

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi AFP, CEA ve CA 19-9 Serum Seviyeleri ile Klinikopatolojik Faktörlerin Arasındaki İlişki*

Muharrem BAYRAK¹, Ömer Fatih ÖLMEZ², Ender KURT², Erdem ÇUBUKCU², Nilüfer AVCI², Sinem ÇUBUKCU¹, Pınar SÖKER¹, Osman MANAVOĞLU²

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Lokal ileri ve metastatik mide kanserli 70 hastanın tedavi öncesi AFP, CEA ve CA 19-9 serum seviyeleri retrospektif olarak araştırıldı. Bu markerlar için pozitiflik oranı sırasıyla %55.7, %40 ve %32.9 bulundu. Tümör belirteçlerinin pozitif seviyeleri için univaryet analizleri, AFP pozitifliğinin karaciğer metastaz varlığı (p=0.033) ve rezektabilite oranı ile anlamlı ilişkisinin olduğunu (p=0.041), CEA pozitifliğinin ileri tümör evresi (p=0.011), tümör boyutu (p=0.004), karaciğer metastaz varlığı (p=0.001), serozal invazyon sıklığı (p=0.004) ve rezektabilite (p=0.011) ile anlamlı ilişkisinin olduğunu ve son olarak CA 19.9 pozitifliğinin ileri tümör evresi (p=0.006), tümör boyutu (p=0.002), serozal invazyon sıklığı (p=0.002), periton metastaz sıklığı (p=0.005) ve asit gelişimi (p=0.005) ile anlamlı ilişkisinin olduğunu gösterdi. Sonuç olarak, kanser hastalarında tedavi kararı verilirken tümör markeri kullanımı, klinik ve radyolojik olarak tespit edilemeyen uzak organ metastaz varlığını gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri. Serum tümör belirteçleri. AFP. CEA. CA 19-9.

The Relationship Between Pre-treatment Serum Levels of AFP, CEA and CA 19-9 and Clinicopathological Factors in Patients with Locally Advanced and Metastatic Gastric Cancer

ABSTRACT

Pre-treatment serum levels of AFP, CEA and CA 19-9 were retrospectively investigated in 70 patients with locally advanced and metastatic gastric cancer. The positivity rates for these markers were 55.7%, 40% and 32.9%, respectively. Multiple logistic regression analysis for positive levels of tumor markers indicates that AFP positivity is significantly related to the presence of hepatic metastasis and resectability rates (p=0.041), CEA positivity is related to advance stage (p=0.011), tumor size (p=0.004), presence of hepatic metastasis (p=0.001), the frequency of serosal invasion (p=0.004) and resectability rates (p=0.011). Finally, CA 19-9 positivity is related to advance stage (p=0.006), tumor size (p=0.002), the frequency of serosal invasion (p=0.002), the frequency of peritoneal metastasis (p=0.005) and ascites (p=0.005). In summary, in cancer patients, the use of tumor markers for the decision of treatment might indicate the existence of any organ metastasis which could not be clinically or radiologically revealed...

Key Words: Gastric cancer. Tumor markers. AFP. CEA. CA 19-9.

Mide kanseri geçen yüzyıldaki insidansındaki dramatik azalmaya rağmen dünyadaki kanser ölümlerinin en sık ikinci nedenidir^{1,2}. Avrupa Birliği üyesi ülkelerde en sık görülen maligniteler arasında dördüncüdür ve sağkalım oranları radikal cerrahi uygulanabilen hasta-

larda dahi çok düşüktür (%7-%15)³. Ülkemizde yapılan insidans çalışmasında mide kanseri %6.8 oranı ile en sık görülen dördüncü malignitedir⁴.

Tümör belirteçleri farklı biyolojik sıvı veya dokulardan salınabilen, malignitenin varlığını gösterebilen maddelerdir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) gastrointestinal sistem malignitelerinde en sık çalışılan markerlerden biridir. Mide kanseri ile yapılan önceki çalışmalarda preoperatif CEA değerinin prognostik önemi ileri sürülmekle birlikte^{5,6}, mide kanserli hastalarda serum CEA seviyesinin düşük sensitivite sinin olması onun klinik kullanımını kısıtlamaktadır.

Gastrointestinal tümörler de sıkça yükselebilen bir diğer tümör belirteci olan CA 19-9 antijeni, Lewis A kan grubu antijeninin sialik asit ile reaksiyona girmiş formuna karşılık gelir. Bu markerin yüksek serum

Geliş Tarihi: 08.07.2011

Kabul Tarihi: 06.10.2011

*20-24 Nisan 2011 tarihinde, 19. Ulusal Kanser Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur

Dr. Ömer Fatih ÖLMEZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 2951356
e-posta: : ofolmez@uludag.edu.tr

seviyeleri pankreas başta olmak üzere, gastrointestinal sistem malignitelerinde gözlenir⁷. Farklı benign patolojiler bu markerin serum seviyelerini arttırabilmesine rağmen, bu marker mide kanserinin preoperatif evreleme sinde ve takibinde de birincil olarak kullanılır⁸. İlginç olarak bazı deneysel çalışmalarda CA 19-9 ve CEA'nın hücreler arası adezyon molekülü gibi fonksiyon gösterdiği ve böylece metastaza neden olabileceği gösterilmiştir⁹. Ek olarak CEA'nın sağlıklı insan lenfositlerinden baskılayıcı lenfokin salınımını uyardığı ve böylece kanserli hastalarda immün baskılamaya neden olabileceği bildirilmiştir¹⁰.

Bir diğer belirteç olan Alfa-fetoprotein (AFP) serum seviyeleri, kronik karaciğer hastalarında hepatosellüler kanser (HCC) taraması için oldukça sık kullanılır^{11,12}. Mide kanserinde, AFP serum seviyelerinde artma ve mide kanser dokusunda AFP ekspresyonu rapor edilmiştir¹³ AFP üreten mide kanserleri, yüksek proliferatif aktivite, düşük apoptoz ve zengin damarlanma kabiliyetlerinden dolayı kötü prognoz ile ilişkilidir. AFP'nin tanımlanan kötü biyolojik özellikleri agresif tümör davranışına ve düşük hayatta kalım oranlarına neden olur¹⁴.

İlerlemiş mide kanserli hastalarda güncel tedavilerin göreceli yetersizliği ve klinik gidişin kötülüğü vaka gruplarında sağkalım ve tedavi yanıtına etki edebilecek faktörleri anlamayı gerekli bulmaktadır¹⁵. Bu çalışmada, lokal ileri ve metastatik mide kanserli vakalardaki CEA, CA 19-9 ve AFP'nin tedavi öncesi serum seviyeleri ile klinikopatolojik ve prognostik parametreler arasındaki ilişkisi ve bunun klinik sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gerçek ve Yöntem

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2005 ve Aralık 2010 tarihleri arasında, lokal ileri ve metastatik mide adenokanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların analizi yapıldı, sağkalım ve tedavi cevabı ile serum CEA, CA 19-9 ve AFP değerleri kayıt edildi. Hastaların evrelemesi mide kanserinin standart TNM evreleme sine göre yapıldı¹⁶.

Tümör Belirteçleri: CEA, CA 19-9 ve AFP'nin kantitatif sonuçları ticari Radyoimmünoassay (RIA) kitleri kullanılarak gerçekleştirildi (Abbott Architect, France) (Chemiluminescent microparticle immunoassay yöntemi). CEA için eşik değer 5 ng/ml, CA 19-9 için eşik değer 33 U/ml ve AFP için eşik değer 3 IU/ml kabul edildi. Serum seviyeleri eşik değerden yüksek olanlar pozitif kabul edildi.

İstatistik: Çalışmaya dahil edilen hastalara ait dosyalardaki yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, histopatolojik tip, evre gibi klinikopatolojik veriler analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

dı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 17,0 istatistik yazılım programı (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı.

Bulgular

Karsino embriyonik antijen, CA 19-9 ve AFP'nin preoperatif serum seviyeleri mide kanserli 70 hastadan çalışıldı. Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58.8 ± 11.6 yıl dı. Hastaların %68.6'sı erkek (n = 48) ve %31.4'ü bayan (n = 22) dı. CEA serum seviyesi 28 hastada (%40), CA 19-9 serum seviyesi 23 hastada (%32.9) ve AFP serum seviyesi 39 hastada (%55.7) yüksek bulundu.

Tablo-1'de marker-pozitif serum seviyeleri ve klinikopatolojik faktörler arasındaki anlamlı farklılık sonuçları özetlenmiştir. Özet olarak CEA ve CA 19-9 serum seviyelerinde yükseklik saptanan olgularda normal olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak, ileri evre tümör (evre IV), daha büyük tümör boyutu (> 5 cm) ve daha fazla serozal invazyon saptandı. Serum AFP ve CEA seviyelerinde yükseklik saptanan olgularda, normal olan olgulara göre yine anlamlı olarak karaciğer metastazı daha sık saptandı. Primer tümörün rezektabilite oranları, AFP ve CEA serum seviyeleri normal olan grupta daha yüksekti ve CA 19-9 serum seviyeleri yüksek olan grupta periton metastazı ve asit daha sık saptandı.

Yaş, cinsiyet ve kan grubu ile her üç tümör belirteci arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Serum CEA seviyesi ile periton metastazı ve asit arasında, AFP serum seviyesi ile evre, tümör boyutu, serozal invazyon, periton metastazı ve asit arasında ve CA 19-9 serum seviyesi ile karaciğer tümörü ve primer tümörün rezektabilitesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-I).

Tartışma

Tümör belirteçlerinin kullanımı, radikal cerrahiden sonra veya kemoterapi süresindeki takibin yanı sıra, neoplastik hastalıkların belirlenmesi ve tanısında da çok ilgi gören ucuz ve basit bir yöntemdir^{17,18}. Mide kanserli hastalarda, tanı ve postoperatif takipte tümör belirteçlerinin kullanımını sınırlayan en önemli problemlerden birisi günümüzde kullanılan tümör belirteçlerinin düşük sensitivite de olmasıdır¹⁹.

Mide kanserli hastalarda tümör belirteçlerinin kullanımını hala tartışmalı olduğu için biz merkezimize başvuran hastalardan çalışılan tedavi öncesi tümör belirteçlerinin serum seviyeleri (CEA, CA 19-9 ve AFP) ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi analiz ettik.

Mide Kanserinde Tümör Belirteçlerinin Önemi

Tablo-I . Serum tümör markerları ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki.

Faktör	AFP(-)		AFP(+)		P	CA 19.9(-)		CA 19.9(+)		P	CEA(-)		CEA(+)		P
	n:31		n:39			n :47		n:23			n:42		n:28		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Cinsiyet															
Erkek	22	71.0	26	66.7	0.70	34	72.3	14	68.6	0.33	29	69	19	67.9	0.91
Bayan	9	29.0	13	33.3		13	27.3	9	31.4		13	31	9	32.1	
Yaş															
≤ 55	13	41.9	15	38.5	0.76	17	36.2	11	47.8	0.35	18	42.9	10	35.7	0.55
> 55	18	58.1	24	61.5		30	63.8	12	52.2		24	57.1	18	64.3	
Histoloji															
Taşlı yüzük hücre Adenokarsinom	10	32.3	10	25.6	0.54	13	27.7	7	30.4	0.80	11	26.2	9	32.1	0.58
	21	67.7	29	74.4		34	72.3	16	69.6		31	73.8	19	67.9	
Evre															
3a	14	45.2	10	25.6	0.059	22	46.8	2	8.7	0.006	20	47.6	4	14.3	0.011
3b	6	19.4	4	10.3		6	12.8	4	17.4		6	14.3	4	14.3	
4	11	35.5	25	64.1		19	40.4	17	73.9		16	38.1	20	71.4	
Tümör Boyutu															
2-5 cm	14	45.2	10	25.6	0.087	22	46.8	2	8.7	0.002	20	47.6	4	14.3	0.004
> 5 cm	17	54.8	29	74.4		25	53.2	21	91.3		22	52.4	24	85.7	
Karaciğer Metastazı															
Yok	28	90.3	27	69.2	0.033	39	83.0	16	69.6	0.199	39	92.9	16	57.1	<0.001
Var	3	9.7	12	30.8		8	17.0	7	30.4		3	7.1	12	42.9	
Serozal İnvazyon															
Yok	14	45.2	10	25.6	0.087	22	46.8	2	8.7	0.002	20	47.6	4	14.3	0.004
Var	17	54.8	29	74.4		25	53.2	21	91.3		22	52.4	24	85.7	
Periton Metastaz															
Yok	28	90.3	28	71.8	0.054	42	89.4	14	60.9	0.005	36	85.7	20	71.4	0.143
Var	3	9.7	11	28.2		5	10.6	9	39.1		6	14.3	8	28.6	
Assit															
Yok	28	90.3	28	71.8	0.054	42	89.4	14	60.9	0.005	36	85.7	20	71.4	0.143
Var	3	9.7	11	28.2		5	10.6	9	39.1		6	14.3	8	28.6	
Rezektabilite															
Yok	7	22.6	18	46.2	0.041	14	29.8	11	47.8	0.139	10	23.8	15	53.6	0.011
Var	24	77.4	21	53.8		33	70.2	12	52.2		32	76.2	13	46.4	

Mide kanserli hastalarda yapılan önceki çalışmalarda, tedavi öncesi serum CEA seviyesi yüksek olan grup, hastaların %15.9 ile %57.6'sı arasında rapor edilmiştir.^{5-8,16-20} Bizim sonuçlarımızda hastaların %40'ında serum CEA seviyesinde yükseklik saptanmış olup, daha önceki çalışmalarda bildirilen seviyeler ile benzerlik göstermiştir. Önceki çalışmaların oranları ile benzerlik göstermekle birlikte bu oran çalışmaya dahil edilen hastaların lokal ileri ve metastatik evre olmasına bağlandı. Bizim çalışmaya dahil edilen hastalarda serum CEA seviyesindeki yükseklik ile ileri evre hastalık, büyük tümör boyutu, serozal invazyon, karaciğer metastazı ve primer tümörün rezektabilitesi arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptandı. Kodera ve arkadaşlarının¹⁹ 663 mide kanserli hastada yaptığı çalışmada CEA serum seviyesindeki yükseklik ile karaciğer metastazı, peritoneal tutulum ve ileri evre hastalık arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. Periton tutulumu dışındaki faktörler ile bizim çalışmamızdaki sonuçlar

arasında uyum vardı. Diğer taraftan Ishigami ve arkadaşlarının²² 549 mide kanserli hastada yaptığı çalışmada ise serum CEA yüksekliği ile karaciğer metastazı, rezektabil olgularda primer tümörün rezektabilitesi ve tümör derinliği arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde, her iki çalışmanın da CEA'nın hücreler arası adezyon molekülü gibi davranıp metastaz sıklığını artırdığını iddia eden çalışmayı⁹ desteklediği görülmektedir. Tüm bu verilerin ışığında CEA'nın tümörün agresifliğine katkıda bulunduğu söylenebilir.

Sonuçlarımızda serum CA 19-9 yüksekliği ile hastalık evresi, tümör boyutu, serozal invazyon, periton metastazı ve assit arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptandı. Ülkemizden Dilege ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada²¹ CA 19-9 serum seviyesi yüksekliği ile lenf nodu tutulumu, evre, vasküler invazyon ve tümör boyutu arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. Kodera ve arkadaş-

larının¹⁹ yaptığı çalışmada ise CA 19-9 serum seviyesi yüksekliği ile karaciğer metastazı, derinlik, tümör boyutu ve primer tümörün rezektabilitesi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu aynıyla CA 19-9'un da CEA gibi metastatik gelişimde rol oynadığı düşünülebilir. Nitekim CA 19-9, CEA gibi hücreler arası adezyon molekülü gibi davrandığı ve metastaz sıklığını etkilediği bildirilmiştir⁹. Bizim ve diğer çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde CA 19-9'un CEA'ya kıyasla daha çok lokal agresiflik arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Ortaya çıkan bu özellik nihayetinde uzak organ metastaz sıklığını da arttırmaktadır.

Serum AFP yüksekliği hastalarımızın %55.7'sinde saptanmış olup, bu sonuç literatürdeki %15²³⁻²⁵ sonucuna göre yüksektir. Bu yükseklik hastalarımızın %51.4'ünün evre IV olmasına bağlandı. Çalışmamızda serum AFP yüksekliği ile karaciğer metastazı ve primer tümörün rezektabilitesi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı. Genel olarak serum AFP seviyesi germ hücreli tümörlerde, hepatosellüler karsinomda ve AFP üreten mide kanserli hastalarda belirteç olarak kullanılır^{14,23-26}. Yapılan çalışmalarda serum AFP seviyesinin yüksekliği ile karaciğer metastazı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır^{23,24} ve AFP serum seviyesinin yüksekliğinin kötü prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir^{24,25}. Bu sonuçların ve çalışmamızın tersine Nakajima ve arkadaşları²⁶ mide kanserli hastalarda yaptığı çalışmada yüksek serum AFP düzeyleri ile klinikopatolojik faktörler arasında anlamlı seviyede korelasyon saptamamıştır.

Tümör belirteçlerinin preoperatif serum seviyelerindeki yükseklik ile uzun dönem sağ kalım arasındaki ilişki açık olmamakla birlikte muhtemel biyolojik faktörler sağ kalıma negatif yönde etki etmektedir. Özellikle CEA ve CA 19-9 serum seviyelerindeki yükseklik ile tümörün lokal ve sistemik kötü gidişine neden olan klinikopatolojik faktörler arasındaki anlamlı ilişki kanserin erken evrelere nazaran lokal ileri ve metastatik evrede tümör belirteçlerinin daha yüksek serum seviyelerine ulaştığını göstermektedir. Bu belirteçlerin adezyon molekülü gibi davranış göstermeleri^{9,27}, CEA ekspresyon eden hücrelerin artmış proliferatif aktiviteye sahip olmaları²⁸ bu ilişkiyi güçlendiren kanıtlardır.

Sonuç olarak, bu prognostik belirteçler ile tümör markerları arasındaki ilişki, hastalık evresine göre tedavi kararı verirken radyolojik veya klinik olarak tespit edilemeyen uzak organ metastaz varlığını veya erken evre olarak düşünülen hastalığın yaygın olabileceğini bize önceden düşündürülebilir. Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda; operabl olarak belirlenen hastalarda perioperatif tedavi ile standart postoperatif tedavi ayırımında, marker yüksekliğinin belirleyici olabileceğini düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Stewart B W, and Kleihues P. (Eds): World Cancer Report. IARC Press. Lyon 2003.
2. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12:111-127.
3. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer.* 1997;33:1075-1107.
4. Şengelen M, Türkiye'de Kanser İstatistikleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2002.
5. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, Boku T, Okusa T, Tanaka K, Hioki K. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994;73:2073-8.
6. Sakamoto J, Nakazato H, Teramukai S, Ohashi Y, Takahashi Y, Mai M, Toge T, Okura H, Kodaira S, Maetani S, Okajima K, Nomoto K, Hattori T, Inokuchi K. Association between preoperative plasma CEA levels and the prognosis of gastric cancer following curative resection. Tumor Marker Committee, Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer, Tokyo, Japan. *Surg Oncol* 1996;5:133-9.
7. Kornek G, Depisch D, Tensch EM, Scheithauer W. Comparative analysis of cancer-associated antigen CA-195, CA 19-9 and carcinoembryonic antigen in diagnosis, follow-up and monitoring to response to chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117:493-6.
8. Barillari P, Sammartino P, Cardi M, Ricci M, Gozzo P, Cesario S, Cerasi A. Gastrointestinal cancer follow-up: The effectiveness of sequential CEA, TPA and CA 19-9 evaluation in the early diagnosis of recurrences. *Aust NZ J Surg* 1991;61:675-80.
9. Grimm T, Johnson JP. Ectopic expression of carcinoembryonic antigen by a melanoma cell leads to changes in the transcription of two additional cell adhesion molecules. *Cancer Res* 1995; 55:3254-7.
10. Medoff JR, Jegasothy BV, Roche JK. Carcinoembryonic antigen-induced release of a suppressor factor from normal human lymphocytes in vitro. *Cancer Res* 1984;44:5822-7.
11. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, Pompili M, Lorenzelli G, Villani MR, Valle D, Sperandio M, Rapaccini GL, Gasbarrini G. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:1654-1658.
12. Peng YC, Chan CS, Chen GH. The effectiveness of serum alpha-fetoprotein level in anti-HCV positive patients for screening hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:3208-11.
13. Hyodo T, Kawamoto R. Double cancer of the stomach, one AFP-producing tumor. *J Gastroenterol* 1996; 31:851-4.
14. Koide N, Nishio A, Igarashi J, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Alphafetoprotein producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1658-63.
15. Akyagcı SB, Bağcıvan E, Özgüç H, Kırdak T, Korun N. Mide kanserinde prognostik faktörler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005;31:113-8.
16. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. Tokyo, Kanehara, 1995.
17. Yamao T, Kai S, Kazami A et al. Tumor markers CEA, CA 19-9 and CA 125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29:550-5.

Mide Kanserinde Tümör Belirteçlerinin Önemi

18. Pectasides D, Mylonakis A, Kostopoulou M et al. CEA, CA 19-9, and CA-50 in monitoring gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997;20:348-53.
19. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A et al. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:49-53.
20. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A et al. Prognostic Significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999;57:55-62.
21. Dilege E, Mihmanli M, Demir U, Ozer K, Bostanci O, Kaya C, Aksakal O, Sakiz D. Prognostic value of preoperative CEA and CA 19-9 levels in resectable gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2010;57:674-7.
22. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Che X, Tokuda K, Nakajo A, Iwashige H, Tokushige M, Watanabe T, Takao S, Aikou T. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:41-4.
23. Libman E, Lemberger J, Kollin J. Alphafetoprotein in the serum of patients with primary gastric cancer and liver metastases. *Acta Hepatogastroenterol*. 1979;26:198-202.
24. Chang YC, Nagasue N, Kohno H, et al. Clinicopathologic features and long-term results of α -fetoprotein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:1480-5.
25. Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, et al. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg* 2002;19:359-65.
26. Nakajima K, Takenori O, Suzuki T, et al. Impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and alpha-fetoprotein levels in gastric cancerpatients. *Tumor Biol*. 1998;19:464-9.
27. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Gourgou S, Grenier J. Clinical significance and prognostic value of CA 72-4 compared with CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Dis Markers*. 2000;16:105-10.
28. Nakamura T, Tabuchi Y, Nakae S, Ohno M, Saitoh Y. Serum carcinoembryonic antigen levels and proliferating cell nuclear antigen labeling index for patients with colorectal carcinoma. Correlation with tumor progression and survival. *Cancer*. 1996;77:1741-6.

