

Mide Kanseri Hastalarında Preoperatif CEA, AFP ve CA-19.9

Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation Of Preoperative CEA, AFP and CA-19.9 Levels in Gastric Cancer Patients

Mehmet Buğra BOZAN¹, Burhan Hakan KANAT¹, Fatih Mehmet YAZAR², Fatih EROL¹, Seyfi EMİR³, Zeynep ÖZKAN¹, Özgen Arslan SOLMAZ⁴, Ayşenur GÖNEN¹, Oktay BANLI¹, Burak KAVLAKOĞLU¹

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, ELAZIĞ

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

³Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

⁴Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, ELAZIĞ

Özet

Giriş: Gastrointestinal sistem kanserlerinde özellikle CEA, CA-19.9 ve AFP düzeyleri yardımcı olan tümör belirteçleridir.

Yöntem ve Gereç: Kliniğimizde Ocak 2008–Aralık 2013 yılları arasında mide kanseri tanısı ile opere edilen 54 hastanın preoperatif serum tümör belirteci düzeyleri, cinsiyet, yaş, evre ve tümör yayılım göstergeleri (karaciğer metastazı, omental tutulum, serozal tutulum, lenf nodu tutulumu) incelendi.

Bulgular: TNM evrelemesine göre evre-I 9 (%16.7), evre-II 6 (%11.1), evre-III 35 (%64.8) ve evre-IV 4 (%7.4) hasta izlendi. CEA, 37'sinde (%68.5) normal, 17'sinde (%31.5) yüksekti. Tümör evresi artarken CEA düzeylerindeki artışın anlamlı olmadığı ($p=0.161$) ancak erken evre mide kanseri (Evre-I) hastalarında ileri evre mide kanseri (Evre-IV) hastalarına oranla preoperatif CEA düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.027$) izlendi. Karaciğer metastazı, omental tutulum, lenf nodu tutulumu ve serozal invazyon ile CEA yüksekliği arasında ilişki izlenmedi.

CA-19.9,43 hastada (%80) normal, 11 hastada (%20) yüksekti. Tümör evresi ile serum CA-19.9 arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0.88$). Evre-I hastalar ile Evre-IV hastalar arasında preoperatif CA19.9 düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.538$). Lenf nodu tutulumu, karaciğer metastazı, omental tutulum ve serozal invazyon açısından CA19.9 yüksekliği anlamlı değildi.

AFP, 41 hastada (%76) normal, 13 hastada (%24) yüksek izlendi. Tümör evresi ile anlamlı bir ilişki göstermediği izlendi ($p=0.478$). Evre-I hastalar ile Evre-IV hastalar arasında preoperatif AFP düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.14$). Karaciğer metastazı, lenf nodu tutulumu, omental tutulum ve serozal invazyon ile serum AFP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Cinsiyet ve yaş açısından CEA, CA19.9 ve AFP yüksekliğinde anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç: CEA düzeyleri ileri evre mide kanseri hastalarında anlamlı derecede yüksekti. Bu nedenle CEA düzeylerindeki yüksekliğin mide kanserlerinde ileri tümör evresinin habercisi olabileceğini ancak düşük değerlerde olmasının tümörün olmadığını ya da erken evre olduğunu düşündürmemesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, tümör belirteçleri, CEA, CA-19.9, AFP

Abstract

Objective: Tumor markers, especially CEA, CA-19.9 and AFP levels, are helpful in gastrointestinal tract cancers

Material and Methods: Preoperative serum tumor marker levels, sex, age, stage and tumor's spread indicators (liver metastasis, omental involvement, serosal involvement, lymph node metastasis) of 54 patients, whom operated because of gastric cancer in our clinic between January 2008 – December 2013, was evaluated.

Results: According to TNM classification number of patients in stage I was 9 (16.7%), stage II was 6 (%11.1), stage III was 35 (64.8%) and stage IV was 4 (7.4%). CEA levels were at normal range in 37 patients (%68.5%), elevated in 17 patients (31.5%). CEA levels were not elevated by the tumor stage but CEA levels was statically low in early stage gastric cancer (stage I) patients conversely to stage IV patients ($p=0.027$). There was an insignificant relation between liver metastasis, omental involvement, lymph node metastasis serosal involvement and elevation of CEA levels.

CA-19.9 levels were normal in 43 patients (80%) and elevated in 11 patients (20%). There wasn't any significant difference between tumor stage and CA-19.9 levels. There wasn't a significant difference for preoperative CA-19.9 levels between Stage-I patients and Stage-IV patients ($p=0.538$). There wasn't any difference between lymph node metastasis, liver metastasis, omental involvement, serosal involvement and elevation of CA-19.9 levels.

AFP levels were normal in 41 patients (76%) and elevated in 13 patients (24%). There wasn't any difference for tumor stage ($p=0.478$). For preoperative AFP levels, significant difference wasn't seen between Stage I patients and Stage IV patients ($p=0.14$). There wasn't any difference between lymph node metastasis, liver metastasis, omental involvement, serosal involvement and elevation of AFP levels. There wasn't significant difference for sex and age in CEA, CA-19.9 and AFP elevation.

Conclusion: CEA levels were significantly high in endstage gastric cancer. We are of the opinion that elevation in CEA levels can be precursor of end stage gastric cancer but low levels of CEA mustn't be thought that there isn't gastric tumor or tumor is in early stage.

Key words: Gastric cancer, Tumor markers, CEA, CA-19.9 and AFP

Bu çalışma 19. Ulusal Cerrahi Kongresinde elektronik poster olarak sunulmuştur.

İletişim: Mehmet Buğra BOZAN
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,
Elazığ

Tel : 0530 341 50 44
e-posta : bbozan@yahoo.com
Kabul Tar: 29.12.2014

GİRİŞ

Tümör belirleyicisi; tümöre bağlı olarak kendini gösteren, dokularda veya vücut sıvılarında biyokimyasal-immünokimyasal metodlar ve kantitatif yöntemlerle ölçülebilen, tümörün cinsi, yaygınlığı, tedaviye cevabı, takibi sırasında nükslerin tespiti gibi konularda yararlı olabilen çeşitli yapıdaki maddelerdir (1).

Tarihte ilk tanımlanan tümör belirleyicisi; Sir Henry Bence Jones tarafından 1847 yılında bildirilen myelomalı hastalarda yararlı bir belirleyici olan "Bence Jones" proteindir (2, 3). İlerleyen zamanlarda birçok tümör belirteci tanımlanmış olsa da bunlar ancak Radioimmünassay, Elisa ve Monoklonal antikor teknolojilerinin gelişmesiyle 1960'lardan sonra klinik kullanıma girmiştir. 1963 yılında alfa-fetoprotein (AFP) klinik amaçlı kullanılmaya başlanmasından bu yana çeşitli kanserlerin tanısına, prognostik değerlendirmesine ve tedavinin değerlendirilmesine yardımcı olan maddelerdir (1, 3, 4).

Tümör belirteçlerinden birçoğunun spesifitesi ve sensitivitesi beklenildiği kadar yüksek değildir. Bazıları birçok malign durumda yükselebilir ve benign hadiselerde de yüksek saptanabilirler. Yine de kanser türlerine göre daha spesifik ve daha sensitif belirteçler tanımlanmıştır. Örneğin gastrointestinal sistem kanserlerinde özellikle karsino embriyojenik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni 19.9 (CA-19.9) ve alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri yardımcı olan tümör belirteçleri arasındadır (3, 4).

Mide kanserleri Avrupada en sık görülen 4. kanser tipi iken Türkiye'de en sık görülen 5. kanser tipidir. Türkiye'de erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir (erkeklerde 100000'de 14,8 iken kadınlarda 100000'de 7,6) (5). Yine Avrupada kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (5). Sıklığı 50 yaş üzerinde artış göstermektedir (5). Mide karsinomlarına özgün bir tümör belirteci olmamasına rağmen gastrointestinal sistem kanserlerinde kullanılan tümör belirteçleri evrelemede, prognostik değerlendirmede ve tedavi takibinde yardımcı olmaktadır (4).

Bu çalışmada amacımız; kliniğimizde takip-tedavi edilen hastalarda bu belirteçlerin mide kanseri evresi ve yaygınlığı ile ilişkisi açısından klinik önemleri araştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2008 – Aralık 2013 yılları arasında mide kanseri tanısı ile yatırılarak opere edilen ve araştırma için gerekli olan bilgileri tam olan 54 hasta alındı. Veriler hasta dosyalarının retrospektif incelemesi sonucunda elde edildi. Tüm hastalara ameliyat öncesi dönemde hemogram, biyokimya, CEA, CA-19.9, AFP, batın ultrasonografisi, tüm abdomen tomografisi yapılmıştı. Ameliyat sırasında tümörün lokalizasyonu, yayılımı kayıt edilmiş olup, rezeksiyon ile alınan tüm parçalar hastanemiz patoloji laboratuvarında incelenmiş ve raporlanmıştı.

Hastaların cinsiyet, yaş, operasyondan önce alınan venöz kan örneklerinde serum tümör belirteçlerinin (CEA, CA-19.9, AFP) düzeyleri tümör evresi (TNM evrelemesine göre), tümör lokalizasyonu, yapılan ameliyat (total gastrektomi, subtotal gastrektomi, wedge rezeksiyon, whipple prosedürü), tümör histolojik tipi ve önceki çalışmalar örnek alınarak (6) tümör yayılım göstergeleri (karaciğer metastazı, omental

tutulum, serozal tutulum, lenf nodu tutulumu) retrospektif olarak incelendi.

İstatistiksel incelemede SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Bağımsız gruplar arasındaki ilişkide Mann-Whitney U test ve Kruskal Wallis testi uygulandı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yaşla ilgili değerler ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum değerler) olarak belirtildi. Korelasyon analizine Pearson Korelasyon analizi kullanılarak r değerleri bulundu.

Tümör belirteçleri için Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında Roche C800 (E602) Elektrokemilüminetans ile ölçüldü. Normal serum değerleri için; CEA 0-3 ng/mL, CA 19.9 0-37 U/mL ve AFP için 0.5-5.5 IU/mL idi. Bu değerlerin üzeri yüksek olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $64 \pm 13,69$ (25 – 88 yaş) olup 33'ü (%61) erkek, 21'i (%39) kadın idi. Cinsiyet bakımından tümör evrelerine göre hastalar karşılaştırıldığında kadın-erkek arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,411$). Hastalar TNM sistemine evrelendiğinde hasta sayıları, evre I: 9 (%16,7), evre II: 6 (%11,1), evre III: 35 (%64,8) ve evre IV:4 (%7,4) olarak izlendi. Kanser evresine göre hastaların yaş ortalaması ise evre I: 62.56 ± 4.49 , evre II: $68,17 \pm 4.09$ (58 – 84), evre III: $64,34 \pm 2,52$ (25 – 88) ve evre IV: 58 ± 3.41 (49 – 65) yıl idi.

23 hastaya subtotal gastrektomi (%42), 28 hastaya total gastrektomi (%52), 1 hastaya wedge rezeksiyon (%2) ve 1 hastaya whipple prosedürü (%2) uygulandı. 1 hasta ise rezektabl olmadığı için rezeksiyon yapılamadı (%2). 51 hastada adenokarsinom ve varyantları (%96), 1 hastada gastrointestinal stromal tümör (%2), 1 hastada lenfoma (%2) ve 1 hastada high grade displazi (%2) izlendi.

Tablo 1. CEA Değerlerinin Lenf Nodu Tutulumu, Karaciğer Metastazı, Omental Tutulum, Cinsiyet, Serozal İnvazyon, Tümör Evresine Göre Dağılımı

Faktör		CEA (n/%)		p değeri
		Normal	Yüksek	
Lenf Nodu Tutulumu	Var	34 (71)	14 (29)	0,305
	Yok	3 (50)	3 (50)	
Karaciğer Metastazı	Var	4 (80)	1(20)	0,565
	Yok	33 (67)	16 (33)	
Omental Tutulum	Var	5 (62)	3 (38)	0,694
	Yok	32 (70)	14 (30)	
Cinsiyet	Erkek	21 (64)	12 (36)	0,337
	Kadın	16 (76)	5 (24)	
Tümör Evresi	Evre 1	8 (89)	1 (11)	0,161
	Evre 2	4 (67)	2 (33)	
	Evre 3	24 (69)	11 (31)	
	Evre 4	1 (25)	3 (75)	
Serozal İnvazyon	Var	27 (69)	12 (31)	0,857
	Yok	10 (67)	5 (33)	
Erken Evre (Evre I) İleri Evre (Evre IV)		8 (89)	1 (11)	0,027
		1 (25)	3 (75)	

* $p < 0,05$, istatistiksel olarak anlamlı

Her üç belirtecin yüksek olduğu 2 (%4) hastanın evreleri ise 3 ve 4 hasta idi. İki belirtecin yüksek olduğu 8 hastanın hepsi evre 3 hasta idi. Sadece bir belirtecin yüksek izlendiği hastaların 3'ü evre 1, 1'i evre 2, 13'ü evre 3 ve 2 tanesi evre 4 hasta idi.

Her üç tümör belirtecinin, tümör çapı, lenf nodu tutulumu, karaciğer metastazı, omental tutulum, cinsiyet, serozal invazyon, tümör evresi ile ilişkisi tablolarda (Tablo 1, 2, 3 ve 4) sunulmuştur.

Tablo 2. AFP Değerlerinin Lenf Nodu Tutulumu, Karaciğer Metastazı, Omental Tutulum, Cinsiyet, Serozal İnvazyon, Tümör Evresine Göre Dağılımı

Faktör		AFP (n/%)		p değeri
		Normal	Yüksek	
Lenf Nodu Tutulumu	Var	37 (77)	11 (23)	0,577
	Yok	4 (67)	2 (33)	
Karaciğer Metastazı	Var	4 (80)	1 (20)	0,825
	Yok	37 (76)	12 (24)	
Omental Tutulum	Var	7 (87)	1 (13)	0,411
	Yok	34 (74)	12 (26)	
Cinsiyet	Erkek	22 (67)	11 (33)	0,49
	Kadın	19 (91)	2 (9)	
Tümör Evresi	Evre 1	8 (89)	1 (11)	0,478
	Evre 2	5 (83)	1 (17)	
	Evre 3	26 (74)	9 (26)	
	Evre 4	2 (50)	2 (50)	
Serozal İnvazyon	Var	27 (69)	12 (31)	0,066
	Yok	14 (93)	1 (7)	
Erken Evre (Evre I)		8 (89)	1 (11)	0,14
İleri Evre (Evre IV)		2 (50)	2 (50)	

* p <0,05, istatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

Her yıl bir milyon yeni olgu görülen mide kanseri dünya çapında en sık görülen dördüncü kanser tipidir (7). Medikal tedavilerin gelişmesi ve Helicobakter pylori eradikasyonu mide kanserinin görülme sıklığını azaltmıştır. Erken tanı ve uygun tedavinin seçimi prognozda önemli yer tutmaktadır (7). Tanısında çeşitli yöntemler kullanılmasına rağmen özgün bir tümör belirteci henüz bulunamamıştır.

CEA 180000 dalton ağırlığa sahip bir glikopeptid olup ilk kez 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından tarif edilmiştir (4, 6, 8). Özellikle karaciğerde yıkılan bu madde birçok karaciğer hastalığında yüksek bulunabilir. Çeşitli benign ve malign durumlarda da artış gösterir. Malign hastalıklar arasında özellikle kolorektal kanserler olmak üzere, meme, mide, pankreas gibi kanser tiplerinde de artış göze çarpmaktadır (1, 4, 9). Mide kanserlerinde yükseklik oranı %11 – 30 arasında değişmektedir (3,6). Çalışmamızda bu oran (%31.5) olarak tespit edilmiştir. Bu durum literatür ile uyumlu izlendi.

Daha önce yapılan çalışmalarda mide kanserli hastalarda serum CEA yüksekliği ile ileri tümör evresi, invazyon derinliği,

uzak metastaz varlığı, lenf nodu metastazı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (10, 11). Nakane ve arkadaşları preoperatif serum CEA düzeylerinin ne kadar yüksek olursa o kadar ileri evre kanser ile karşı karşıya kalınacağını belirtmektedir (11). Dirican ve arkadaşları preoperatif serum CEA yüksekliği ile tümör evresi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (6). Bizim çalışmamızda ise tümör evresi artarken CEA düzeylerindeki artışın anlamlı olmadığı görüldü (p = 0,161). Ancak ikili karşılaştırma yapıldığı zaman erken evre mide kanseri (Evre I) hastalarında ileri evre mide kanseri (Evre IV) hastalarına oranla preoperatif CEA düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu (p=0,027) izlendi.

Tablo 3. CA19.9 Değerlerinin Lenf Nodu Tutulumu, Karaciğer Metastazı, Omental Tutulum, Cinsiyet, Serozal İnvazyon, Tümör Evresine Göre Dağılımı

Faktör		CA 19.9		p değeri
		Normal	Yüksek	
Lenf Nodu Tutulumu	Var	40 (83)	8 (17)	0,058
	Yok	3 (50)	3 (50)	
Karaciğer Metastazı	Var	5 (100)	0	0,24
	Yok	38 (78)	11 (22)	
Omental Tutulum	Var	8 (100)	0	0,125
	Yok	35 (76)	11 (24)	
Cinsiyet	Erkek	25 (76)	8 (24)	0,88
	Kadın	18 (86)	3 (14)	
Tümör Evresi	Evre 1	8 (89)	1 (11)	0,873
	Evre 2	5 (84)	1 (16)	
	Evre 3	27 (77)	8 (23)	
	Evre 4	3 (75)	1 (25)	
Serozal İnvazyon	Var	29 (74)	10 (26)	0,124
	Yok	14 (93)	1 (7)	
Erken Evre (Evre I)		8 (89)	1 (11)	0,538
İleri Evre (Evre IV)		3 (75)	1 (25)	

* p <0,05, istatistiksel olarak anlamlı

Bazı çalışmalarda karaciğer invazyonunda CEA yüksekliğinin AFP'ye oranla daha değerli olduğu belirtilmesine rağmen bizim çalışmamızda karaciğer invazyonu ile CEA yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (p=0,565) (12, 13). Benzer şekilde tümörü n yaygınlığını ve tümör yükünü gösteren omental tutulum, lenf nodu tutulumu, tümör çapı ve serozal invazyon (invazyon derinliği) açısından literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda CEA değerleri arasında ilişki izlenmedi (Sırasıyla p=0,694, p=0,305, p=0,346, p=0,857) (8,10-12).

İntrasellüler bir adezyon molekülü olan CA-19.9 özellikle pankreas ve safra yolları kanserleri ve bazı benign hastalıklarda artış göstermektedir (1, 13, 14). Daha önceden yapılan çalışmalarda mide kanserlerinde %20.9 oranında yüksek olabileceği belirtilmiştir (15, 16). Çalışmamızda CA 19.9 düzeylerine bakıldığı zamana 43 hastada normal değerlerde izlenirken 11 hastada normal değerlerin üzerinde izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak %20 hastada

yüksek izlenmiştir.

Dirican ve arkadaşları çalışmalarında CA 19.9 düzeylerinin tümör evresi ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini belirtmiştir (8). Jaypaul ve arkadaşları da çalışmalarında CA 19.9 ve CA 72-4 düzeylerinin ileri evre kanserlerde daha yüksek olduğunu gözlemlemişler (17). Çalışmamızda ise tümör evresi ile serum CA 19.9 arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p = 0,88$). İkili karşılaştırma yapıldığı zaman erken evre mide kanseri (Evre I) hastaları ile ileri evre mide kanseri (Evre IV) hastaları arasında preoperatif CA 19.9 düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,538$).

Bazı çalışmalarda serum CA 19,9 pozitifliğinin lenf nodu metastazı, invazyon derinliği ve tümör boyutu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (10). Ancak çalışmamızda tümör çapı, lenf nodu tutulumu, karaciğer metastazı, omental tutulum ve serozal invazyon açısından CA 19.9 yüksekliği anlamlı bir artış göstermemiştir (Sırasıyla p değerleri; $p=0,239$; $p=0,058$; $p=0,24$; $p=0,125$; $p=0,124$).

AFP, ilk kez 1963 yılında hepatomalı fare serumunda gösterilmiş onkofetal bir proteindir (1, 4, 18). Fetüs serumundaki ana protein olup doğum sonrasında ölçülemez düzeylere iner (1). AFP yüksekliği özellikle hepatosellüler karsinom ve germ hücreli karsinomda izlenmektedir (1, 4). Ancak çeşitli tümörlerin karaciğer metastazları varlığında da yüksek seyredilmektedir. Metastatik lezyonlar özellikle ileri evre kanserler için anlamlı olmaktadır. Yine mide kanserli hastalarda % 12 – 16 arasında yüksek olabileceği belirtilmiştir (19). Çalışmamızda bu oran % 24 olup daha önce yapılmış olan çalışmalardan bir miktar daha yüksektir.

Tablo 4. Tümör Çapı ve Tümör Belirteçleri Arasındaki İlişki

Faktör	CEA (n/%)		r değeri	CA 19.9		r değeri	AFP (n/%)		r değeri
	Normal	Yüksek		Normal	Yüksek		Normal	Yüksek	
Tümör çapı	<2 cm	3 (75)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	0,178	2 (50)	2 (50)	0,981
	2-5 cm	18 (78)	5 (22)	16 (70)	7 (30)		15 (65)	8 (35)	
	>5 cm	16 (59)	11 (41)	24 (89)	3 (11)		24 (89)	3 (11)	

*Pearson korelasyon analizine göre korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

KAYNAKLAR

1. Erdenen F. Tümör Belirteçleri. İstanbul Tıp Dergisi 2007; 4: 15-19
2. Kyle RA. Henry Bence Jones - Physician, Chemist, Scientist And Biographer: A Man For All Seasons. British Journal of Haematology, 2001; 115: 13-18
3. Aydede H, Erhan Y, Sakarya A. Mide Kanserinde Prognostik Faktörler. Türk Ektopatoloji Dergisi 2000; 6: 81-86.
4. Türkçapar N, Özdan A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005; 9: 271 – 281
5. Ergüney S, Yavuz N. Mide Tümörleri. In: Sayek İ (Ed.) Temel Cerrahi. 4. Baskı. 1277-1292, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 2013.
6. Dirican A, Ünal B, Işık B, Sümer F, Kayaalp C, Aslan İ. Mide Kanserlerinde Preoperatif Serum CEA, CA19-9 ve AFP Düzeylerinin Klinikopatolojik Faktörlerle Korelasyonu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2008; 15: 233 – 237
7. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev, 2010; 23: 713 – 739
8. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med 1996; 45: 630-637
9. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. American Family Physician, 2003; 68: 1075 - 1082
10. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Yasui K, Morimoto T, Kato T, et al. The prognostic value of preoperatif serum levels of CEA and CA19-9 in patient with gastric cancer. Am J Gastroenterol 1996; 91:149-153
11. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, Boku T, Okusa T, Tanaka K, et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. Cancer, 1994; 73: 2703-2708.
12. Aslan U, Ecirli Ş, Borazan A, Polat H, Tek B. Mide ve Kolorektal Kanserli Olgularda Tümör Belirleyicilerinden AFP, CEA, CA 125 ve CA 19-9'un Klinik Kullanımlarının İncelenmesi. Türkiye Tıp Dergisi 2003; 10: 3-8

13. Bates SE, Longo DL. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Onco* 1987; 14: 102-38
14. Kornek G, Depisch D, Temsch EM, Scheithauer W. Comparative analysis of cancer associated antigen CA195, CA 19-9 and CEA in diagnosis, follow up and monitoring to response to chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117: 493-496.
15. Haglund C, Roberts PJ, Jalanko H, et al. Tumor markers CA 19-9 and CA 50 in digestive tract malignancies. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 169-74.
16. Kago T, Kano T, Sauda K, et al. The clinical usefulness of preoperative CEA determination in gastric cancer. *Jpn J Surg* 1987; 17: 342-7.
17. Joypaul B, Browning M, Newman E, et al. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995; 169: 595-599
18. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 145-59.
19. Nakajima K, Ochiai T, Suziki T, Shimada H, Hayashi H, Yasumatu A. Impact of preoperative serum CEA, CA19-9, AFP levels in gastric cancer patients. *Tumor Biol.*1998; 19: 464-469.
20. Lee R , Rha SY, Ahn JB, Shim KY, Choi JH, Lim HY, et al. Alpha -Feto protein producing gastric cancer. *Oncol Rep.* 1998;5: 1179-1184.