



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I MORFOLOGJISË**

**DISERTACION**

I PARAQITUR NGA

**MAJLINDA KALLÇO**

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
“DOKTOR”

SPECIALITETI: *MORFOLOGJI*

**TEMA: ROLI I SHËNUESVE TUMORAL DHE TREGUESVE QELIZOR NË  
DIAGNOZËN LABORATORIKE DHE MONITORIMIN E PATOLOGJIVE MALINJE  
TË APARATIT TRETËS.**

UDHËHEQËS SHKENCOR:

**Prof. ELSA KONE**

*Tiranë, 2021*



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I MORFOLOGJISË**

**DISERTACION**

I PARAQITUR NGA

**MAJLINDA KALLÇO**

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
“DOKTOR”

SPECIALITETI: *MORFOLOGJI*

**TEMA: ROLI I SHËNUESVE TUMORAL DHE TREGUESVE QELIZOR NË  
DIAGNOZËN LABORATORIKE DHE MONITORIMIN E PATOLOGJIVE MALINJE  
TË APARATIT TRETËS.**

UDHËHEQËS SHKENCOR: **Prof. ELSA KONE**

MBROHET NË DATË - / - / - PARA JURISË

- |                                    |                           |
|------------------------------------|---------------------------|
| <b>1. Prof. Xheladin Ceka</b>      | <b>KRYETAR</b>            |
| <b>2. Prof. As. Arben Mitrushi</b> | <b>ANËTAR ( Oponent )</b> |
| <b>3. Prof. Ndok Marku</b>         | <b>ANËTAR ( Oponent )</b> |
| <b>4. Prof. Xheladin Draçini</b>   | <b>ANËTAR</b>             |
| <b>5. Prof. As. Helidon Nina</b>   | <b>ANËTAR</b>             |

<b>PËRMBAJTJA</b>	<b>FAQE</b>
HYRJE	1
MARKUESIT TUMORALË	3
Antigjeni Karbohidrat 19-9	3
Indikacionet dhe aplikimet e CA 19-9	4
Antigjeni Karciembrionik	6
CEA në përcaktimin e prognozës dhe stadifikimit	7
CEA në mbikqyrjen postoperatore	10
SËMUNDJET MALINJE TË TGI	12
Kanceri i kolonit	12
Modalitetet depistuese të kancerit të kolonit	12
Faktorët prognostikë në korrelacion me stadin e sëmundjes	13
Klasifikimi TNM i Kancerit të kolonit	14
Stadi anatomik i tumorit dhe grupet prognostike	16
Opsionet e trajtimit	18
Monitorimi postoperator	20
Kanceri gastrik	21
Klasifikimi i kancerit gastrik	23
Stadifikimi i kancerit gastrik	24
Kanceri i pankreasit	27
Stadifikimi TNM i kancerit të pankreasit	28
Stadifikimi i kancerit të pankreasit sipas AJCC	30
Faktorë të tjerë prognostikë	31
Stadifikimi preoperator laparoskopik	31

Trajtimi	32
STUDIMI	33
PËRPUNIMI STATISTIKOR	34
MATERIALI DHE METODA	35
REZULTATET DHE DISKUTIME	39
Shpërndarja e popullatës sipas llojit të neoplazisë, stadi të sëmundjes dhe llojit të markuesit tumoral të vlerësuar	39
Faktorët prognostikë të mbijetesës	42
Markuesit tumoralë si faktorë prognostikë të pavarur të sëmundjes	46
Vlera parashikuese e pavarur e CA 19-9 në operabilitetin e pacientëve me Karcinoma Pankreatis.	49
CA 19-9 në monitorimin e neoplazive të pankreasit sipas stadi të sëmundjes	52
Markuesit tumoralë kundrejt ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike dhe citologjisë në parashikimin e rekurencës së sëmundjes	55
Korrelacioni midis vlerave të markuesve tumoralë dhe pranisë së qelizave neoplazike në likidet biologjike (paracenteza)	59
Korrelacioni midis rritjes së vlerave të markuesve tumoralë dhe pranisë së metastazave	62
KONKLUSIONE DHE REKOMANDIME	67
REFERENCA	70

## **Abstrakt**

*Markuesit tumoralë janë një modalitet i vlefshëm në depistimin, diagnostikimin dhe monitorimin e rekurencave dhe metastazave në pacientët me sëmundje kanceroze. CEA dhe CA 19-9 janë markuesit tumoralë serikë më të studjuar për vlerësimin e kancerave të traktit gastrointestinal.*

## **Qëllimi i studimit**

*Ky studim ka si qëllim të vlerësojë efikasitetin e markuesve tumoralë, specifikisht CEA dhe CA 19-9 në monitorimin e rekurencave dhe të efikasitetit terapeutik të kancerave të traktit gastrointestinal.*

## **Materiali dhe Metoda**

*Studim prospektiv analitik i kryer në Spitalin Rajonal të Durrësit, Departamenti i Laboratorit Biokimik – Klinik. Në këtë studim u përfshinë një numër total prej 144 pacientësh të cilët i ishin nënshtruar kirurgjisë kurative për kancer kolorektal, kancer të pankreasit dhe kancer të stomakut midis viteve 2011 – 2015. Pjesa laboratorike e protokollit standart të ndjekjes së pacientit konsistonte në vlerësimin e CEA-s dhe CA 19-9 preoperator (në rastet kur ishte e mundur) si dhe vlerësimin në seri të markuesve tumoralë, çdo 2 muaj. Në përzgjedhjen e mostrës së studimit kushti i përfshirjes në studim ishin diagnozat “Adenocarcinoma Pancreatis”, “Adenocarcinoma Ventriculi” dhe “Adenocarcinoma Colorectale”, pavarësisht stadi të sëmundjes. Pas aplikimit të kriterëve përjashtuese, totali i mostrës përbëhej nga 109 pacientë.*

## **Rezultate dhe konkluzione**

*Rezultatet e këtij studimi sugjerojnë se monitorimi pas trajtimit i CA 19-9 është parashikues i mirë i mbijetesës së pacientit si dhe i rekurencës së sëmundjes. Rënia postoperator e niveleve të CA 19-9 korrelohet me rritjen e mbijetesës së pacientit. CEA është një faktor prognostik i pavarur dhe parashikon në mënyrë të qëndrueshme përfundimin në pacientët me sëmundje në stadin e II-të si dhe është metoda më e ndjeshme për zbulimin e hershëm të rekurencës së kancerit kolorektal.*

**Fjale kyce:** markues tumoral, CEA, CA 19-9, kancer kolonorektal,

## **Abstract**

*Tumor markers are a valuable modality in screening, diagnosis, and monitoring of recurrence and metastasis in patients with malignant diseases. CEA and CA 19-9 are the most studied tumor markers used in serial assessment of gastrointestinal tract cancers.*

## **The aim of the study**

*This study aims to evaluate the effectiveness of tumor markers, such as CEA and CA 19-9 specifically in monitoring recurrence and therapeutic efficacy of gastrointestinal tract cancers.*

## **Material and Methods**

*Analytic prospective study conducted in Durres Regional Hospital, Department of Clinical -Biochemical Laboratory. In this study we included a total of 144 patients who had performed curative surgery for colorectal cancer, pancreatic cancer, and gastric cancer during January 2011 – December 2015. The standard laboratory protocol of patient follow-up consisted in assessing the CEA- s and CA 19-9 preoperational levels (when possible) as well as serial measuring of the tumor marker blood levels, every two months. In the study sample selection the inclusion criteria consisted of the patients after curative surgery for the diagnosis of "pancreatic adenocarcinoma", "ventricular adenocarcinoma " and "colorectal adenocarcinoma", regardless of the disease stage. After applying the exclusion criteria, the total sample consisted of 109 patients.*

## **Results and conclusions**

*The results of this study suggest that serial monitoring of CA 19-9 after curative surgery for the abovementioned diagnoses is a good predictor of patient survival as well as the disease recurrence. The fall of post-operative CA 19-9 levels correlates with increased survival of patients.*

*CEA is an independent prognostic factor and a strong predictor of the outcome in patients with stage II disease, and this marker is the most sensitive method for early detection of colorectal cancer recurrence.*

**Key words:** tumor marker, CEA, CA 19-9, colorectal cancer,

## SHKURTIME

ACR	American College of Radiology
ACS	Shoqata Amerikane e Kancerit (American Cancer Society)
ASCO	American Society for Clinical Oncology
CA 19-9	Antigjeni karbonhidrat (Carbonhydrate antigen 19-9)
CEA	Antigjeni karciembrionik (Carcinoembriyonik antigen)
CRH	Corticotropin Releasing Hormon (Hormoni Kortikotrop-Çlirues)
CT	Tomografia e Kompjuterizuar (Computed Tomography)
DM	Diabet melitus
EGTM	Grupi European mbi Markuesit Tumoralë (European Group on Tumor Markers)
ESMO	European Society for Medical Oncology
Fc	Frekuenca kardiake
FDA	Food and Drug Administration (Administrata Amerikane e Medikamenteve dhe Ushqimit)
FIT	Fecal Immunochemical Test (Testi Imunokimik i Feçeve)
FOB	Fecal Occult Blood (Gjak okult në feçe)
Hb	Hemoglobina
IM	Intramuskulare
IV	Intravenoze
MT	Markues Tumoral
MSI	Instabiliteti Mikrosatelit (Microsatellite Instability)
NACB	National Academy for Clinical Biochemistry
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NETs	Neuroendocrine Tumors (Tumoret Neuro-endokrinë)
U	International Unit (Njësi Internacionale)
RCT	Randomised Controlled Trial (Studim i kontrolluar me përzgjedhje rastësore të mostrës)
SHBA	Shtetet e Bashkuara të Amerikës
TA	Tensioni arterial
TNM	Sistemi i stadifikimit të tumoreve (T-Tumori; N-Limfonodulat; M-Metastazat)
WHO	Organizata Botërore e Shëndetësisë (World Health Organisation)



### ***Falenderime***

*Falenderoj Departamentin e Morfologjisë për mundësinë që më dha të punoja për doktoraturën!*

*Falenderoj, veçanërisht udhëheqësen time shkencore Prof.Dr.Elsa Kone për mbështetjen dhe ndihmesën e saj të madhe në realizimin e kësaj teme doktrature!*

*Falenderoj familjen time për mbështetjen e gjithanshme!*

## I. HYRJE

---

Markuesit tumoralë janë një modalitet i vlefshëm në depistimin, diagnostikimin dhe monitorimin e rekurencave dhe metastazave në pacientët me sëmundje kanceroze <sup>1</sup>. CEA dhe CA 19-9 janë markuesit tumoralë serikë më të studjuar për vlerësimin e kancerave të traktit gastrointestinal.

Antigjeni karbonhidrat (*Carbonhydrate antigen 19-9 ose CA 19-9*) është një ligandë e e-selektivës që luan rol të rëndësishëm në adezionin e qelizave kanceroze me qelizat endoteliale. Ky markues tumoral është përdorur për kancerin gastrointestinal. Megjithatë, ai mund të jetë i rritur edhe në situata të tjera jo malinje. Studime të shumta kanë treguar se rritja e CA 19-9 tregon një prognozë të varfër dhe nivelet e larta serike të CEA-s dhe CA 19-9 në pacientët me kancer kolorektal janë faktorë prognostikë të pavarur <sup>3</sup>.

Kanceri i pankreasit është një prej shumë situatave që mund të shkaktojnë rritje të nivelit të CA 19-9. Nivelet e rritura të këtij antigjeni mund të shihen në individë të shëndetshëm, sëmundje beninje si dhe sëmundje malinje.<sup>4,5</sup> Në veçanti, kolestaza dhe ikteri në terren të sëmundjeve të rrugëve biliare, cirrozës apo pankreatitit, mund të rritin në mënyrë false nivelin e CA 19-9 dhe të shkaktojnë pasiguri diagnostike. Nivelet e CA 19-9 korrelojnë me nivelet e fosfatazës alkaline, që shoqëron dy mekanizmat me të cilët rritet CA 19-9 nëpërmjet sekretimit nga qelizat kanceroze pankreatike dhe nëpërmjet kolestazës <sup>3</sup>.

Vlerësimet në seri të nivelit pas korrjgimit të ikterit dhe/ose përdorimit të nivelit më të lartë të pragut në pacientët me ikter mund të jetë i nevojshëm për të përjashtuar kancerin e pankreasit në pacientët me të dhëna klinike dhe imazherike normale.<sup>6</sup> Duke qënë se ky markues nuk mund të sintetizohet nga 5% e popullatës (personat te të cilët mungon antigjeni Lewis ose janë Lewis A-B-), nivelet e CA 19-9 mund të jenë fals negative edhe në prani të kancerit të pankreasit<sup>6</sup>.

Për shkak të prevalencës së ulët të kancerit të pankreasit në popullatën e përgjithshme dhe të mundësisë së rritjes së këtij markuesi edhe në situata të tjera, vlerësimi i CA 19-9 nuk është mjaftueshëm i saktë për tu përdorur si një modalitet depistues në popullatën asimptomatike.<sup>7</sup>

Nivelet e CA 19-9 janë të rritura vetëm në 40% të rasteve me kancer pankreasi të stadi I dhe nivelet mund të jenë normale deri në disa muaj para shenjave klinike. Megjithatë, sa më të larta të jenë nivelet e CA 19-9, aq më e madhe është vlera parashikuese pozitive dhe specificiteti në diagnostikimin e kancerit të pankreasit. Kur CA 19-9 është mbi 1000 U/mL, vlera parashikuese pozitive dhe specificiteti i afrohen 100% dhe korrelojnë me inoperabilitetin e tumorit. <sup>8</sup> Studimet tregojnë gjithashtu se nivelet e CA 19-9 mund të korrelojnë me nivelin e zhvillimit të tumorit, rekurencën e sëmundjes dhe përgjigjen ndaj trajtimit. Kështu, CA 19-9 është një markues më i dobishëm në vlerësimin e neoplazive të avancuara të pankreasit sesa në stade të hershme të tyre.<sup>8</sup>

Ndjeshmëria e ulët për kancerin e pankreasit në stad të hershëm dhe specificiteti i ulët janë kufizime të rëndësishme që përjashtojnë përdorimin e këtij modaliteti për depistimin e kancerit të pankreasit. Megjithëse ende e pa standartizuar, CA 19-9 mund të përdoret gjithashtu për përcaktimin e operabilitetit dhe parashikimin e përfundimit

postoperator. Nevojiten të tjera studime për të detajuar përdorimin e këtij markuesi në pacientët me ikter dhe/ose kolestazë.<sup>8</sup>

Antigjeni karciembrionik (*Carcinoembriyonik antigen - CEA*) është një anëtar i njohur i superfamiljes së imunoglobulinave dhe është një molekulë që luan rolin e adezionit intraqelizor. Një nivel i lartë serik i CEA-s shoqëron sëmundje malinje të ndryshme që përfshijnë kancerin kolorektal, të gjirit, gastrik dhe pankreatik. Shumë studime kanë treguar se rritja preoperaore e nivelit të <sup>8</sup>

CEA-s shoqërohet me risk të lartë për rekurencë si dhe prognozë të varfër, ndërkohë që efekti prognostik i nivelit serik të CEA-s është i pavarur nga stadifikimi TNM i tumorit (*Park et al., 2006*)<sup>9</sup>; (*Huh et al., 2010*)<sup>10</sup>; (*Yakabe et al., 2010*)<sup>11</sup>.

## 1. MARKUESIT TUMORALË

---

### 1.1 Antigjeni Karbohidrat 19-9 (Carbohydrate antigen 19-9)

Antigjeni kanceroz 19-9 (CA 19-9) është një antigjen tumoral glikoproteinik mucinoz që është i lidhur me proteinën Lewis të grupit të gjakut. Antigjeni është një ligandë e e-selektinës që luan rol të rëndësishëm në adezionin e qelizave kanceroze me qelizat endoteliale. Ky antigjen është i pranishëm në indet epiteliale të pankreasit, qelizave duktulare biliare, stomakut, fshikëzës së tëmthit, kolonit, endometrit, gjendrave të peshtymës dhe prostatës.<sup>8</sup> Sekretionet normale të pankreasit, bilës (në situata beninje) dhe likidit seminal kanë në përmbajtje CA 19-9.<sup>8</sup> Niveli serik mund të jetë i rritur dhe në pacientët e shëndetshëm, sikundër dhe në pacientët me sëmundje beninje apo malinje.<sup>12</sup>

CA 19-9 është identifikuar për herë të parë në një antitrop monoklonal të linjës qelizore të kancerit kolorektal, por është provuar të jetë më i dobishëm në menaxhimin e kancerit të pankreasit.<sup>7</sup>

Vlerat normale të CA 19-9 janë më pak se 33-37 U/mL në pjesën më të madhe të laboratoreve. Në pacientët me karcinomë pankreatike, 75-85% e tyre kanë nivele të rritura të CA 19-9. Në mungesë të sëmundjeve biliare obstruktive, sëmundjeve intrinseke hepatike apo sëmundjeve pankreatike beninje, vlera e CA 19-9 mbi 100 U/mL është mjaft specifike si treguese e malinjitetit, zakonisht pankreatik.<sup>7</sup>

Vlerësimi i nivelit të CA 19-9 është përdorur si një modalitet ndihmës i studimeve imazherike për të ndihmuar në vlerësimin e mundësisë së rezeksionit të karcinomës së pankreasit. Më pak se 4% e pacientëve me nivel të CA 19-9 mbi 300 U/mL kanë patur tumore të rezekueshëm.<sup>13</sup>

Për fat të keq, CA 19-9 është më pak i ndjeshëm për karcinomat pankreatike të vogla në vëllim dhe në stad të hershëm dhe në këtë mënyrë nuk është provuar efikas në zbulimin e hershëm të kancerit të pankreasit apo si një modalitet depistues.<sup>13</sup>

Vlera të rritura të CA 19-9 janë gjetur në 0.2% të popullatës asimptomatike mbi 40 vjet. Nga këto gjetje, 80% janë rezultate fals-pozitive. Ndërkohë, nëse do të marrim në konsideratë vetëm pacientët simptomatikë, 4.3% e tyre kanë nivele të rritura të CA 19-9 dhe 2/3 e këtyre rezultateve janë fals-pozitive.<sup>13</sup>

Megjithëse roli i CA 19-9 në diagnostikimin e karcinomës së pankreasit nuk është i mirëpërcaktuar, ky markues tumoral ka një vlerë të madhe në stadifikimin dhe ndjekjen e pacientëve të diagnostikuar me këtë sëmundje. Pacientët me nivele të ulëta të CA 19-9 (< 100 IU) kanë pak gjasa të kenë sëmundje metastatike okulte dhe në këtë mënyrë mund të mos jetë i nevojshëm stadifikimi laparoskopik para rezeksionit nëse modalitetet e tjera imazherike nuk tregojnë avancim dhe shtrirje të sëmundjes.<sup>13</sup>

### 1.1.1 Indikacionet dhe aplikimet e CA 19-9

#### *Test depistues për kancerin e pankreasit*

CA 19-9 nuk rekomandohet të përdoret si test depistues për kancerin e pankreasit.<sup>14</sup> Ndjeshmëria (68-93%) dhe specificiteti (76-100%) janë të papërshtatshëm për diagnostikimin e saktë.<sup>8</sup> Testi mund të jetë fals negativ ose i rritur në mënyrë jo të përshtatshme në persona të cilët nuk kanë kancer, pra nivelet e rritura të këtij antigjeni mund të gjenden edhe në persona të cilët nuk kanë kancer pankreasi.<sup>4,5</sup> Në të kundërt, nivelet e CA 19-9 mund të mos jenë të rritura në tumoret me volum të vogël apo në stade të hershme të tumoreve të pankreasit. Rreth 5% e popullatës nuk e prodhon këtë antigjen.<sup>15</sup>

#### *Operabiliteti dhe përfundimi post operator për kancerin e pankreasit*

CA 19-9 nuk duhet të përdoret i vetëm për përcaktimin e operabilitetit apo përfundimin post operator. Në vlerësimin e pacientëve kandidatë për trajtim kirurgjikal, niveli preoperator i CA 19-9 është përdorur për të përcaktuar rezultatin e pacientit. Në rastet kur vlerat e këtij antigjeni janë më të mëdha se 1000 U/mL, 96% e tumoreve ishin inoperabel.<sup>8</sup> Megjithatë, ky vlerësim preoperator i vetëm duhet të vlerësohet në një shkallë më të gjerë para se të përdoret si kriter i operabilitetit.<sup>7</sup> Për më tepër, studime të ndryshme kanë treguar një korrelacion midis rënies postoperatore të niveleve të CA 19-9 dhe rritjes së mbijetesës së pacientit.<sup>7</sup> Pacientët të cilët CA 19-9 normalizohet pas operacionit mund të jetojnë më gjatë, ndërkohë që rritja e niveleve të CA 19-9 mund të korrelojë me mbijetesë më të shkurtër.<sup>8</sup>

#### *Zbulimi i rekurencave në kancerin e pankreasit*

CA 19-9 mund të parashikojë rekurencën e kancerit të pankreasit para ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike. Megjithatë, CA 19-9 i vetëm nuk mund të sigurojë të dhëna përfundimtare mbi rekurencën e sëmundjes dhe duhet të konfirmohet me studimet imazherike ose me biopsi. Matjet në seri mund të jenë të dobishme në menaxhimin e pacientëve pas trajtimit kirurgjikal me kimioterapi adjuvante dhe/ose radioterapi.<sup>7</sup> Rritja e CA 19-9 mbi një nivel të caktuar mund të korrelojë gjithashtu me rekurencën e sëmundjes në periudhën e hershme postoperatore.<sup>7</sup>

#### *Monitorimi i përgjigjes ndaj mjekimit për kancerin e pankreasit*

Së fundimi, ka të dhëna që rekomandojnë përdorimin në rutinë të CA 19-9 për monitorimin e përgjigjes ndaj trajtimit. CA 19-9 mund të matet në fillim të trajtimit për sëmundjen lokalisht të avancuar ose metastatike dhe më tej çdo 1-3 muaj gjatë trajtimit aktiv me kimioterapi, radioterapi dhe/ose trajtime të tjera biologjike. Një rënie e niveleve të CA 19-9 mund të ndihmojë në konfirmimin e efikasitetit të regjimit terapeutik të ndjekur.<sup>8</sup>

Nga ana tjetër, një rritje e niveleve të CA 19-9 do të indikonte nevojën për ndryshimin e regjimit të trajtimit. Nëse CA 19-9 rritet gjatë mbikqyrjes, progresi i sëmundjes duhet

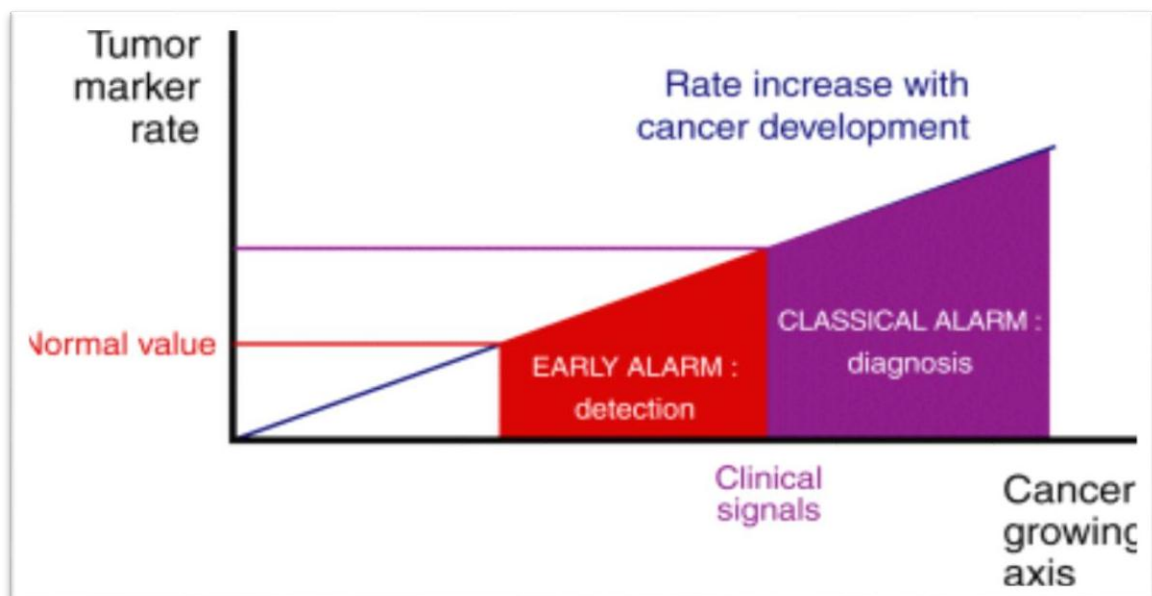
të konfirmohet me ekzaminimin klinik, imazheri diagnostike dhe/ose biopsi. Megjithatë, nuk ka ndonjë dakortësim domethënës mbi frekuencën e kryerjes së CA 19-9 si dhe me intensitetin e ndryshimit apo kohën gjatë së cilës ka ndodhur ky ndryshim.<sup>8</sup>

### ***Kanceri i kolonit***

Deri kohët e fundit, të dhënat për rekomandimin e CA 19-9 si një modalitet për depistimin, diagnozën, stadifikimin, mbikqyrjen apo monitorimin e trajtimit të pacientëve me kancer kolorektal janë të pamjaftueshme.<sup>7</sup>

Për kancerin kolorektal rekomandimet konsistojnë në monitorimin preoperator të antigjenit karciembrionik (CEA) për të vlerësuar nëse do të jetë i dobishëm në stadifikimin preoperator dhe planifikimin kirurgjikal. Sipas rekomandimeve të ASCO, Nivelet postoperative të CEA-s duhet të monitorohen çdo 3 muaj për sëmundjen e stadi II dhe III për të paktën 3 vjet në rastet kur pacienti konsiderohet një kandidat potencial për kirurgji ose kimioterapi që synon trajtimin e sëmundjes metastatike. CEA konsiderohet një markues i linjës së parë në monitorimin e përgjigjes ndaj terapisë sistemike në trajtimin e sëmundjes metastatike. Sa i përket kancerit pankreatik, CA 19-9 mund të matet çdo 1-3 muaj për pacientët me sëmundje lokalisht të avancuar apo metastatike të cilët janë nën trajtim aktiv. Rritja e CA 19-9 gjatë monitorimeve në seri sugjeron progresionin e sëmundjes por gjithsesi nuk është patognomonik për konfirmimin e progresit dhe si e tillë duhet të ndiqet nga modalitete të tjera diagnostike.<sup>7</sup>

**FIGURA 1.1** Algoritmi i rritjes së markuesit tumoral dhe zbulimit/diagnozës së kancerit kolorektal.



### 1.3 Antigjeni Karciembrionik (Carcinoembryonic antigen - CEA)

Antigjeni karciembrionik (Carcinoembryonic antigen - CEA) është një glikoproteinë me peshë molekulare të madhe që gjendet normalisht në indet fetale. CEA është një anëtar i njohur i superfamiljes së imunoglobulinave dhe është një molekulë që luan rolin e adezionit intraqelizor. Vlerat e konsideruara normale janë më pak ose baraz 2.5 mg/mL.<sup>1</sup>

CEA nuk konsiderohet si një test i besueshëm në diagnozëmn e kancerit por gjithashtu as edhe një test depistues në zbulimin e hershëm të kancerit; shumica e sëmundjeve neoplazike nuk shoqërohen me nivele të rritura të CEA-s.<sup>1</sup>

Niveli serik i individëve me karcinomë kolorektale shpesh rezultojnë i rritur sesa niveli i CEA-s në subjektet normalë. CEA gjen përdorim kryesisht si një markues tumoral në monitorimin e trajtimit të karcinomës kolo-rektale, në identifikimin e rekurencave pas rezeksionit r, në stadifikimin apo përcaktimin e lokalizimit të përhapjes tumorale. Nivelet e larta të CEA-s mund të gjenden edhe në karcinomën gastrike, pankreatike, pulmonare, të gjirit si dhe të pjesës medulare të gjendrës tiroide. Gjithashtu CEA mund të rezultojë e rritur edhe në situata joneoplazike sikundër në rastin e kolitit ulcerativ, duhanpirësit, pankreatit, chirrozën hepatike, etj. Nivelet e CEA-s duhet të rikthehen në normë pas rezeksionit të suksesshëm kirurgjikal të tumorit dhe mund të përdoret si modalitet monitorimi postoperator, veçanërisht në kancerin kolorektal.<sup>1</sup>

Në kontekstin e sëmundjeve neoplazike, nivelet e CEA-s dihet se ndikohen nga faktorë të shumtë. Niveli i CEA-s ka një raport invers me gradën e tumorit, që do të thotë se tumoret e mirëdiferencuar prodhojnë sasi më të madhe të CEA-s. Gjithashtu CEA gjendet në nivele më të larta në tumoret që prekin limfonodujt dhe ata të cilët japin metastaza në largësi sesa nw tumoret e kufizuar nw organe dhe, si rezultat këto vlera janë në vartësi të stadit të sëmundjes.<sup>1</sup>

Tumoret e pozicionuar në anën e majtë të trupit zakonisht shoqërohen me vlera më të larta të CEA-s sesa tumoret e lokalizuar në anën e djathtë. Tumoret që shkaktojnë obstruksiobn intestinal prodhojnë nivele më të larta të CEA-s.<sup>1</sup>

Tumoret haploide gjithashtu prodhojnë nivele më të larta të CEA-s sesa tumoret diploide. Disfunksioni hepatic rrit nivelin e CEA-s duke qënë se hepari është organi primar i metabolizimit të CEA-s.<sup>1</sup>

Antikorpët ndaj CEA-s përdoret zakonisht në imunohistokimi për të identifikuar qelizat që shprehin glikoproteinën e CEA-s në mostrat indore. Tek të rriturit CEA shprehet pothuaj ekskluzivisht nga qelizat tumorale (beninjë apo malinjë) por janë sidomos të lidhura me adenokarcinomat (koloni, gjiri, pulmoni, stomaku apo pankreasi). Dobishmëria e këtij fakti qëndron në mundësinë e dallimit midis neoplazive të sipërpërmendura dhe neoplazive të tjera.<sup>1</sup>

### 1.2.1 CEA në përcaktimin e prognozës dhe stadifikimit

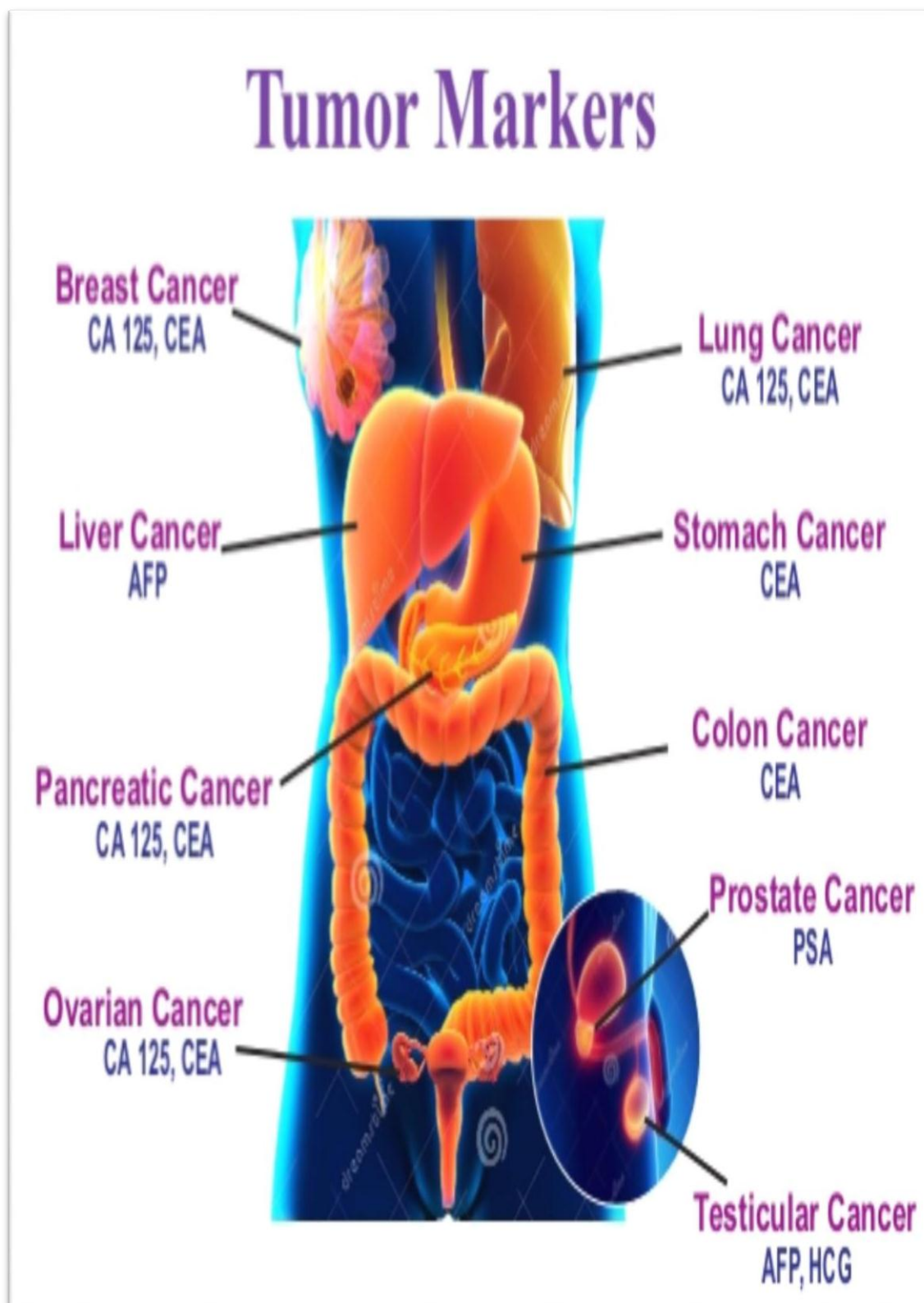
Një numër i madh studimesh të 30 viteve të fundit kanë nxjerrë në pah impaktin prognostik të niveleve të CEA-s në pacientët me kancer kolorektal.<sup>16,17</sup>

Megjithëse midis këtyre studimeve ka patur variacione të lidhura me metodologjinë e përdorur, përcaktimit të “nivelit të pragut”, numrit të pacientëve, periudhës së ndjekjes si dhe faktit nëse është përdorur ose jo kemioterapia adjuvante, pothuajse të gjithë këta studime kanë patur një emërues të përbashkët në lidhje me faktin se nivelet e rritura preoperative të CEA-s shoqërohen me një përfundim jo të favorshëm. Pjesa më e madhe e të dhënave studimore konkludojnë se CEA është një faktor prognostik i pavarur dhe, ajo që është më e rëndësishme, parashikon në mënyrë të qëndrueshme përfundimin në pacientët me sëmundje në stadin e II-të.<sup>9,18-23</sup>

Në dakortësim me organizatat e tjera,<sup>24-29</sup> EGTM rekomandon matjen preoperative të niveleve të CEA-s gjithë pacientët e diagnostikuar me kancer kolorektal.<sup>30,31</sup> Vlerat preoperative të CEA-s sigurojnë një informacion prognostik mjaft të rëndësishëm si dhe linjën bazë mbi të cilën do të vlerësohen matjet e mëpasme në dinamikë.<sup>30,31</sup>

Gjithashtu matja preoperative e nivelit të CEA-s mund të jetë e rëndësishme për stratifikimin e riskut në studimet klinike, në kontekstin e përdorimit të trajtimit sistematik adjuvant në pacientët me kancer kolorektal. Në kontekstin e biomarkuesve biologjikë/molekularë për kancerin kolorektal, matja e nivelit të CEA-s duket të jetë më e thjeshtë dhe më kostoefektive sesa biomarkuesit e bazuar mbi specifikat qelizore/indore.<sup>30,31</sup>





**FIGURA 1.2** Paraqitje grafike e markuesve tumorale sipas organeve dhe rregjioneve

**TABELA 1.2** Raporti i studimeve të fundit mbi impaktin prognostik të matjes preoperatorë të CEA-s në pacientët me kancer kolorektal.

No. Pacient	Stadi TNM	Gjetjet kryesore
9083	I-IV <sup>a</sup>	CEA një markues prognostik i pavarur, prognoza ishte më e keqe në pacientët me vlera të larta të CEA-s me stad të ulët, sesa në pacientët me nivele të larta të CEA-s dhe stad të avancuar. Niveli i lartë i CEA-s është po aq i rëndësishëm sa dhe pozitiviteti i limfonodujve në parashikimin e përfundimit. <sup>(18)</sup> .
474	I-III	CEA një markues prognostik i pavarur, CEA prognostik për pacientët në stadin II. <sup>(19)</sup>
1637	I-III	CEA një markues prognostik i pavarur në popullatë, ashtu si dhe në pacientët me sëmundje në stadin II ose III <sup>(20)</sup>
1263	I-III	CEA një markues prognostik i pavarur në gjithë popullatën si dhe në pacientët me sëmundje në stadin II ose III. <sup>(9)</sup>
82	IIA	CEA prognostik në pacientët me sëmundje në stadin IIA <sup>(21)</sup>
2230	I-IV	CEA një markues prognostik i pavarur <sup>(22)</sup>
572	II	CEA prognostik për pacientët në stadin II të sëmundjes <sup>(23)</sup>

### 1.2.2 CEA në mbikqyrjen postoperatore

Të paktën tetë studime RCT me mbi 3000 pacientë në total kanë vlerësuar impaktin e mbikqyrjes postoperatore intensive në përfundimin e pacientëve të cilët i janë nënshtruar kirurgjisë kurative për kancer kolorektal.<sup>32</sup> Këta RCT kishin diferenca midis tyre sa i përket shpeshësisë së kryerjes së matjeve dhe modaliteteve të tjera të përdorura dhe pjesa më e madhe nuk kishin rezultate statistikisht të rëndësishme në zbulimin e domethënies së efektit të monitorimit në mbijetesë. Për më tepër, shumë prej tyre ishin realizuar para përdorimit të kimioterapisë adjuvante për kancerin kolorektal si dhe para disponimit të modaliteteve moderne dhe më efektive të trajtimit sistemit të kancerit kolorektal.

Megjithatë, meta-analiza e këtyre studimeve<sup>33-38</sup> tregoi se ndjekja intensive rezultoi në një reduktim prej 20-30% të vdekshmërisë, pavarësisht shkakut.<sup>21</sup> Për shkak të strategjive të ndryshme të ndjekjes së përdorur, intensive apo jo, të tyre. Ishte e pamundur të arriheshin konkluzione mbi mënyrën më të mirë të kombinimit të testeve në lidhje me shpeshësinë dhe mënyrën e realizimit. Pavarësisht këtyre, matja në seri e CEA-s si pjesë e regjimit të ndjekjes post operatore duket të jetë e domosdoshme për të arritur përmirësim domethënës së mbijetesës.<sup>33,37,38</sup>

E krahasuar me modalitetet e tjera diagnostike, monitorimi në seri i CEA-s duket të jetë metoda më e ndjeshme për zbulimin e hershëm të rekurencës së sëmundjes, sidomos metastazat hepatike.<sup>39-44</sup> Në një studim që krahasonte kolektominë laparoskopike dhe atë laparotomike për kancer të kolonit, u krahasua ndjekja me matjet në seri të CEA-s kundrejt modaliteteve të tjera diagnostike (CT skaneri dhe radiografia me rreze X). CEA zbuloi 29,1% të rekurencës së parë në krahasim me 23,6% të zbuluar nga CT skaneri dhe 12,1% nga radiografia e thjeshtë apo 8.8% nga kolonoskopia.<sup>44</sup>

Ndjekja intensive periodike duket të jetë kosto-efektive pas kirurgjisë kurative për kancer kolorektal.<sup>43,44</sup> Renehan *et al.*<sup>44</sup> llogaritën se numri i viteve të fituar prej mbikqyrjes intensive për 5 vjet ishte rreth 0.7-0.8. Megjithëse ende nuk dihet strategjia mbikqyrëse më kosto efektive, matja e CEA-s duket të jetë një prej testeve më pak të kushtueshëm si pjesë e strategjisë së monitorimit. Janë kostoja e ulët, lehtësia e kryerjes së ekzaminimit dhe sensitiviteti i pranueshëm për metastaza të hershme ato që e bëjnë CEA-n pjesë të panelit të ndjekjes së pacientëve pas kirurgjisë kurative për kancer kolorektal.<sup>24-27,30,31</sup>

Sipas EGTM, CEA duhet të matet në momentin e diagnostikimit si dhe më tej çdo 2-3 muaj për të paktën 3 vjet pas diagnozës në pacientët me kancer kolorektal të stadii II ose pacientë të stadii III të cilët mund të jenë kandidatë të mundshëm për ndërhyrje të mëvonshme (për shembull rezeksion i heparit apo trajtim sistematik) në rast rekurence të sëmundjes. Pas 3 vitesh, CEA mund të matet çdo 6 muaj deri në 5 vjet.<sup>30</sup> Rritja e vlerave të CEA-s, pavarësisht sa rritet duhet të konfirmohet nga një matje e dytë para ndërmarrjes së investigimeve të tjera.<sup>30,31</sup>

Rekomandime mjaft të ngjashme kanë publikuar edhe panele të tjera ekspertë të kësaj fushe si American Society for Clinical Oncology (ASCO),<sup>24</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN),<sup>25</sup> National Academy for Clinical Biochemistry (USA) (NACB)<sup>26</sup> dhe European Society for Medical Oncology (ESMO).<sup>27</sup> Megjithatë, duhet treguar kujdes në interpretimin e rritjes së vlerave të CEA-s duke qënë se disa sëmundje beninjë mund të ndikojnë në rritjen e përqendrimit të tij.<sup>45-47</sup>

## 2. SËMUNDJET MALINJE TË TGI

---

### 2.1 Kanceri i kolonit

Për shkak të rritjes së interesit mbi praktikën depistuese të kancerit të kolonit, aktualisht kjo patologji diagnostikohet shpesh para fillimit të simptomave të lidhura me të. Në rastet me sëmundje të avancuar karakteristikat klinike më të zakonshme konsistojnë në aneminë ferriprive, hemorragjinë rektale, dhimbjen e barkut ndryshime karakteristike të tranzitit intestinal dhe obstrukcioni ose perforacioni i zorrës së trashë. Nëse patologjia është e pozicionuar në të djathtë, shenjat më të shpeshta janë hemorragjia rektale dhe diarreja, ndërkohë që në rastet kur lezionet pozicionohen në të majtë diagnostikohen në stadi më të avancuar të sëmundjes dhe mund të prezantohen me klinikën e obstrukcionit të zorrës së trashë.<sup>48</sup>

#### 2.1.1 Modalitetet depistuese të kancerit të kolonit

Depistimi për kancerin kolorektal synon uljen e vdekshmërisë përmes diagnostikimit dhe trajtimit të lezioneve prekanceroze (polipet adenomatoze të kolonit) dhe lezioneve kanceroze të hershme dhe të kurueshme. Të dhënat mbi zbulimin dhe heqjen e hershme të polipeve kolo-rektale në parandalimin e zhvillimit të kancerit invaziv janë jo të drejtpërdrejta, por janë konstatuar në përfundimet e shumë studimeve.

Në SHBA, është zhvilluar një linjë udhërrëfyese nga bashkëpunimi midis *American Cancer Society*, *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* dhe *American College of Radiology*.<sup>48</sup> Ata rekomandojnë depistimin për kancer kolo-rektal dhe polipet adenomatoze duke filluar nga moshë 50 vjet tek burrat dhe te gratë asimptomatike. Gjithashtu, kjo linjë udhërrëfyese liston në mënyrë të saktë procedurat depistuese që mund të përdoren për depistimin e kancerit të kolonit. Opsionet depistuese konsistojnë në teste që zbulojnë polipet adenomatoze dhe kancerin dhe teste ekskluzivë për zbulimin e kancerit. Një rishikimi i Database-it të Cochrane mbi 14 studime gjeti se sigmoidoskopia fleksibile është më efektive në zbulimin e adenomës dhe karcinomës sesa testet e bazuara te feçet.<sup>49</sup> Një studim i Wilschut et al, gjeti se FIT duhet të përdoret për nivele kufi më të ulëta të hemoglobinës kur mundësia për kolonoskopi është e kufizuar. Gjetjet sugjerojnë se FIT është më efikas në termat e përfundimit (diagnostikimit) dhe kostos, në krahasim me testimin për gjak okult në feçe në situata kur kolonoskopia është e mundshme të realizohet.<sup>50</sup>

Në vitin 2014, FDA aprovoi Cologuard, një modalitet për depistimin e kancerit kolorektal që zbulon mutacionet e ADN-së dhe praninë e hemoglobinës në feçe. Një rezultat pozitiv duhet të ndiqet nga kolonoskopia. Cologuard rekomandohet për adultët e të dy gjinive, mbi moshën 50 vjet të riskuar për kancer kolorektal. Ky modalitet nuk konsiderohet diagnostik apo zëvendësues i kolonoskopisë për individët me risk të lartë dhe aprovimi i tij nuk ka ndikuar në ndryshimin e praktikave të tjera depistuese si kolonoskopia, sigmoidoskopia, apo testimi për gjak okult në feçe.<sup>51</sup>

Në vitin 2016, FDA aprovoi testin e parë depistues për kancer kolorektal të bazuar te gjaku, *Epi proColon*. Ky është një test cilësor për vargjeve të metiluar në ADN, që shoqërohet me shfaqjen e kancerit kolorektal. Rekomandohet të aplikohet në pacientët me risk të moderuar të cilët kanë zgjedhur të mos i nënshtrohen metodave të tjera depistuese, sikundër kolonoskopia apo analiza e feçeve.<sup>52</sup>

### **2.1.2 Faktorët prognostikë në korrelacion me stadin e sëmundjes**

Progniza e pacientit është një funksion i stadit klinik dhe histopatologjik të kancerit në momentin e diagnozës. Përpos sistemit TNM të stadifikimit, faktorë të tjerë të rëndësishëm për prognozën janë obstrukcioni i zorrës në momentin e diagnozës, tiparet ulçerative/perforimi i masës, CEA e rritur preoperative, etj.<sup>51</sup>

**2.1.3 Klasifikimi TNM i Kancerit të kolonit (sipas AJCC).****TABELA 2.1.1** Klasifikimi sipas kriterëve TNM i Kancerit të kolonit: T (Tumori)

<b>Tumori parësor (T)</b>	
<b>TX</b>	Tumori parësor nuk mund të vlerësohet.
<b>T0</b>	Nuk ka të dhëna të tumorit parësor.
<b>Tis</b>	Karcinoma in situ: invazion intraepitelial ose i lamina propria.
<b>T1</b>	Tumori invadon submukozën.
<b>T2</b>	Tumori invadon muscularis propria.
<b>T3</b>	Tumori invadon muscularis propria deri në indet perikolorektale.
<b>T4a</b>	Tumori penetron sipërfaqen e peritoneumit visceral.
<b>T4b</b>	Tumori invadon / aderent me organe apo struktura të tjera.

**TABELA 2.1.2** Klasifikimi sipas kriterëve TNM i Kancerit të kolonit: N (Limfonodujt)

<b>Limfonodujt regjionalë(N)</b>	
<b>NX</b>	Limfonodujt regjionalë nuk mund të vlerësohen.
<b>N0</b>	Mungesë e prekjes së limfonodujve regjionalë.
<b>N1</b>	Metastaza në 1-3 limfonoduj regjionalë.
<b>N1a</b>	Metastaza në 1 limfonodul regjional.
<b>N1b</b>	Metastaza në 2-3 limfonoduj regjionalë.
<b>N1c</b>	Tumori depozitohet në subserozë, mezenter ose indet e pa peritonealizuar perikolokë ose perirektalë, pa metastaza regjionale nodale.
<b>N2</b>	Metastaza në 4 ose më shumë limfonoduj.
<b>N2a</b>	Metastaza në 4-6 limfonoduj.
<b>N2b</b>	Metastaza në 7 ose më shumë limfonoduj.

**TABELA 2.1.3** Klasifikimi sipas kritereve TNM i Kancerit të kolonit: M (Metastazat)

<b>Metastazat në distancë (M)</b>	
<b>M0</b>	Pa metastaza në distancë.
<b>M1</b>	Metastaza në distancë.
<b>M1a</b>	Metastaza e kufizuar në 1 organ apo zonë (p.sh.:; mëlçi, mushkëri, vezore, limfonoduj jo regjionalë.
<b>M1b</b>	Metastaza në më tepër se 1 organ/zonë të peritoneumit.



### 2.1.4 Stadi anatomik i tumorit dhe grupet prognostike

Tiparet e stadifikimit i japin rëndësi më të madhe karakteristikave të varfëra prognostike në kontekstin e thellësisë së invadimit, në raport me numrin më të ulët të limfonodujve pozitivë.

**TABELA 2.1.4** Stadi anatomik dhe Grupet prognostike

Stadi	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	çdo T	çdo N	M1a	--	--
IVB	çdo T	çdo N	M1b	--	--

- T4 nënklasifikohet në penetrimin sipërfaqësor të peritoneumit visceral dhe në aderencat makroskopike me strukturat në fqinjësi.
- T1-2N2 klasifikohet nga stadi IIIC në stadin IIIA ose IIIB, në varësi të numrit të limfonodujve të përfshirë.
- Kalimi T4bN1 nga IIIB në IIIC.

- Nënndarja e T4/N1/N2.
- Rezolucioni i stadifikimit i lidhur me depozitat mezenteriale ku indi nodal nuk është identifikuar.
- Rishikimi i nën stadifikimit të stadi II bazuar në thellësinë e invazionit, duke shtuar stadin IIC.
- Rishikimi i nën stadifikimit III bazuar në numrin e limfonodujve (N1a—1 limfonodul; N1b—2-3 limfonoduj; N2a—4-6 limfonoduj; N2b—7 ose më shumë limfonoduj).
- Nën ndarja e metastazave periferike në 1 ose më shumë zona, me synim përmirësimin e përcaktimit të mundësisë së përpjekjeve kurative, nëpërmjet trajtimit agresiv për sëmundje metastatike në një zonë të vetme.

### 2.1.5 Opsionet e trajtimit

Kirurgjia mbetet i vetmi modalitet kurativ i kësaj sëmundjeje për kancerin kolorektal të lokalizuar (Stadi I-III). Ndërkohë për pacientët me kancer kolorektal metastatik kimioterapia është trajtimi i rekomanduar.

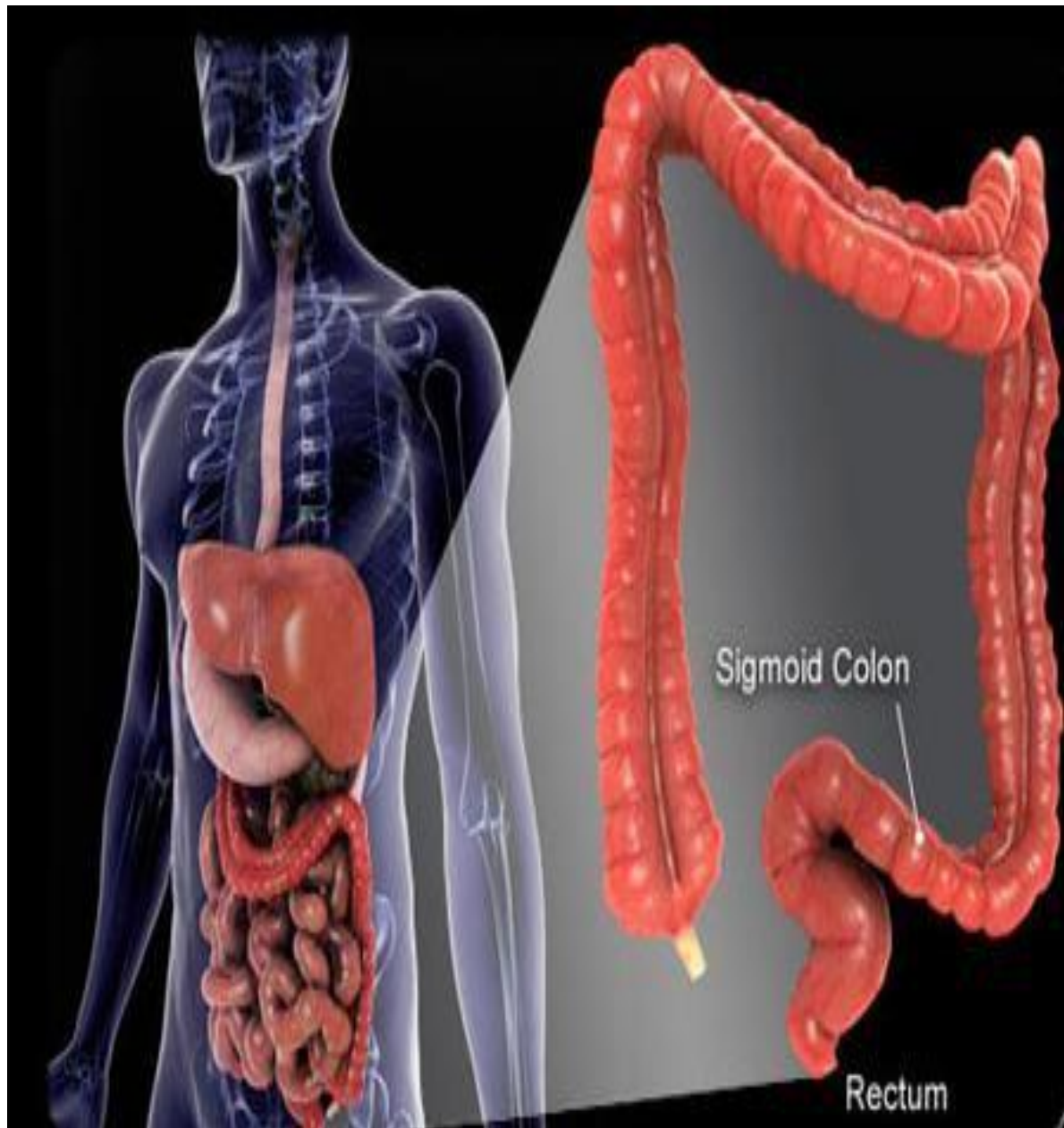
Rekomandimet (sipas *Cancer Care Ontario*, të konfirmuara nga *American Society of Clinical Oncology*) përfshijnë<sup>53,54</sup>

- Mbikqyrja është mjaft e rëndësishme në 2-4 vitet e para pas trajtimit, periudhë kur shfaqen pjesa më e madhe e rekurencave.
- Pacientët duhet të ndiqen për 5 vjet, ndërkohë që rishikimi i historisë mjekësore, ekzaminimi fizik testimi i CEA-s duhet të kryhen çdo 3-6 muaj.
- CT skaneri abdominal dhe i krahavorit çdo 1 vit duhet të kryhet për 3 vjet.
- CT skaneri pelvik çdo 1 vit duhet të kryhet për 3-5 vjet.
- Pacientët të cilët nuk i janë nështruar radioterapisë pelvike duhet të kryejnë rektosigmoidoskopi çdo 6 muaj për 2-5 vjet.
- Kolonoskopia mbikqyrëse duhet të kryhet 1 vit pas kirurgjisë fillestare.
- Pacientët duhet të këshillohen të ruajnë peshën trupore të përshtatshme, të jenë fizikisht aktivë dhe të ndjekin dietë të shëndetshme.

Mbijetesja 5-vjeçare për kancerin kolorektal në SHBA (pavarësisht stadi) është 65%.<sup>55</sup> Mbijetesja është e lidhur në mënyrë inverse me stadin e sëmundjes (95% për stadin I dhe 10% për stadin IV). Një analizë multivariate e 1001 pacientëve të cilët iu nënshtruan rezeksionit kurativ të metastazave hepatike identifikoi 5 faktorë si parashikues të përkeqësimit të përfundimit.<sup>56</sup>

- Madhësia e tumorit më e madhe se 5 cm.
- Intervali i lirë nga sëmundja më i vogël se 1 vit.
- Më shumë se 1 masë tumorale.
- Pozitiviteti i limfonodujve parësorë.
- Niveli i CEA-s mbi 200 ng/mL.

Aggarwal et al gjeti se qelizat tumorale qarkulluese të matura pas fillimit të trajtimit të ri te pacientët me kancer metastatik parashikonin mbijetesën në mënyrë të pavarur: në pacientët me vlerë preoperative të CEA-s prej 25 ng/mL ose më të lartë, pacientët me nivelin bazal të ulët të qarkullimit të qelizave tumorale (<3) kishin mbijetesë më të gjatë. Niveli i CEA-s i matur në intervale kohore 6-12 javë parashikonte në mënyrë të pavarur mbijetesën.<sup>57</sup>



**FIGURA 2.1.5** Kanceri i kolonit, lokalizimet më frekvente

### 2.1.6 Monitorimi postoperator

**TABELA 2.1.6** Rekomandimet për mbikqyrjen e kancerit të kolonit në stadin II dhe III.

Parametri	ORGANIZATA		
	<i>ESMO-JSMO(2013)</i>	<i>ASCO (2013)</i>	<i>NCCN (2016)</i>
Anamneza dhe Ekz. Fizik	Çdo 3-6 muaj për 3 vjet dhe 6-12 muaj deri në 5 vite	Çdo 3-6 muaj për 3 vjet dhe cdo 6 muaj deri në 5 vite	Çdo 3-6 muaj për 2 vjet dhe çdo 6 muaj deri në 5 vite
CEA	Çdo 3-6 muaj për 3 vjet dhe çdo 6-12 muaj deri në 5 vite	Çdo 3 muaj për 3 vjet*	Çdo 3-6 muaj për 2 vjet dhe çdo 6 muaj deri në 5 vite
CT skaner i pulmonit*	Çdo 3-6 muaj për 3 vjet	Çdo 1 vit për 3 vjet	Çdo 1 vit për 5 vjet
Colonoskopi**	1 vit pas kirurgjisë dhe çdo 3-5 vjet në vijim	1 vit pas kirurgjisë, çdo 5 vjet në varësi të kolonoskopisë	1 dhe 3 vjet pas kirurgjisë dhe çdo 5 vjet në vijim
CT skaner i abdomenit*	Çdo 6-12 muaj për 3 vjet	Çdo 1 vit për 3 vjet	Çdo 6-12 muaj për 5 vjet; skanim i krahavorit dhe pelvisit

ESMO = European Society of Medical Oncology; JSMO = Japanese Society of Medical Oncology; ASCO = American Society of Clinical Oncology; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; CEA = carcinoembryonic antigen; CT = computed tomography

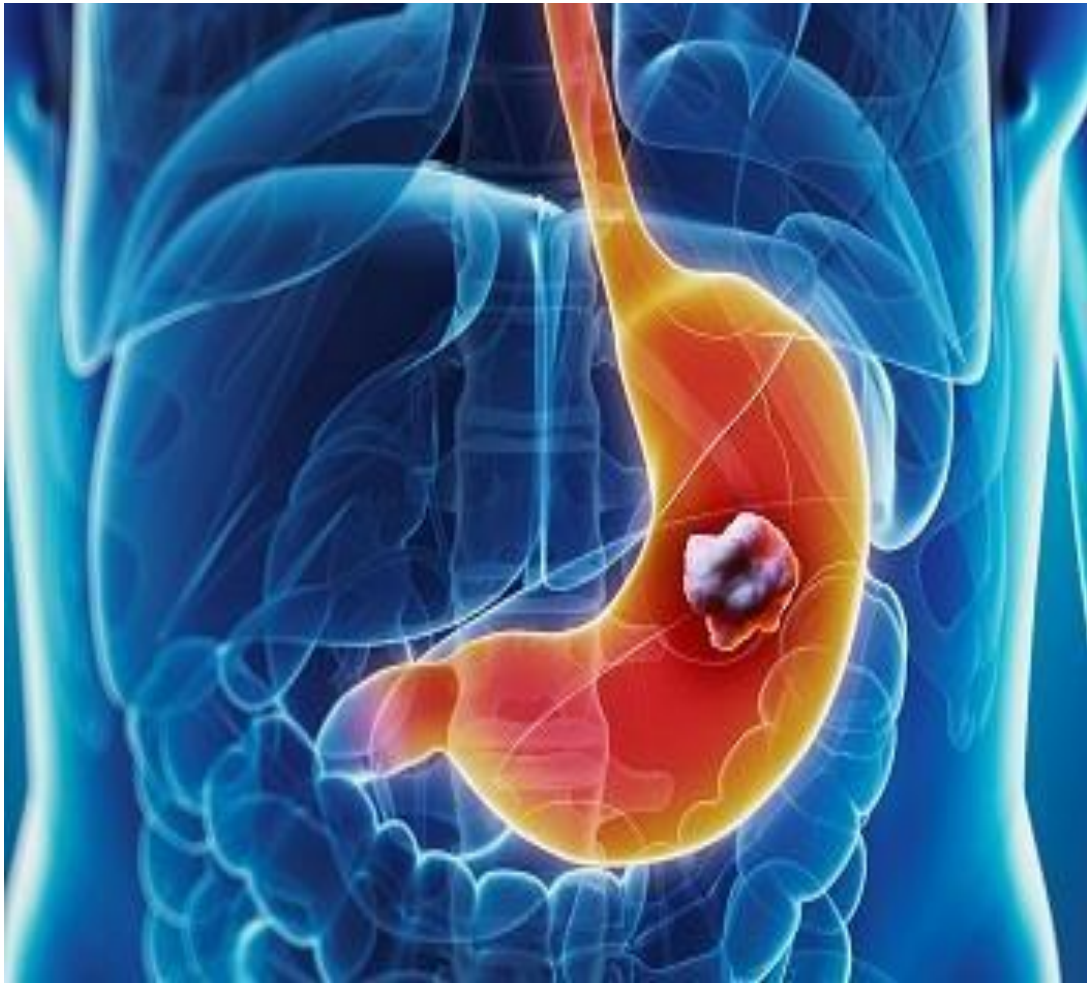
\* For patients at high risk for recurrence (eg, lymphatic or venous invasion, or poorly differentiated tumors).

## 2.2 Kanceri gastrik

Kanceri gastrik ka qënë kanceri i dytë për nga shpeshtësia në botë, megjithatë në vendet e zhvilluara incidenca e kancerit gastrik ka rënë në mënyrë të ndjeshme; aktualisht në SHBA ky kancer është në vend të 15-të.<sup>58</sup>

Rënia e incidencës i dedikohet pjesërisht përdorimit të gjerë të ruajtjes së ushqimeve në ngrirje (frigoriferi) me dy efekte madhore: rritja e konsumit të frutave dhe ushqimeve të freskëta, ulja e përdorimit të kripës që është përdorur si një ruajtës i ushqimit si dhe rënia e kontaminimit të ushqimit nga përbërje karcinogjenike të përfuara nga produktet e mishit të pa ruajtur në ngrirje.<sup>59</sup>

Faktorë të tjerë mund të jenë përqindja në ulje e infektimit nga *helicobacterium pylori* dhe rritja e procedurave depistuese.<sup>59</sup>



**FIGURA 2.2** Kanceri gastrik

**2.2.1 Klasifikimi i kancerit gastrik (sipas AJCC)****TABELA 2.2.1** Klasifikimi sipas kriterëve T (Tumori) N (Limfonodujt) M (Metastazat) i Kancerit gastrik.

<b>Tumori parësor (T)</b>	
TX	Tumori parësor nuk mund të vlerësohet
T0	Nuk ka të dhëna të tumorit parësor
Tis	Karcinoma in situ: invazion intraepitelial
T1	Tumori invadon lamina propria, muscularis mucosae, ose submukozën
T1a	Tumori invadon lamina propria ose muscularis mucosae
T1b	Tumori invadon submukozën
T2	Tumori invadon muscularis propria
T3	Tumori penetron indin lidhor subseroz pa invadim të peritoneumit visceral apo strukturave fqinjë
T4	Tumori invadon serozën (peritoneumi visceral) ose strukturat fqinjë
T4a	Tumori invadon serozën(peritoneumi visceral)
T4b	Tumor invadon strukturat fqinjë
<b>Limfonodujt regjionalë (N)</b>	
NX	Limfonodujt regjionalë nuk mund të vlerësohen
N0	Mungesë e metastazave në limfonodujt regjionalë
N1	Metastaza në 1-2 limfonoduj regjionalë
N2	Metastaza në 3-6 limfonoduj regjionalë
N3	Metastaza në 7 ose më tepër limfonoduj regjionalë
N3a	Metastaza në 7-15 limfonoduj regjionalë
N3b	Metastaza në 16 ose më tepër limfonoduj regjionalë
<b>Metastazat në distancë (M)</b>	
M0	Mungesë e metastazave në distancë
M1	Prani e metastazave në distancë



**TABELA 2.2.2** Stadi anatomik dhe Grupet prognostike.

<b>Stadi</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>T1</b>	N1	M0	
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>T2</b>	N1	M0	
<b>T1</b>	N2	M0	
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>T3</b>	N1	M0	
<b>T2</b>	N2	M0	
<b>T1</b>	N3	M0	
<b>IIIA</b>	T4a	N1	M0
<b>T3</b>	N2	M0	
<b>T2</b>	N3	M0	
<b>IIB</b>	T4b	N0	M0
<b>T4b</b>	N1	M0	
<b>T4a</b>	N2	M0	
<b>T3</b>	N3	M0	
<b>IIIC</b>	T4b	N2	M0
<b>T4b</b>	N3	M0	
<b>T4a</b>	N3	M0	
<b>IV</b>	Çdo T	Çdo N	M1

### 2.2.3 Stadifikimi i kancerit gastrik

Stadifikimi i kancerit gastrik kryhet nëpërmjet kombinimit të klasifikimit T, N dhe M.

**Stadi 0:** Quhet gjithashtu edhe Karcinoma in situ. Kanceri gjendet vetëm në sipërfaqe të epitelit. Procesi malinj nuk ka invaduar ndonjë shtresë tjetër të stomakut. Ky stad konsiderohet stadi i hershëm i kancerit (Tis, N0, M0).

**Stadi IA:** Kanceri është zhvilluar në shtresën e brendshme të murit të stomakut. Ai nuk është shpërndarë në limfonoduj apo në organe të tjerë (T1, N0, M0).

**Stadi IB:** Dy situatat në të cilat kanceri i stomakut konsiderohet IB janë:

- Kanceri është i pranishëm në shtresat e brendshme të murit të stomakut. Ai është përhapur në 1-2 limfonoduj, por në asnjë lokalizim tjetër (T1, N1, M0).
- Kanceri është i pranishëm në shtresat e jashtme muskulare të murit të stomakut. Ai nuk është përhapur në limfonoduj apo organe të tjerë (T2, N0, M0).

**Stadi IIA:** Kanceri i stomakut konsiderohet stadi IIA për çdonjë nga situatat e mëposhtme:

- Kanceri është i pranishëm në shtresën e brendshme të murit të stomakut. Ai është i pranishëm në 3-6 limfonoduj, por jo në ndonjë lokalizim tjetër (T1, N2, M0).
- Kanceri është i pranishëm në shtresat e jashtme muskulare të murit të stomakut. Ai është i pranishëm në 1-2 limfonoduj, por jo në ndonjë lokalizim tjetër (T2, N1, M0).
- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e stomakut, përmes shtresave muskulare, deri në indin lidhur jashtë stomakut. Ai nuk është rritur në linjën apo serozën peritoneale dhe gjithashtu nuk është përhapur në ndonjë nga limfonodujt apo organet fqinjë (T3, N0, M0).

**Stadi IIB:** Kanceri i stomakut konsiderohet stadi IIB për çdonjë nga situatat e mëposhtme:

- Kanceri është i pranishëm në shtresat e brendshme të murit të stomakut. Ai është përhapur në 7 ose më shumë limfonoduj, por në asnjë lokalizim tjetër (T1, N3, M0).
- Kanceri është i pranishëm në shtresat e jashtme muskulare të murit të stomakut. Ai është përhapur në 3-6 limfonoduj, por në asnjë lokalizim tjetër (T2, N2, M0).
- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e murit të stomakut, përmes shtresave muskulare, deri në indin lidhur jashtë stomakut, por nuk është rritur në linjën apo serozën peritoneale. Ai është përhapur në 1-2 ose më shumë limfonoduj por në asnjë lokalizim tjetër (T3, N1, M0).
- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e murit të stomakut, përmes shtresave muskulare, deri në indin lidhur jashtë stomakut dhe është rritur në linjën apo

serozën peritoneale. Ai nuk është përhapur në asnjë limfonodul, por në organet fqinjë (T4a, N0, M0).

**Stadi IIIA:** Kanceri i stomakut konsiderohet stadi IIIA për çdonjë nga situatat e mëposhtme:

- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e murit të stomakut. Ai është përhapur në 7 ose më shumë limfonoduj, por në asnjë organ tjetër (T2, N3, M0).
- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e murit të stomakut, përmes shtresave muskulare, deri në indin lidhur jashtë stomakut, por nuk është rritur në linjën apo serozën peritoneale. Ai është përhapur në 3-6 limfonoduj por në asnjë lokalizim tjetër (T3, N2, M0).
- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e murit të stomakut, përmes shtresave muskulare, deri në indin lidhur jashtë stomakut, është rritur në linjën apo serozën peritoneale. Ai është përhapur në 1-2 limfonoduj, por në asnjë lokalizim tjetër (T4a, N1, M0).

**Stadi IIIB:** Kanceri i stomakut konsiderohet stadi IIIB për çdonjë nga këto situata:

- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e murit të stomakut, përmes shtresave muskulare, deri në indin lidhur jashtë stomakut, por nuk është rritur në linjën apo serozën peritoneale. Ai është përhapur në 7 ose më tepër limfonoduj por në asnjë organ tjetër (T3, N3, M0).
- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e murit të stomakut, përmes shtresave muskulare, deri në indin lidhur jashtë stomakut, është rritur në linjën apo serozën peritoneale. Ai është përhapur në 3-6 limfonoduj, por në asnjë organ tjetër (T4a, N2, M0).
- Kanceri është i pranishëm në të gjitha shtresat e murit të stomakut, deri në indin lidhur jashtë stomakut dhe është rritur në organet dhe strukturat fqinjë. Ai mundet ose jo të jetë përhapur në 1-2 limfonoduj, por jo në pjesët distale të trupit (T4b, N0 or N1, M0).

**Stadi IV:**

- Kanceri i stadi IV të stomakut përshkruan një kancer të çfarëdolloj madhësie që është përhapur në pjesët distale të trupit përtej zonës rreth stomakut (çdo T, çdo N, M1).

**Kanceri rekurent**

- Kanceri rekurent konsiderohet kanceri i rikthyer pas trajtimit. Mund të jetë një rekurencë lokale, që nënkupton rishfaqjen në zonën ku nisi sëmundja për herë të parë, ose mund të jetë një metastazë në distancë, në një pjesë tjetër të trupit. Në rast rekurence, pacienti duhet t'i nënshtrohet sërish ekzaminimit për të vlerësuar shtrirjen e sëmundjes.

### 2.3 Kanceri i pankreasit

Kanceri i pankreasit është shkaku i katërt i vdekjes në gratë, duke qënë përgjegjës për 7% të të gjithë vdekjeve të lidhura me kancerin. Rreth 75% e të gjitha karcinomave pankreatike shfaqen në kokën ose në qafën e pankreasit, 15-20% në trup dhe 5-10% në bishtin e tij.<sup>60</sup>

Shoqata Amerikane e Kancerit (American Cancer Society) llogarit rreth 48,960 raste të reja të kancerit të pankreasit në vitin 2015.<sup>60</sup> Në nivel botëror, kanceri i pankreasit renditet i 13-ti në incidencë por i teti në vdekshmëri.<sup>61</sup> Shumica e shteteve kanë një incidencë prej 8-12 rastesh për 100,000 persona në vit, me Indinë me incidencën më të ulët të botë me më pak se 2 raste për 100,000 persona në vit.<sup>61</sup>

Kanceri i pankreasit është mjaft i vështirë të diagnostikohet në stadi të hershme të zhvillimit të tij. Gjetjet laboratorike në pacientët me kancer pankreasi zakonisht janë jo specifike. Ndërkohë në stad të avancuar pacientët mund të kenë të dhëna laboratorike treguese të keqshqyerjes (nivele të ulëta serike të albuminës dhe kolesterolit etj.).

Testet me të dobishme në pacientët e dyshuar me kancer të pankreasit përfshijnë:

- Gjak komplet
  - Provat e heparit dhe bilirubina
  - Niveli i amilazës dhe/ose lipazës serike.
  - Markuesit tumoralë si CA 19-9 dhe CEA: 75-85% e pacientëve kanë nivele të rritura të CA 19-9; 40-45% e pacientëve kanë nivele të rritura të CEA.
  - Studimet imazherike (CT skaneri dhe ekografia, MRI, ERCP, PET, etj)
-

### 2.3.1 Stadifikimi TNM i kancerit të pankreasit sipas AJCC

#### (American Joint Committee on Cancer)

Sistemi i stadifikimit të kancerave është një modalitet standart që ndihmon sistemin mjekësor të vlerësojë madhësinë dhe shtrirjen e tumorit. Sistemi që përdoret më shpesh në stadifikimin e sëmundjeve kanceroze është sistemi TNM (sipas AJCC), që bazohet në 3 pika kryesore:

- **T** përshkruan madhësinë e tumorit parësor si dhe nëse ai është rritur jashtë pankreasit drejt organeve në fqinjësi.
- **N** përshkruan përhapjen e qelizave tumorale në limfonodujt regjionalë (në fqinjësi), që janë grumbullime në madhësinë e një bizeleje të sistemit imun.
- **M** tregon nëse kanceri ka metastazuar në organe apo zona të tjera të trupit. Vendet më të shpeshta të metastazimit të kancerit të pankreasit janë mëlçia, mushkeritë dhe peritoneumi.

#### Tumori parësor (T)

**TX:** Tumori parësor nuk mund të vlerësohet

**T0:** Nuk ka të dhëna të tumorit parësor

**Tis:** Karcinoma in situ (tumori është i kufizuar në shtresat e para ta qelizave të duktuseve pankreatike).

**T1:** Kanceri nuk është rritur jashtë pankreasit dhe ka diametër maksimal 2 cm ose më pak.

**T2:** Kanceri nuk është rritur jashtë pankreasit, por ka diametër maksimal mbi 2 cm.

**T3:** Kanceri është rritur jashtë pankreasit drejt strukturave rrethuese fqinjë por nuk është rritur drejt enëve të gjakut apo trungjeve kryesore të nervave.

**T4:** Kanceri është rritur përtej pankreasit drejt enëve të gjakut apo trungjeve kryesore të nervave në fqinjësi me të.

#### Limfonodujt (N)

**NX:** Limfonodujt regjionale nuk mund të vlerësohen

**N0:** Kanceri nuk është përhapur në limfonodujt regjionalë

**N1:** Kanceri është përhapur në limfonodujt regjionalë

#### Metastazat (M)

**M0:** Kanceri nuk është përhapur në limfonodujt distalë (përveç atyre në fqinjësi me pankreasin) apo në organe në largësi sikundër hepari, pulmoni, truri, etj.

**M1:** Kanceri është përhapur në limfonodujt distalë apo në organe në largësi



**FIGURA 2.3.1** Kanceri i pankreasit

### 2.3.2 Stadifikimi i kancerit të pankreasit (sipas AJCC)

**TABELA 2.3.2** Stadifikimi i kancerit të pankreasit

Stadi	Gr. TNM	Përshkrimi i stadi
<b>0</b>	Tis, N0, M0	Tumori është i kufizuar në shtresat e para të qelizave të duktuseve pankreatike dhe nuk ka invaduar indet në thellësi. Ai nuk është përhapur jashtë pankreasit. Shpesh konsiderohen si Karcinoma pankreatike in situ ose Neoplazia pankreatike intraepiteliale III (PanIn III).
<b>IA</b>	T1, N0, M0	Tumori është kufizuar në pankreas dhe ka dimetër maksimal 2 cm (T1). Kanceri nuk është përhapur në limfonodujt regjionalë (N0) apo në distancë (M0).
<b>IB</b>	T2, N0, M0	Tumori është kufizuar në pankreas dhe ka dimetër më të madh se 2 cm (T2). Kanceri nuk është përhapur në limfonodujt regjionalë (N0) apo në distancë (M0).
<b>IIA</b>	T3, N0, M0	Kanceri është rritur jashtë pankreasit drejt strukturave rrethuese fqinjë por nuk është rritur drejt vazave apo nervave madhorë(T3). Kanceri nuk është përhapur në limfonodujt regjionalë (N0) apo në organe në largësi (M0).
<b>IIB</b>	T1-T3, N1, M0	Kanceri është i kufizuar në pankreas ose është rritur jashtë pankreasit drejt strukturave rrethuese fqinjë por nuk është rritur drejt vazave apo nervave madhorë(T1-T3). Kanceri është përhapur në limfonodujt regjionalë (N1) por jo në organe në largësi (M0).
<b>III</b>	T4, çdo N, M0	Kanceri është rritur përtej pankreasit drejt vazave apo nervave madhorë në fqinjësi me të(T4). Kanceri mundet të jetë përhapur ose jo në limfonodujt regjionalë (çdo N). Kanceri nuk është përhapur në limfonodujt distalë apo në organe në largësi (M0).
<b>IV</b>	Çdo T, çdo N, M1	Kanceri është përhapur në limfonodujt distalë apo në organe në largësi (M1).

### 2.3.3 Faktorë të tjerë prognostikë

Megjithëse formalisht nuk bëjnë pjesë në sistemin TNM të klasifikimit të tumorit, ekzistojnë faktorë të tjerë të rëndësishëm në prognozën e sëmundjes:

#### Grada e tumorit

Grada e tumorit, autori përdor një shkallëzim nga G1 në G3 (nganjëherë G1-G4). Sipas këtij klasifikimi, tumoret pankreatike neuroendokrinë (NETs – Neuroendocrine Tumors) ndahen në 2 grupe:

- **NETs të mirë diferencuar** (ku përfshihen tumoret e gradës së ulët [G1] dhe të ndërmjetme [G2]) kanë 20 ose më pak mitoza dhe një indeks Ki-67 prej 20% ose më të ulët.
- **Tumoret me diferencim të varfër** (tumoret e gradës së lartë [G3]) kanë 20 ose më shumë mitoza dhe një indeks Ki-67 prej 20% ose më të lartë. Quhen ndryshë karcinomat neuroendokrine dhe rriten dhe përhapen mjaft shpejt.

### 2.3.4 Stadifikimi preoperator laparoskopik

Disa qendra këshillojnë stadifikimin laparoskopik para tentativës së rezeksionit, për të shmangur kirurgjinë e panevojshme. Ndërkohë që qendra të tjera këshillojnë një procedurë selektive, vetëm në rast të indikacioneve të mëposhtme<sup>62,63,64,65</sup> :

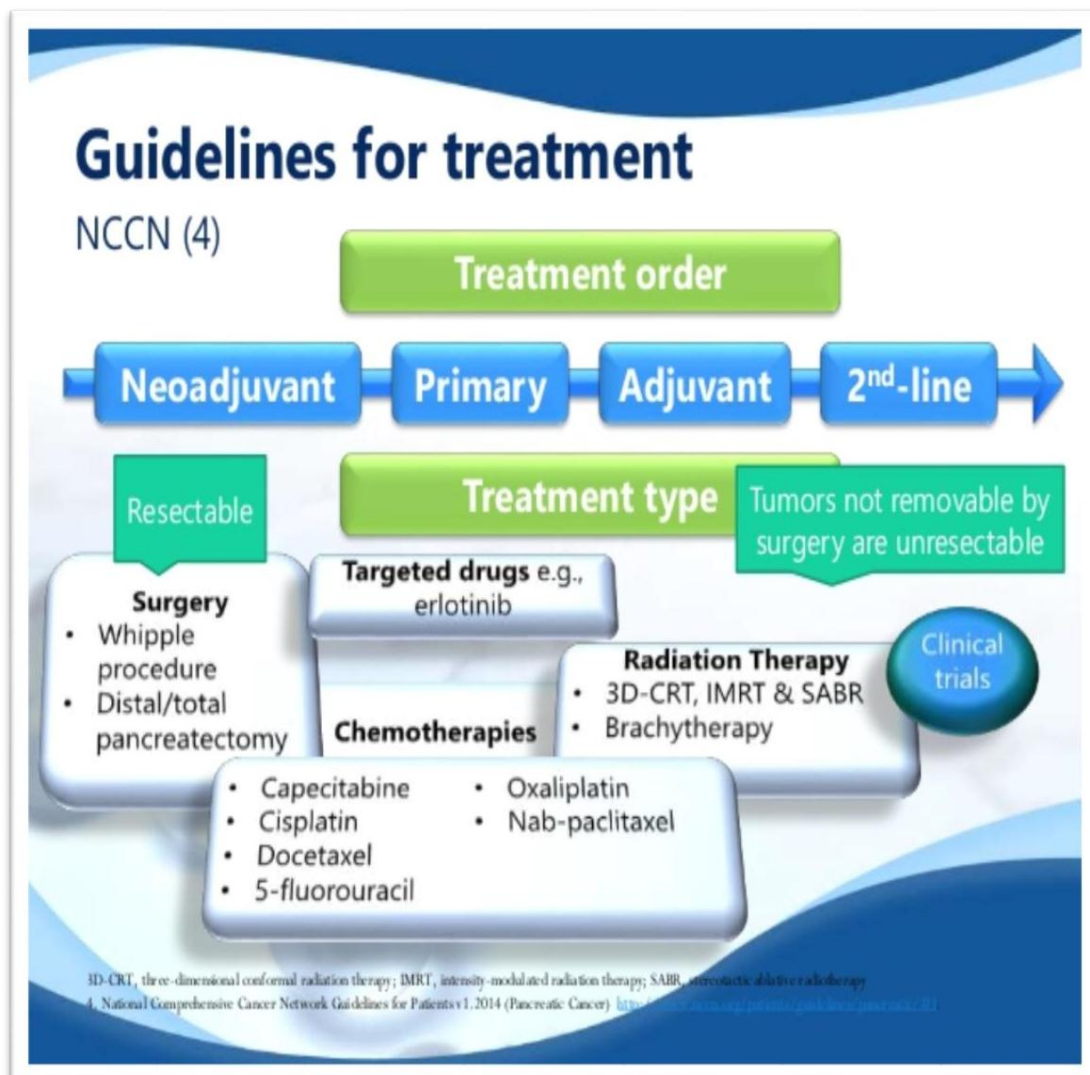
- *CA 19-9 >150 U/mL*
- *Asciti në volum të reduktuar*
- *Tumori i lokalizuar në trupin e pankreasit*
- *Tumore borderline të rezekueshëm*
- *Madhësia e tumorit >3 cm*
- *Limfadenopati e duktusit biliar*



### 2.3.5 Trajtimi

Mënyra primare e trajtimit konsiston në rezeksionin kirurgjikal. Megjithatë edhe kimioterapia dhe/ose radioterapia luajnë rol të rëndësishëm në kontekstin adjuvant ose neoadjuvant, si dhe në pacientët inoperabël.

**FIGURA 2.3.5** Linjat Udhërrëfyese për trajtimin e kancerit të pankreasit



### 3. STUDIMI

---

#### Qëllimi i studimit

Ky studim ka si qëllim të vlerësojë efikasitetin e markuesve tumoralë, specifikiisht CEA dhe CA 19-9 në diagnostikimin\* e rekurencave, dhe monitorimin e efikasitetit terapeutik të kancerave të traktit gastrointestinal.

#### Hipoteza për tu vërtetuar

- CA 19-9 është një modalitet i dobishëm në monitorimin e neoplazive e avancuara të pankreasit sesa në stadi të hershme të tyre.
- CA 19-9 mund të parashikojë rekurencën e kancerit të pankreasit paraekzaminimit klinik, apo gjetjeve radiologjike.
- CA 19-9 nuk duhet të përdoret i vetëm për përcaktimin e operabilitetit
- Rënia postoperative e niveleve të CA 19-9 korrelohet me rritjen e mbijetesës së pacientit.
- CEA është një faktor prognostik i pavarur dhe parashikon në mënyrë të qëndrueshme përfundimin në pacientët me sëmundje në stadin e II-të.
- CEA duket të jetë metoda më e ndjeshme për zbulimin e hershëm të rekurencës së kancerit kolorektal, sidomos metastazat hepatike.
- Matja në seri post operative e CEA-s rezulton në përmirësim domethënës së mbijetesës.

---

\* Në studimin tonë të gjithë subjektet ishin të diagnostikuar paraprakisht me sëmundjen neoplazike përkatëse; megjithatë, në kontekstin diagnostik të rolit të markuesve tumoralë ne u përpoqëm të vlerësonim aftësinë e tyre në zbulimin e rekurencave të neoplazisë!

---

#### 4. PËRPUNIMI STATISTIKOR

---

Në përpunimin dhe analizimin statistikor të rezultateve të studimit është përdorur Testi i Fisher-it (Fisher's exact test), që na ka mundësuar përcaktimin e saktë të domethënies statistikore të ndryshimeve. Nëpërmjet formulës së Fisher-it ne mund të përcaktojmë në mënyrë të saktë devijimin nga hipoteza e zeros “*null hypothesis*” (për shembull vlera e  $p$ -së)<sup>66,67</sup>.

Sikundër aplikohet zakonisht, në varësi të të dhënave dhe kushteve të praktikës konvencionale në realizimin e një studimi, edhe në këtë studim është përdorur terminologjia e  $P\delta^*$ :  $p \geq 0.05$  si “statistikisht jo domethënëse” dhe  $p < 0.05$  me “domethënie statistikore”.

Gjithashtu, në vlerësimin statistikor kemi përdorur në disa situata (ku vlerat e qelizave të veçanta kanë qënë mbi 5) edhe testin ki-katror “*Chi-squared*”, sidomos në situatat kur për shkak të vlerave numerike të mëdha të mostrës ka qënë e vështirë përlllogaritja e saktë përmes testit të Fisher-it.

## 5. MATERIALI DHE METODA

---

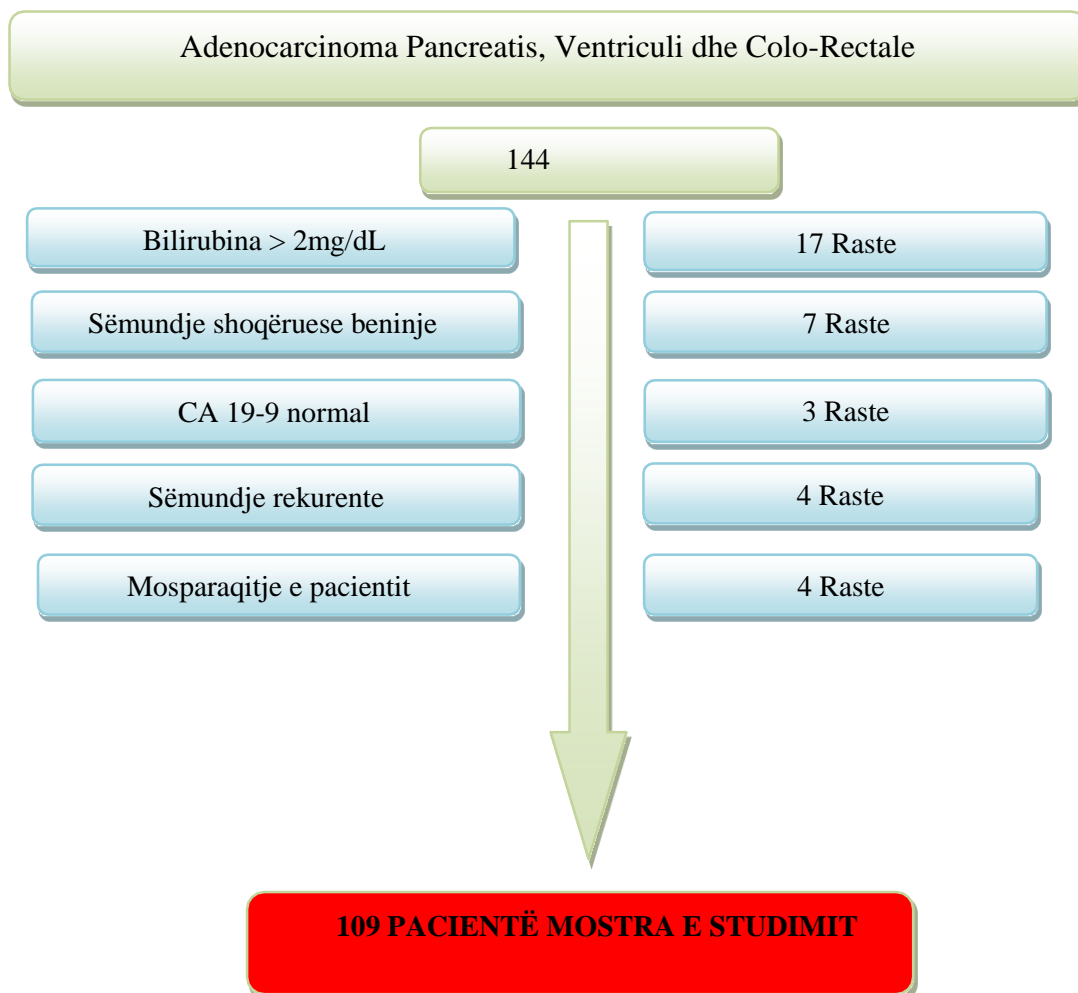
Ky është një studim prospektiv analitik i kryer në Spitalin Rajonal të Durrësit, Departamenti i Laboratorit Biokimik – Klinik. Në këtë studim u përfshinë një numër total prej 144 pacientësh, të cilët i ishin nënshtruar kirurgjisë kurative për kancer kolorektal, kancer të pankreasit dhe kancer të stomakut midis viteve 2011 – 2015. Këta pacientë janë ndjekur në mënyrë prospektive me vlerësimin në mënyrë periodike të markuesve tumoralë specifikë, konform protokolleve të përcaktuara nga mjeku kurues, varësisht edhe diagnozës (specifikës) së rastit.

Pjesa laboratorike e protokollit standart të ndjekjes së pacientit konsistonte në vlerësimin e CEA-s dhe CA 19-9 preoperator (në rastet kur ishte e mundur), si dhe vlerësimin në seri të markuesve tumoralë, çdo 2 muaj. Në të njëjtën kohë në secilin takim vlerësohej edhe ekzaminimi klinik dhe reperti imazherik i të dhënave të përfuara nga specialisti kirurg/onkolog/radiolog në lidhje me situatën shëndetësore të lidhur me sëmundjen specifike, ashtu dhe me sëmundje të tjera shoqëruese.

Në përzgjedhjen e mostrës së studimit kushti i përfshirjes në studim ishin diagnozat “Adenocarcinoma Pancreatis”, “Adenocarcinoma Ventriculi” dhe “Adenocarcinoma Colorectale”, pavarësisht stadi të sëmundjes.

Për të shmangur rritjen fals pozitive të nivelit serik të CA 19-9 në terren të sëmundjeve hepato-biliare, pankreatitit kronik dhe obstruksionit të duktuseve biliare, të gjitha matjet e CA 19-9 u shoqëruan edhe nga vlerësimi i njëkohëshëm i bilirubinës, për tu siguruar që ndonjë prej situatave të sipërpërmendura nuk ndikonte në interpretimin e përqëndrimit të CA 19-9. Të gjithë pacientët me vlerë të bilirubinës serike mbi 2 mg/dL në momentin e matjes së CA 19-9 u përjashtuan nga studimi (17 raste). Gjithashtu nga studimi u përjashtuan edhe subjektet me sëmundje të tjera shoqëruese/situata shëndetësore beninje që ndikonin në rritjen e vlerave të markuesve tumoralë (7 raste), pacientët të cilët kishin vlera normale të CA 19-9 pavarësisht stadi të avancuar të sëmundjes (3 raste), pacientët të cilët ishin rioperuar për shkak të rekurencës së sëmundjes (4 raste) dhe pacientët të cilët për arsye objektive nuk u paraqitën për konform protokollit kohor për të kryer ekzaminimin (4 raste). Pas përjashtimit të rasteve të mësipërme, totali i mostrës së studimit përbëhej nga 109 pacientë.

**FIGURA 5.1** Kriteret e përzgjedhjes dhe kriteret e përjashtimit të mostrës së studimit.



Mosha e popullatës varionte nga 40.4 deri në 83.2 vjeç, me moshë mesatare të mostrës 64.7 vjeç, ndërkohë që 52% e pacientëve ishin femra (57/109) dhe 48% ishin meshkuj (52/109).

Aparatura laboratorike me të cilën u realizuan matjet e niveleve të markuesve tumoralë ishte pajisja Minividas me metodën imunofloreshente dhe fotometri Human reader me metoden ELISA.

Varësisht vlerave të markuesve tumoralë, pacientët me nivel të CEA-s  $< 5$  ng/mL u klasifikuan si Grupi CEA1, pacientët me nivel të CEA-s midis 5-30 ng/mL u klasifikuan si Grupi CEA2 dhe pacientët me nivel të CEA-s  $> 30$  ng/mL u klasifikuan si Grupi CEA3. Vlera e CA 19-9  $< 35$  U/mL konsiderohej negative dhe këta pacientë u klasifikuan si CA 19-9 Grupi 1, pacientët me vlera të CA 19-9 midis 35-100 U/mL dhe pacientët në vlera të CA 19-9  $> 100$  U/mL konsideruan respektivisht si CA 19-9 Grupi 2 dhe Grupi 3 (sipas stadit TNM).

Për të gjithë pacientët u shfrytëzuan të dhënat e kartelës së tyre mjekësore dhe u specifikua lloji i neoplazisë, stadi i sëmundjes sipas klasifikimit TNM dhe historiku i sëmundjes për çdo pacient. Në varësi të stadifikimit TNM, u bë një rigrupim i pacientëve: Pacientët me TNM stadi 0 ose 1 u klasifikuan si Grupi A (grupi në stad të hershëm), pacientët me TNM stadi 2 u klasifikuan si grupi B dhe pacientët e stadit 3 dhe 4 u klasifikuan si Grupi C (grupi në stad të avancuar).

Për secilin prej pacientëve u përcaktua jetëgjatësia mesatare (në muaj) si dhe mbijetesja një vjeçare (në %), duke përqasur këtë variabël me llojin e neoplazisë, stadin e sëmundjes dhe vlerat respektive të markuesve tumoralë.

Për të vlerësuar efikasitetin e përcaktimit të rekurencës së neoplazisë u përcaktua edhe një vlerësim krahasimor midis vlerave të markuesve tumoralë dhe pranisë së qelizave neoplazike në likidet biologjike (paracenteza). Ky modalitet është realizuar në 22/49 (44%) pacientë me karcinomë të pankreasit dhe në 26/60 (43%) pacientë me kancer kolorektal dhe gastrik.

Mbijetesja u llogarit nga data e matjes së parë të markuesit tumoral deri në vdekje, ose në monitorimin e fundit të pacientit. Mbijetesja e lirë nga sëmundja u përllogarit nga dita e matjes së markuesit tumoral dhe deri evidentimin e rekurencës së sëmundjes, të konfirmuar me imazheri. Testet univariate u përdorën për të përcaktuar vlerën parashikuese të variablave të zgjedhur, ndërkohë që për përcaktimin e faktorëve prognostikë për mbijetesën u aplikua metodologjia statistikore univariate dhe multivariate.

Faktorët prognostikë të mbijetesës që iu nënshtruan analizës statistikore ishin mosha, gjinia, rënia në peshë ( $< 10\%$ ), vlera e hemoglobinës në momentin e diagnostikimit ( $< 12$  g/dL), tipi histologjik i neoplazisë si dhe vlera e markuesve tumoralë, e stratifikuar në tre grupe (shih më sipër).

Grupimi i pacienteve në varësi të vlerave të markuesve tumoralë si dhe grupimi varësisht stadit të zhvillimit të tumorit u krye për të vlerësuar sa më qartësisht efikasitetin e CEA-s dhe CA 19-9 në:

- Monitorimin e rekurencave të neoplazive të pankreasit, stomakut dhe kolorektale pas kirurgjisë kurative.
- Parashikimin e rekurencave e kancerit të pankreasit, stomakut dhe kolorektal kundrejt ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike.
- Përcaktimin e operabilitetit duke u bazuar vetëm në markuesit tumoralë .
- Korelacioni midis vlerave të markuesve tumoralë dhe mbijetesës së pacientit.
- Korelacioni midis vlerave të markuesve tumoralë dhe pranisë së qelizave neoplazike në likidet biologjike (paracenteza).
- Vlerësimin e efektit prognostik varësisht stadi të sëmundjes.
- Korelacionin midis rritjes së markuesve tumoralë dhe pranisë së metastazave.
- Ndjekjen post operatore e CEA-s dhe përmirësimin e mbijetesës.

## 6. REZULTATET DHE DISKUTIME

### 6.1 Shpërndarja e popullatës sipas llojit të neoplazisë, stadi të sëmundjes dhe llojit të markuesit tumoral të vlerësuar

Nga 109 rastet e studimit 49 prej tyre ishin me diagnozën Karcinoma Pancreatis, 23 me diagnozën Karcinoma Ventriculi dhe 37 raste me Karcinomë Kolorektale. Ndërkohë në vlerësimin sipas stadi të sëmundjes në Grupin A (stadi 0-I sipas klasifikimit TNM) ose në stad të hershëm ishin gjithsej 19 raste (ose 13.7% të totalit të rasteve), Grupin B (stadi II sipas klasifikimit TNM) ishin gjithsej 66 raste (ose 60.5% të totalit të rasteve) dhe në Grupin C (stadi III-IV sipas klasifikimit TNM) ose në stad të avancuar ishin gjithsej 28 raste (ose 25.8% të totalit të rasteve). Pjesa më e madhe e rasteve i përkasin grupit B (Stadi II sipas klasifikimit TNM).

**TABELA 6.1** Shpërndarja e mostrës së studimit sipas neoplazisë dhe stadi të sëmundjes.

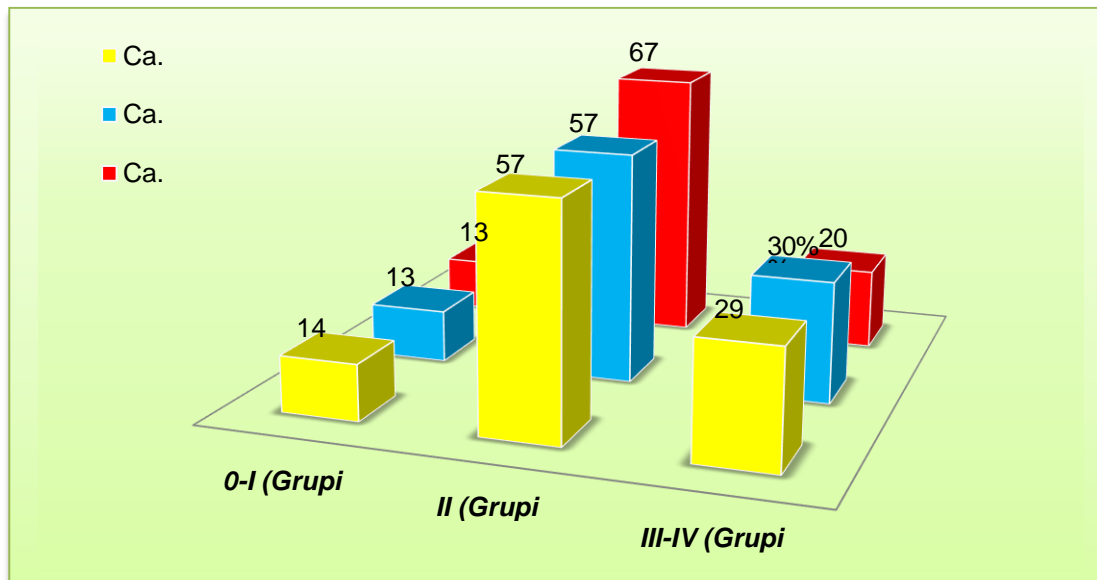
Neoplazia	No	Stadi TNM n/(%)			MT
		0-I (Grupi A)	II (Grupi B)	III-IV (Grupi C)	
Karcinoma Pancreatis	49	7/49(14.3%)	28/49(57.1%)	14/49(28.6%)	CA 19-9, CEA
Karcinoma Ventriculi	23	3/23(13.0%)	13/23(56.5%)	7/23(30.5%)	CA 19-9, CEA
Karcinoma Kolorektale	37	5/37(13.5%)	25/37(67.5%)	7/(19.0%)	CA 19-9, CEA
<b>Totali</b>	<b>109</b>	<b>15/109(13.7%)</b>	<b>66/109(%)</b>	<b>28/109(%)</b>	

Në vlerësimin e përqindjeve respektive të rasteve në grupin A, ndryshimet nuk ishin statistikisht të rëndësishme për të treja diagnozat (14.3% vs 13.0% vs 13.5%;  $P > 0.05$ ). Edhe për grupet B dhe C ndryshimi nuk ishte statistikisht i rëndësishëm (57.1% vs 56.5% vs 67.5% për grupin B dhe 28.6% vs 30.5% vs 19.0% për grupin C;  $P > 0.05$ ).

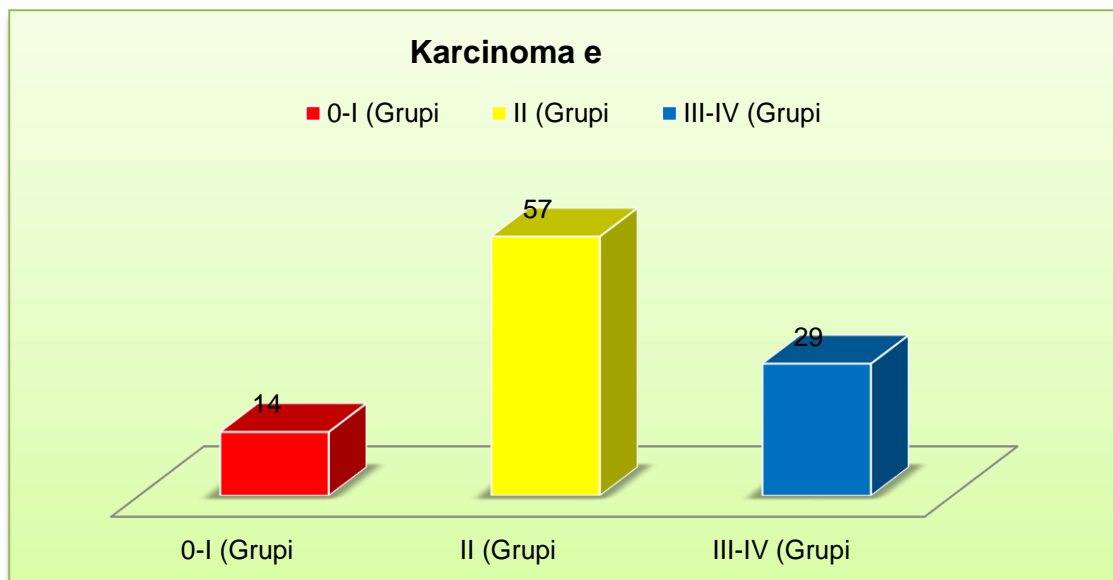
Në të gjithë rastet me diagnozën Ca. Pancreatis, markuesi tumoral i vlerësuar në seri ishte CA 19-9, ndërkohë që për dy diagnozat e tjera janë vlerësuar në seri CA 19-9 dhe CEA.



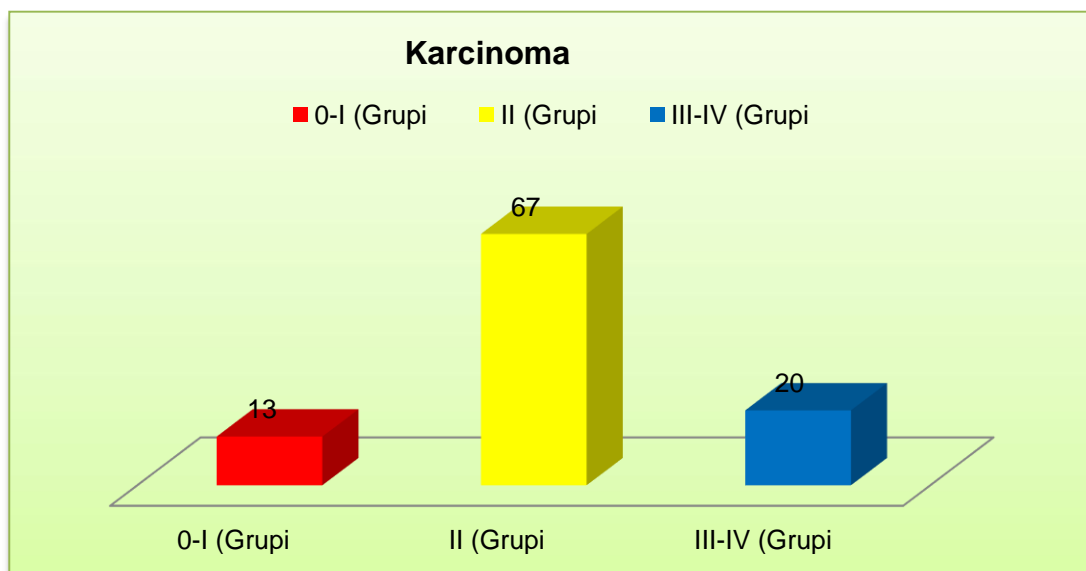
**GRAFIKU 6.1** Shpërndarja e mostrës së studimit sipas neoplazisë dhe stadi të sëmundjes.



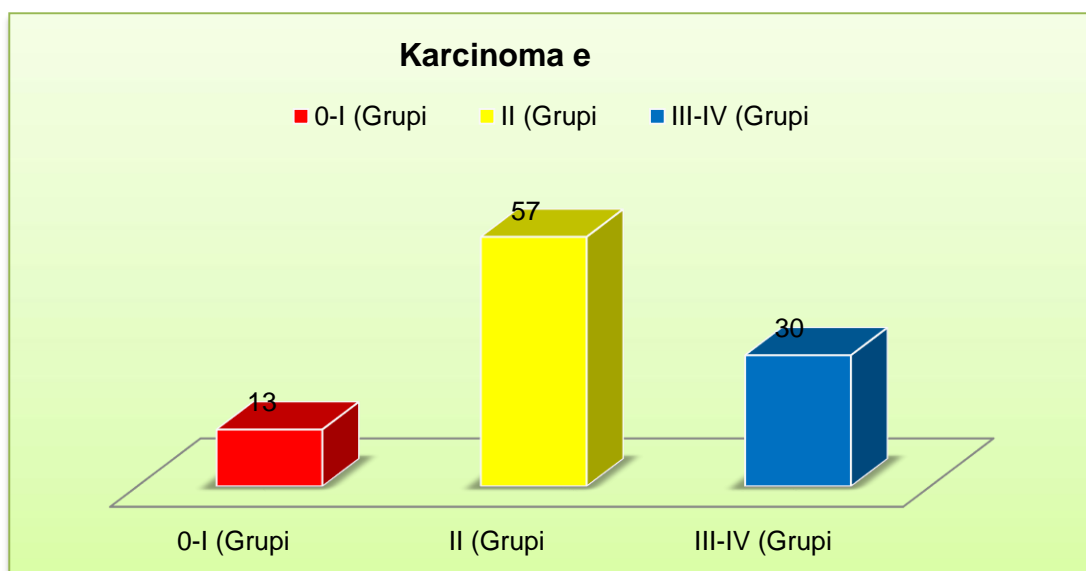
**GRAFIKU 6.1a** Shpërndarja e mostrës së studimit sipas stadi të sëmundjes (Karcinoma e pankreasit)



**GRAFIKU 6.1b** Shpërndarja e mostrës së studimit sipas stadi të sëmundjes (Karcinoma kolorektale).



**GRAFIKU 6.1c** Shpërndarja e mostrës së studimit sipas stadi të sëmundjes (Karcinoma e ventrikulit).



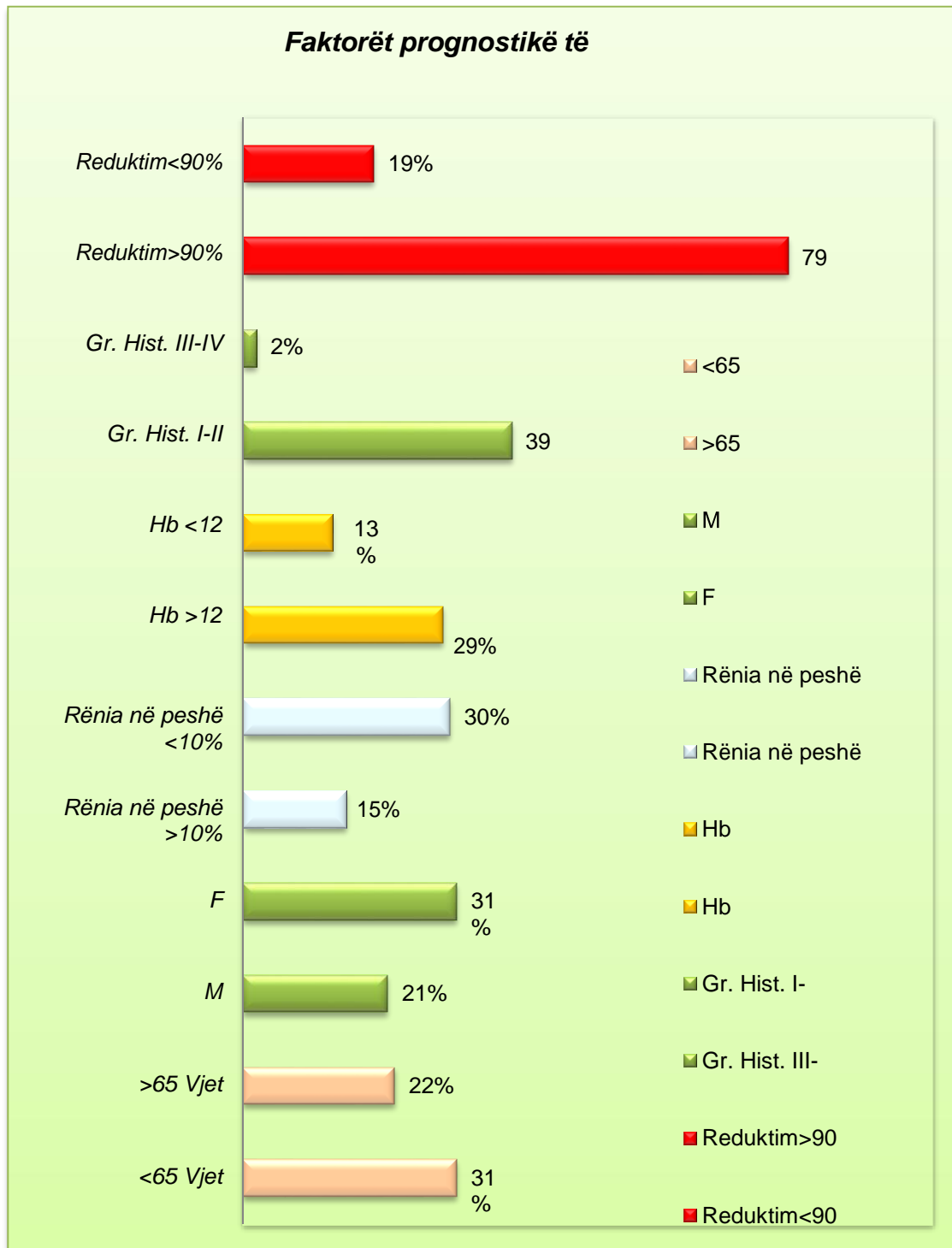
## 6.2 Faktorët prognostikë të mbijetesës

Faktorët prognostikë të mbijetesës që iu nënshtruan analizës statistikore ishin mosha, gjinia, rënia në peshë, vlera e hemoglobinës në momentin e diagnostikimit, tipi histologjik i neoplazisë si dhe vlera e markuesve tumoralë, dhe reduktimi i vlerave të tyre pas kirurgjisë kurative.

**TABELA 6.2** Faktorët prognostikë të mbijetesës

Variabli	N	Mbijetesë mesatare (muaj)	Mbijetesë 1 vit n (%)	Vlera e P
<b>Mosha (vjet)</b>				
<65	51	7.9	16/51 (31.3%)	<i>0.531</i>
>65	58	8.2	13/58 (22.4%)	
<b>Gjinia</b>				
M	52	7.1	11/52 (21.1%)	<i>0.405</i>
F	57	9.5	18/57 (31.5%)	
<b>Rënia në peshë &gt;10%</b>				
Po	39	7	3/39 (15.3%)	<i>0.001</i>
Jo	70	9	25/70 (30.0%)	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>				
>12	45	7.9	21/45 (46.7%)	<i>0.003</i>
<12	64	7.6	8/64 (12.5%)	
<b>Grada histologjike</b>				
I-II	63	10	25/63 (39.6%)	<i>0.001</i>
III-IV	46	7	1/46 (2.1%)	
<b>Reduktimi i vlerës së MT</b>				
>90%	34	16	27/34 (79.4%)	<i>0.002</i>
>90%	75	7.5	14/75 (18.6%)	
<90%				

**GRAFIKU 6.2** Faktorët prognostikë të mbijetesës për një vit (%)



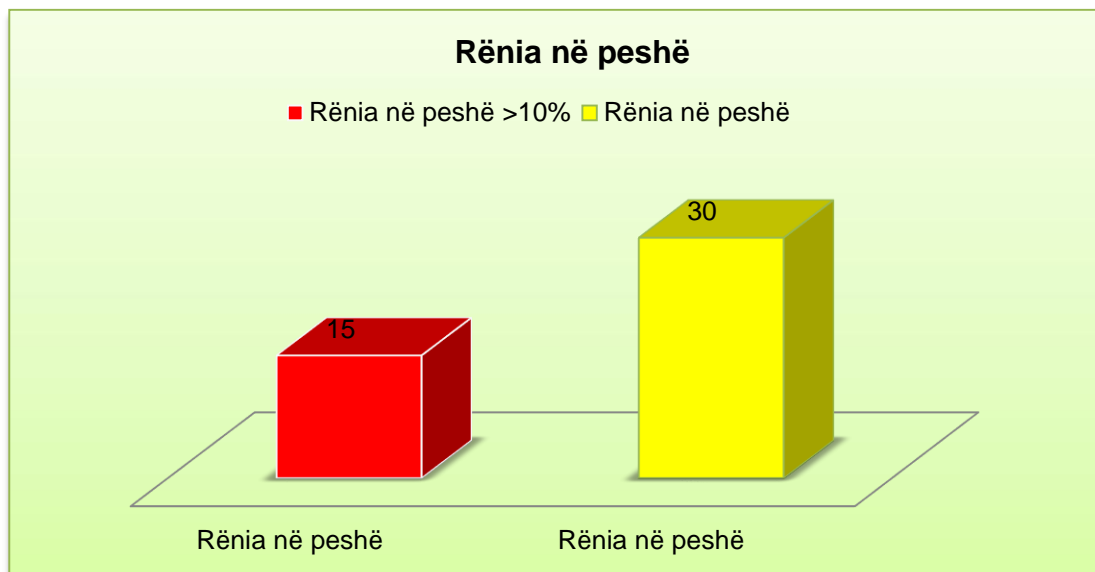
### Grupmosha

Ndryshimet midis grupmoshës < 65 vjet dhe asaj >65 vjet në mbijetesën mesatare (7.9 muaj vs 8.2 muaj) dhe në përqindjen e mbijetesës 1-vjeçare (31.1% vs 22.4%;  $P=0.531$ ) nuk janë statistikisht të rëndësishme. Edhe sa i përket gjinisë, pavarësisht se konstatohet një përqindje më e lartë mbijetese 1-vjeçare në femrat (31.5% vs 21.1%), si dhe një mbijetesë mesatare më e lartë (9.5 muaj vs 7.1 muaj), kjo diferencë nuk është statistikisht e rëndësishme ( $P=0.405$ ).

### Rënia në peshë

Rënia në peshë mbi 10% në momentin e diagnostikimit të sëmundjes mund të konsiderohet një faktor prognostik i pavarur dhe domethënës për mbijetesën 1-vjeçare (35.7% vs 15.3%;  $P=0.01$ ).

**GRAFIKU 6.2a** Faktorët prognostikë të mbijetesës për një vit (Rënia në peshë)

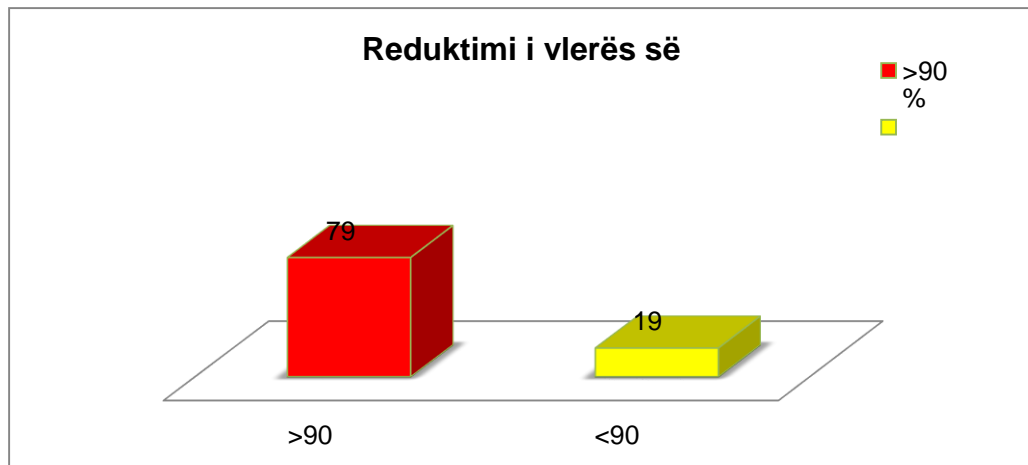


### Reduktimi i vlerës së MT

Në vlerësimin e përqindjes së reduktimit të vlerës së markuesit tumoral para dhe pas kirurgjisë kurative, konstatohet një diferencë statistikisht e rëndësishme midis grupit të pacientëve me reduktim mbi 90% të vlerës dhe grupit të pacientëve me reduktim më të vogël se 90% të vlerës në mbijetesën 1-vjeçare (79.4% vs 18.6%;  $P=0.002$ ). Ky

variabël i fundit mund të konsiderohet si një faktor prognostik i pavarur i vlerësimit të mbijetesës së pacientit, me domethënie statistikore.

**GRAFIKU 6.2b** Faktorët prognostikë të mbijetesës për një vit (Reduktimi i vlerës së MT)

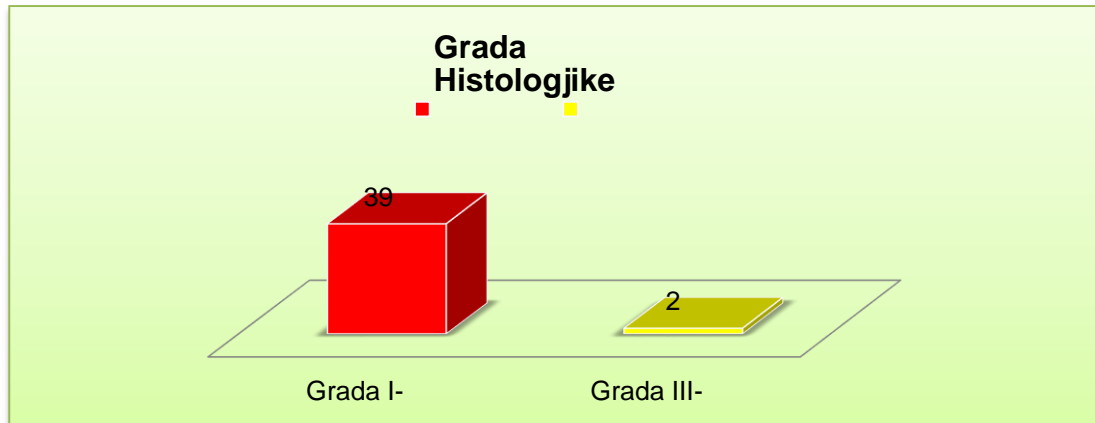


### Vlera e hemoglobinës

Hemoglobina më pak se 12 g/dL në momentin e diagnozës së sëmundjes shoqërohet me përqindje më të ulët mbijetese sesa Hb > 12 g/dl (12.5% vs 46.7%;  $P=0.003$ ), një ndryshim statistikisht i rëndësishëm, pavarësisht se jetëgjatësia mesatare nuk ka ndryshime statistikisht të rëndësishme midis dy grupeve.

### Grada histologjike

Grada histologjike e ulët (gr. I-II) e neoplazisë perkutohet në një përqindje më të madhe të mbijetesës 1-vjeçare në krahasim me gradën histologjike të lartë (gr. III-IV). Ky ndryshim është statistikisht i rëndësishëm ( $P=0.0012$ ).

**GRAFIKU 6.2c** Faktorët prognostikë të mbijetesës për një vit (Grada Histologjike)**6.3** Markuesit tumoralë si faktorë prognostikë të pavarur të sëmundjes

Në vlerësimin e vlerës prognostike të pavarur të faktorëve tumoralë në termat e mbijetesës në rastin e adenokarcinomës së pankreasit, për CA 19-9 u përcaktuan dy nivele pragu: <50U/mL dhe <100U/mL. Për të dy këta nivele pragu, ndryshimi në përqindjet e mbijetesës ishte statistikisht i rëndësishëm (46.7% vs 8.8% për vlera <50U/mL;  $P=0.03$ ) dhe (40.0% vs 6.9% për vlerë pragu <100;  $P=0.0363$ ).

**TABELA 6.3.1** CA 19-9 në parashikimin e mbijetesës në Adenokarcinomën e Pankreasit.

Adenokarcinoma e pankreasit (n=49)				
Variabli	N	Mbijetesë mesatare (muaj)	Mbijetesë 1 vit n (%)	Vlera e P
<b>CA 19-9 pas trajt</b>				
<50 U/mL	15	11	7/15 (46.7%)	<b>0.0303</b>
>50 U/mL	34	7	3/34 (8.8%)	
<b>CA 19-9 pas trajt</b>				
<100 U/mL	20	10	8/20 (40.0%)	<b>0.0363</b>
>100 U/mL	29	7	2/29 (6.9%)	

Në vlerësimin e vlerës prognostike të pavarur të faktorëve tumoralë në termat e mbijetesës në rastin e adenokarcinomës së ventrikulit dhe kolorektale, për CA 19-9 u

përcaktuan dy nivele pragu: <50U/mL dhe <100U/mL. Edhe për këto neoplazi ndryshimi në përqindjet e mbijetesës ishte statistikisht i rëndësishëm (50.0% vs 10.4% për vlera <50U/mL;  $P=0.0248$ ) dhe (36.4% vs 7.9% për vlerë pragu <100;  $P=0.0438$ ).

Në vlerësimin e vlerës prognostike të pavarur të faktorëve tumoralë në termat e mbijetesës në rastin e adenokarcinomës së ventrikulit dhe kolorektale, për CEA-n u përcaktuan tre nivele pragu: <5 ng/mL, 5-30 ng/mL dhe >30 ng/mL. U vu re se rritja sipas niveleve e vlerave të CEA-s shoqërohej me uljen e përqindjes së mbijetesës 1-vjeçare. Ky trend ishte statistikisht i rëndësishëm ( $P=0.0158$ ).

**TABELA 6.3.2** CA 19-9 dhe CEA-s në mbijetesën e Ca. Ventrikuli dhe Ca kolorektal

<b>Adenocarcinoma e ventrikulit dhe kolorektale (n=60)</b>				
<b>Variabli</b>	<b>N</b>	<b>Mbijetesë mesatare (muaj)</b>	<b>Mbijetesë 1 vit n (%)</b>	<b>Vlera e P</b>
<b>CA 19-9 pas trajtimit</b>				
<50 U/mL	12	11	6/12 (50.0%)	<b>0.0248</b>
>50 U/mL	48	7	5/48 (10.4%)	
<b>CA 19-9 pas trajtimit</b>				
<100 U/mL	22	10	8/22 (36.4%)	<b>0.0438</b>
>100 U/mL	38	7	3/38 (7.9%)	
<b>CEA pas trajtimit</b>				
CEA1 (normal)*	7	13	5/7 (71.4%)	<b>0.0158</b>
CEA2 (5-30)	30	10	5/30 (16.7%)	
CEA3(> 30)	23	8	1/23 (4.3%)	

Në studimin tonë mbi vlerësimin e vlerës prognostike të pavarur të faktorëve tumoralë në termat e mbijetesës në rastin e adenokarcinomës së ventrikulit dhe kolorektale u vu re se rritja e vlerave të CEA-s shoqërohej me uljen e përqindjes së mbijetesës 1-vjeçare. Ky trend ishte statistikisht i rëndësishëm ( $P=0.0158$ ).

Në krahasim me modalitetet e tjera diagnostike në dispozicion, matjet në seri të CEA-s duket të jenë më të ndjeshme në zbulimin e hershëm të rekurencës së sëmundjes, duke



ofruar indikacionin e parë<sup>39,42,66,67</sup>. Kështu, në një studim të gjerë prospektiv që krahasonte kolektominë nën asistencë laparoskopike me kolektominë e hapur në pacientët me kancer koloni të kurueshëm, matjet në seri të CEA-s ishin superiore ndaj modaliteteve të tjera diagnostike si për pacientët me stade të hershme (Stadi I dhe Stadi IIa) ashtu edhe për pacientët me stade të avancuara (Stadi IIb dhe Stadi III) të sëmundjes. Për 537 pacientët në stade të hershme, CEA zbuloi 29.1% të rekurencës së parë, kundrejt 23.6% nëpërmjet CT skanerit, 12.7% me kolonoskopi dhe 7.3% me radiografi. Për 254 pacientët në stade të avancuara të sëmundjes, CEA zbuloi 37.4% të rekurencave të para, CT skaneri 26.4%, radiografia e kraharorit 12.1% dhe kolonoskopia 8.8%.<sup>42</sup>

Në studimin tonë për diagnozën Ca. Colorectal dyshimi klinik si modalitet i pavarur u konfirmua në 13.5% të rekurencave, imazheria në 29.7%, ndërkohë që prania e qelizave neoplazike në likidet biologjike (përmes paracentezës) u konfirmua realisht 37.5% të rasteve me rekurencë të sëmundjes dhe markuesi tumoral, në rastin e kësaj sëmundjeje CEA dhe CA 19-9, u konfirmua në 40.5% të rekurencave të sëmundjes.

Ndryshimi midis modaliteteve monitoruese mbi rekurencën e sëmundjes ishte i dukshëm për të tre diagnozat, por pa domethënie statistikore

Në ngjashmëri me depistimin, edhe ndjekja intensive pas kirurgjisë kurative duket të jetë kosto-efektive<sup>43,44</sup>. Bazuar në të dhënat e 5 RCT, Renehan *dhe bp*.<sup>44</sup> përlllogaritën se numri i viteve të fituar përmes mbikqyrjes intensive për një periudhë kohore prej 5 vitesh ishte midis 0.73 dhe 0.82. Megjithëse nuk njihet strategjia më kosto-efektive, matja në seri e CEA-s duket të jetë një prej testeve më pak të kushtueshëm si pjesë e strategjisë së ndjekjes<sup>84</sup>.

Për shkak të lehtësisë së matjes, kostos relativisht të ulët si dhe sensitivitetit të lartë në zbulimin e hershëm të rekurencave, pjesa më e madhe e panelit të ekspertëve rekomandojnë matjet e rregullta të CEA-s gjatë ndjekjes së pacientëve pas kirurgjisë kurative për kancer kolorektal. Sipas panelit të EGTM, CEA duhet të matet në momentin e parë dhe më tej çdo 2-3 muaj për të paktën 3 vjet pas momentit të diagnostikimit në pacientët me kancer kolorektal të stadii II ose III, të cilët mund të jenë kandidatë për ndërhyrje të mëtejshme kirurgjikale në rast rekurence të sëmundjes. Pas 3 vitesh, CEA mund të matet çdo 6 muaj për 5 vite të tjerë<sup>30</sup>. Një vlerë e rritur e CEA-s duhet të konfirmohet nga një matje e dytë, para investigimeve të tjera. Megjithatë duhet treguar kujdes në interpretimin e rritjes së nivelit të CEA-s, duke qenë se disa sëmundje beninje mund të rritin gjithashtu përqëndrimin serik të tij.<sup>35,47,85</sup>

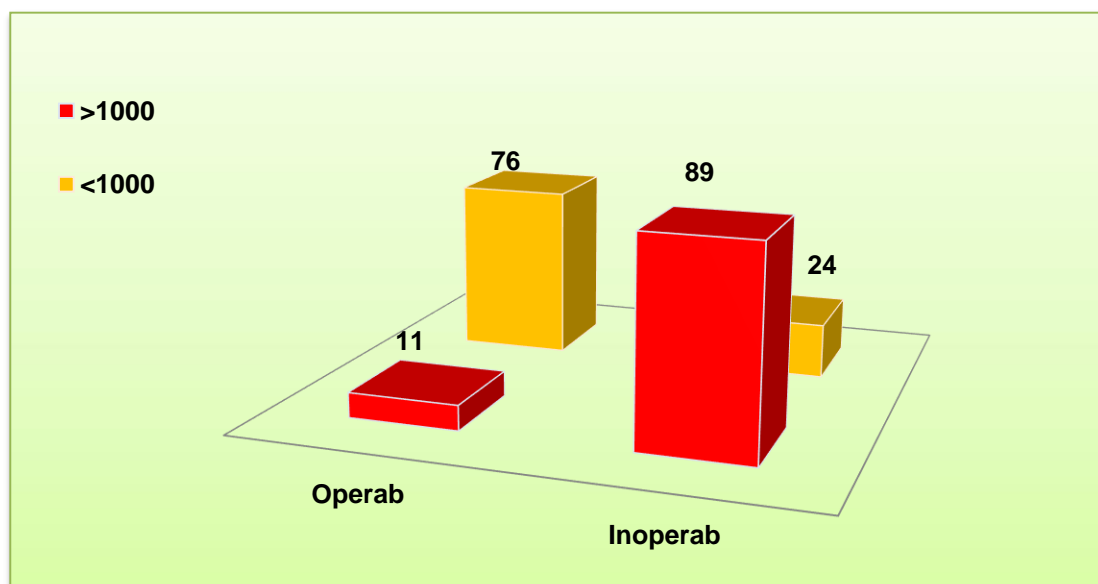
Shumë studime të realizuar gjatë 30 viteve të fundit kanë vlerësuar impaktin prognostik të nivelit të CEA-s në prezantimin fillestar të pacientëve me kancer kolorektal<sup>4,5</sup>. Megjithëse këto studime kanë variacione në termat e vlerave të pragut të CEA-s, numrin e pacientëve, periudhën e ndjekjes dhe aplikimit apo jo të terapisë neoadjuvante, pothuajse pjesa më e madhe e tyre kanë konkluduar se nivelet e rritura preoperatorore të CEA-s shoqëroheshin me përfundim më të keq. Në të vërtetë, disa prej këtyre studimeve treguan se CEA ishte një faktor prognostik i pavarur dhe mbi të gjitha, parashikonte përfundimin në pacientët me sëmundje në stadin e II-të<sup>9,18-23</sup>.

#### **6.4 Vlera parashikuese e pavarur e CA 19-9 në operabilitetin e pacientëve me Karcinoma Pankreatis.**

Në studim u vlerësuan 26 raste prej totalit prej 49 rastesh me diagnozën Adenocarcinoma e pankreasit të cilët niveli i CA 19-9 ishte matur dhe disponohej para aplikimit të kirurgjisë kurative.

Për këto raste u vlerësua përqindja e pacientëve të konsideruar operabël (të cilët më pas iu nënshtruan rezeksionit kirurgjikal) dhe përqindja e pacientëve inoperabël (këtu përfshiheshin edhe pacientët të cilët iu nënshtruan interventit jo definitiv – për pamundësi të rezeksionit të masës tumorale), në raport me vlerën e markuesit tumoral, të stratifikuar në 2 grupe: >1000 U/mL (9 raste) dhe <1000U/mL (17 raste).

Vetëm 1 nga 9 rastet me vlerë të CA 19-9 rezultoi operabël (11.1%), kundra 13 nga 17 rastet me vlerë të CA 19-9 më pak se 1000. Ky ndryshim i operabilitetit midis dy grupeve ishte statistikisht i rëndësishëm (11.1% vs 76.5%;  $P<0.05$ ). Për më tepër, tre prej rasteve inoperabël në grupin <1000 U/mL ishin në kufijtë e sipërm të këtij grupi (intervali i vlerave 790-860 U/mL).

**GRAFIKU 6.4.1** CA 19-9 në operabilitetin e pacientëve me adenokarcinomë të pankreasit**TABELA 6.4.1** CA 19-9 në operabilitetin e pacientëve me adenokarcinomë të pankreasit.

Adenokarcinoma e pankreasit (n=49)				
CA 19-9 para trajtimit	N	Operabël	Inoperabël	Vlera e P
>1000 U/mL	9	1(11.1%)	8 (88.9%)	<b>0.013</b>
<1000 U/mL	17	13 (76.5%)	4 (23.5%)	

CEA dhe CA 19-9 nuk janë vetëm markues tumoralë por gjithashtu janë edhe molekula të adezionit intercelular. Qelizat që realizojnë shprehjen e këtyre molekulave mund të kenë një potencial më të lartë invaziv (Ychou et al., 2000)<sup>68</sup>. Kjo mund të jetë arsyeja pse si pacientët me kancer kolorektal ashtu edhe pacientët me kancer gastric të rezultojnë pozitiv për të dy këta markues tumoralë në stade të avancuara të sëmundjeve. Pozitiviteti i këtyre markuesve tumoralë në subjektet me sëmundje neoplazike është parë të jetë një indikator i rëndësishëm i stadeve të avancuara të sëmundjes.

Pjesa më e madhe e pacientëve me kancer të pankreasit prezantohen në stad të avancuar të sëmundjes dhe përzgjedhja e përshtatshme e tyre në termat e përfitimit nga trajtimit agresiv vijon të mbetet një sfidë në zhvillim. Për këtë arsye, analizimi i faktorëve prognostikë mund të jetë i dobishëm në përcaktimin se cilët pacientë do të përfitonin nga intensifikimi i trajtimit, njëkohësisht edhe për dizenjimin e studimeve në të ardhmen në këtë fushë.

Të paktën 8 RCT, duke përfshirë mbi 3000 pacientë në total, janë fokusuar mbi impaktin e mbikqyrjes postoperatore intensive në përfundimin e pacientëve të cilët i janë nënshtruar kirurgjisë kurative për kancer kolorektal<sup>32</sup>. Këto studime variojnë sa i përket intensitetit të ndjekjes si dhe modaliteteve diagnostike të përdorur dhe shumica e tyre nuk kishin besueshmëri statistikisht të rëndësishme për të evidentuar efektin e mbikqyrjes në mbijetesë. Për më tepër, shumë prej këtyre studimeve ishin realizuar para erës së përdorimit të kimioterapisë neoadjuvante për kancerin kolorektal si dhe disponibilitetit të modaliteteve më bashkëkohore të trajtimit të rekurencave.

Megjithatë, meta-analizat e këtyre studimeve<sup>33-38</sup> treguan se ndjekja intensive rezultoi në një reduktim prej 20-30% të mortalitetit<sup>32</sup>. Megjithatë, për shkak të strategjive të ndryshme të ndjekjes të përdorur si për subjektet me ndjekje intensive ose jo intensive, ishte e pamundur të konkludohej rreth kombinimit më të mirë të testeve apo shpeshësisë të kryerjes së tyre. Pavarësisht këtyre gjetjeve, matjet e rregullta të niveleve të CEA-s si pjesë e një rregjimi ndjekjeje intensiv, duket të jenë të nevojshme për të arritur përmirësim domethënës të mbijetesës<sup>33,37,38</sup>.

Harada dhe bp. (1994)<sup>85</sup> studjoi MT në 52 të sëmurë me kancer gastric dhe konstatoi përqindjet e pozitivitetit si vijon: 9.6% për CEA, 2.3% për AFP, 25% për CA 19-9 dhe 8.1% për CA 125. Uehara dhe bp. (1985)<sup>86</sup> realizuan një studim duke u fokusuar në rëndësinë e CEA-s në kancerin e stomakut si dhe kancerin kolorektal dhe përcaktuan se CEA ishte mjaft i rëndësishëm për kancerin kolorektal, por jo për kancerin e stomakut. Një studim italian vlerësoi CA 19-9, CA 72-4, dhe CEA-n në 59 pacientë me kancer të stomakut, 47 me gastrit dhe 40 individë të shëndetshëm, duke konkluduar se CEA dhe CA 19-9 kishin vlerës diagnostike statistikisht të rëndësishme, sikundër dhe vlerë prognostike domethënëse (Tocchi dhe bp., 1998).<sup>87</sup> Mihmanli dhe bp. (2004) raportoi CEA dhe CA 19-9 si parametra të cilët duhet të vlerësoheshin në pacientët me kancer të stomakut. Ucar dhe bp. (2008)<sup>88</sup> konstatuan se 11 pacientët me kancer të stomakut me vlera pozitive të CEA-s dhe CA 19-9, ishin në stadi të avancuar të sëmundjes ( $p=0.04$ ).

Në studim madhësia e mostrës si dhe pamundësia për të vlerësuar pacientët për antigenin Lewis për të përjashtuar subjektet Lewis A-B- të cilët nuk mund të prodhojnë apo të rritin nivelet serike të CA 19-9, ishin dy pika të dobëta të studimit<sup>89</sup>.

Në kontekstin e studimeve në të ardhmen, EGTM rekomandon se nivelet preoperatore të CEA-s mund të përfshihen në procesin e stratifikimit të riskut, duke vlerësuar aplikimin e trajtimeve të reja neoadjuvante sistemike për pacientët me kancer kolorektal. Gjithashtu sugjerohet se impakti prognostik i CEA-s mund të krahasohet me markues të tjerë tumoralë të tillë si instabiliteti mikrosatelit (microsatellite instability – MSI) dhe profilizimi i ekspresionit gjenik. Sa i përket biomarkuesve biologjikë/molekularë për kancerin kolorektal, matja e CEA-s duket të jetë mjaft më e thjeshtë dhe më pak e kushtueshme sesa përcaktimi i biomarkuesve të bazuar në masën indore.

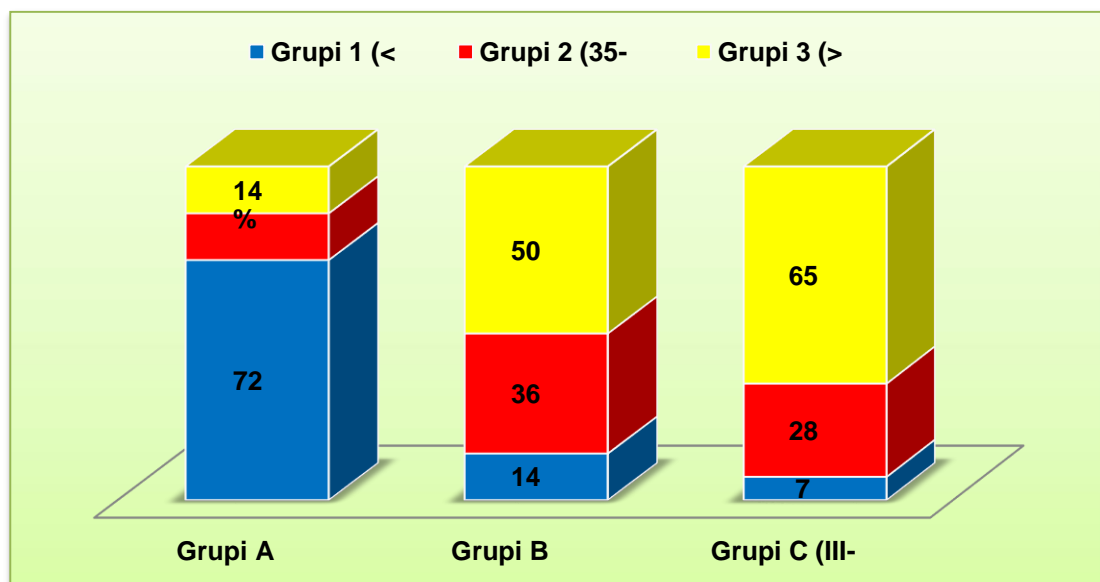
Ne u përpoqëm të demonstrojmë impaktin prognostik të niveleve të CA 19-9 dhe të CEA-s pas trajtimit. Pacientët me nivel të CA 19-9 më të madh se 100 U/mL si dhe pacientët me një nivel të CEA-s  $> 35\text{ng/ml}$  pas trajtimit kishin një përfundim më të keq sa i përket mbijetesës në total në analizën multivariate<sup>90</sup>.

### 6.5 CA 19-9 në monitorimin e neoplazive të pankreasit sipas stadi të sëmundjes

Vlera e CA 19-9 < 35 U/mL konsiderohet negative dhe këta pacientë u klasifikuan si CA 19-9 Grupi 1, pacientët me vlera të CA 19-9 midis 35-100 U/mL dhe pacientët në vlera të CA 19-9 >100 U/mL konsideruan respektivisht si CA 19-9 Grupi 2 dhe Grupi 3.

**TABELA 6.5.1** CA 19-9 dhe shpërndarja sipas stadi të sëmundjes (Adenokarcinoma e pankreasit).

Vlerat e CA 19-9	N	Klasifikimi sipas TNM		
		Grupi A (I)	Grupi B (II)	Grupi C (III-IV)
<i>Grupi 1 (&lt; 35)</i>	10	5 (71.4%)	4 (14.3%)	1 (7.1%)
Grupi 2 (35-100)	15	1 (14.3%)	10 (35.7%)	4 (28.4%)
Grupi 3 (> 100)	24	1 (14.3%)	14 (50.0%)	9 (64.5%)
<i>Grupi 2 &amp; Grupi 3</i>	39	2 (28.6%)	24 (85.7%)	13 (92.9%)
<b><i>Vlera e P*</i></b>		0.642	<b>0.0017</b>	<b>0.0071</b>

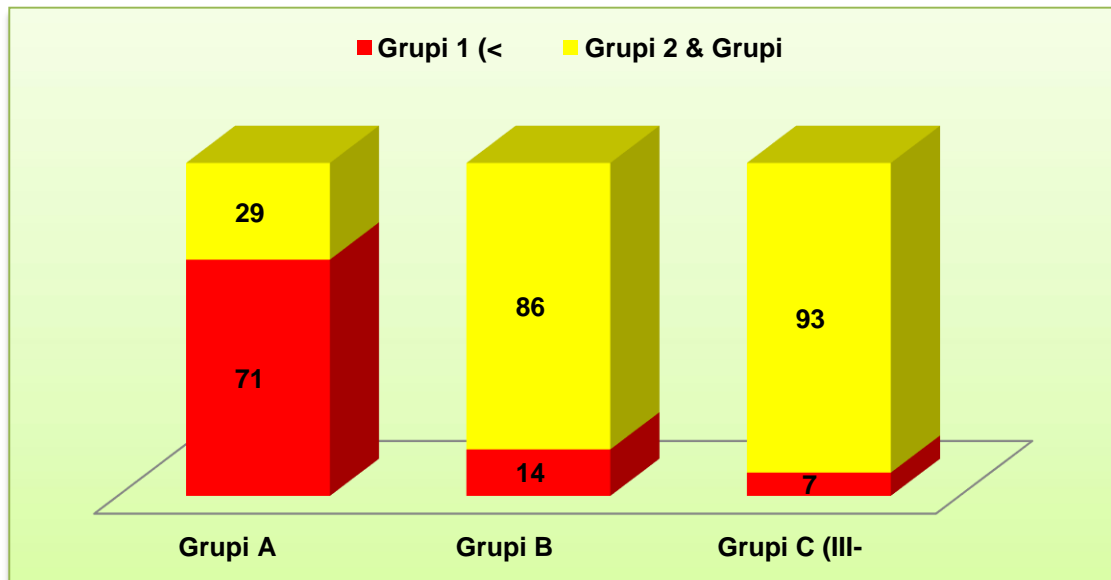
**Grafiku 6.5.1** CA 19-9 dhe shpërndarja sipas stadi të sëmundjes (Adenokarcinoma e pankreasit)

Në tabelën 6.5.1 paraqiten vlerat e CA 19-9 në raport me stadin e sëmundjes, për të treguar në mënyrë sa më objektive marrëdhënien midis pozitivitetit të markuesit tumoral (CA 19-9) dhe stadi të sëmundjes. Nga të dhënat vihet re një korrelacion i drejtë midis stadi të neoplazisë (sipas klasifikimit TNM) dhe vlerave të rritura të CA 19-9.

Për Grupin A (stadi i hershëm i sëmundjes), vetëm në 28.6% të rasteve konstatohen vlera të rritura të CA 19-9, ndërkohë që 71.4% kanë nivele normale të tij.

Për grupin B (Stadi II sipas klasifikimit TNM), në 14.3% rasteve vlera e e CA 19-9 është normale, ndërkohë që vlera e rritur konstatohet në 85.7% të tyre.

Për grupin C (Stadi III dhe IV sipas klasifikimit TNM), në vetëm 7.1% rasteve vlera e e CA 19-9 është normale, ndërkohë që vlera e rritur konstatohet në 92.9% të tyre.

**GRAFIKU 6.5.2** Vlerat e CA 19-9 dhe shpërndarja e tyre sipas stadit të sëmundjes (Adenokarcinoma e pankreasit)

Nga të dhënat shihet qartësisht se për stadin e hershëm të sëmundjes vlera monitoruese e CA 19-9 është mjaft e ulët, duke qënë se është pozitive në vetëm 28.6% të rasteve, ndërkohë që pozitiviteti i CA 19-9 është statistikisht i rëndësishëm për Grupin B dhe C të pacientëve, që korrespondojnë me stade të avancuar të Ca Pankreatik.

Tsavaris *dhe bp.*<sup>69</sup> demonstuan nëpërmjet analizimit multivariat se nivelet e CA 19-9 mbi 30-fishin e limitit të sipërm të normës kishin një efekt domethënës të pavarur në mbijetesë<sup>65</sup>. Alterimi serik i CA 19-9 është përcaktuar në disa mënyra apo modalitete nga autorë të ndryshëm. Ne në studimin tonë konkretisht kemi përdorur një klasifikim prej tre vlerash për CA 19-9, duke synuar të identifikojmë alterimin më domethënës vlerë-dipendent si dhe impaktin e tij parashikues. Konkretisht, vlera e CA 19-9 < 35 U/mL konsiderohej negative dhe këta pacientë u klasifikuan si CA 19-9 Grupi 1, pacientët me vlera të CA 19-9 midis 35-100 U/mL dhe pacientët në vlera të CA 19-9 >100 U/mL konsideruan respektivisht si CA 19-9 Grupi 2 dhe Grupi 3.

Të njëjtën logjikë ndoqëm edhe në stratifikimin e vlerë-dipendent të CEA-s: pacientët me nivel të CEA-s < 5 ng/mL u klasifikuan si Grupi CEA1, pacientët me nivel të CEA-s midis 5-30 ng/mL u klasifikuan si Grupi CEA2 dhe pacientët me nivel të CEA-s > 30 ng/mL u klasifikuan si Grupi CEA3. Për të dy nivelet e pragut (>50 apo >100) që përdorëm në studim sa i përket CA 19-9, efekti parashikues ishte i ngjashëm.

Në një studim nga Takahashi *dhe bp.*<sup>70</sup>, ata përdorën një klasifikim të ri duke përdorur vlerën para trajtimit të CA 19-9 dhe alterimet proporcionale të CA 19-9 disa muaj pas fillimit të trajtimit<sup>71</sup>, duke përkufizuar tre kategori: I (e rritur), MD (rënie modeste) dhe SD (rënie e rëndësishme)

### 6.6 Markuesit tumoralë kundrejt ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike dhe citologjisë në parashikimin e rekurencës së sëmundjes

Në popullatë përgjatë periudhës së studimit u konstatuan 84/109 raste me rekurencë të sëmundjes (77%), prej të cilave 42/49 raste (85.7%) i përkisnin karcinomës së pankreasit, 21/23 (91.3%), karcinomës gastrike dhe 21/37 (56.7) karcinomës kolorektale.

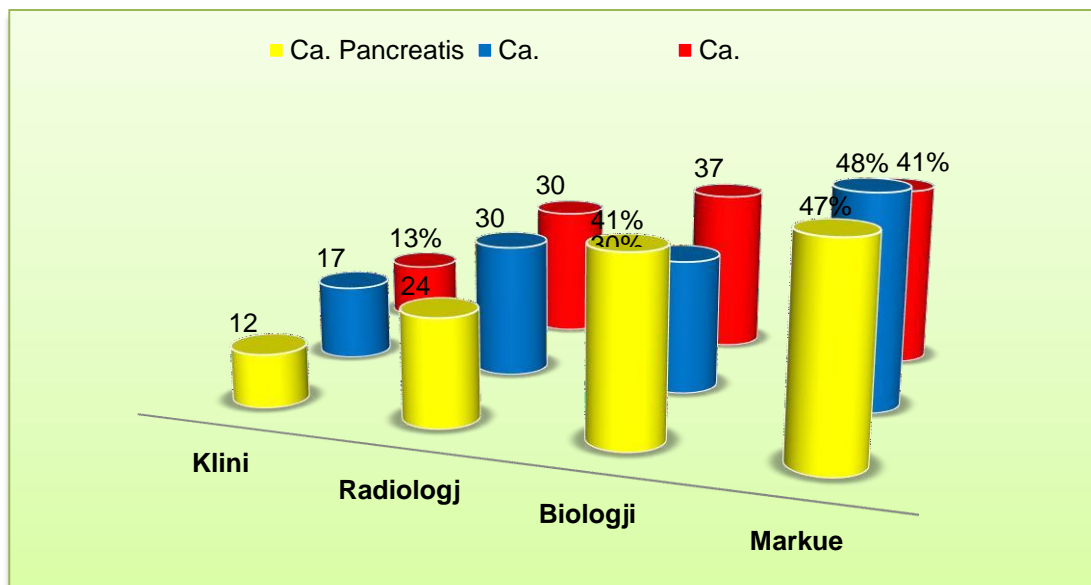
**TABELA 6.6.1** Markuesit tumoralë kundrejt ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike dhe citologjisë në parashikimin e rekurencës së sëmundjes.

Neoplazia	Rekurencan n (%)	Monitorimi i rekurencës			
		<i>Klinik</i>	<i>Radiologjik</i>	<i>Biologjik</i>	MT
Ca. Pancr	42 (85.7%)	6/49 (12.2%)	12/49 (24.4%)	9/22 (40.9%) <sup>‡</sup>	23/49 (46.9%)*
Ca. Ventri	21 (91.3%)	4/23 (17.3%)	7/23 (30.4%)	3/10 (30.0%) <sup>#</sup>	11/23 (47.8%)**
Ca. Colorec	21 (56.7%)	5/37 (13.5%)	11/37 (29.7%)	6/16 (37.5%) <sup>#</sup>	15/37 (40.5%)**

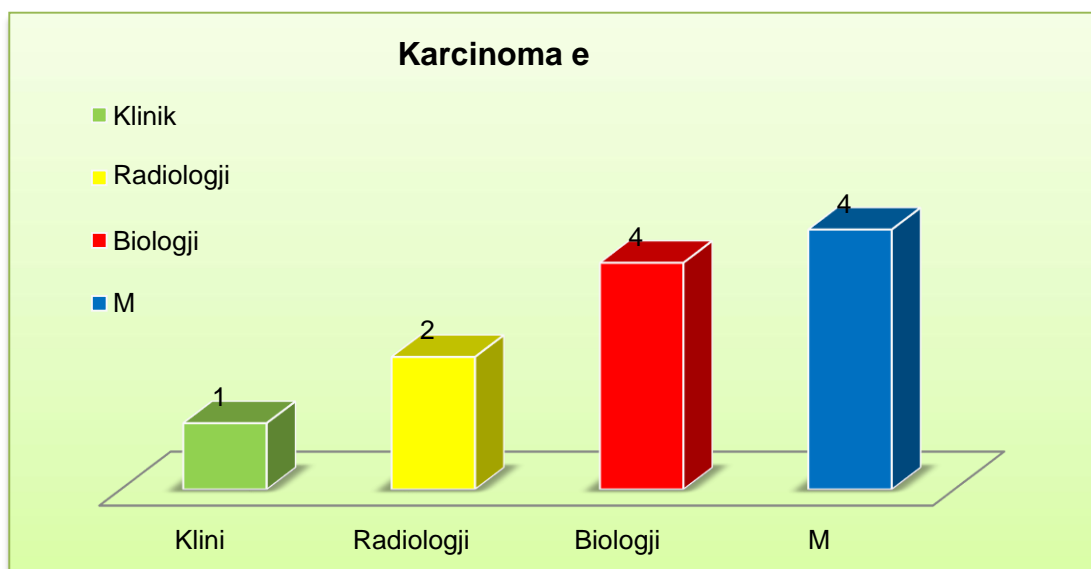
<sup>‡</sup> Për Ca Pancreatis, 22 paciente iu nënshtruan vlerësimit të pranisë së qelizave neoplazike (paracentezës), prej të cilave 9 rezultuan pozitive me VPP 40.9%  
<sup>#</sup> Për Ca Ventriculi dhe CA Colorectal 26 paciente iu nënshtruan vlerësimit të pranisë së qelizave neoplazike (paracentezës), prej të cilave për Ca. Ventriculi (30%) dhe për Ca Colorectal (37.5%) rrjedhimisht VPP është relativisht më e lartë.  
\* Markuesi tumoral i përdorur është CA 19-9  
\*\* Markuesi tumoral i përdorur është CA 19-9 dhe CEA



**GRAFIKU 6.6.1** Markuesit tumoralë kundrejt ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike dhe citologjisë në parashikimin e rekurencës së sëmundjes.



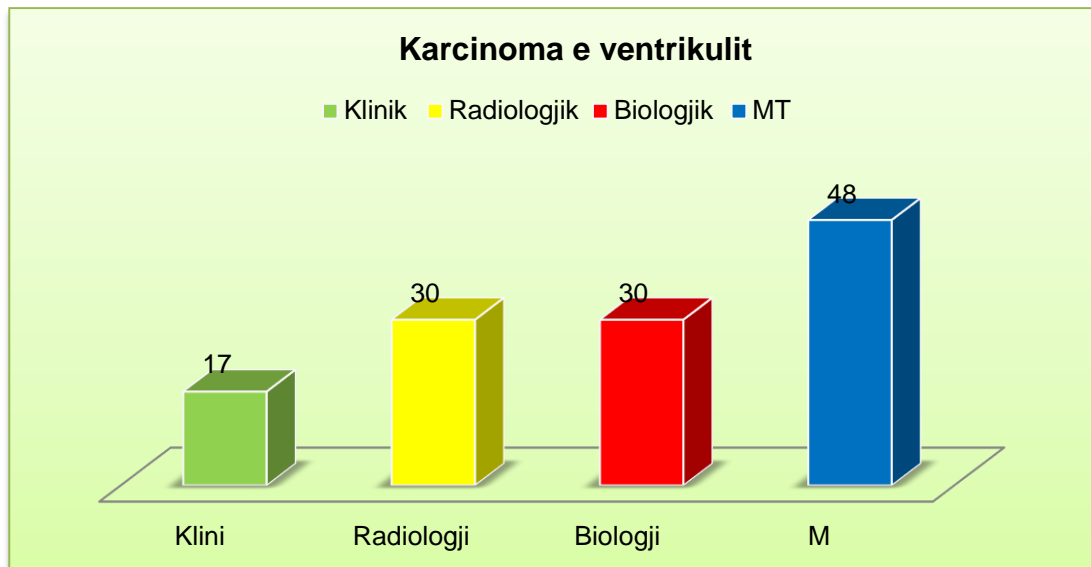
**GRAFIKU 6.6.1.a** Markuesit tumoralë kundrejt ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike dhe citologjisë në parashikimin e rekurencës së kancerit të pankreasit.



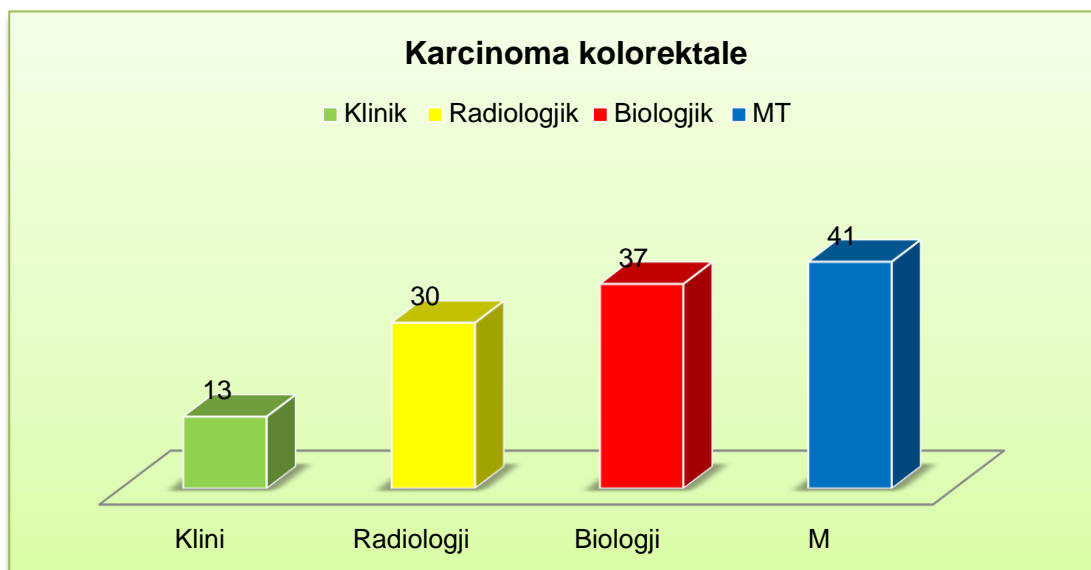
Për diagnozën karcinoma e pancreasit dyshimi klinik si modalitet i pavarur u konfirmua në 12.2% të rekurencave, imazheria vetëm 24.4%, ndërkohë që prania e qelizave

neoplazike në likidet biologjike (përmes paracentezës) u konfirmua realisht 40.9% të rasteve me rekurencë të sëmundjes dhe markuesi tumoral, në rastin e kësaj sëmundjeje CA 19-9, u konfirmua në 46.9% të rekurencave të sëmundjes.

**GRAFIKU 6.6.1.b** Markuesit tumoralë kundrejt ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike dhe citologjisë në parashikimin e rekurencës së kancerit të ventrikulit.



**GRAFIKU 6.6.1.c** Markuesit tumoralë kundrejt ekzaminimit klinik apo gjetjeve radiologjike dhe citologjisë në parashikimin e rekurencës së kancerit kolorektal.



Për diagnozën Adenokarcinoma ventriculi dyshimi klinik si modalitet i pavarur u konfirmua në 17.3% të rekurencave, imazheria në 30.4%, ndërkohë që prania e qelizave neoplazike në likidet biologjike (përmes paracentezës) u konfirmua realisht 30% të rasteve me rekurencë të sëmundjes dhe markuesi tumoral, në rastin e kësaj sëmundjeje CEA dhe CA 19-9, u konfirmua në 47.8% të rekurencave të sëmundjes.

Për diagnozën karcinoma kolorektale dyshimi klinik si modalitet i pavarur u konfirmua në 13.5% të rekurencave, imazheria në 29.7%, ndërkohë që prania e qelizave neoplazike në likidet biologjike (përmes paracentezës) u konfirmua realisht 37.5% të rasteve me rekurencë të sëmundjes dhe markuesi tumoral, në rastin e kësaj sëmundjeje CEA dhe CA 19-9, u konfirmua në 40.5% të rekurencave të sëmundjes.

Ndryshimi midis modaliteteve monitoruese mbi rekurencën e sëmundjes ishte i dukshëm për të tre diagnozat, por pa domethënie statistikore.

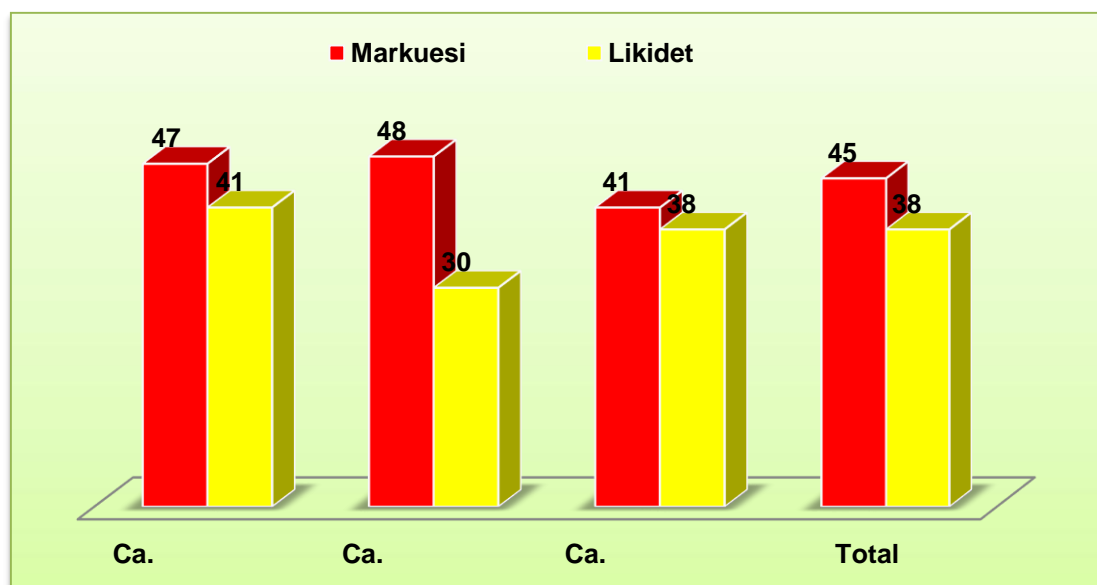
### 6.7 Korrelacioni midis vlerave të markuesve tumoralë dhe pranisë së qelizave neoplazike në likidet biologjike (paracenteza)

Në pacientët te të cilët u realizua vlerësimi i pranisë së qelizave neoplazike përmes paracentezës, përqindja e konfirmimit të rekurencës së sëmundjes ishte e ngjashme me atë të dyshuar nga vlerësimi përmes markuesve tumoralë, me një përqindje më të lartë konstatimi te këta të fundit (respektivisht 37.5% kundrejt 44.9%;  $P=0.633$ ).

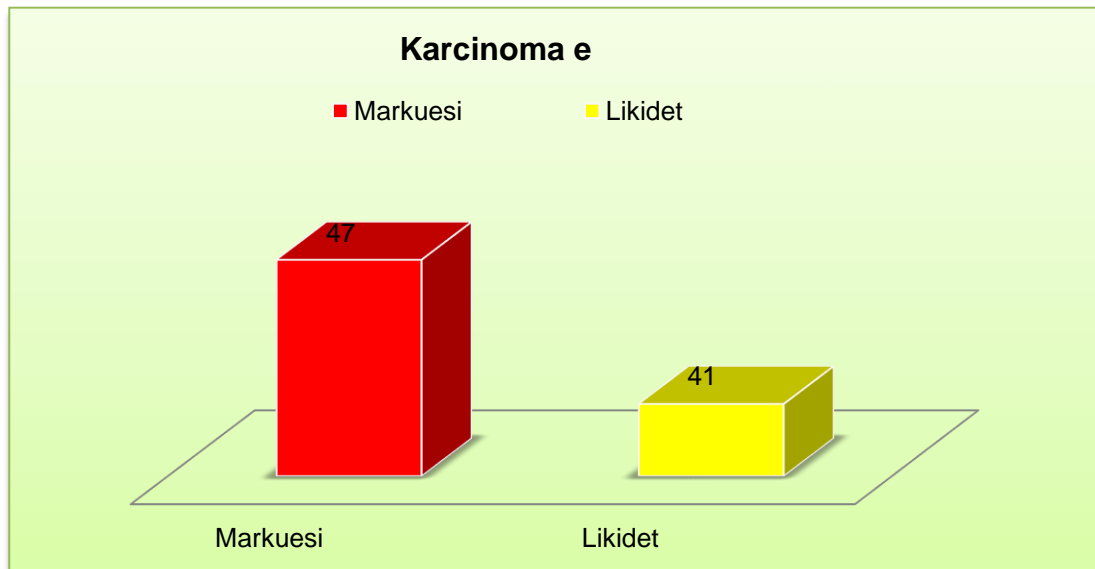
**TABELA 6.7** Markuesit tumoralë dhe qelizat neoplazike në likidet biologjike.

Neoplazia	Markuesi tumoral		Likidet biologjike		Vlera e P
	Numër	Përqindje	Numër	Përqindje	
Ca. Pancr	23/49	46.9%	9/22	40.9%	0.820
Ca. Ventric	11/23	47.8%	3/10	30.0%	0.725
Ca. Kolorek	15/37	40.5%	6/16	37.5%	0.975
<b>Totali</b>	<b>49/109</b>	<b>44.9%</b>	<b>18/48</b>	<b>37.5%</b>	<b>0.633</b>

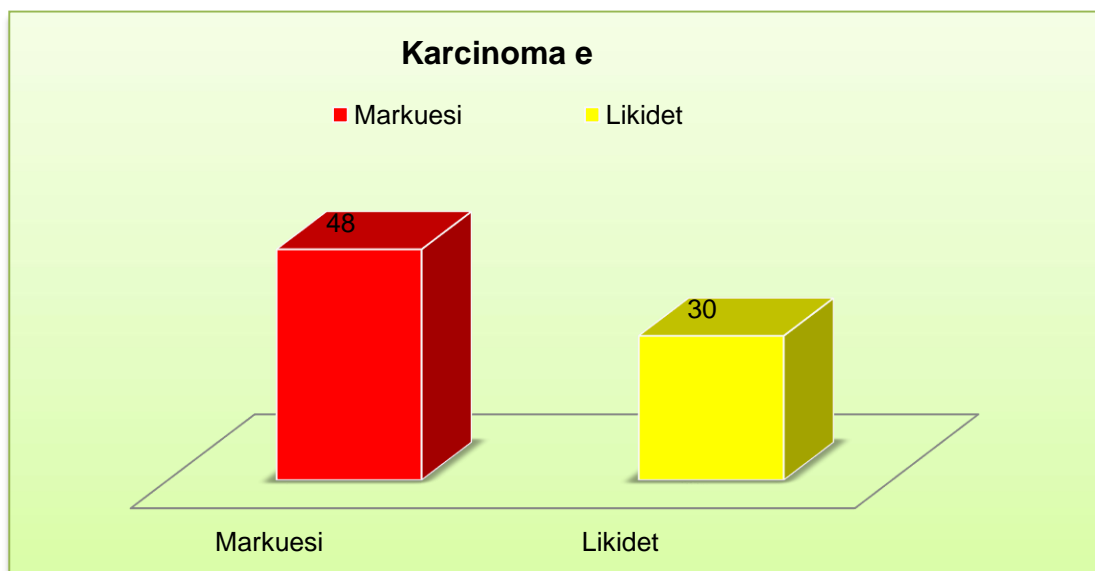
**Grafiku 6.7** Markuesit tumoralë dhe qelizat neoplazike në likidet biologjike.



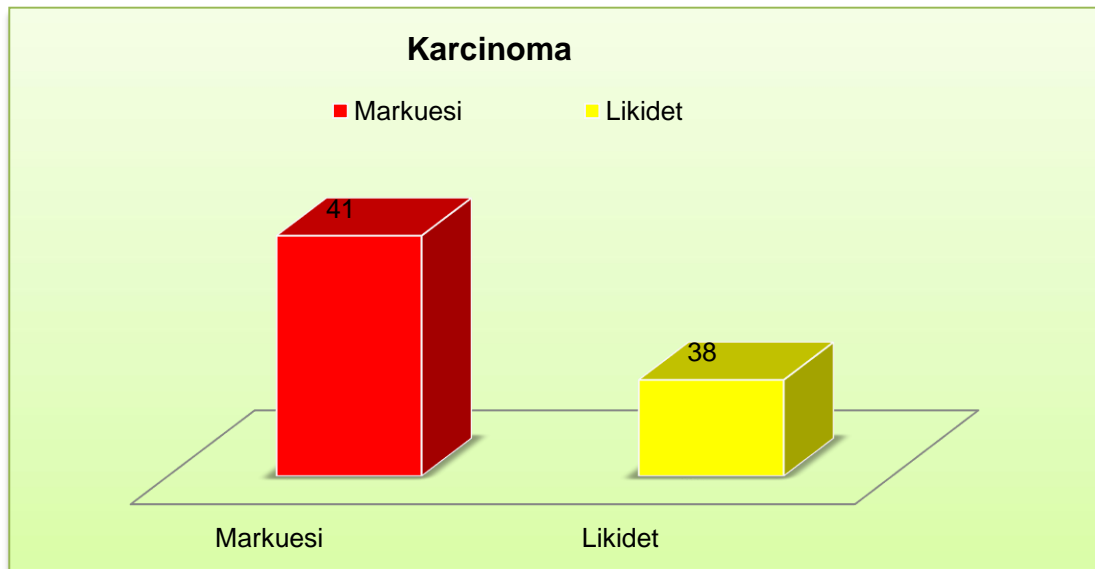
**Grafiku 6.7a** Markuesit tumoralë dhe qelizat neoplazike në likidet biologjike (Karcinoma e pankreasit)



**Grafiku 6.7b** Markuesit tumoralë dhe qelizat neoplazike në likidet biologjike (Karcinoma e ventrikulit)



**Grafiku 6.7c** Markuesit tumoralë dhe qelizat neoplazike në likidet biologjike (Karcinoma kolorektale)



Në vlerësimin sipas llojit të neoplazisë, për karcinomën e pankreasit ndryshimi midis dy modaliteteve monitorues është më i madh (46.9% për markuesit tumoralë kundrejt 40.9% për likidet biologjike), pa domethënie statistikore ( $P=0.820$ ); për diagnozën karcinoma e ventrikulit ndryshimi midis dy modaliteteve monitorues është më i madh (47.8% për markuesit tumoralë kundrejt 30% për likidet biologjike), pa domethënie statistikore ( $P=0.725$ ); për diagnozën karcinoma kolorektale ndryshimi midis dy modaliteteve monitorues është më i madh (47.8% për markuesit tumoralë kundrejt 30% për likidet biologjike), pa domethënie statistikore ( $P=0.725$ ).

### 6.8 Korelacioni midis rritjes së vlerave të markuesve tumoralë dhe pranisë së metastazave

Në vlerësimin e metastazave të sëmundjes ne morëm në konsideratë pacientët në stadin III dhe IV të sëmundjes (respektivisht 14 raste për Karcinoma Pancreatis dhe 14 raste për Karcinoma Ventrikuli dhe Karcinoma Kolorektale), duke vlerësuar efektin parashikues për metastaza të të dy markuesve tumoralë varësisht llojit të neoplazisë.

Për vlera normale të CA 19-9 (për diagnozën Adenokarcinoma e pankreasit), vetëm në 14.2% të rasteve janë konstatuar prani e metastazave në organe të tjera (metastaza hepatiche dhe kockore), ndërkohë që për vlera > 35 U/mL të CA 19-9, prania e metastazave ka qënë e pranishme në 50.0% të rasteve ( $P < 0.05$ ).

**TABELA 6.8.1** Vlerat e markuesve tumoralë dhe prania e metastazave (Adenokarcinoma e pankreasit).

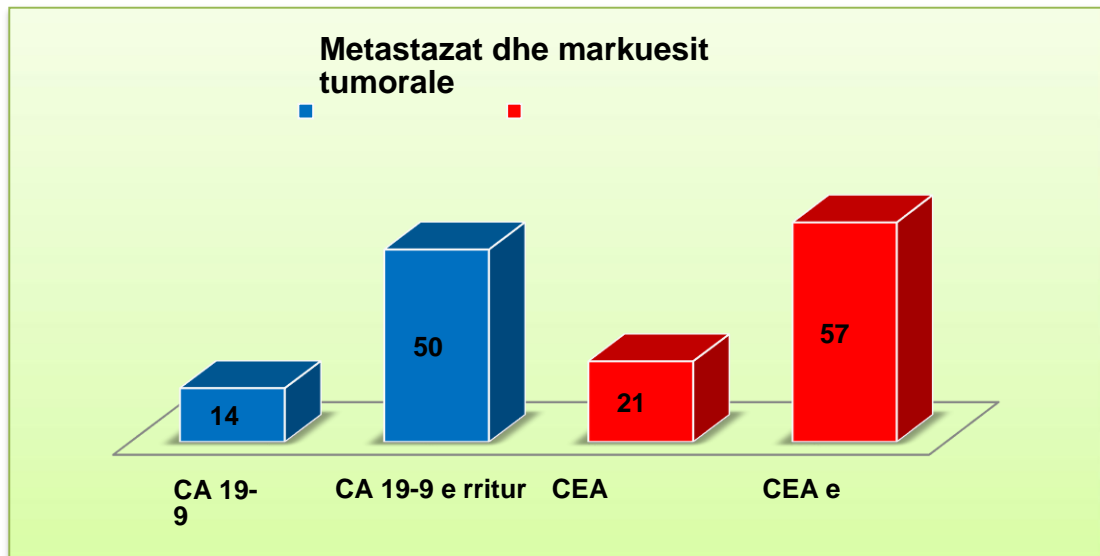
CA 19-9	N	Metastazat e Karcinoma Pancreatis				Totali
		Hepatiche	Pulmonare	Kockore	Të tjera	
Grupi 1 (< 35)	2/14	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (7.1%)	0 (0%)	2/14 (14.2%)
Grupi 2 & 3 (≥ 35)	7/14	3 (21.5%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	7/14 (50.0%)

**TABELA 6.8.2** Vlerat e markuesve tumoralë dhe prania e metastazave (Adenokarcinoma e ventrikulit dhe kolo-rektale).

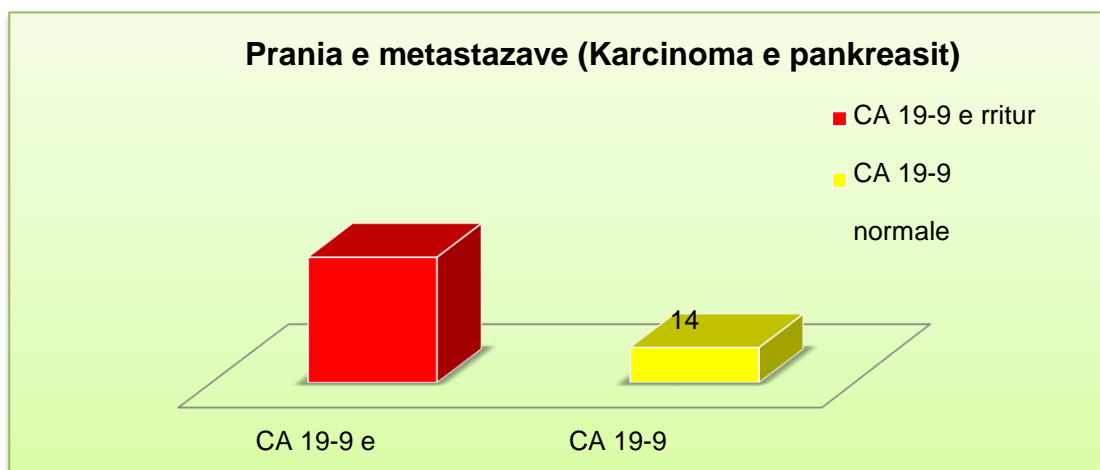
CEA (U/mL)	N	Metastazat e Ca. Ventriculi dhe Ca. Kolorektal			
		Hepatiche	Pulmonare	Kockore	Të tjera
Grupi 1 (< 5)	3/14 (21.3%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0 (0%)
Grupi 2 & 3 (≥ 5)	8/14 (57.1%)	4 (28.5%)	2 (14.2%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)

Për vlera normale të CEA-s (për diagnozën Adenokarcinoma e Ventrikulit dhe Karcinoma kolo-rektale), në 21.3% të rasteve janë konstatuar prani e metastazave në organe të tjera (metastaza hepatike dhe kockore), ndërkohë që për vlera > 5 U/mL të CEA-s, prania e metastazave ka qënë e pranishme në 57.1% të rasteve ( $P=0.287$ ).

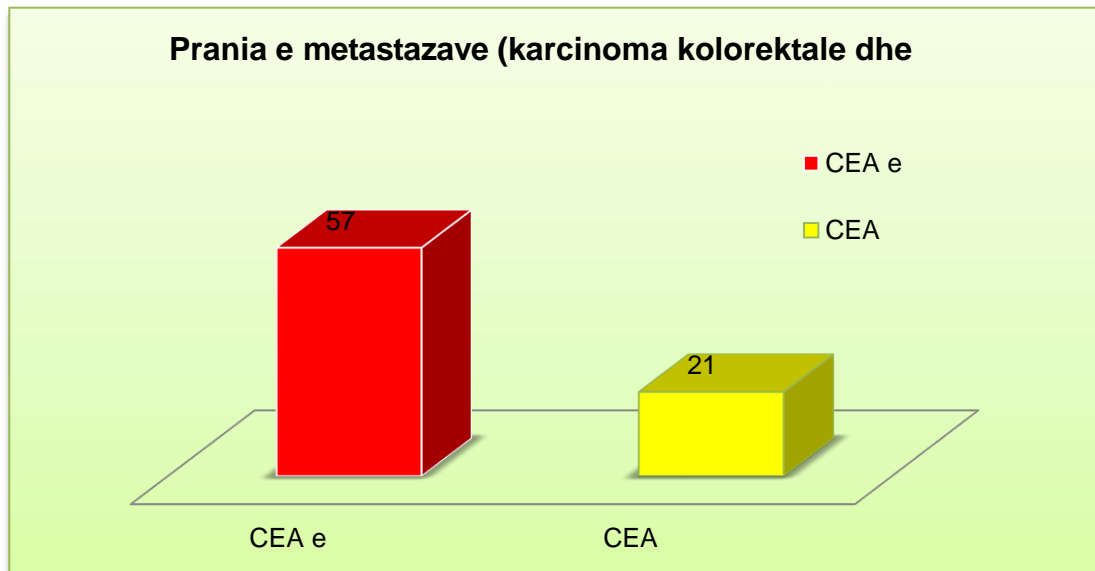
**GRAFIKU 6.8.1** Vlerat e markuesve tumoralë dhe prania e metastazave



**GRAFIKU 6.8.1.a.** Vlerat e markuesve tumoralë dhe prania e metastazave (Karcinoma e pankreasit)





**GRAFIKU 6.8.1.b.** Vlerat e markuesve tumoralë dhe prania e metastazave (Karcinoma kolorektale dhe gastrike)

Pacientët të cilët zhvillojnë metastaza të hershme kanë më pak gjasa të përfitojnë nga radioterapia, për këtë arsye identifikimi i këtij grupi para rekomandimit të radioterapisë do të ishte shumë i vlefshëm. Në këtë kontekst në studimin tonë observuam vlerën parashikuese të CA 19-9 në shfaqjen e metastazave. Edhe në vlerësimin e sëmundjes metastatike duket se CA 19-9 është një modalitet i rëndësishëm ndihmës.

Për vlera normale të CA 19-9 (për diagnozën Adenokarcinoma e pankreasit), vetëm në 14.2% të rasteve janë konstatuar prani e metastazave në organe të tjera (metastaza hepatiche dhe kockore), ndërkohë që për vlera > 35 U/mL të CA 19-9, prania e metastazave ka qënë e pranishme në 50.0% të rasteve ( $P < 0.05$ ).

CA 19-9 konsiderohet si një markues që mund të identifikojë pacientët të cilët mund të përfitojnë nga intensifikimi i trajtimit<sup>73</sup>. Në studimin tonë, në pamundësi për të koordinuar me ekipin trajtues në rastin e konfirmimit të metastazave, ishte e pamundur të vlerësonim në mënyrë të përshtatshme impaktin e vlerës së këtij MT në vendimin për intensifikimin e trajtimit.

Në 2003 dhe 2007, Grupi European mbi Markuesit Tumoralë (European Group on Tumor Markers – EGTM) publikoi rekomandimet mbi përdorimin e biomarkuesve në kancerin kolorektal<sup>30,31</sup>. Këto rekomandime janë përditësuar dhe vijojnë të ofrojnë zhvillimet e reja të bazuara në evidencat klinike mbi depistimin, prognozën, parashikimin e efikasitetit të trajtimit dhe jetëgjatësisë së pacientit me sëmundje kanceroze. Për secilën prej rekomandimeve ofrohet niveli i evidencës (LOE)<sup>74,75</sup> dhe fuqia e rekomandimit (SOR)<sup>76</sup> për përdorim klinik (Tabela 1).

Një faktor i rëndësishëm për tu marrë në konsideratë për procedurat depistuese është kosto-efektiviteti. Në këtë kontekst, OBSH ka deklaruar se depistimi duhet të

implementohet nëse ekziston një “ekuilibër i mirë” midis kostove dhe përfitimeve<sup>77</sup>. Studime të ndryshme mbi kancerin kolorektal kanë konkluduar se në krahasim me qëndrimin konservativ jo depistues, të gjithë testet depistues për këto neoplazi ofrojnë rritje të jetëgjatësisë dhe të cilësisë së jetës me një kosto që është e përballeshme dhe e justifikueshme për pjesën më të madhe të vendeve të cilët implementojnë këto modalitete depistuese.

Të paktën 8 RCT, duke përfshirë mbi 3000 pacientë në total, janë fokusuar mbi impaktin e mbikqyrjes postoperative intensive në përfundimin e pacientëve të cilët i janë nënshtruar kirurgjisë kurative për kancer kolorektal<sup>32</sup>. Këto studime variojnë sa i përket intensitetit të ndjekjes si dhe modaliteteve diagnostike të përdorur dhe shumica e tyre nuk kishin besueshmëri statistikisht të rëndësishme për të evidentuar efektin e mbikqyrjes në mbijetesë. Për më tepër, shumë prej këtyre studimeve ishin realizuar para erës së përdorimit të kimioterapisë neoadjuvante për kancerin kolorektal si dhe disponibilitetit të modaliteteve më bashkëkohore të trajtimit të rekurencave.

Megjithatë, meta-analizat e këtyre studimeve<sup>33-38</sup> treguan se ndjekja intensive rezultoi në një reduktim prej 20-30% të mortalitetit<sup>32</sup>. Megjithatë, për shkak të strategjive të ndryshme të ndjekjes të përdorur si për subjektet me ndjekje intensive ose jo intensive, ishte e pamundur të konkludohej rreth kombinimit më të mirë të testeve apo shpeshësisë të kryerjes së tyre. Pavarësisht këtyre gjetjeve, matjet e rregullta të niveleve të CEA-s si pjesë e një rregjimi ndjekjeje intensiv, duket të jenë të nevojshme për të arritur përmirësim domethënës të mbijetesës<sup>33,37,38</sup>.

Në studimin tonë mbi vlerësimin e vlerës prognostike të pavarur të faktorëve tumoralë në termat e mbijetesës në rastin e adenokarcinomës së ventrikulit dhe kolorektale u vu re se rritja e vlerave të CEA-s shoqërohej me uljen e përqindjes së mbijetesës 1-vjeçare. Ky trend ishte statistikisht i rëndësishëm ( $P=0.0158$ ).

Në krahasim me modalitetet e tjera diagnostike në dispozicion, matjet në seri të CEA-s duket të jenë më të ndjeshme në zbulimin e hershëm të rekurencës së sëmundjes, duke ofruar indikacionin e parë<sup>39,42,66,67</sup>. Kështu, në një studim të gjerë prospektiv që krahasonte kolektominë nën asistencë laparoskopike me kolektominë e hapur në pacientët me kancer koloni të kurueshëm, matjet në seri të CEA-s ishin superiore ndaj modaliteteve të tjera diagnostike si për pacientët me stadi të hershme (Stadi I dhe Stadi IIa) ashtu edhe për pacientët me stadi të avancuara (Stadi Iib dhe Stadi III) të sëmundjes. Për 537 pacientët në stadi të hershme, CEA zbuloi 29.1% të rekurencës së parë, kundrejt 23.6% nëpërmjet CT skanerit, 12.7% me kolonoskopi dhe 7.3% me radiografi. Për 254 pacientët në stadi të avancuara të sëmundjes, CEA zbuloi 37.4% të rekurencave të para, CT skaneri 26.4%, radiografia e kraharorit 12.1% dhe kolonoskopia 8.8%.<sup>42</sup>

Në studimin tonë për diagnozën Ca. Colorectal dyshimi klinik si modalitet i pavarur u konfirmua në 13.5% të rekurencave, imazheria në 29.7%, ndërkohë që prania e qelizave neoplazike në likidet biologjike (përmes paracentezës) u konfirmua realisht 37.5% të rasteve me rekurencë të sëmundjes dhe markuesi tumoral, në rastin e kësaj sëmundjeje CEA dhe CA 19-9, u konfirmua në 40.5% të rekurencave të sëmundjes.

Ndryshimi midis modaliteteve monitoruese mbi rekurencën e sëmundjes ishte i dukshëm për të tre diagnozat, por pa domethënie statistikore

Në ngjashmëri me depistimin, edhe ndjekja intensive pas kirurgjisë kurative duket të jetë kosto-efektive<sup>43,44</sup>. Bazuar në të dhënat e 5 RCT, Renehan dhe bp.<sup>44</sup> përlllogaritën

se numri i viteve të fituar përmes mbikqyrjes intensive për një periudhë kohore prej 5 vitesh ishte midis 0.73 dhe 0.82. Megjithëse nuk njihet strategjia më kosto-efektive, matja në seri e CEA-s duket të jetë një prej testeve më pak të kushtueshëm si pjesë e strategjisë së ndjekjes<sup>84</sup>.

Për shkak të lehtësisë së matjes, kostos relativisht të ulët si dhe sensitivitetit të lartë në zbulimin e hershëm të rekurencave, pjesa më e madhe e panelit të ekspertëve rekomandojnë matjet e rregullta të CEA-s gjatë ndjekjes së pacientëve pas kirurgjisë kurative për kancer kolorektal. Sipas panelit të EGTM, CEA duhet të matet në momentin e parë dhe më tej çdo 2-3 muaj për të paktën 3 vjet pas momentit të diagnostikimit në pacientët me kancer kolorektal të stadii II ose III, të cilët mund të jenë kandidatë për ndërhyrje të mëtejshme kirurgjikale në rast rekurence të sëmundjes. Pas 3 vitesh, CEA mund të matet çdo 6 muaj për 5 vite të tjerë<sup>30</sup>. Një vlerë e rritur e CEA-s duhet të konfirmohet nga një matje e dytë, para investigimeve të tjera. Megjithatë duhet treguar kujdes në interpretimin e rritjes së nivelit të CEA-s, duke qënë se disa sëmundje beninje mund të rritin gjithashtu përqëndrimin serik të tij.<sup>35,47,85</sup>

Harada dhe bp. (1994)<sup>85</sup> studjoi MT në 52 të sëmurë me kancer gastric dhe konstatoi përqindjet e pozitivitetit si vijon: 9.6% për CEA, 2.3% për AFP, 25% për CA 19-9 dhe 8.1% për CA 125. Uehara dhe bp. (1985)<sup>86</sup> realizuan një studim duke u fokusuar në rëndësinë e CEA-s në kancerin e stomakut si dhe kancerin kolorektal dhe përcaktuan se CEA ishte mjaft i rëndësishëm për kancerin kolorektal, por jo për kancerin e stomakut. Një studim italian vlerësoi CA 19-9, CA 72-4, dhe CEA-n në 59 pacientë me kancer të stomakut, 47 me gastrit dhe 40 individë të shëndetshëm, duke konkluduar se CEA dhe CA 19-9 kishin vlerës diagnostike statistikisht të rëndësishme, sikundër dhe vlerë prognostike domethënëse (Tocchi dhe bp., 1998).<sup>87</sup> Mihmanli dhe bp. (2004) raportoi CEA dhe CA 19-9 si parametra të cilët duhet të vlerësoheshin në pacientët me kancer të stomakut. Ucar dhe bp. (2008)<sup>88</sup> konstatuan se 11 pacientët me kancer të stomakut me vlera pozitive të CEA-s dhe CA 19-9, ishin në stadi të avancuar të sëmundjes ( $p=0.04$ ).

Në studim madhësia e mostrës si dhe pamundësia për të vlerësuar pacientët për antigenin Lewis për të përjashtuar subjektet Lewis A-B- të cilët nuk mund të prodhojnë apo të rritin nivelet serike të CA 19-9, ishin dy pika të dobëta të studimit<sup>89</sup>.

Në kontekstin e studimeve në të ardhmen, EGTM rekomandon se nivelet preoperative të CEA-s mund të përfshihen në procesin e stratifikimit të riskut, duke vlerësuar aplikimin e trajtimeve të reja neoadjuvante sistemike për pacientët me kancer kolorektal. Gjithashtu sugjerohet se impakti prognostik i CEA-s mund të krahasohet me markues të tjerë tumoralë të tillë si instabiliteti mikrosatelit (microsatellite instability – MSI) dhe profilizimi i ekspresionit gjenik. Sa i përket biomarkuesve biologjikë/molekularë për kancerin kolorektal, matja e CEA-s duket të jetë mjaft më e thjeshtë dhe më pak e kushtueshme sesa përcaktimi i biomarkuesve të bazuar në masën indore.

Ne u përpoqëm të demonstrojmë impaktin prognostik të niveleve të CA 19-9 dhe të CEA-s pas trajtimit. Pacientët me nivel të CA 19-9 më të madh se 100 U/mL si dhe pacientët me një nivel të CEA-s  $> 35\text{ng/ml}$  pas trajtimit kishin një përfundim më të keq sa i përket mbijetesës në total në analizën multivariate<sup>90</sup>.

## **7. KONKLUZIONE DHE REKOMANDIME**

---

- ✓ *Rezultatet e këtij studimi sugjerojnë se monitorimi pas trajtimit i CA 19-9 është parashikues i mirë i mbijetesës së pacientit si dhe i rekurencës së sëmundjes.*
- ✓ *Rënia postoperative e niveleve të CA 19-9 korrelohet me rritjen e mbijetesës së pacientit.*
- ✓ *CA 19-9 dhe CEA nuk duhet të përdoret të vetëm për përcaktimin e operabilitetit.*
- ✓ *CEA është një faktor prognostik i pavarur dhe parashikon në mënyrë të qëndrueshme përfundimin në pacientët me sëmundje në stadin e II-të.*
- ✓ *CEA duket të jetë metoda më e ndjeshme për zbulimin e hershëm të rekurencës së kancerit kolorektal, sidomos metastazat hepatike.*
- ✓ *Matja në seri post operative e CEA-s rezulton në përmirësim domethënës së mbijetesës.*

EGTM rekomandon se depistimi për kancerin kolorektal dhe adenomat kolorektale të avancuara mund të realizohet me testimin për praninë e gjakut okult në feçe (FOBT)<sup>30,78</sup>.

#### BIOMARKUESIT E REKOMANDUAR NGA EGTM PËR SËMUNDJET MALINJE TË TRAKTIT GASTRO-INTESTINAL

Markuesi	Neoplazia	Përdorimi	LOE	SOR
FOBT bazuar në FIT	CRC	Depistim	I	A
CEA	CRC	Prognostik, sidomos në stadin e II-të të sëmundjes	III	A
CEA	CRC	Mbikqyrja Postoperative	I	A
CEA	CRC	Monitorimi i trajtimit të stadit të avancuar të sëmundjes	III	A
<i>K-RAS</i> <sub>a</sub>	CRC	Parashikimi i përgjigjes dhe rezistencës ndaj antitropave EGFR	I	A
MSI/dMMR	CRC	Paradepistim për sindromën Lynch	I	A
MSI/dMMR	CRC	Prognostik, sidomos në stadin e II-të të sëmundjes	I	A
HER2 <sub>b</sub>	Gastrik/GOJ	Parashikon përgjigjen ndaj trajtimit	I	A/B
c-KIT	GIST	Ndihmëse në diagnostikim	III	A
<i>c-KIT</i> <sub>c</sub>	GIST	Ndihmës në marrjen e vendimit për trajtim	III	A/B

Shkurtime: CRC, kanceri kolorektal; LOE, niveli i evidencës<sup>79,16</sup>; SOR, Fuqia e rekomandimit; <sup>16</sup>FIT, Testi imunokimik fekal; FOBT, Testimi për gjak okult në feçe; FU, fluorouracil; GOJ, Junksioni gastro-ezofageal; GIST, Tumori stromal gastro-intestinal.

Në dakordësim me shumë organizata të tjera<sup>72,80-83</sup>, EGTM rekomandon matjen preoperatorë të nivelit të CEA-s në pacientët e diagnostikuar për herë të parë me kancer kolorektal. Monitorimi preoperator i niveleve të CEA-s ofron informacion prognostik si dhe një vlerë bazë që shërben si referencë për interpretimin në dinamikë të vlerave të mëpasme. Megjithatë, asnjë studim nuk ka treguar se CEA mund të përdoret për të përzgjedhur se cilët prej pacientëve me kancer kolorektal në stadin e dytë do të përfitonin nga kimioterapia neoadjuvante.

No. Pacient	Stadi	Gjetjet kryesore
9083	I-IV <sup>a</sup>	CEA një markues prognostik i pavarur, prognoza ishte më e keqe në pacientët me vlera të larta të CEA-s me stad të ulët, sesa në pacientët me nivele të larta të CEA-s dhe stad të avancuar. Niveli i lartë i CEA-s është po aq i fortë sa dhe pozitiviteti i limfonodujve në parashikimin e përfundimit. <sup>(18)</sup>
474	I-III	CEA një markues prognostik i pavarur, CEA prognostik për pacientët në stadin II. <sup>(19)</sup>
1637	I-III	CEA një markues prognostik i pavarur në popullatë, ashtu si dhe në pacientët me sëmundje në stadin II ose III <sup>(20)</sup>
1263	I-III	CEA një markues prognostik i pavarur në gjithë popullatën si dhe në pacientët me sëmundje në stadin II ose III. <sup>(9)</sup>
82	IIA	CEA prognostik në pacientët me sëmundje në stadin IIA <sup>(21)</sup>
2230	I-IV	CEA një markues prognostik i pavarur <sup>(22)</sup>
572	II	CEA prognostik për pacientët në stadin II të sëmundjes <sup>(23)</sup>

## 8. REFERENCA

---

1. Hammond ME, Taube SE. Issues and barriers to development of clinically useful tumor markers: a developme.
2. McLeod HL, Murray GI. Tumor markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;**79**:191-203.
3. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2000;**20**:5195–8.nt pathway proposal. *Semin Oncol.* 2002;**29**:213–221
4. Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure M. Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem.* 1983 Mar. **29**(3):549-52.
5. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, Glenn J, Kurtzman SH, Sindelar WF. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology.* 1986 Feb. **90**(2):343-9.
6. 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.* 2007 Apr. **33**(3):266-70.
7. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdona
8. Id JS. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20. **24**(33):5313-27.
9. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol.* 1990 Apr. **85**(4):350-5.
10. Park IJ, Choi G-S, Lim KH, et al. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol.* 2009;**16**:3087–93.
11. Huh JW, Oh BR, Kim HR, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol.* 2010;**101**:396–400
12. Yakabe T, Nakafusa Y, Sumi K, Miyoshi A, Kitajima Y, Sato S, et al. Clinical significance of CEA and CA19-9 in postoperative follow-up of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;**17**:2349–2356.
13. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr., et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;**41**:1116–26.
14. [Guideline] Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20. **24**(33):5313-27.
15. Frebourg T, Bercoff E, Manchon N, Senant J, Basuyau JP, Breton P. The evaluation of CA 19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. A prospective study of 866 patients. *Cancer.* 1988 Dec 1. **62**(11):2287-90.
16. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 1987 Oct 15. **47**(20):5501-3.
17. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;**47**:624–30.

18. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005;23:338–51.
19. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiyah M, et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:689–97.
20. Huh JW, Oh BR, Kim HR, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:396–400.
21. Sun LC, Chu KS, Cheng SC, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2009;9:288.
22. Peng Y, Wang L, Gu J. Elevated preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) and Ki67 is predictor of decreased survival in IIA stage colon cancer. *World J Surg* 2013;37:208–13.
23. Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23:721–6.
24. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55–9.
25. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313–27.
26. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colorectal Cancer Screening. Version 1.2013.
27. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11–79.
28. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):v70–7.
29. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739–57.
30. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979–94.
31. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718–27.
32. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumor markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43:1348–60.
33. Scheer A, Auer RA. Surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:242–50.



34. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174–82.
35. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr., et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116–26.
36. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2002;324:813–20.
37. Jeffrey GM, Hickey BE. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library. Vol. Chichester, UK: Wiley, 2004.
38. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26–38.
39. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1783–99.
40. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, et al. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 1987;102:7987.
41. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:794–7.
42. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ, et al. Intensive risk-adjusted follow-up with the CEA, TPA, CA19.9, and CA72.4 tumor marker panel and abdominal ultrasonography to diagnose operable colorectal cancer recurrences: effect on survival. *Arch Surg* 2010;145:1177–83.
43. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3671–6.
44. Borie F, Combescure C, Daurès JP, et al. Cost-effectiveness of two follow-up strategies for curative resection of colorectal cancer: comparative study using a Markov model. *World J Surg* 2004;28:563–9.
45. Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer. *Br Med J* 2004;328:81.
46. Ruibal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7:160–6.
47. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *Br Med J* 2009;239:b3527.
48. Chao M, Gibbs P. Caution is required before recommending routine carcinoembryonic antigen and imaging follow-up for patients with early-stage colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:e279–e80; author reply e281.
49. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. American Cancer Society.
50. Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, Phull P. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Sep 21.
51. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 7. 103(23):1741–51.

52. Nelson R. FDA Approves Cologuard for Colorectal Cancer Screening. Medscape Medical News.
53. Brooks M. FDA Clears First Blood-Based Colorectal Cancer Screening Test. Medscape Medical News. April 14, 2016; Accessed: April 14, 2016.
54. [Guideline] Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-Up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 12.
55. Chustecka Z. Guidelines for Follow-up of Colorectal Cancer Patients. Medscape Medical News. Accessed: November 18, 2013.
56. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum Cancer. National Cancer Institute. Accessed: January 27, 2016.
57. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep. 230(3):309-18; discussion 318-21
58. Aggarwal C, Meropol NJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, et al. Relationship among circulating tumor cells, CEA and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2012 Oct 1.
59. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Stomach Cancer. National Cancer Institute.
60. Global Cancer Facts & Figures, 3rd ed. American Cancer Society. Accessed: May 21, 2015
61. American Cancer Society. Pancreatic Cancer. American Cancer Society. Accessed: October 20, 2015.
62. Anderson KE, Mack T, Silverman D. Cancer of the pancreas. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd Ed. New York: Oxford University Press; 2006.
63. Callery MP, Strasberg SM, Doherty GM, Soper NJ, Norton JA. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg*. 1997 Jul. 185(1):33-9.
64. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg*. 2002 Jan. 235(1):1-7.
65. Jarnagin WR, Bodniewicz J, Dougherty E, Conlon K, Blumgart LH, Fong Y. A prospective analysis of staging laparoscopy in patients with primary and secondary hepatobiliary malignancies. *J Gastrointest Surg*. 2000 Jan-Feb. 4(1):34-43.
66. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma, v.2.2015. Accessed: October 20, 2015.
67. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:794-7.
68. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ, et al. Intensive risk-adjusted follow-up with the CEA, TPA, CA19.9, and CA72.4 tumor marker panel and abdominal ultrasonography to diagnose operable colorectal cancer recurrences: effect on survival. *Arch Surg* 2010;145:1177-83.

69. Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al (2000). Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Dis Markers*, 16, 105-10.
70. Tsavaris N, Kosmas C, Papadoniou N, et al. CEA and CA-19.9 serum tumor markers as prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Chemother* 2009;21:673-80.
71. Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, et al. Serum CA19-9 alterations during preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas as an indicator for therapeutic selection and survival. *Ann Surg* 2010;251:461-9.
72. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):v70–7.
73. Koom WS, Seong J, Kim YB, Pyun HO, Song SY. CA 19-9 as a predictor for response and survival in advanced pancreatic cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2009;73:1148–1154.
74. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreat. *Oncol Biol Phys* 2003;57:90-7.
75. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1456–66.
76. RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1446–52.
77. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J* 2004;328:1490.
78. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281–393.
79. Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011;128:3–11.
80. Kang CM, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ. The use of adjusted preoperative CA 19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer. *J Surg Res*. 2007 Jun 1. 140(1):31-5.
81. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colorectal Cancer Screening. Version 1.2013. Available at:[http://www.nccn.org/physician\\_gls?PDF/colo\\_rectal\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/physician_gls?PDF/colo_rectal_screening.pdf) Accessed, December 18, 2012.
82. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11–79.
83. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739–57.

84. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979–94.
85. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, et al. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest X-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 1998;228:59–63.
86. Harada H, Tsukada Y, Karasawa Y (1994). Evaluation of tumor-associated antigen (2H6 antigen) in detecting early stages of gastric cancer. *Clin Chim Acta*, 228, 101-12.
87. Uehara K, Miyamoto Y, Izuo M, et al (1985). Significance of CEA in gastric and colorectal cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 86, 435-7.
88. Tocchi A, Costa G, Lepre L, et al (1998). The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA 19.9 and CA 72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 124, 450-5.
89. Ucar E, Semerci E, Ustun H, et al (2008). Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Adv Ther*, 25, 1075-9
90. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2003;138:951-5; discussion 955-6.
91. Basbug M, Arikanoğlu Z, Bulbüller N, et al (2011). Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in patients with colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 58, 400-5.