

GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG CỦA CYFRA 21-1 VÀ CEA TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Hoàng Hữu¹, Phạm Hùng Cường²✉

¹Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược Huế

²Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược TP.HCM

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát giá trị chẩn đoán và tiên lượng của CYFRA 21 - 1 và CEA trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn I - III A.

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu các trường hợp UTPKTBN điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong hai năm 2018 - 2019.

Kết quả: Lượng CYFRA 21 - 1 trước mổ có tương quan với giai đoạn bệnh ($p = 0,011$), nhưng không có giá trị cao trong dự đoán giai đoạn UTPKTBN. Lượng CEA trước mổ không có tương quan với giai đoạn bệnh và cũng không có giá trị cao trong dự đoán giai đoạn UTPKTBN. Kết hợp lượng CYFRA 21 - 1 và CEA trước mổ cao có giá trị dự đoán loại giải phẫu bệnh của UTPKTBN là carcinôm tuyến.

Kết luận: Lượng CYFRA 21 - 1 và CEA trước mổ không có giá trị cao trong dự đoán giai đoạn UTPKTBN. Kết hợp CYFRA 21 - 1 và CEA trước mổ có giá trị dự đoán loại giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến trong các trường hợp không thể có kết quả sinh thiết trước khi điều trị.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, CYFRA 21 - 1, CEA, giá trị chẩn đoán, giá trị tiên lượng.

ABSTRACT

DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUES OF CYFRA 21 - 1 AND CEA IN PATIENTS WITH NON - SMALL CELL LUNG CANCER

Hoang Huu¹, Pham Hung Cuong²✉

Purpose: To evaluate the diagnostic and predictive values of high preoperative CYFRA 21 - 1 and CEA serum levels in patients with stage I - III A non - small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: Medical records of patients with NSCLC Cooperated in two years 2018 - 2019 at Surgery Department No 2, HCMC Oncology Hospital were studied retrospectively.

Results: Preoperative CYFRA 21 - 1 serum levels correlated well with the disease stage ($p = 0,011$), but high preoperative CYFRA 21 - 1 serum level (> 3.3 ng/mL) may not predict well the patients with NSCLC being in advanced clinical stages. Preoperative CEA serum levels were not good indicators to predict the disease stage. Combination of high preoperative CYFRA 21 - 1 (> 3.3 ng/mL) and CEA (> 5 ng/mL) serum levels in patients with suspected NSCLC may suggest that the histologic result of their tumors was adenocarcinoma.

Ngày nhận bài:

12/6/2022

Ngày chỉnh sửa:

20/7/2023

Chấp thuận đăng:

26/7/2022

Tác giả liên hệ:

Phạm Hùng Cường

Email:

phcuongvn@yahoo.com

SĐT: 0905922299

Conclusion: Preoperative CYFRA 21 - 1 and CEA serum levels were not good indicators to predict the disease stage. Combination of high preoperative CYFRA 21 - 1 ($> 3.3 \text{ ng/mL}$) and CEA ($> 5 \text{ ng/mL}$) serum levels in patients with suspected NSCLC may suggest that the histologic result of their tumors was adenocarcinoma.

Keywords: Non - small cell lung cancer, CYFRA 21 - 1, CEA, diagnostic value, predictive value.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan năm 2020, ung thư (UT) phổi là UT thường gặp hàng thứ hai tại Việt Nam với 26.262 ca mới [1]. Theo kết quả ghi nhận UT quần thể tại TPHCM năm 2016, UT phổi là UT thường gặp đứng hàng đầu ở nam và thứ năm ở nữ với xuất độ chuẩn theo tuổi lần lượt là 35,1 và 11,6/100.000 dân [2].

Các dấu ấn UT là các chất hiện diện trong máu và các dịch trong cơ thể, do các tế bào UT hoặc các tế bào bình thường phản ứng lại các tế bào UT sản xuất ra. Phát hiện các chất này với nồng độ cao trong máu có thể giúp tầm soát, chẩn đoán; nhưng chủ yếu là giúp tiên lượng, theo dõi điều trị hoặc tái phát sau mổ các bệnh nhân UT. Cho đến năm 2003, trong một bài tổng quan về các dấu ấn UT dành cho các bác sĩ gia đình tại Hoa Kỳ [3], không có dấu ấn UT nào thực sự có giá trị trong UT phổi. Các nghiên cứu lâm sàng sau đó [4, 5, 6, 7] cho thấy các dấu ấn UT như: CYFRA 21 - 1, CEA, SCC, NSE, ProGRP, CA 125, CA 15.3, ... có thể có giá trị trong UT phổi.

Các nghiên cứu về các giá trị của các dấu ấn UT trong UT phổi tại Việt Nam còn ít. Chúng tôi thực hiện công trình này nhằm mục tiêu khảo sát giá trị chẩn đoán và tiên lượng của CYFRA 21 - 1 và CEA trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I - IIIA.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn I - IIIA điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong hai năm 2018 - 2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu cắt ngang, theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án.

Các biến số chính: Giai đoạn bệnh: Giai đoạn bệnh được xác định theo hệ thống xếp giai đoạn TNM của AJCC phiên bản 8, năm 2017 [8]. Loại

giải phẫu bệnh: UT phổi tế bào nhỏ; UT phổi không tế bào nhỏ (Carcinôm tế bào vảy; Carcinôm tuyến; Carcinôm tế bào lớn) [9].

Độ nhạy, độ đặc hiệu và tỉ số khả năng chẩn đoán dương của chẩn đoán: Với bảng 2 x 2 so sánh kết quả chẩn đoán và tình trạng bệnh là:

	Bệnh (+)	Bệnh (-)	Tổng cộng
Chẩn đoán (+)	a	b	a + b
Chẩn đoán (-)	c	d	c + d
Tổng cộng	a + c	b + d	N

thì: Độ nhạy của chẩn đoán = $a/(a + c)$; Độ đặc hiệu = $d/(b + d)$; Tỉ số khả năng chẩn đoán dương (positive likelihood ratio) = Độ nhạy / (1 - Độ đặc hiệu) = $a(b + d)/b(a + c)$.

Số liệu được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 24.0 for Windows và Minitab 16. Giá trị $p < 0,05$ được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ

Trong hai năm 2018 - 2019 đã có 62 bệnh nhân UTPKTBN được điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu này được trình bày trong **Bảng 1**.

Bảng 1: Các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh.

Đặc điểm		n	%
Tuổi	$60,8 \pm 7,8$ (32 - 80) tuổi		
Giới	Nam	34	55
	Nữ	28	45
Vị trí bướu	Phổi phải		
	Thùy trên	26	42
	Thùy giữa	3	5
	Thùy dưới	16	26
	Phổi trái		
	Thùy trên	10	16
	Thùy dưới	7	11

Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của CYFRA 21-1 và CEA trong ung thư phổi...

Đặc điểm		n	%
Kích thước bướu	38,1 ± 14,9 (13 - 80) mm		
Phẫu thuật	Cắt thùy	58	93
	Cắt phổi	1	2
	Cắt hình chêm	3	5
Giải phẫu bệnh	Carcinôm tuyến	55	89
	Carcinôm tế bào vảy	7	11
Grad mô học	Grad 1	13	21
	Grad 2	30	48
	Grad 3	19	31
Giai đoạn bệnh sau mổ (pTNM)	I	20	32
	II	26	42
	IIIA	16	26

Đại đa số các bệnh nhân > 50 tuổi (90%), tỉ số nam/nữ là 1,2. Bướu nguyên phát thường ở thùy trên hơn (58%). Đa số bướu có kích thước > 3cm (65%). Cắt thùy phổi là phẫu thuật thường được thực hiện (93%). Loại giải phẫu bệnh carcinôm tuyến chiếm đại đa số (89%). Đa số bướu có grad mô học 2 - 3 (79%). Giai đoạn bệnh sau mổ (pTNM) đa số là giai đoạn I - II (74%).

Liên quan giữa lượng CYFRA 21 - 1 và CEA trong huyết thanh trước mổ và kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là carcinôm tuyến được trình bày trong các **Bảng 2 và 3**.

Bảng 2: Liên quan giữa lượng CEA trước mổ và kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến.

	Carcinôm tuyến	UTPKTBN khác	Tổng cộng	p
CEA > 5ng/mL	23 (41,8%)	1	24	0,232
CEA ≤ 5ng/mL	32	6 (85,7%)	38	
Tổng cộng	55	7	62	

Bảng 3: Liên quan giữa lượng CYFRA 21 - 1 và CEA trước mổ và kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến.

		Carcinôm tuyến	UTPKTBN khác	Tổng cộng
CYFRA 21 - 1 > 3,3ng/mL	CEA > 5ng/mL	13 (23,6%)		13
	CEA ≤ 5ng/mL	20	3	13
CYFRA 21 - 1 ≤ 3,3ng/mL	CEA > 5ng/mL	10	1	11
		22	3	25
Tổng cộng		55	7	62

Lượng CEA trong huyết thanh trước mổ không giúp hướng đến chẩn đoán loại giải phẫu bệnh của bướu là carcinôm tuyến ($p > 0,05$). Tuy nhiên, nếu dùng cả hai tiêu chuẩn CYFRA 21 - 1 cao (> 3,3ng/mL) và CEA cao (> 5ng/mL) để chẩn đoán loại giải phẫu bệnh của bướu là carcinôm tuyến thì chẩn đoán có độ nhạy là 23,6% và độ đặc hiệu là 100%.

Liên quan giữa lượng CYFRA 21 - 1 và CEA trong huyết thanh trước mổ và giai đoạn bệnh (pTNM) được trình bày trong các **Bảng 4 và 5**.

Bảng 4: Liên quan giữa lượng CYFRA 21 - 1 trước mổ và giai đoạn bệnh.

	Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn IIIA	Tổng cộng	p
CYFRA 21 - 1 ≤ 3,3ng/mL	17 (85%)	11	8	36	0,011
CYFRA 21 - 1 > 3,3ng/mL	3	15 (57,7%)	8 (50%)	26	
Tổng cộng	20	26	16	62	

Bảng 5: Liên quan giữa lượng CEA trước mổ và giai đoạn bệnh (chỉ các bướu là carcinôm tuyến).

	Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn IIIA	Tổng cộng	p
CEA ≤ 5ng/mL	15 (75%)	10	7	32	0,143
CEA > 5ng/mL	5	12 (54,5%)	6 (46,2%)	23	
Tổng cộng	20	22	13	55	

Lượng CYFRA 21 - 1 trong huyết thanh trước mổ cao ($> 3,3$ ng/mL) thường tương ứng với giai đoạn bệnh muộn (II hoặc IIIA) ($p = 0,011$). Nhưng không ghi nhận mối liên quan giữa lượng CEA trong huyết thanh trước mổ và giai đoạn bệnh của các bệnh nhân UTPKTBN loại carcinôm tuyến ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Các dấu ấn UT trong UT phổi

CYFRA 21 - 1 là một mảnh của cytokeratin (Cytokeratin - 19 Fragment), có nguồn gốc từ các tế bào biểu mô. Cytokeratin - 19 được nhận diện nhờ hai kháng thể đơn dòng KS19 - 1 và BM19 - 21 nhắm vào hai vị trí 1 và 21 trên mảnh cytokeratin - 19, do vậy dấu ấn UT này có tên là CYFRA 21- 1 [10].

CYFRA 21 - 1 thường tăng cao trong UTPKTBN [5, 6].

CEA (CarcinoEmbryonic Antigen) là một glycoprotein cao phân tử thuộc về nhóm các phân tử immunoglobulin. CEA được cho là có vai trò trong một số quá trình sinh học như: kết dính tế bào, miễn dịch và chết tế bào theo lập trình [11].

Theo Duffy M.J. [12], cấu trúc của CEA tương tự như các chất ICAM - 1 và ICAM - 2 là các chất có tác dụng gây kết dính tế bào.

Theo Ordonez C. [13], CEA có tác dụng ức chế hiện tượng tế bào chết theo lập trình, khiến cho tế bào ung thư có thể sống sót khi đã tách rời khỏi lớp nền nơi nguyên phát, di chuyển theo đường máu đến các cơ quan khác.

Nói chung, các chức năng của kháng nguyên CEA đều tạo điều kiện thuận lợi để di căn xa dễ xảy ra.

CEA thường tăng cao trong UTPKTBN loại carcinôm tuyến [5, 6].

Các dấu ấn UT khác cũng thường dùng trong UT phổi là: CA 125, CA 15.3, SCC (Squamous Cell Carcinoma - associated antigen), NSE (Neuron - Specific - Enolase), ProGRP (Pro - Gastrin - Releasing Peptide), ... [5, 6].

4.2. Ngưỡng bệnh lý của CYFRA 21 - 1 và CEA

CYFRA 21 - 1: Giá trị của CYFRA 21 - 1 trong

huyết thanh được xác định là cao thay đổi tùy theo các công trình. Ngưỡng này có thể là 3,5 ng/mL [10], nhưng đại đa số là 3,3 ng/mL [5, 6, 14].

CEA: Theo Perkins G.L. [3], giá trị bình thường của CEA là $< 2,5$ ng/mL ở người không hút thuốc và < 5 ng/mL ở người hút thuốc. CEA có thể tăng khi có một số bệnh lý như viêm đường ruột, viêm tụy, suy giáp, tắc nghẽn đường mật và xơ gan; tuy nhiên hiếm khi > 10 ng/mL.

Giá trị của CEA trong huyết thanh được xác định là cao thay đổi tùy theo các công trình. Ngưỡng này có thể là 3,2 ng/mL [7], nhưng đại đa số là 5 ng/mL [5, 6, 14]. Theo Watine J. [15], các ngưỡng bệnh lý của CEA khác nhau trong các công trình là do dùng các phương pháp chuẩn bị và phân tích mẫu huyết thanh không giống nhau.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng ngưỡng bệnh lý của CYFRA 21 - 1 là 3,3ng/mL và của CEA là 5ng/mL.

4.3. Giá trị chẩn đoán của các dấu ấn UT trong UTPKTBN

Theo Molina R. [6], khảo sát 3.144 bệnh nhân có chẩn đoán nghi ngờ UT phổi, khi dùng phối hợp 6 dấu ấn UT (CYFRA 21 - 1, CEA, CA 15.3, SCC, NSE và Pro GRP) để chẩn đoán UT phổi:

Với ≥ 1 trong các dấu ấn UT bất thường, có thể chẩn đoán bệnh nhân bị UT phổi với độ nhạy là 88,5% và độ đặc hiệu là 82%.

So sánh giữa hai mô hình chẩn đoán UT phổi: (1) kích thước bướu phổi lớn, tuổi cao, có tiền sử hút thuốc và (2) kích thước bướu phổi lớn, tuổi cao, có tiền sử hút thuốc, ≥ 1 trong các dấu ấn UT bất thường. Kết quả ghi nhận: mô hình (2) có diện tích dưới đường cong ROC cao hơn mô hình (1); 0,93 (0,91 - 0,91) so với 0,85 (0,83 - 0,88) $p < 0,001$.

Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của CYFRA 21-1 và CEA trong ung thư phổi...

Với NSE hoặc Pro GRP cao, có thể chẩn đoán bệnh nhân bị UT phổi tế bào nhỏ với độ nhạy là 96,6% và độ đặc hiệu là 82%.

Theo Liu [5], khảo sát 2.097 bệnh nhân có chẩn đoán nghi ngờ UT phổi, khi dùng phổi hợp 6 dấu ấn UT (CYFRA 21 - 1, CEA, CA 125, SCC, NSE và ProGRP) để chẩn đoán UT phổi:

Với các tiêu chí: $SCC < 2 \text{ ng/mL}$, $Pro GRP < 100 \text{ pg/mL}$, $CEA > 5 \text{ ng/mL}$; có thể chẩn đoán loại giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 68% và 71%.

Với các tiêu chí: $CA 125 < 100 \text{ U/mL}$, $CYFRA 21 - 1 > 3,3 \text{ ng/mL}$; có thể chẩn đoán loại giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào vảy với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 82% và 66%.

Theo Grunney M. [4], CEA huyết thanh không có giá trị chẩn đoán trong UTPKTBN.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận lượng CEA trong huyết thanh trước mổ không giúp hướng đến chẩn đoán loại giải phẫu bệnh của bướu là carcinôm tuyến ($p > 0,05$).

Dựa vào **Bảng 2** ta có thể tính được khả năng chẩn đoán loại giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến dựa vào lượng CEA trước mổ cao có độ nhạy là 41,8%; độ đặc hiệu là 85,7% và tỉ số khả năng chẩn đoán dương là 2,9. Một xét nghiệm y học có giá trị chẩn đoán cao cần phải có tỉ số khả năng chẩn đoán > 10 , do vậy lượng CEA trước mổ không có giá trị cao trong dự đoán loại giải phẫu bệnh của UTPKTBN là carcinôm tuyến.

Nếu dùng cả hai tiêu chuẩn CYFRA 21 - 1 cao ($> 3,3 \text{ ng/mL}$) và CEA cao ($> 5 \text{ ng/mL}$) để chẩn đoán loại giải phẫu bệnh của bướu là carcinôm tuyến thì chẩn đoán có độ nhạy là 23,6%, độ đặc hiệu là 100% và tỉ số khả năng chẩn đoán dương là 236.

Điều trị các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV chủ yếu là hóa trị, phác đồ hóa trị dành cho carcinôm tế bào vảy sẽ khác với carcinôm tuyến và carcinôm tế bào lớn [9, 16]. Do vậy cần phải xác định loại giải phẫu bệnh trước khi hóa trị. Để có kết quả giải phẫu bệnh cần phải sinh thiết qua nội soi phế quản, sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CT ngực, mổ sinh thiết, ... Một số ít bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có thể vẫn không có được chẩn đoán giải phẫu bệnh chính xác trước khi điều trị. Các bệnh nhân hiếm này có thể dựa vào khả năng dự đoán loại giải phẫu bệnh của các dấu ấn UT

để chọn lựa phác đồ hóa trị phù hợp.

4.4. Giá trị tiên lượng của các dấu ấn UT trong UTPKTBN

Theo Molina R. [6], khi dùng phổi hợp 6 dấu ấn UT để chẩn đoán UT phổi: Trung vị của các dấu ấn UT trong huyết thanh tăng khi giai đoạn bệnh của UT phổi tăng, cả UTPTBN và UTPKTBN. Tỉ lệ các bệnh nhân UTPKTBN có ≥ 1 trong các dấu ấn UT bất thường (CYFRA 21 - 1, CEA, CA 15.3 và SCC) tăng khi giai đoạn bệnh tăng. Lần lượt là 66,2% giai đoạn I; 78,6% giai đoạn II; 90% giai đoạn III và 94,3% giai đoạn IV.

Theo Grunney M. [7], CEA huyết thanh giúp tiên lượng nguy cơ tái phát hoặc tử vong trong UTPKTBN.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận lượng CYFRA 21 - 1 trong huyết thanh trước mổ cao ($> 3,3 \text{ ng/mL}$) thường tương ứng với giai đoạn bệnh muộn (II hoặc IIIA) ($p = 0,011$). Nhưng không ghi nhận mối liên quan giữa lượng CEA trong huyết thanh trước mổ và giai đoạn bệnh của các bệnh nhân UTPKTBN loại carcinôm tuyến ($p > 0,05$).

Dựa vào **Bảng 4** ta có thể tính được khả năng chẩn đoán bệnh giai đoạn II hoặc III A dựa vào lượng CYFRA 21 - 1 trước mổ cao có độ nhạy là 54,8% (23/42); độ đặc hiệu là 85% và tỉ số khả năng chẩn đoán là 1,9. Do vậy lượng CEA trước mổ không có giá trị trong chẩn đoán giai đoạn bệnh muộn (II hoặc III A).

Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của các dấu ấn UT, trong đó có CYFRA 21 - 1 và CEA, không cao nên các Hướng dẫn lâm sàng điều trị UTPKTBN uy tín như ESMO [16], NCCN [17] đều không khuyến cáo xét nghiệm các dấu ấn UT trước khi điều trị.

V. KẾT LUẬN

Lượng CYFRA 21 - 1 và CEA trước mổ không có giá trị trong dự đoán giai đoạn bệnh UTPKTBN. Kết hợp CYFRA 21 - 1 và CEA trước mổ có giá trị dự đoán loại giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến trong các trường hợp không thể có kết quả sinh thiết trước khi điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan 2020. Available at: URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
2. Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng, Quách Thanh Khánh và ctv. Kết quả ghi nhận ung thư quản

- thể thành phố Hồ Chí Minh 2016. Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2019; 5:23- 29.
3. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum Tumor Markers. Am Fam Physician. 2003;68:1075-82.
 4. Grunnet M., Sorensen J.B. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. Lung Cancer. 2012;76(2):138-143.
 5. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P et al. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. Biomed Res Int 2017;2017:2013989.
 6. Molina R, Marrades RM, Augé JM, Escudero JM et al. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. Am J Respir Crit Care Med 2016;193(4):427-437.
 7. Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21 - 1 tumor markers in primary lung cancer. Lung Cancer. 2013;80(1):45-49.
 8. Rami - Porta R et al. Lung. In: Amin M.B. (Editor - in - Chief) AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Springer. 2017: 431-456.
 9. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non - small cell lung cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2019; 94(8):1623-1640.
 10. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R et al. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. Chest. 1995;108(1):163-169.
 11. Duffy MJ et al. Clinical Utility of Biochemical Markers in Colorectal Cancer: European Group on Tumour Markers Guidelines. Eur J Cancer. 2003; 39:718-727.
 12. Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful ? Clin Chemistry. 2001; 47(4): 624-630.
 13. Ordonez C et al. Human Carcinoembryonic Antigen Function as a General Inhibitor of Anoikis. Cancer Research. 2000; 60:3419-3424.
 14. Chen F, Li J, Qi X, Qi J. Diagnostic value of CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cancer from benign lung disease. J Cancer Res Ther. 2018; 14(Suppl):S400-S404.
 15. Watine J, Friedberg B. Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level as an Independent Prognostic Factor in Colon Cancer. Further Comments. Jpn J Clin Oncol. 2000; 30(1):522.
 16. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small - cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28(suppl_4): iv1-iv21.
 17. Ettinger DS et al. Non - Small Cell Lung Cancer, version 4.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available from: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf