении и при наблюдении состояния онкологических больных [4, 29]. Известно, что повышенный уровень СА 15-3 наблюдается чаще при распространенном опухолевом процессе в молочной железе, то есть этот опухолевый маркер представляется стадиейспецифичным. По данным некоторых авторов, повышение уровня СА 15-3 коррелирует не только со стадией процесса (а именно, с размером опухоли и вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов), но и со степенью дифференцировки и злокачественности. Достаточно низкая чувствительность метода на ранних стадиях рака молочной железы не дает возможности использовать его для скрининга с целью ранней диагностики.

Более широкое применение СА 15-3 нашел в первую очередь при прогнозировании протекания заболевания, в мониторинге больных раком молочной железы и для раннего выявления субклинических рецидивов. Так, безрецидивный период наблюдается менее чем у половины больных с высоким начальным уровнем СА 15-3 (больше 30,0 ед/мл). Показано, что больные раком молочной железы с повышенным уровнем СА 15-3 (более 30 ед/мл) имеют меньшую и среднюю продолжительность жизни, по сравнению с пациентками с начальным уровнем СА 15-3 менее 30 ед/мл. Считается, что повышенный начальный уровень СА 15-3 может служить аргументом для назначения адъювантного лечения у радикально оперируемых больных. Уровень СА 15-3 зависит от дня месячного цикла у менструирующих женщин, длительности менопаузы или нахождения в состоянии перименопаузы. Такие абсолютно разные заболевания как эндометриоз, особенно в варианте внешнего эндометриоза и панкреатит (как острый, так и хронический) нередко сопровождаются высокими значениями уровня СА 15-3.

Уровень онкомаркеров оценивается с двух позиций: относительно референсных пределов, и в динамике, то есть по сравнению с предыдущим уровнем (при

онкологической патологии в большинстве числе случаев уровень маркера увеличивается достаточно быстро и значительно) [22, 35].

Для маркеров могут выделяться несколько уровней: в пределах референсного диапазона; повышенный (часто при не онкологической патологии); высокий (возможна онкологическая патология) [10]; очень высокий (возможность метастазов) [7, 8]. Верхняя граница нормы (дискриминационный уровень) антигена у здоровых небеременных женщин составляет 30 ед/мл. Средний уровень антигена СА 15-3 у здоровых женщин составляет $13,37 \pm 6,5$ ед/мл. Физиологичное повышение уровня антигена СА 15-3 возможно в III триместре беременности. Антиген СА 15-3 характеризуется высокой специфичностью относительно рака молочной железы. Лишь в очень частных случаях при мастопатии или доброкачественных опухолях молочной железы уровень антигена может повышаться до 40 ед/мл; средняя концентрация антигена при этом составляет $16,75 \pm 8,43$ ед/мл, что лишь на 3 ед/мл превышает его средний уровень у здоровых женщин [22, 29].

Для первичных больных раком молочной железы установлен широкий диапазон значений диагностической чувствительности определения антигена СА 15-3 при его специфичности - 84,9-95 %: от 19,3% [5] до 69 % [21]. Такой разброс данных относительно чувствительности определения антигена СА 15-3, вероятно, связан в первую очередь с неоднородностью выборок по стадиям процесса у больных в разных исследованиях [25, 29]. Однако по данным других авторов, повышение уровня антигена положительно коррелирует со стадией развития опухоли [7, 12, 21].

Установлена высокая чувствительность (90-94%) определения антигена СА 15-3 при выявлении рецидивов [12] рака молочной железы и при наличии отдаленных метастазов [7, 8]. Повышенное содержание антигена у больных с позитивными данными остеосцинтиграфии подтверждает диагноз метастатического поражения скелета [7, 8]. В то же время установлена низкая чувствительность маркера при наличии 1-2 метастазов в скелете. Значительное повышение содержания антигена у таких больных чаще всего свидетельствует также о наличии и висцеральных метастазов (среднее значение содержания антигена у больных с костными метастазами составляет 125,8 ед/мл, а у больных с костными и висцеральными метастазами - 420,5 ед/мл) [8].

Содержание антигена СА 15-3 негативно коррелирует с возрастом женщин, больных, раком молочной железы [10, 36, 37]. Так, в 2012 году Begum и проч., показали, что у женщин в пре- и постменопаузе, которые имели злокачественные новообразования в молочной железе, содержание антигена в сыворотке крови достоверно (более чем в 2,0 раза) выше критического значения [38].

Правильная интерпретация результата анализа онкомаркеров возможна при соблюдении всех методических условий, а также на основании изучения динамики развития заболевания у каждого конкретного пациента. Начальной стадией исследования является определение пограничного значения между доброкачественной и злокачественной опухолью, а так же между ремиссией и рецидивом [12, 25, 29]. Оптимальным является проведение такого количества

измерений, которое позволяет определить собственные значения уровней для каждого диагноза и для отдельных клинических состояний [6].

Использование онкомаркера СА 15-3. Исследование уровня антигена СА 15-3 применяется для скрининга, оценки эффективности терапии, прогнозирования и длительного наблюдения с целью раннего выявления рецидивов и генерализации заболевания.

При длительном наблюдении пациентов решающим является не абсолютный показатель содержания маркера, а динамика его изменения [15–20]. При регулярном исследовании можно определить прогресс болезни за 4 - 6 месяцев до регистрации метастазов другими известными диагностическими методами [7, 8]. Динамика и содержание антигена изменяются в зависимости от клинического этапа лечения [36]. Наиболее обоснованным и целесообразным является использование этого метода при диспансеризации (III клиническая группа). Согласно рекомендаций ВООЗ исследования проводят в первый год наблюдения 1 раз в месяц, во 2-й год - 1 раз в два месяца, в 3-й год, и в дальнейшем - 1 раз в три месяца [6]. Именно поэтому рекомендуется комплексное определение маркеров и использование основных методов диагностики [4, 22, 23, 39]. Поэтому онкомаркеры используют в качестве дополнения к гистологической диагностике, контролю терапии, прогнозирования рецидива опухоли [12], поиска первичного рака [5, 10] и при первичном выявлении метастазов [6–8].

В настоящее время наиболее важным клиническим использованием определения антигена СА 15-3 является мониторинговая терапия пациентов с распространенным раком молочной железы. Для прогнозирования хода заболевания у пациентов с впервые диагностированным раком молочной железы необходимо рассматривать данные о содержании антигена до операции в сочетании с другими прогностическими факторами [4, 7, 22, 27, 29, 35].

Уровень опухолевых маркеров учитывают также при решении вопроса о прекращении или продолжении консервативной терапии больных [4, 40].

Даже после самих ранних и радикальных операций нередко наблюдаются рецидивы [12] и метастазы [7, 8, 27]. Скорость роста содержания опухолевого маркера обычно позволяет делать вывод о наличии и природе развития заболевания, в частности, о метастазировании [4, 7]. При регулярном наблюдении за содержанием маркеров, информативных для опухоли конкретной локализации, можно обнаружить метастазы за 4-6 месяцев до их клинического выявления [8]. В процессе лечения или после операции [13] отсутствие снижения содержания опухолевых маркеров означает неэффективность выбранного способа лечения (нерадикальность операции). Отклонение содержания одного или больше маркеров опухолевого роста отмечены у 80-90 % больных, однако, из-за гетерогенности морфологической и гистохимической структуры опухолей необходим индивидуальный подход к выбору продуцируемых опухолью маркеров [7]. Согласно ВООЗ рекомендованные интервалы взятия проб для анализа: 1 раз в месяц на протяжении первого года после лечения, 1 раз в 2 месяца на протяжении второго года после лечения, 1 раз в 3 месяца на протяжении третьего года наблюдения [36]. В этих случаях снижение содержания в крови маркеров при изначально

повышенном их содержании до лечения - благоприятный показатель [10]. Опухолевые маркеры открывают новые возможности в лечении онкологических заболеваний: они позволяют дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли, определять стадию заболевания и главное – своевременно обнаруживать рецидив [6, 12, 22]. Поэтому определение этих маркеров играет важную роль для диагностики, прогнозирования заболевания и контроля за ходом лечения [4, 7, 29, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы позволяет констатировать, что повышение эффективности мониторинга больных раком молочной железы с использованием сывороточного опухолевого маркера – антигена СА 15-3 обусловлено необходимостью установления базовых концентрационных параметров данного антигена у конкретных пациенток в начале лечения, в регулярном проведении серийного тестирования, в процессе лечения и при последующем наблюдении.

Для прогнозирования хода заболевания у пациентов с впервые диагностированным раком молочной железы необходимо рассматривать данные о содержании антигена СА 15-3 до операции в сочетании с другими прогностическими факторами.

Список литературы

1. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Л., Билинский Б.Т. Иммунологические аспекты предрака и рака молочной железы / Гриневич Ю.А., Каменец Л.Л., Билинский Б.Т. – К.: Медицина, 1990. – 250 с.
2. Кушменский Н.Е. Возможности, неудачи и перспективы исследования опухолевых маркеров в клинике / Н.Е. Кушменский // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1999. — № 3. – С. 25 – 32.
3. Хайленко В.А., Комов Д.В., Богатырев В.Н. Диагностика рака молочной железы. М.: МНА, 2005. – С. 7–8.
4. Agrawal A.K. The importance of preoperative elevated serum levels of CEA and CA15-3 in patients with breast cancer in predicting its histological type / A.K. Agrawal, M. Jelen, J. Rudnicki, Z. Grzebieniak, D. Zysko, W. Kielan, J. Slonina, G. Marek // Folia Histochem Cytobiol. – 2010. – 48, № 1. – P. 26-29.
5. Aksu G. Correlation between c-erbB2 expression, lymphovascular invasion and other biological and clinical prognostic factors and preoperative tumor markers in patients with early-stage and locally advanced breast cancer / G. Aksu, C. Duman, Y. Gurbuz, C. Ercin, Z. Canturk, Z. Utkan, M. Dulger // J BUON. – 2011. – V. 16, № 1. – P. 52-57.
6. Ali H.Q. The value of CA15-3 in diagnosis, prognosis and treatment response in women with breast cancer / Ali H.Q., Mahdi N.K., Al-Jowher M.H. // J Pak Med Assoc. – 2013. – V. 63, № 9. – P. 1138-1141.
7. Atoum M. Relationships among serum CA15-3 tumor marker, TNM staging, and estrogen and progesterone receptor expression in benign and malignant breast lesions / M. Atoum, N. Nimer, S. Abdeldayem, H. Nasr // Asian Pac J Cancer Prev. – 2012. – V. 13, № 3. – P. 857-860.
8. Bahrami A. Serial tumour markers serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 assays in detecting symptomatic metastasis in breast cancer patients / A. Bahrami, M. R. Mortazavizadeh, M. F. Yazdi, M. Chamani // East Mediterr Health J. – 2012. – V. 18, № 10. – P. 1055-1059.
9. Begum M. CA 15-3 (Mucin-1) and physiological characteristics of breast cancer from Lahore, Pakistan / M. Begum, S. Karim, A. Malik, R. Khurshid, M. Asif, A. Salim, S.A. Nagra, A. Zaheer, Z. Iqbal, A.M. Abuzenadah, M.H. Alqahtani, M. Rasool // Asian Pac J Cancer Prev. – 2012. – V. 13, № 10. – P. 5257-5261.
10. Berek J.S. Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection / J.S. Berek, R. C. Jr. Bast // Cancer. – 1995. – V. 15, № 76. – P. 2092 - 2096.

11. Bidard F. C. Assessment of circulating tumor cells and serum markers for progression-free survival prediction in metastatic breast cancer: a prospective observational study / F. C. Bidard, D. Hajage, T. Bachelot, S. Delaloge, E. Brain, M. Campone, P. Cottu, P. Beuzeboc, E. Rolland, C. Mathiot, J.Y. Pierga // *Breast Cancer Res.* – 2012. – V. 14, № 1. – R 29.
12. Bidard F.C. Translating metastasis-related biomarkers to the clinic-progress and pitfalls / F.C. Bidard, J.Y. Pierga, J.C. Soria, J.P. Thiery // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2013. – V. 10, № 3. – P. 169-179.
13. Bidart J. M. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring / J.M. Bidart, F. Thuillier, C. Augereau, J. Chalas, A. Daver, N. Jacob, F. Labrousse, H. Voitot // *Clin Chem.* – 1999. – V. 45, № 10. – P. 1695-1707.
14. Biljan M. Statistical learning confirms the diagnostic significance of the anemia panel in breast cancer / M. Biljan, B. Dmitrović, J. Kristek, A.M. Šimundić, S. Mandić, V. Šerić, D. Margaretić, Ž. Debeljak // *Clin Chem Lab Med.* – 2012. – V. 50, № 9. – P. 1671-1678.
15. Bornhak S. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer compared to intensive surveillance. Results of a prospective multicentre study: update and 10-year overall survival / S. Bornhak, E. Heidemann, C. Meisner, H.J. Herschlein, W. Simon, E. Merkle, B. Schmidt, H. Metzger, S. Rössle, F. Brinkmann // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2012. – V. 137, № 42. – P. 2142-2148.
16. Bölke E. Gene expression of circulating tumour cells and its correlation with tumour stage in breast cancer patients / E. Bölke, K. Orth, P.A. Gerber, G. Lammering, R. Mota, M. Peiper, C. Matuschek, W. Budach, E. Rusnak, S. Shaikh, B. Dogan, H.B. Prisack, H. Bojar // *Eur J Med Res.* – 2009. – V. 14, № 8. – P. 359-363.
17. Cerná M. IGF1 and tumor markers in different breast cancer stages / M. Cerná, A. Narsanská, V. Treska, R. Kucera, O. Topolcan // *Rozhl Chir.* – 2011. – V. 90, № 12. – P. 688-694.
18. Christenson R.H. Analytical performance and clinical concordance of the cancer biomarkers CA 15-3, CA 19-9, CA 125 II, Carcinoembryonic Antigen, and Alpha-Fetoprotein on the Dimension Vista System / R.H. Christenson, D.R. Cervelli, J. Sterner, L.M. Bachmann, H. Rebuck, J. Gray, W.E. Kelley // *Clin Biochem.* – 2011. – V. 44, № 13. – P. 1128-1136.
19. Dalamaga M. Could serum visfatin be a potential biomarker for postmenopausal breast cancer? / M. Dalamaga, S. Archondakis, G. Sotiropoulos, R. Karmaniolas, N. Pelekanos, E. Papadavid, A. Lekka // *Maturitas.* – 2012. – V. 71, № 3. – P. 301-308.
20. Di Gioia D. Kinetics of CEA and CA15-3 correlate with treatment response in patients undergoing chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC) / D. Di Gioia, V. Heinemann, D. Nagel, M. Untch, S. Kahlert, I. Bauerfeind, T. Koehnke, P. Stieber // *Tumour Biol.* – 2011. – V. 32, № 4. – P. 777-785.
21. Elfagieh M. Serum tumour markers as a diagnostic and prognostic tool in Libyan breast cancer / M. Elfagieh, F. Abdalla, A. Gliwan, J. Boder, W. Nichols, A. Buhmeida // *Tumour Biol.* – 2012. – V. 33, № 6. – P. 2371-2377.
22. El-Mezayen H.A. Development of a novel metastatic breast cancer score based on hyaluronic acid metabolism / H.A. El-Mezayen, el-S.A. Toson, H. Darwish, F.M. Metwally // *Med Oncol.* – 2013. – V. 30, № 1. – P. 404 - 408.
23. Ercan S. Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study / S. Ercan, O. Kaymaz, I.N. Yücel, A. Orçun // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. – V. 285, № 3. – P. 579-584.
24. Gendler S.J. Epithelial mucin genes / S.J. Gendler, A.P. Spicer // *Ann. Rev. Physiol.* – 1995. – V. 57. – P. 607 - 634.
25. Ghadge M.S. Comparative Study of Bone Scan Findings and Serum Levels of Tumor Marker CA15-3 in Patients with Breast Carcinoma / M.S. Ghadge, P.P. Naik, B.P. Tiwari, R.M. Hegde, T.J. Matala // *Indian J Clin Biochem.* – 2012. – V. 27, № 1. – P. 97-99.
26. Chen Y. Clinical and prognostic significance of preoperative serum CA153, CEA and TPS levels in patients with primary breast cancer / Y. Chen, Y.H. Zheng, Y.Y. Lin, M.H. Hu, Y.S. Chen // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2011. – V. 33, № 11. – P. 842-846.
27. González-Sistal A. CA 15-3 serum levels in patients with ductal breast carcinoma: relationship with clinicopathological parameters and tumor markers / A. González-Sistal, J.I. Arias, A. Ruibal // *Int J Biol Markers.* – 2011. – V. 27, 1. – P. 47-52.
28. Hashim Z.M. The significance of CA15-3 in breast cancer patients and its relationship to HER-2 receptor status / Z.M. Hashim // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2014. – V. 27, № 1. – P. 45-51.

29. Huang H.M. Expression of mucin regulated by recombinant human interleukin-6 in HT-29 cell of colon cancer / H.M. Huang, A.J. Chen // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. – 2011. – V. 14, № 11. – P. 899-902.
30. Klinge C.M. Targeting the intracellular MUC1 C-terminal domain inhibits proliferation and estrogen receptor transcriptional activity in lung adenocarcinoma cells / C.M. Klinge, B.N. Radde, Y. Imbert-Fernandez, Y. Teng, M.M. Ivanova, S.M. Abner, A.L. Martin // *Mol Cancer Ther*. – 2011. – V. 10, № 11. – P. 2062-2071.
31. Kos T. Variations in tumor marker levels in metastatic breast cancer patients according to tumor subtypes / T. Kos, S. Aksoy, M.A. Sendur, Z. Arik, B. Civelek, N. Kandemir, N.Y. Ozdemir, N. Zengin, K. Altundag // *J BUON*. – 2013. – V. 18, № 3. – P. 608-613.
32. Kruit A. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases / A. Kruit, W.B. Gerritsen, N. Pot, J.C. Grutters, J.M. van den Bosch, H.J. Ruven // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 2010. – V. 27, № 2. – P. 138-146.
33. Kufe D.W. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches / D.W. Kufe // *Oncogene*. – 2013. – V. 32, № 9. – P. 1073-1081.
34. Ławicki S. The plasma levels and diagnostic utility of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage - colony stimulating factor (GM-CSF) in patients with I and II stage of breast cancer / S. Ławicki, M. Czygier, M. Wojtukiewicz, M. Szmitkowski // *Przegl Lek*. – 2009. – V. 66, № 7. – P. 365-369.
35. Leth-Larsen R. Functional heterogeneity within the CD44 high human breast cancer stem cell-like compartment reveals a gene signature predictive of distant metastasis / R. Leth-Larsen, M.G. Terp, A.G. Christensen, D. Elias, T. Kühlwein, O.N. Jensen, O.W. Petersen, H.J. Ditzel // *Mol Med*. – 2012. – V. 25, № 18. – P.1109-1121.
36. Li H. Electrochemical immunosensor with N-doped graphene-modified electrode for label-free detection of the breast cancer biomarker CA 15-3 / H. Li, J. He, S. Li, A.P. Turner // *Biosens Bioelectron*. – 2012. – V. 6, № 43. – P. 25-29.
37. Marić P. Tumor markers in breast cancer—evaluation of their clinical usefulness / P. Marić, P. Ozretić, S. Levanat, S. Oresković, K. Antunac, L. Beketić-Oresković // *Coll Antropol*. – 2011. – V. 35, № 1. – P. 241-247.
38. Nisman B. The prognostic significance of LIAISON(R) CA15-3 assay in primary breast cancer / B. Nisman, O. Maimon, T. Allweis, L. Kadouri, B. Maly, T/ Hamburger, T. Peretz // *Anticancer Res*. – 2013. – V. 33, № 1. – P. 293-299.
39. Opstal-van Winden A.W. A bead-based multiplexed immunoassay to evaluate breast cancer biomarkers for early detection in prediagnostic serum / A.W. Opstal-van Winden, W. Rodenburg, J.L. Pennings, C.T. van Oostrom, J.H. Beijnen, P.H. Peeters, C.H. van Gils, A. de Vries // *Int J Mol Sci*. – 2012. – V. 13, № 10. – P. 13587-13604.
40. Park S. S. Of Different CA 15-3 Levels according to Breast Cancer Subtype at Initial Diagnosis of Recurrent or Metastatic Breast Cancer / S.S. Park, H.K. Ahn, L.C. Park, D.W. Hwang, J.H. Ji, C.H. Maeng, S.H. Cho, J.Y. Lee, K.T. Park, J.S. Ahn, Y.H. Park, Y.H. Im // *Oncology* – 2012. – V. 82, № 3. – P. 180-187.
41. Porika M. Evaluation of tumor markers in southern Indian breast cancer patients / M. Porika, N. Malotu, U.K. Veldandi, N. Yadala, S. Abbagani // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2010. V. 11, № 1. – P. 157-159.
42. Sahraei M. MUC1 regulates PDGFA expression during pancreatic cancer progression / M. Sahraei, L.D. Roy, J.M. Curry, T.L. Teresa, S. Nath, D. Besmer, F. Kidiyoor, R. Dalia, S.J. Gendler, P. Mukherjee // *Oncogene*. – 2012. – V. 31, № 47. – P. 4935-4945.
43. Sandri M.T. Prognostic role of CA15.3 in 7942 patients with operable breast cancer / M.T. Sandri, M. Salvatici, E. Botteri, R. Passerini, L. Zorzino, N. Rotmensz, A. Luini, C. Mauro, V. Bagnardi, M.C. Cassatella, F. Bottari, C. Casadio, M. Colleoni // *Breast Cancer Res Treat*. – 2012. – V. 132, № 1. – P. 317-326.
44. Sarkar D.K. Is immediate postoperative CA15.3 assay a predictive marker of early postoperative recurrence of carcinoma breast? / D.K. Sarkar, N. Panda, S. Biswas, M.L. Saha, A. Majumder // *J Indian Med Assoc*. – 2012. – V. 110, № 3. – P. 146-147.
45. Wei W. Electrochemiluminescent detection of Mucin 1 protein and MCF-7 cancer cells based on the resonance energy transfer / W. Wei, D.F. Li, X.H. Pan, S.Q. Liu // *Analyst*. – 2012. – V. 137, № 9. – P. 2101-2106.