



Endometriyum Kanserini Prolaktin, Eotaksin, E-selektin ve Ca 125 Değerlerinden Tanıyabilir Miyiz?

Is It Possible to Diagnose Endometrium Cancer with the Levels of Prolactin, Eotaxin, E-selectin and Ca 125?

Özgüç TAKMAZ¹, Sinan BERKMAN²

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Florence Nightingale Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Endometriyum kanserini (EK) diğer benign uterus patolojilerden ayırt etme de kullanılabilecek serum belirteçlerinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışma grubu olan histolojik olarak EK tanısı almış 65 hasta ile, benign uterin patolojiler nedeniyle operasyon endikasyonu alan 65 hastadan alınan ameliyat sabahı açlık kan örnekleri serumlarında prolaktin, eotaksin, E-selektin ve Ca 125 seviyeleri çalışıldı ve iki grup arasında bu seviyeler karşılaştırıldı.

Bulgular: EK tanısı almış hastalar ile benign patolojileri olan hastaların serumları mukayese edildiğinde; serum prolaktin (20,7±18 ve 16,2±13), eotaksin (219,4±95 ve 205,15±80) ve E-selektin (67,2±29 ve 61,5±29) seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). EK'lilerde serum Ca 125 değerleri (36,6±40 ve 18,8±9) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05).

Sonuç: Serum prolaktin, eotaksin ve E-selektin seviyesi benign uterus patolojileri olan hastalarla kıyaslandığında EK'li hastalarda daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık seviyesinde değildir. Ayrıca, serum Ca 125 seviyesi ise endometriyum kanserli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptansa da, endometriyum kanserinin tanısında rolü kısıtlıdır. EK'yi benign uterus patolojilerinden ayırabilecek bir belirteç halen bulunmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Prolaktin, eotaksin, E-selektin, Ca 125, endometrial kanser belirteci

ABSTRACT

Objective: The aim of this study to evaluate possible serum markers for distinction of endometrial carcinoma (EC) from benign uterine gynecologic diseases.

Methods: The study group consisted of 65 patients who were diagnosed with histologically confirmed EC were compared with 65 women who had operation indication for benign uterine diseases with fasting blood serum levels which were taken prior to surgery in terms of prolactin, eotaxin, e-selectin and Ca 125 concentrations.

Results: Serum prolactin (20.7±18 and 16.2±13), eotaxin (219.4±95 and 205.15±80) and e-selectin (67.2±29 and 61.5±29) levels were not significantly different between EC and the other group (p>0.05). Ca 125 levels (36.6±40 and 18.8±9) were significantly higher in EC group when compared with the benign uterine pathology group (p<0.05).

Conclusion: Although serum levels of prolactin, eotaxin, e-selectin were higher in EC group, those were not statistically significant. Although, serum Ca 125 levels were significantly higher in EC group, diagnostic role of Ca 125 is limited. There is currently no marker to distinguish EC from benign uterine pathologies.

Keywords: Prolactin, eotaxin, E-selectine, Ca 125, endometrial cancer marker

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özgüç TAKMAZ, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: ozguctakmaz@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3397-7980

Geliş Tarihi/Received: 27.09.2018
Kabul Tarihi/Accepted: 10.02.2019

Atıf: Takmaz Ö, Berkman S. Endometriyum Kanserini Prolaktin, Eotaksin, E-selektin ve Ca 125 Değerlerinden Tanıyabilir Miyiz?. Bezmialem Science 2019;7(4):281-5.

©Telif Hakkı 2019 Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Bezmialem Science, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Endometriyum kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir (1). EK'nin sağkalım oranları diğer birçok kanser gibi erken teşhis edildiğinde ve uygun cerrahi ve medikal tedavi verildiğinde çok daha yüksektir (2). EK'nin tanısı en sık olarak menapozda kanama veya düzensiz kanama şikayeti olan hastaya yapılan endometriyal örnekleme sonucu konmaktadır. Endometriyal örnekleme vücuttaki doğal deliklerden yapılan prosedürlerden olsa da hem invazif bir işlemdir hem de maliyeti, basit bir kan testi ile mukayese edildiğinde belirgin olarak fazladır. Ayrıca komplikasyon ihtimallerinin olduğunu da göz önünde bulundurmak gerekir.

EK'de mortalite riski tümörün histolojik grade, lenfo-vasküler alan invazyonu, tümörün büyüklüğü, servikal tutulum olması ve lenf nodlarına metastaz olması durumlarında artmaktadır (3). Kanser hastalıklarında tümör belirteçlerinin ve bazı sitokin, kemokin, adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin önemi birçok defa çalışılmıştır. Tümör hücrelerinin gelişiminin sitokinlerin [interlökin (IL)-4, 6, 10], kemokinlerin (IL-8, eotaksin), büyüme faktörlerinin, adezyon moleküllerinin (selektinler, integrinler) ve nitrik oksit sentetaz ve siklooksijenaz-2 gibi enzimlerin etkisi ile arttığı gösterilmiştir (4). Bağışıklık hücrelerinin erken evre kanserlerde tümörü baskılayıcı etkileri olsa da, ileri evrelerde bazı fenotipik modifikasyonlar nedeniyle tümör yayılımını ve metastazı arttırabilmektedir (5). Kemokinler, immün hücrelerin dağılımı ve trafiğini düzenleyen kanser sürecinde de yer alan proteinlerdir. Kemokinlerin bazı insan kanserlerinde uyarıcı etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6). Dahası artmış kemokin reseptör ekspresyonunun kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (7). Eotaksin-1, eozinofil seçici kemoatraktan olarak keşfedilmiş olan bir kemokindir. Eotaksin mRNA ekspresyonu endometriyumda da olmak üzere birçok dokuda gösterilmiştir (8). Eotaksinın direk anjiyogenik etkisi metastaz ve tümör invazyonunda ki rolünü açıklamak için gösterilmiştir (9).

L-selektin (CD62L), E-selektin (CD62E), P-selektin ve integrinler tümör hücrelerinin ilerleme ve progresyonunda etkili olma ihtimali olan moleküllerdir. Endotelyal E-selektin, P-selektin ile birlikte lökosit katılımını sağlayarak yara iyileşmesinde ve enfeksiyonlarda rol almaktadır. Ancak, selektinlerin bu görevi kronik enflamasyon ve kanser gibi patolojik durumlarda istenmeyen sonuçlara neden olabilir (10). Birçok çalışma kronik pankreatit, enflamatuvar barsak hastalığı ve prostatit gibi uzamış enflamatuvar hastalıklarda karsinogenetik potansin arttığını göstermiştir (11). Artmış selektin ve selektin reseptörleri birçok tümör hücrelerinde saptanmıştır. Bu durum selektinin tümör hücreleri ile etkileşime geçerek bu hücreleri sistemik sirkülasyona çekmesine ve metastaza neden olmaktadır (12).

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immünoglobulin, veya protein yapısında maddelerdir. Ayrıca tümörle ilişkili antijenler, onkogen ve

onkogen ürünlerini de içerebilir. İdeal bir tümör belirteci yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalı, tümör henüz küçük iken veya hasta asemptomatik iken tümörün tanınmasına ve küratif tedavinin yapılabilmesine olanak sağlamalıdır.

Tümör belirteçleri, tümörleri olabildiğince erken tanımak, klinik sonuçları ve sağkalımı iyileştirmek için kullanılmaktadır. CA-125, over kanserinin tanısı ve takiplerinde kullanılan bir tümör belirteci olduğu gibi ileri evre EK'de de CA-125'in seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir (13). CA-125, glikoproteinlerin müsin ailesine ait olan ve mezotelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan, over ve EK dışında birçok benign durumlarda da (endometriyozis, tuboovaryan abse) yükselebilen bir belirteçtir (14). Bu nedenle over ve EK tanısında sınırlı sensitivite ve spesifiteye sahiptir (15).

Prolaktin ise hipofizden salgılanan süt üretimini sağlayan hormon ve sitokin olarak etkinlik gösteren protein yapıda bir moleküldür. Prolaktinin meme ve glial hücrelerde anti-apoptotik veya mitojenik etkinliği bilinmektedir (16). Prolaktinin meme kanseri dışında prostat kanseri, lenfoma ve lösemide de etkin olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (17-19). Prolaktin endometriyum, myometriyum ve servikte de sentezlenmektedir. Literatürde, prolaktinin endometriyum kanserinde arttığını gösteren sadece bir çalışma bulunmaktadır (20). Ayrıca serviks ve diğer jinekolojik kanserlerde de prolaktin seviyesinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır, ancak bu çalışmalarda prolaktin seviyesi ve kanser ile ilgili net bir ilişki gösterilememiştir (21).

EK ise en sık görülen jinekolojik malignite olmasına rağmen günümüzde muayene şartlarında endometriyumu örnekleyecek ideal yöntem olmaması ve EK'nin spesifik bir kan testinin olmaması nedeniyle tüm popülasyonu taramak ideal değildir. Özellikle sadece östrojen içeren preparatlar kullanan postmenopozal kadınlar, Lynch sendromu (Hereditör Non-polipozis kolorektal kanser-HNPCC) olan kadınlar ile polikistik over sendromu gibi kronik anovulatuvar siklusları olan kadınlar tarama programına alınabilmektedir.

Biz bu çalışmamızda, EK tanısı almış olan hastaların serum prolaktin, E-selektin, eotaksin ve CA-125 seviyelerini benign jinekolojik patolojileri bulunan hastalar ile mukayese ederek bu sitokinlerin girişim yapmadan EK tanısında kullanıma ihtimalini değerlendirdik.

Yöntem

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde tek merkezli olarak, kurumdan etik kurul onayı alınarak (2009/1920 protokol numaralı) prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Uygulanan tüm prosedürler Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü.

Çalışma grubu histolojik olarak EK tanısı almış olan 65 hastadan, kontrol grubu ise myom, uterus prolapsusu gibi benign nedenlerle operasyon endikasyonu konmuş jinekolojik ve non-jinekolojik malignitesi bulunmayan 65 hastadan oluşturuldu. EK tanısı endometriyal küretaj yöntemi ile alınan doku örneklemelerinin

jinekopatologlar tarafından değerlendirilmesi ile konuldu ve bu tanı operasyon sonrası incelenen histerektomi materyalleri ile de teyit edildi. Benign patolojiler nedeniyle opere edilen hastaların patoloji sonuçlarının da benign olduğu operasyon sonrası teyit edildi.

Her iki hasta grubundan ameliyat sabahı 5'er mL açlık kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden aynı gün prolaktin, Ca 125, Ca 19-9 ve Ca 15-3 konsantrasyonları elektrokemilüminesans metodu ile E170 modüler sistemde (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) çalışıldı.

Serum eotaksin, E-selektin düzeyleri için ayrıca jelli tüpe alınan kan örneklerinin 4000 rpm'de santrifüj edilerek üst fazları ayrıldı ve örnekler çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı ve sandviç enzim immünoassay (ELISA) yöntemi ile E-selektin konsantrasyonları (eBioscience, Viyana, Avusturya) ve eotaksin düzeyleri (Invitrogen, California, ABD) ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL., USA) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımı ortalama ve standart sapma değerleriyle sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grup ortalamalarının arasındaki farkın değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçildi.

Bulgular

EK tanılı grubunun yaş ortalaması $56,8 \pm 12$, benign uterin patoloji grubunun yaş ortalaması $54,6 \pm 9$ idi. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$).

EK grubu ile benign uterin patoloji grubu arasında prolaktin seviyesi ($20,7 \pm 18$ ng/mL ile $16,2 \pm 13$ ng/mL), eotaksin düzeyi ($219,4 \pm 95$ pg/mL ile $205,1 \pm 80$ pg/mL) ve E-selektin seviyesi ($67,2 \pm 29$ ng/mL ile $61,5 \pm 29$ ng/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Ancak, EK grubu ile benign uterin patoloji grubu arasında Ca 125 seviyeleri ($36,6 \pm 40$ u/mL ile $18,8 \pm 9$ u/mL) açısından anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 1).

Tartışma

Ameliyat öncesi tümör belirteci analizi sadece tümörün teşhis edilmesi için değil aynı zamanda terapötik takipler için de

önemlidir. Etkin yeni biyo-belirteçler ile klinisyen erken teşhis ve tedavi etkinliğini değerlendirebilecektir. Biz de çalışmamızda EK'yi benign uterus patolojileri olan hastalardan ayırtırmayı sağlayabilecek belirteçleri değerlendirdik. Çalışmamız sonucunda EK'li hastaların serumlarında prolaktin, eotaksin, E-selektin ve Ca 125 seviyelerinin benign uterus patolojileri olan hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık ancak bu belirteçlerden sadece Ca 125 istatistiksel olarak anlamlılık ifade etti. Prolaktin, eotaksin ve E-selektindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde değildi.

Prolaktinin sadece hipofizden salgılanan bir hormon olmadığı birçok dokuda parakrin ve otokrin etkinliğinin bulunduğu ve endometriyumda da sekretuar fazda prolaktinin üretildiği bilinmektedir (16). Prolaktinin karsinogenezdeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte meme ve prostat kanserinde yükseldiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (19,22). Literatürde EK'de prolaktin seviyelerinin artışı gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yurkovetsky ve ark.'nın (20) çalışmasında kapsamlı bir serum marker paneli EK'li hastalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda prolaktinin EK'nin tanısında %98 spesifik ve %98 sensitif olduğu saptanmıştır (20). Kanat-Pektas ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmada da prolaktin seviyesinin EK'li hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş, ancak prolaktinin tek başına tarama için veya belirteç olarak kullanılmasının uzak bir olasılık olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda prolaktin benign uterus patolojileri olan hastalarla kıyaslandığında EK olanlarda yüksek saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Eotaksin sinyal yolağı blokajının kemoterapötik etkinliği artırması, bu kemokin kanser büyümesi ve metastazdaki etkinliğini desteklemektedir (23). Nolen ve Lokshin'in (24) over kanserinde eotaksin azaldığını gösterdiği çalışmasından sonra yine Yurkovetsky ve ark.'nın (20) çalışmasında bakılan panelde de eotaksin EK'li hastalarda azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak eotaksin seviyesi, EK'li hastalarda benign uterus patolojileri bulunan hastalara göre daha yüksek çıkmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır.

Çalışmamızda E-selektin seviyesinde de anlamlı farklılık saptamadık. Literatürde, E-selektinin meme ve kolon kanserinde artışının metastatik hastalıkla ilişkilerini gösteren yayınlar bulunmaktadır (25). E-selektinin EK'de değerlendirildiği tek çalışma Yurkovetsky ve ark.'nın (20) çalışmasıdır ve bu çalışmada E-selektinin EK'de anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, E-selektin seviyesinde anlamlı değişiklikler saptansa bile bu

Tablo 1. Gruplar arasında serum değerlerinin karşılaştırılması

	EK (n=65) Ort* (min-maks)	BP (n=65) Ort (min-maks)	P*
Prolaktin (ng/mL)	20,7 (3-40)	16,2 (3-40)	>0,05
Eotaksin (pg/mL)	219,4 (130-320)	205,1 (120-292)	>0,05
E-selektin (ng/mL)	67,2 (37-102)	61,5 (29-95)	>0,05
Ca 125 (u/mL)	36,6 (4-76)	18,- (7-28)	<0,05

*Mann-Whitney U Test **Ortanca değeri [Min: Minimum, Maks: Maksimum (min-maks)], ort.: Ortalama, EK: Endometriyum kanseri

sitokinin birçok kronik hastalıkta artış gösterebilmesi, bir kanser belirteci olarak kullanılma olasılığını azaltmaktadır (26).

Çalışmamızda EK'li hastaların serumlarında anlamlı olarak yüksek saptadığımız tek belirteç Ca 125 idi. Çölomik epitelden kaynaklanan bu belirteç özellikle over tümörü olmak üzere diğer jinekolojik malignitelerde ve bazı benign durumlarda (endometriozis, pelvik enfeksiyon, gebelik, myom) artış gösterebilmektedir (27,28). EK'li hastaların ise %11-33'ünde artmış olarak saptanmıştır (29). EK'de Ca 125 genelde ekstrasuterin yayılım ile bağdaştırılrsa da birçok çalışma evre, derin myometriyal invazyon, pozitif peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazı ile korele olduğunu göstermiştir (30). Ayrıca tedavi sonrası takip sürecinde de hastalık aktivasyonu belirteci olduğu bilinmektedir. Kim ve ark.'nın (30) yaptığı çok merkezli çalışmada 413 EK'li hastanın serum Ca 125 düzeyinin 70 U/mL'nin üzerinde olmasının prognoz ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Ca 125 düzeyi ortalaması EK grubunda 36,6'dır. Çalışmamız ve literatür bilgileri göz önüne alındığında, Ca 125'in EK'de takiplerde önemli olabileceğinin ancak tarama parametresi olarak spesifitesinin düşüklüğü nedeniyle kullanım alanının kısıtlı olduğunun altını çizmek gerekir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması hasta sayımızın kısmen az olmasıdır. Daha büyük bir çalışma grubunda yapılacak değerlendirmeler bu parametrelerin EK'deki kullanımı için büyük katkı sağlayacaktır.

Sonuç

EK'li hastalarda prolaktin, eotaksin ve E-selektin benign uterin hastalık teşhisi olan hastalardan farklı değildir. Bu hormon ve sitokinlerin serum değerlerinin tümör belirteci olarak kullanılması ile bunların EK taraması ve tanısında kullanılması bu bilgiler ışığında mümkün görülmemektedir. Ca 125 EK'li olgularda yüksek saptanmış ise de düşük spesifite nedeniyle yine tarama veya teşhis için yeterlilik göstermemektedir. Literatürde farklı sonuçların saptanmış olduğu bu konunun, vaka sayılarının daha fazla olduğu çalışmalar ile tekrardan değerlendirildiğinde netlik kazanması olası görünmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde tek merkezli olarak, kurumdan etik kurul onayı alınarak (2009/1920 protokol numaralı) prospektif olarak yapıldı.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu içinde olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.B., Dizayn: Ö.T., Veri Toplama veya İşleme: S.B., Analiz veya Yorumlama: S.B., Literatür Arama: Ö.T., Yazan: Ö.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589-98.
- Mercado C, Zingmond D, Karlan BY, Sekaris E, Gross J, Maggard-Gibbons M, et al. Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. *Gynecol Oncol* 2010;117:18-22.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
- Smith HA, Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells. *J Mol Med (Berl)* 2013;91:411-29.
- Ostrand-Rosenberg S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr Opin Genet Dev* 2008;18:11-8.
- Meijer J, Zeelenberg IS, Sipos B, Roos E. The CXCR5 chemokine receptor is expressed by carcinoma cells and promotes growth of colon carcinoma in the liver. *Cancer Res* 2006;66:9576-82.
- Schimanski CC, Schwald S, Simiantonaki N, Jayasinghe C, Gonner U, Wilsberg V, et al. Effect of chemokine receptors CXCR4 and CCR7 on the metastatic behavior of human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:1743-50.
- Zhang J, Lathbury LJ, Salamsen LA. Expression of the chemokine eotaxin and its receptor, CCR3, in human endometrium. *Biol Reprod* 2000;62:404-11.
- Salcedo R, Young HA, Ponce ML, Ward JM, Kleinman HK, Murphy WJ, et al. Eotaxin (CCL11) induces in vivo angiogenic responses by human CCR3+ endothelial cells. *J Immunol* 2001;166:7571-8.
- Ludwig RJ, Schon MP, Boehncke WH. P-selectin: a common therapeutic target for cardiovascular disorders, inflammation and tumour metastasis. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:1103-17.
- Bock D, Philipp S, Wolff G. Therapeutic potential of selectin antagonists in psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:963-79.
- Witz IP. Tumor-microenvironment interactions: the selectin-selectin ligand axis in tumor-endothelium cross talk. *Cancer Treat Res* 2006;130:125-40.
- Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1501-5.
- Miralles C, Orea M, Espana P, Provencio M, Sanchez A, Cantos B, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol* 2003;10:150-4.
- Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol* 2000;75:264-5.
- Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996;17:639-69.

17. Nevalainen MT, Valve EM, Ingleton PM, Nurmi M, Martikainen PM, Harkonen PL. Prolactin and prolactin receptors are expressed and functioning in human prostate. *J Clin Invest* 1997;99:618-27.
18. Kooijman R, Gerlo S, Coppens A, Hooghe-Peters EL. Myeloid leukemic cells express and secrete bioactive pituitary-sized 23 kDa prolactin. *J Neuroimmunol* 2000;110:252-8.
19. Llovera M, Pichard C, Bernichtein S, Jeay S, Touraine P, Kelly PA, et al. Human prolactin (hPRL) antagonists inhibit hPRL-activated signaling pathways involved in breast cancer cell proliferation. *Oncogene* 2000;19:4695-705.
20. Yurkovetsky Z, Ta'asan S, Skates S, Rand A, Lomakin A, Linkov F, et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. *Gynecol Oncol* 2007;107:58-65.
21. Kanat-Pektas M, Yenicesu O, Gungor T, Bilge U. Predictive power of sexual hormones and tumor markers in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:709-15.
22. Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:245-50.
23. Lorena SC, Oliveira DT, Dorta RG, Landman G, Kowalski LP. Eotaxin expression in oral squamous cell carcinomas with and without tumour associated tissue eosinophilia. *Oral Dis* 2003;9:279-83.
24. Nolen BM, Lokshin AE. Targeting CCL11 in the treatment of ovarian cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:157-67.
25. Tesarova P, Kvasnicka J, Umlaufova A, Homolkova J, Kalousova M, Tesar V. Soluble adhesion molecules in female patients with breast carcinoma. *Cas Lek Cesk* 2003;142:292-9.
26. Roldan V, Marin F, Lip GY, Blann AD. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2003;90:1007-20.
27. Takanami I. Overexpression of CCR7 mRNA in nonsmall cell lung cancer: correlation with lymph node metastasis. *Int J Cancer* 2003;105:186-9.
28. Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD, et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:3919-26.
29. Scambia G, Gadducci A, Panici PB, Foti E, Ferdeghini M, Ferrandina G, et al. Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54:292-7.
30. Kim HS, Park CY, Lee JM, Lee JK, Cho CH, Kim SM, et al. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol* 2010;118:283-8.