

RELATIONSHIP BETWEEN CARBOHYDRATE ANTIGEN 15.3 CONCENTRATION AND PERIPHERAL BLOOD CELLS' COMPOSITION AMONG BREAST CANCER PATIENTS AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Tran Bao Ngoc^{1*}, Le Thi Huong Lan², Nguyen Kieu Giang¹, Cao Thi Minh Phuong²

¹TNU – University of Medicine and Pharmacy

²Thai Nguyen National Hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 05/8/2022	This study aims to describe the relationship between Carbohydrate antigen 15.3 (CA-15.3) and peripheral blood cells' composition in newly-diagnosed breast cancer patients. The study was conducted on 80 newly-diagnosed breast cancer patients at Thai Nguyen Oncology Center from January 2020 to October 2021. The method used in this study is a cross-sectional study. The research target is the results of peripheral blood cell tests by medical software. The results obtained: 13.75% of patients had increased CA 15.3. The increase of CA 15.3 increased was remarkable in patients who suffered from increase in with increased white blood cell count, increased neutrophil count, low mean corpuscular volume, and low mean corpuscular hemoglobin ($p < 0.05$). There was no relationship between CA 15.3 and lymphocyte, monocyte count and platelet volume ($p > 0.05$). Our finding concludes that there is a change in the characteristics of peripheral blood cells' composition and CA 15.3 concentration in newly diagnosed breast cancer patients.
Revised: 16/9/2022	
Published: 16/9/2022	
KEYWORDS	
Blood cells	
Peripheral	
Breast cancer	
CA 15.3	
Thai Nguyen	

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ CA 15.3 VỚI CÁC THÀNH PHẦN TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Trần Bảo Ngọc^{1*}, Lê Thị Hương Lan², Nguyễn Kiều Giang¹, Cao Thị Minh Phương²

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 05/8/2022	Nhằm mô tả mối liên quan giữa nồng độ CA 15.3 với các thành phần tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư vú. Nghiên cứu tiến hành trên 80 bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên từ tháng 01/2020 đến tháng 10/2021. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang. Chỉ tiêu nghiên cứu là kết quả xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, nồng độ CA 15.3 và xác định mối liên quan bằng phần mềm y học. Các kết quả thu được: 13,75% bệnh nhân có tăng CA 15.3. Nồng độ CA 15.3 tăng cao có ý nghĩa ở bệnh nhân số lượng bạch cầu tăng, bạch cầu đa nhân trung tính tăng, thể tích trung bình hồng cầu thấp, lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu thấp ($p < 0,05$). Nồng độ CA 15.3 không thấy có mối liên quan với dòng tế bào lympho, mono, tiểu cầu ($p > 0,05$). Từ nghiên cứu chúng tôi thấy có mối liên quan giữa CA 15.3 và dòng tế bào bạch cầu cũng như thể tích trung bình/lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu ở máu ngoại vi bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán.
Ngày hoàn thiện: 16/9/2022	
Ngày đăng: 16/9/2022	
TỪ KHÓA	
Tế bào máu	
Ngoại vi	
Ung thư vú	
CA 15.3	
Thái Nguyên	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6332>

* Corresponding author. Email: tranbaongoc@tump.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Ung thư vú là một trong những ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các ung thư ở nữ giới. Tại Việt Nam, ước tính mỗi năm có hơn 15.230 phụ nữ mới mắc và hơn 6.100 người tử vong do ung thư vú. Đa số các trường hợp ung thư vú xuất phát từ tế bào biểu mô tuyến vú, qua nhiều nghiên cứu đã rút ra một số yếu tố tiên lượng quan trọng như kích thước u nguyên phát, số lượng hạch vùng bị di căn, thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết ER/PR, tình trạng thụ thể HER2, độ tuổi mắc bệnh [1], [2].

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi là một trong các xét nghiệm cơ bản, thực hiện đơn giản, thời gian trả kết quả nhanh, cung cấp các thông số rất hữu ích cho việc đánh giá một cách tổng thể tình trạng sức khỏe thông qua đếm số lượng tế bào bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu trong máu. Đây là một chỉ định không thể thiếu trong bộ xét nghiệm kiểm tra y tế thông thường cũng như trong khám chữa bệnh [3].

Thành phần tỷ lệ các tế bào trong máu ngoại vi, đặc biệt là các dòng tế bào bạch cầu và hồng cầu có liên quan đến sự phát sinh và tiến triển của nhiều loại ung thư khác nhau. Các thông số về công thức máu đầy đủ có thể được thu thập một cách dễ dàng và dùng làm dấu ấn sinh học tiên lượng hiệu quả về chi phí điều trị ở bệnh nhân ung thư vú [4]. Nồng độ CA 15.3 được sử dụng nhiều trong theo dõi xác định hiệu quả của liệu pháp điều trị cũng như theo dõi tiến triển của ung thư vú các giai đoạn và xác định khả năng di căn/ tái phát của bệnh [5].

Tuy nhiên, mối liên quan cụ thể giữa nồng độ CA 15.3 cũng như tỷ lệ các thành phần tế bào máu trong máu ngoại vi với những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú chưa qua điều trị vẫn chưa được nghiên cứu nhiều. Để trả lời câu hỏi đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả mối liên quan giữa nồng độ CA 15.3 với các thành phần tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán.

2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

80 bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán và 80 phụ nữ khỏe mạnh (nhóm chứng) được lấy máu xét nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi và định lượng CA 15.3 tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2020 đến tháng 10/2021.

* Tiêu chuẩn chọn:

Bệnh nhân trên 18 tuổi, xác chẩn ung thư vú theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế (khám lâm sàng, chụp Xquang vú, xét nghiệm tế bào) [6].

Mới vào điều trị tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên lần đầu.

Tự nguyện lấy máu xét nghiệm.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả, thiết kế cắt ngang.

Cỡ mẫu: Lựa chọn chủ đích toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Chỉ số nghiên cứu: Một số đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu, các chỉ số xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, nồng độ CA 15.3.

Giới hạn bình thường của các kết quả xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, sự tăng/giảm theo quy định của Bộ Y tế.

Giá trị bình thường của CA 15.3 < 28 UI/ml.

2.3. Quy trình lấy máu xét nghiệm

2 ml máu toàn phần chống đông bằng HEPARIN và thực hiện xét nghiệm CA 15.3 trên hệ thống máy sinh hóa miễn dịch hóa phát quang Architect 2000.

Định lượng CA 15.3 bằng phương pháp miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ hóa sinh phát quang. CA 15.3 có trong mẫu thử đóng vai trò kháng nguyên được kẹp giữa hai kháng thể, kháng thể thứ nhất là kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng CA 15.3 đánh dấu biotin, kháng thể thứ hai là kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng CA 15.3 đánh dấu ruthenium (chất có khả năng phát quang) tạo thành phức hợp miễn dịch kiểu sandwich. Cường độ phát quang tỷ lệ thuận với nồng độ CA 15.3 có trong mẫu thử.

Sau đó, căn cứ bảng kết quả giá trị bình thường các chỉ số trong tổng phân tích tế bào máu ngoại vi hiện đang áp dụng tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên để trả lời kết quả qua phần mềm máy đếm tế bào và nhận xét mối liên quan với nồng độ CA 15.3 [3].

Phương pháp thu thập số liệu: Theo nghiên cứu soạn sẵn.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng các thuật toán của phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đạo đức nghiên cứu được Hội đồng Y đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên thông qua.

3. Kết quả nghiên cứu

Có 42,5% trong số 80 bệnh nhân ở độ tuổi dưới 50 tuổi, tiếp đến là độ tuổi từ 50-59 (25%), từ 60 đến 69 (23,8%), tỷ lệ bệnh nhân trên 70 tuổi chỉ chiếm (8,8%). Ở nhóm đối chứng, 90% các trường hợp ở độ tuổi dưới 50, còn lại là nhóm tuổi từ 50-59.

Đặc điểm nồng độ CA 15.3 nhóm ung thư và nhóm đối chứng trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1. Qua Bảng 1, có thể thấy nồng độ CA 15.3 cao chiếm 13,75% ở nhóm ung thư so với nhóm đối chứng 0%. Sự khác biệt này là rất rõ rệt với $p = 0,0012$.

Bảng 1. Đặc điểm nồng độ CA 15.3 nhóm ung thư và nhóm đối chứng

	Số lượng	CA 15.3 cao	Tỷ lệ %	p
Nhóm ung thư vú	80	11	13,75	0,0012
Không ung thư	80	0	0	

Liên quan giữa nồng độ CA 15.3 với dòng tế bào bạch cầu ở bệnh nhân ung thư vú thể hiện ở Bảng 2. Qua Bảng 2 thấy: Trong số 11 trường hợp ung thư vú có CA 15.3 cao thì có tới 7 trường hợp có chỉ số WBC cao. Trong khi đó, chỉ có 4 trường hợp CA 15.3 cao trong số 63 trường hợp có chỉ số WBC bình thường. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0002$.

Có 3 trường hợp NEU cao thì có 2 trường hợp CA 15.3 cao chiếm tỷ lệ 66,7%; trong khi đó, chỉ có 9/77 trường hợp NEU bình thường có CA 15.3 cao chiếm tỷ lệ 11,7%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0482$.

Không thấy mối liên quan giữa CA 15.3 với dòng bạch cầu lympho và mono ($p > 0,05$).

Bảng 2. Mối liên hệ giữa nồng độ CA 15.3 với dòng tế bào bạch cầu ở bệnh nhân ung thư vú

Kết quả xét nghiệm dòng tế bào bạch cầu	CA 15.3 bình thường (n)	CA 15.3 cao (n)	Tổng	p
Tổng số lượng bạch cầu (WBC)	WBC cao (n) 10	7	17	0,0002
	WBC bình thường (n) 59	4	63	
Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (NEU)	NEU cao (n) 1	2	3	0,0482
	NEU bình thường (n) 68	9	77	
Số lượng bạch cầu lympho (LYM)	LYM thấp 6	1	7	1
	LYM bình thường 63	10	73	
Số lượng bạch cầu mono (MO)	MO cao 10	3	13	0,374
	MO bình thường 59	8	67	
Tổng số	69	11		

Liên quan giữa nồng độ CA 15.3 với dòng tế bào hồng cầu ở bệnh nhân ung thư vú thể hiện ở Bảng 3. Qua Bảng 3 thấy: Trong số 16 trường hợp có MCV thấp thì có 6 trường hợp có CA 15.3 cao, chiếm tỷ lệ 37,5%. Trong khi đó, chỉ có 5/64 trường hợp MCV bình thường có CA 15.3 cao chiếm tỷ lệ 7,7%. Sự khác biệt này là rõ rệt với $p = 0,0020$.

Trong số 24 trường hợp MCH thấp, có 7 trường hợp CA 15.3 cao chiếm tỷ lệ 29,2%; trong khi đó, chỉ có 4/56 trường hợp MCH bình thường có CA 15.3 cao, chiếm tỷ lệ 7,14%. Sự khác biệt này là rất rõ rệt với $p = 0,0088$.

Không có mối liên quan nào giữa tỷ lệ MCHC thấp với CA 15.3 cao ở các bệnh nhân ung thư vú ($p = 0,5990$).

Bảng 3. Mối liên hệ giữa nồng độ CA 15.3 với dòng tế bào hồng cầu ở bệnh nhân ung thư vú

Kết quả xét nghiệm dòng tế bào hồng cầu		CA 15.3 bình thường (n)	CA 15.3 cao (n)	Tổng	p
Thể tích trung bình hồng cầu (MCV)	MCV thấp	10	6	16	0,0020
	MCV bình thường	59	5	64	
Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH)	MCH thấp	17	7	24	0,0088
	MCH bình thường	52	4	56	
Nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCHC)	MCHC thấp	14	3	17	0,5990
	MCHC bình thường	55	8	63	
Tổng số		69	11		

Bảng 4 thể hiện liên quan giữa nồng độ CA 15.3 với dòng tiểu cầu ở nhóm nghiên cứu và thấy Không có mối liên hệ nào giữa tỷ lệ PLT cao với CA 15.3 cao ($p = 0,1107$).

Bảng 4. Mối liên hệ giữa nồng độ CA 15.3 với tế bào tiểu cầu ở bệnh nhân ung thư vú

	CA15.3 bình thường	CA15.3 cao	Tổng	p
Tiểu cầu (PLT) cao	7	3	10	0,1107
PLT bình thường	62	8	70	
Tổng số	69	11	80	

4. Bàn luận

Kháng nguyên CA 15.3 là một protein được tạo ra bởi tế bào tuyến vú ở tình trạng bình thường và thường được tạo ra quá mức ở các tế bào ung thư vú. Do đó, nồng độ CA 15.3 cao trong máu ngoại vi thường được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị và sự tái phát của các bệnh nhân ung thư vú. Nồng độ CA 15.3 cao hơn mức bình thường tỷ lệ thuận với nguy cơ tái phát/di căn ung thư vú càng lớn. Nồng độ CA 15.3 thường có xu hướng gia tăng khi bệnh ung thư biểu hiện tiến triển và/hoặc tái phát bệnh. Trong trường hợp ung thư vú di căn xương và/hoặc gan nồng độ CA 15.3 thường đạt đỉnh. Thêm vào đó, sự tăng nồng độ chất chỉ điểm ung thư CA 15.3 theo thời gian có thể gợi ý với các bệnh nhân không đáp ứng với điều trị ung thư hay ung thư tái phát trở lại. Tuy nhiên, nồng độ chất chỉ điểm ung thư vú bình thường cũng không đảm bảo rằng người được xét nghiệm không có ung thư vú. Độ nhạy và độ đặc hiệu của CA 15.3 không đủ mạnh để sử dụng làm dấu ấn tầm soát ung thư vú. Có thể ung thư ở giai đoạn quá sớm chưa phát hiện được và có khoảng 1/5 đến 1/4 người có ung thư vú tiến triển nhưng không có tăng nồng độ CA 15.3. Vì vậy, nồng độ CA 15.3 thường không được kiểm tra ngay lập tức sau khi bắt đầu điều trị ung thư vú.

Trong nghiên cứu này đã ghi nhận tình trạng tăng nồng độ CA 15.3 ở nhóm các bệnh nhân ung thư vú. Ở các bệnh nhân có tình trạng tăng cao bất thường của nồng độ CA 15.3 cũng đồng thời ghi nhận sự tăng cao của số lượng bạch cầu (WBC) và bạch cầu hạt trung tính (NEU). Đồng thời, nồng độ CA15.3 tăng cao cũng có liên quan đến tình trạng biểu hiện tỷ lệ thể tích trung bình

hồng cầu trên thể tích máu (MCV) và lượng huyết sắc tố trung bình có trong một tế bào hồng cầu của cơ thể (MCH) thấp.

Nồng độ CA 15.3 đã được ghi nhận có sự tăng cao trong nhiều loại ung thư khác nhau, trong đó có ung thư vú. CA 15.3 không được dùng để chẩn đoán phát hiện sớm ung thư vú nhưng có nhiều ý nghĩa trong theo dõi điều trị và tình trạng tiến triển của khối u ung thư vú. Phân tích gộp từ 12993 bệnh nhân ung thư vú, Li và cộng sự (2018) cho thấy CA 15.3 hoặc CEA tăng cao có ý nghĩa thống kê với sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh. Phân tích dưới nhóm cho thấy CA 15.3 hoặc CEA có giá trị tiên đoán đáng kể ung thư di căn với các ngưỡng (giá trị cut off) khác nhau, cỡ mẫu và thời gian công bố nghiên cứu. Hơn nữa, CA 15.3 tăng cao có liên quan đến mức độ mô học cao và tuổi trẻ hơn [5]. Nồng độ CA 15.3 hiếm khi tăng cao ở các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm hoặc ung thư khu trú, tuy nhiên, ở các bệnh nhân mắc ung thư vú di căn đều có biểu hiện tăng cao của CA 15.3 trong huyết thanh [7]. Wu và cộng sự đã xác định sự tăng cao của nồng độ CA 15.3 tăng cao ở các bệnh nhân không có tổn thương mô vú có thể là do nguyên nhân thất bại của liệu pháp điều trị đang sử dụng [8]. Tuy nhiên, nồng độ CA 15.3 có thể tăng trong 4-6 tuần đầu khi áp dụng một phương pháp trị liệu mới, sau đó lại giảm mà không có ý nghĩa để xác định hiệu quả của liệu pháp điều trị [9].

Mối liên hệ giữa nồng độ CA 15.3 và các chỉ số huyết học ít được nghiên cứu trong các bệnh lý ung thư. Trong một nghiên cứu gần đây, Baselice và cộng sự đã xác định trên nhóm bệnh nhân ung thư vú có nồng độ CA 15.3 có tỷ lệ thể tích hồng cầu trên thể tích máu (HCT) thấp hơn, cùng với đó, tỷ lệ bạch cầu trung tính trên tế bào lympho cao hơn [10]. Tuy nhiên, các thành phần của tế bào máu chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố như độ tuổi, tình trạng bệnh lý nền, tình trạng nhiễm trùng... cùng với cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên rất khó để có thể xác định chính xác mối quan hệ chính xác giữa thành phần máu ngoại vi và nồng độ CA 15.3.

Cũng từ số liệu nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có sự thay đổi có ý nghĩa tế bào bạch cầu mono cao và tế bào lympho thấp ở nhóm bệnh nhân ung thư vú so với nhóm đối chứng. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính có xu hướng cao hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư vú. Có sự giảm sút rõ rệt các tế bào dòng hồng cầu ở nhóm bệnh nhân ung thư vú (có ý nghĩa thống kê) so với nhóm chứng: tổng số lượng hồng cầu, huyết sắc tố (Hb), hematocrit (Hct) và nồng độ huyết sắc tố trung bình trong một thể tích máu (MCHC). Sự khác biệt có ý nghĩa với thể tích trung bình tiểu cầu (MPV) cao hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư vú so với nhóm chứng [11].

Với quy mô nghiên cứu không quá lớn (80 bệnh nhân), chưa đủ thông tin đối sánh với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác ở nhóm bệnh nhân này, tuy vậy kết quả công bố ban đầu này có thể là tài liệu tham khảo tốt cho các bác sĩ lâm sàng chuyên ngành ung bướu.

5. Kết luận

Qua mô tả cắt ngang 80 bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán để mô tả mối liên quan giữa nồng độ CA 15.3 với các thành phần tế bào máu ngoại vi ở đối tượng này, chúng tôi thấy:

Có 13,75% bệnh nhân trong số 80 bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán có tăng CA 15.3.

Nồng độ CA 15.3 tăng cao có ý nghĩa ở bệnh nhân số lượng bạch cầu tăng, bạch cầu đa nhân trung tính tăng, thể tích trung bình hồng cầu thấp, lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu thấp ($p < 0,05$).

Nồng độ CA 15.3 không thấy có mối liên quan với dòng tế bào lympho, mono, tiểu cầu ($p > 0,05$).

Lời cảm ơn

Chúng tôi chân thành cảm ơn cán bộ viên chức Trung tâm Ung bướu, Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Khoa Sinh hóa (Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên), TS. Nguyễn Phú Hùng và tập thể Khoa Công nghệ sinh học (Trường Đại học Khoa học - Đại học Thái Nguyên) và tri ân những bệnh nhân ung thư vú, những tình nguyện viên (làm nhóm chứng) đã giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel *et al.*, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA Cancer J Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209-249, 2021, doi:10.3322/caac.21660.
- [2] S. Lukasiewicz, M. Czezelewski, A. Forma, J. Baj, R. Sitarz, and A. Stanislawek, “Breast Cancer- Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 17, 2021, doi:10.3390/cancers13174287.
- [3] Ministry of Health, *Technical process specialized in Hematology-Blood Transfusion-Immunology-Genetics-Molecular Biology*, Decision No. 2017/QD-BYT dated June 9th, 2014 (in Vietnamese), 2014.
- [4] L. Li, J. Wang, S. Meng *et al.*, “Peripheral Blood Leukocytes and Platelets Serve as Prognostic Factors in Breast Cancer,” *Cancer Biother Radiopharm*, vol. 36, no. 2, pp. 167-173, 2021, doi:10.1089/cbr.2019.3032.
- [5] X. Li, D. Dai, B. Chen, H. Tang, X. Xie, and W. Wei, “Clinicopathological and Prognostic Significance of Cancer Antigen 15-3 and Carcinoembryonic Antigen in Breast Cancer: A Meta-Analysis including 12,993 Patients,” *Dis Markers*, vol. 2018, 2018, Art. no. 9863092, doi: 10.1155/2018/9863092.
- [6] Ministry of Health, *Guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer*, Decision No. 3128/QD-BYT dated July 17th, 2020 (in Vietnamese), 2020.
- [7] D. Di Gioia, V. Heinemann, D. Nagel *et al.*, “Kinetics of CEA and CA15-3 correlate with treatment response in patients undergoing chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC),” *Tumour Biol.*, vol. 32, no. 4, pp. 777-785, 2011, doi: 10.1007/s13277-011-0180-7.
- [8] S. G. Wu, Z. Y. He, J. Zhou *et al.*, “Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer,” *Breast.*, vol. 23, no. 1, pp. 88-93, 2014, doi: 10.1016/j.breast.2013.11.003.
- [9] H. Q. Ali, N. K. Mahdi, and M. H. Al-Jowher, “The value of CA15-3 in diagnosis, prognosis and treatment response in women with breast cancer,” *J Pak Med Assoc.*, vol. 63, no. 9, pp. 1138-1141, 2013.
- [10] S. Baselice, R. Castaldo, R. Giannatiempo *et al.*, “Impact of Breast Tumor Onset on Blood Count, Carcinoembryonic Antigen, Cancer Antigen 15-3 and Lymphoid Subpopulations Supported by Automatic Classification Approach: A Pilot Study,” *Cancer Control.*, vol. 28, 2021, Art. no. 10732748211048612, doi: 10.1177/10732748211048612.
- [11] B. N. Tran, K. G. Nguyen, T. M. P. Cao, and T. H. L. Le, “Characteristics peripheral blood cells of breast cancer patients at Thai Nguyen Central Hospital,” *TNU Journal of Science and Technology*, vol. 227, no. 5, pp. 240-245, 2022, doi: 10.34238/tnu-jst.5562.