

ارزیابی حساسیت و ویژگی آزمایش CA19-9 در تشخیص آدنوکارسینوم معده

دکتر محمد جعفری*

دریافت: ۸۴/۶/۱۶، پذیرش: ۸۴/۱۲/۴

چکیده:

مقدمه و هدف: آدنوکارسینوم معده یکی از بدخیمی های شایع می باشد و بر اساس آمارهای موجود شیوع آن در ایران پس از سرطان مری در درجه دوم قرار دارد. با توجه به شیوع و شدت این بدخیمی آنچه که بیشتر اهمیت دارد مسأله تشخیص زودرس و جراحی به موقع این تومور است. بهمین منظور این مطالعه با هدف تعیین حساسیت و ویژگی آزمایش CA19-9 در تشخیص آدنوکارسینومای معده انجام گرفت.

روش کار: این پژوهش از نوع مطالعه توصیفی مقطعی می باشد که بصورت آینده نگر انجام شده است. جامعه آماری آنرا ۳۵ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده که با پاتولوژی به اثبات رسیده است به عنوان گروه مورد و ۳۵ نفر افراد غیر مبتلا به آدنوکارسینوم معده بعنوان گروه شاهد که به بخش گوارش و پاتولوژی بیمارستان اکباتان شهر همدان مراجعه نموده بودند تشکیل می داد. ابتدا در بیمارانی که با شکایت های گوارشی مشابه از سه ماه قبل مراجعه می کردند آندوسکوپی و بیوپسی انجام می گرفت و بر اساس نتیجه پاتولوژی بیماران در یکی از دو گروه مبتلا به آدنوکارسینوم و گروه شاهد قرار می گرفتند سپس در هر دو گروه تست CA19-9 به انجام می رسید و نتایج بدست آمده در چک لیست ثبت می گردید و به کمک نرم افزار EPI6 و آزمون χ^2 تجزیه و تحلیل می شدند.

نتایج: این مطالعه نشان داد که نقطه قطع ۳۵ برای CA19-9 با حساسیت و ویژگی مطلوب و بالایی برای رد یا تشخیص آدنوکارسینومای معده همراه می باشد بطوریکه در این نقطه حساسیت تست ۷۷/۱٪ و اختصاصیت آن ۹۷/۱٪ می باشد. همچنین نتایج مطالعه نشان داد استفاده از این تست جهت تشخیص آدنوکارسینومای معده قبل از انجام اقدامات تهاجمی بسیار ارزشمند و مفید می باشد.

نتیجه نهایی: تست CA19-9 دارای حساسیت و ویژگی بالایی جهت تشخیص یا رد آدنوکارسینومای معده می باشد.

کلید واژه ها: آدنوکارسینوم / آنتی ژن CA19-9 / حساسیت / ویژگی

مقدمه:

سرطان در ایران بر اساس آمار سالهای قبل، پس از سرطان مری در درجه دوم قرار دارد. با وجود کاهش بروز آن در دهه های اخیر در جهان و به میزان کمتر در ایران همچنان این سرطان از مشکلات مطرح سیستم های بهداشتی درمانی است (۳).

علائم این بیماری بسته به مرحله بیماری به چهار دسته تقسیم می گردد. علائم مربوط به خود تومور معده (درد اپیگاستر، تهوع و استفراغ، بی اشتهاپی و...) مربوط به گسترش تومور (یرقان انسدادی، آسیب بدخیم و...)

آدنوکارسینوم معده یکی از بدخیمی های شایع بوده که رتبه هفتم را در بین نئوپلاسمها دارا می باشد. این بدخیمی در سنین بالای ۵۰ سال بیشتر بوده و در مردان دو برابر زنان اتفاق می افتد. عوامل مختلفی به عنوان فاکتورهای خطر وجود داشته که از جمله مواد غذایی خاص (نیتروز آمین ها، نمک زیاد)، گروه خونی A، گاستریت آتروفیک، گاستریت H. pylori، پولیپ های آدنوماتوز معده و عوامل فامیلی می باشند (۱،۲). شیوع این

* استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (mj105105@yahoo.com)

بعمل آمده از پژوهشهای دیگر در این زمینه و همچنین در نظر گرفتن امکانات موجود مجموعاً تعداد ۷۰ نفر در نظر گرفته شد. از این تعداد ۳۵ نفر بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده بعنوان گروه مورد و ۳۵ نفر نیز از این افراد بدون آدنوکارسینوم معده که از نظر سن و جنس با گروه مورد همسان سازی گردیده بود بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. ابتدا فرم پژوهش از متغیرهای مورد لزوم تدوین شده و سپس کیت آزمایش CA19-9 تهیه و هماهنگی لازم جهت انجام این آزمایش به عمل آمد. در این مطالعه کلیه افرادی که تحت آندوسکوپی قرار گرفته و از بافت معده ایشان بیوپسی گرفته شده بود وارد مطالعه شدند. لازم بذکر است که به منظور همسان سازی اولیه دو گروه، صرفاً بیمارانی وارد جامعه آماری شدند که حداکثر سه ماه از شروع علائم آنها گذشته بود (این علائم گذشته از اتیولوژی آن شامل درد و سوزش سردل، احساس پری سر دل، سیری زودرس و غیره بود). در صورت مثبت بودن جواب پاتولوژی از نظر آدنوکارسینوم معده، بیمار جزء افراد مبتلا به آدنوکارسینوم معده و در غیر اینصورت بدون در نظر گرفتن نوع بیماری جزء افراد غیر مبتلا به آدنوکارسینوم معده قرار گرفتند.

از کلیه جامعه مورد مطالعه پس از انجام آندوسکوپی، سطح سرمی CA19-9 توسط روش ELISA با کیت RADIM که دارای دقت اندازه گیری ۱۰۰ درصد می باشد اندازه گیری شد و در فرم تحقیقاتی ثبت گردید. در نهایت این اطلاعات وارد کامپیوتر گردید و به کمک نرم افزار EPI6 و آزمون کای اسکور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج:

نتایج نشان داد که ۱۳ نفر (۳۷/۱٪) از مبتلایان به آدنوکارسینومای معده را زنان و ۲۲ نفر (۶۲/۷٪) را مردان تشکیل می دادند که با گروه شاهد مشابه بود. ۸ نفر (۲۲/۸٪) از مبتلایان به آدنوکارسینومای معده زیر ۵۰ سال سن داشتند و ۲۷ نفر (۷۷/۲٪) از آنها بالای ۵۰ سال سن داشتند که در گروه شاهد نیز همین خصوصیات وجود داشت.

یافته ها بیانگر آنست که در صورتیکه نقاط قطع CA19-9 برای تشخیص آدنوکارسینومای معده ۳۴-۳۸ در نظر گرفته شود در آنصورت بیشترین مثبت کاذب در مقدار ۳۴ و بیشترین منفی کاذب در مقادیر ۳۷ و ۳۸

مربوط به متاستاز دوردست و نهایتاً سندرم پارانئوپلاستیک (درماتومیوزیت و...) (۱،۴).

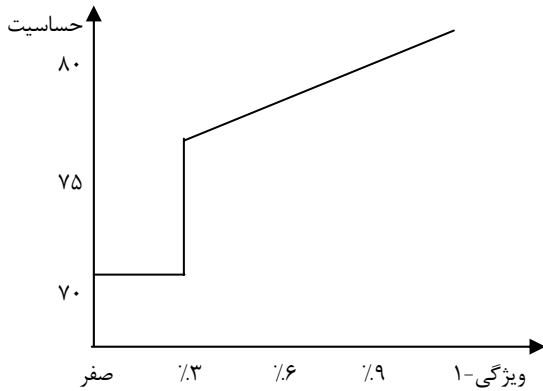
با توجه به شیوع و شدت این بدخیمی آنچه که بیشتر اهمیت می یابد مسأله تشخیص زودرس و جراحی به موقع این تومور می باشد. بیشترین روش تشخیصی استفاده شده رادیولوژی و آندوسکوپی است. در آندوسکوپی معمولاً باید حداقل ۶ نمونه از قسمت های مختلف ضایعه برداشته شود و از نظر پاتولوژی بررسی گردد که با این روش دقت تشخیصی بیشتر از ۹۵٪ حاصل می گردد (۴).

اما واضح است که استفاده از آزمایشهایی که غیر تهاجمی بوده و در عین حال توانایی تشخیصی بالایی نیز داشته باشد از ارزش بسزایی برخوردار است. تاکنون تحقیقات مختلف بر روی سطح سرمی تومورمارکرها آدنوکارسینوم معده صورت پذیرفته است از جمله CEA و پپسینوژن. یکی از این تومورمارکرها Carbohydrate Antigen 19-9 یا CA19-9 بوده که آنتی ژن کربوهیدراتی تومور بوده و بوسیله آنتی بادی منوکلونال در سرم خون قابل شناسایی است. این شاخص عموماً در تومورهای پانکراس و معده بالا رفته و در تشخیص آن بیشتر کاربرد دارد. اما موارد دیگری نیز وجود داشته که CA19-9 می تواند تا حدودی افزایش یابد، این موارد شامل کارسینوم هیپاتوسلولار، کانسر کولون و بعضی بیماریهای خوش خیم کبد که منجر به کلستاز می گردند می باشد (۵).

در زمینه استفاده از CA19-9 در آدنوکارسینوم معده در کشور ما کاری صورت نگرفته و در کشورهای دیگر نیز بیشتر تحقیقات معطوف به کاربرد این آزمایش در تشخیص کانسر پانکراس بوده است. از طرف دیگر حساسیت و ویژگی دقیق تست CA19-9 در تشخیص آدنوکارسینوم معده به صورت متفق القول بدست نیامده است. بنابراین با توجه به شیوع نسبتاً زیاد کانسر معده در ایران و اهمیت یافتن تستهای مناسب جهت غربالگری این بیماران این مطالعه با هدف تعیین حساسیت و ویژگی این تست در تشخیص آدنوکارسینوم معده انجام گرفت.

روش کار:

این مطالعه از نوع توصیفی مقطعی است که بصورت آینده نگر انجام گرفت و روش نمونه برداری در آن بصورت نمونه گیری در دسترس بود. حجم نمونه با توجه به بررسی



منحنی ROC برای تعیین نقطه قطع مناسب سطح سرمی CA19-9

بحث:

هرچند که انجام این طرح در جهت اهداف اپیدمیولوژیک نبود اما نتایج مطالعه نشان داد که آدنوکارسینومای معده در مردان بیش از ۱/۵ برابر شایعتر از زنان می باشد (۶۲/۷٪ در مقابل ۳۷/۱٪) که این مطلب در کتاب اصول طب داخلی هاریسون نیز مورد اشاره قرار گرفته است. همچنین شایعتر بودن این بیماری در افراد بالای ۵۰ سال نیز مورد تأیید کلیه مراجع علمی می باشد (۱،۲).

در مطالعه ای در مجارستان در سال ۱۹۹۷ حساسیت چند تومور مارکر از جمله CA19-9 را در تومورهای پانکراس، معده، کولون بررسی نمودند که البته در آدنوکارسینوم معده CA-72-4 بیشترین حساسیت را نسبت به بقیه تومور مارکرها داشته ولی CA19-9 بیشترین حساسیت را در تشخیص تومور پانکراس داشت (۶). در تحقیقی نیز حساسیت تست CA19-9 را در تشخیص عود تومور معده پس از جراحی ۶۴/۹٪ بدست آوردند که نسبت به بقیه تومور مارکرها بالاتر بود (۷).

هارادا و همکارانش در مطالعه ای حساسیت تست CA19-9 را در تشخیص آدنوکارسینوم معده مورد بررسی قرار دادند. این حساسیت حدود ۲۵٪ بدست آمد که در مقایسه با حساسیت CEA و آلفافتو پروتئین و CAR5 به مقدار قابل توجهی بالاتر بود (۸). در مطالعه ای در تایوان نیز که تومور مارکرها را با یکدیگر مقایسه نمودند مشخص شد که مقادیر غیر طبیعی CA19-9 در ۴۰/۶٪ بیماران دیده شده که در اینجا نیز نسبت به سایر تومور مارکرها درصد قابل توجهی داشته است (۹). در سال ۱۹۹۲ نیز در یک مطالعه، ویژگی CA19-9 را در تشخیص

می باشد. همچنین کمترین مثبت کاذب در مقدار ۳۸ و کمترین منفی کاذب در مقدار ۳۴ می باشد (جدول ۱).

جدول ۱: تفسیر نتایج تست CA19-9 در نقاط قطع مختلف مقدار CA19-9*

تفسیر نتایج تست				
U/ml CA19-9				
نقطه قطع تست U/ml CA19-9	مثبت واقعی	مثبت کاذب	منفی واقعی	منفی کاذب
۳۴	۲۸	۳	۳۲	۷
۳۵	۲۷	۱	۳۴	۸
۳۶	۲۶	۱	۳۴	۹
۳۷	۲۵	۱	۳۴	۱۰
۳۸	۲۵	۰	۳۵	۱۰

*بین سطح سرمی CA19-9 و آدنوکارسینومای معده ارتباط معنی داری وجود دارد (P=۰/۰۰۸۶).

بر همین اساس حساسیت و ویژگی در مقادیر مختلف CA19-9 به ترتیبی می باشد که در جدول ۲ مشاهده می گردد به عبارت دیگر اگر نقطه قطع ۳۴ در نظر گرفته شود تست بیشترین حساسیت و کمترین ویژگی را داراست و اگر ۳۸ در نظر گرفته شود تست کمترین حساسیت و بیشترین ویژگی را دارا می باشد.

جدول ۲: محاسبه درصد حساسیت و ویژگی در نقاط قطع مختلف تست CA19-9

نقطه قطع تست U/ml CA19-9	حساسیت	ویژگی
۳۴	۸۰	۹۱/۴
۳۵	۷۷/۱	۹۷/۱
۳۶	۷۴/۳	۹۷/۱
۳۷	۷۱/۴	۹۷/۱
۳۸	۷۱/۴	۱۰۰

همچنین با بدست آوردن نقاط قطع مختلف سطح سرمی CA19-9، حساسیتها و ویژگیهای گوناگونی بر روی منحنی ROC (Receiver operating characteristic curve) بدست می آید.

بالا تر بودن مقدار CA19-9 در بیماران با سرطان پیشرفته تاکید داشته اند شاید بتوان علت حساسیت بالای این قسمت را در مطالعه اخیر اینگونه توجیه نمود که احتمالاً بیماران مورد مطالعه عمدتاً در زمانی مراجعه نموده اند که سرطان در مراحل بالاتری بوده است که البته مشاهدات محققین نیز گویای این نکته است که بعلا شرایط فرهنگی، اجتماعی و اقتصادی خاص جامعه مورد مطالعه نه تنها در این مورد بلکه در اکثر بیماریهای مزمن و به ویژه سرطانها بیماران در مراحل انتهایی به دست پزشک می رسند و از آنجا که سیستم غربالگری روتین نیز برای تشخیص سرطانهای دستگاه گوارش در کشور وجود ندارد این موضوع دور از انتظار نمی باشد. شرایط خاص جغرافیایی و ژنتیکی و منطقه هم ممکن است در این موضوع دخیل باشد و شاید علت تفاوتها مشاهده شده در نتایج مطالعات گوناگون همین نکته باشد. لازم به ذکر است که در کشور ما مطالعه ای در زمینه استفاده از CA19-9 در کارسینوم معده انجام نشده است.

اما بحث دیگر این مطالعه تعیین قطع مناسب برای مقدار CA19-9 جهت تشخیص آدنوکارسینومای معده می باشد. بدین منظور با استفاده از منحنی ROC با انتخاب نقاط قطع مختلف سطح سرمی CA19-9 حساسیت ها و ویژگی های گوناگونی بدست می آید و چون هدف اصلی این پژوهش ارزیابی حساسیت و ویژگی CA19-9 در بیماران با کانسر معده می باشد لذا باید بحث دقیق و جامعی را برای تعیین نقطه قطع مناسب انجام داد. همانگونه که در نتایج نیز مشاهده می گردد اگر ۳۴ را بعنوان نقطه قطع مناسب بپذیریم حساسیت تست در بالاترین مقدار خود می باشد که این مطلب به ازای کمتر شدن ویژگی می باشد اما اگر این نقطه را ۳۵ در نظر بگیریم ویژگی تست نسبت به نقطه ۳۴ مقداری افزایش پیدا می کند ولی حساسیت تست تا حدودی کمتر می شود نقاط ۳۶ و ۳۷ نیز با ثابت ماندن ویژگی نسبت به نقطه ۳۵ حساسیت های کمتری دارند. پس نقاط ۳۶ و ۳۷ نمی توانند نقاط قطع مناسبی در این زمینه باشند. اما اینکه کدامیک از نقاط ۳۴، ۳۵ و ۳۸ بتوانند نقطه قطع مناسبی برای CA19-9 باشند باید گفت از آنجا که نقطه ۳۴ نسبت به ۳۵ فقط ۰.۳٪ حساسیت بالاتر و ۰.۶٪ ویژگی کمتر دارد و نقطه ۳۸ نسبت به ۳۵ فقط ۰.۳٪ ویژگی بالاتر

آدنوکارسینوم معده حدود ۵۴/۸٪ گزارش نموده اند (۱۰). سایر مطالعات نیز کمابیش نتایج متفاوتی در خصوص ارزش تشخیصی این تست گزارش نموده اند (۱۶-۱۱). اگر بر اساس نظر شرکت تولید کننده کیت، مقدار ۳۷ را بعنوان نقطه قطع مناسب CA19-9 برای تشخیص یا رد آدنوکارسینومای معده در نظر بگیریم تست فوق الذکر همانطور که در نتایج نیز مشخص شده است دارای حساسیت ۷۱/۴٪ و ویژگی ۹۷/۱٪ می باشد که مقایسه آن با نتایج حاصل از تحقیقات انجام گرفته توسط سایر پژوهشگران نشان می دهد که حساسیت بدست آمده در این مطالعه بیشتر از حساسیت محاسبه شده در مطالعات فوق الذکر میباشد، بطوریکه هارادا این مقدار را ۲۵٪، پرنک ۴۰/۶٪ و مارلی ۳۴/۶٪ محاسبه نمودند. البته پکتاسیدیس حساسیت این تست را ۶۴/۹٪ محاسبه نمود که نتایج این مطالعه به پژوهش اخیر نزدیکتر می باشد (۱۵، ۱۰-۷). مطالعه ای نشان داد که CA19-9 دارای ویژگی ۹۶٪ در تشخیص سرطان های کولورکتال می باشد (۱۱). همچنین در گزارشی اعلام شده است که CA19-9 دارای حساسیت و ویژگی ۷۸/۴٪ و ۷۹/۱٪ در تشخیص سرطانهای کیسه صفر می باشد (۱۲).

از طرفی در مطالعه مارلی و همکارانش بر این نکته تاکید شده که در بیمارانی که سرطان آنها همراه با درگیری غده لنفاوی و تهاجم به بافتهای اطراف یا همراه با متاستاز بوده است سطح CA19-9 بالاتر بوده است. از سویی نیز برخی محققان به این نتیجه رسیدند که هرچه سطح CA19-9 در بیماران با سرطان معده بالاتر باشد پروگنوز بیماری بدتر است (۱۴، ۱۳). اگرچه در دو گزارش موردی جداگانه که توسط محققین ژاپنی صورت گرفته است سطح CA19-9 در Early gastric carcinoma نیز بالا می باشد (۱۷، ۱۸). ولی در تحقیق جداگانه دیگری که توسط محققین ژاپنی بر روی ۷۷ بیمار با کانسر معده صورت گرفته است به این نکته اشاره شده است که سطوح بسیار بالای CA19-9 فقط در کانسره های معده پیشرفته مشاهده می گردد و در بیماران Early gastric cancer قابل رویت نمی باشد (۱۹). حال با توجه به توضیحات فوق به نظر میرسد علت تفاوت نتایج این مطالعه با برخی مطالعات دیگر را شاید بتوان به این نحو توجیه نمود که مطالعات انجام شده قبلی نیز خود نتایج متفاوت و قابل توجهی با یکدیگر دارند و یا با توجه به اینکه مارلی و برخی پژوهشگران بر

منابع:

- Harrison TR , Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York : McGraw-Hill , 1998.
- Kelley WN. Textbook of internal medicine. 3rd ed. New York ; Lippincott-Raven , 1997.
- عزیزی فریدون. اپیدمیولوژی بیماریهای شایع در ایران . تهران : دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ، ۱۳۷۲.
- Sleisenger MH , Fordtron JS. Gastrointestinal disease. 5th ed. Vol 2. Philadelphia : W.B. Saunders, 1993.
- Henry JB , Davey FR , Nakamura RM. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders , 1996.
- Czako L , Takacs T , Babarczy E , Dux L , Lonovics J. Comparative study and CEA tumor antigens in the diagnosis of pancreatic cancer and other gast. Orv Hetil 1997 Nov ; 138(47): 2981-5.
- Pectasides D , Mylonakis A , Kostopoulou M , Papadopoulou M , Triantafi M , Athanassiou A . CEA , CA 19-9 , and CA-50 in monitoring gastric cancer. Am J Clin Oncol 1997 Aug; 20(4):348-53.
- Harada H , Tsukada Y , Karasawa Y. Evaluation of tumor associated an early stages of gastric cancer. Clin Chim Acta 1994 Aug; 228(2): 101-12.
- Perng CL , Lin HJ , Lee SD. Serum c-erbB-2 oncoprotein in the diagnosis of gastric cancer in comparison with CA 19-9, Cea, TPA , CA 125 and AFP. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 1994 Aug; 54(2): 52-6.
- Patai A , Heber S , Dobronte Z , Kovacs LG. Diagnostic value of CA19-9 and CEA in gastrointestinal pathology. Orv Hetil 1992 May; 133(21): 1301-4, 1307.
- Sipponen P , Lindgren J. Sialylated L. Determinant CA19-9 in benign and malignant gastric tissue. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1986 Sep; 94(5): 305-11.
- Skvortsov SV , Kalinin AV , Lytsar BN , Vasil'ev AP. Laboratory tests in the diagnosis of stomach cancer. Klin Lab Diagn 1993 Jul-Aug; 4: 46-9.
- Yasasever V , Sengun Z , Saydab N , Onat H , Dalay N. Serum values of

و ۶٪ حساسیت کمتر دارد بنابراین انتخاب نقطه ۳۵ به عنوان نقطه قطع مناسب تر می باشد. البته لازم بذکر است که در این کار تحقیقی سطح سرمی CA19-9 با روش ELISA و کیت رادیم که دارای دقت اندازه گیری بالائی می باشد تعیین شده است که در مقایسه این کیت با کیت ELISA CANAG هر دو کیت دارای دقت و صحت بالا و مشابهی می باشند اما لازم به ذکر است که سطح سرمی CA19-9 توسط روشهای دیگر مانند RIA ، Electro chemi luminescence و Chemi luminescence نیز اندازه گیری می شود. برای مثال با استفاده از کیت بیومر یا به روش RIA موارد منفی کاذب بطور کامل حذف می گردد که در نتیجه حساسیت تست بالاتر خواهد رفت. اما با توجه به هزینه کم ، دقت بالا و تجهیزات آزمایشگاهی در دسترس ما اقدام به اندازه گیری سطح سرمی CA19-9 با روش ELISA و کیت رادیم نمودیم و پیشنهاد می گردد که همکاران دیگر در تحقیق جداگانه با استفاده از روشهای آزمایشگاهی نامبرده حساسیت و ویژگی آزمایش CA19-9 را در روشهای آزمایشگاهی مختلف با یکدیگر مقایسه نمایند.

همچنین پیشنهاد می گردد که مطالعات تکمیلی با در نظر گرفتن نتایج CT Scan ، Staging و مشاهدات حین عمل جراحی در جهت تعیین مقدار CA19-9 با پیشرفت سرطان معده صورت گیرد. از طرف دیگر انجام دیگر مطالعات مشابه با حجم نمونه های بالاتر در سایر مناطق کشور به منظور بررسی نقش گاستریت H. pylori و نوع میکروسکوپی آدنوکارسینوم معده در تعیین حساسیت و ویژگی آزمایش CA19-9 در آدنوکارسینوم معده توصیه می گردد اگرچه در مطالعات مشابه به نقش دو فاکتور فوق در تعیین حساسیت و ویژگی آزمایش CA19-9 در آدنوکارسینومای معده اشاره نشده است.

نتیجه نهائی:

بهرحال آنچه مشخص است توجه به این نکته می باشد که تست CA19-9 دارای حساسیت و ویژگی بالایی در تشخیص یا رد آدنوکارسینومای معده می باشد که این مسأله لزوم توجه هرچه بیشتر پزشکان محترم را به اهمیت این تست نشان می دهد و بهتر است که متخصصین محترم گوارش از این تست که بسیار ساده و سریع انجام می شود و کم هزینه و غیر تهاجمی نیز می باشد به نحو مطلوبی استفاده نمایند.

- CA72.4 in patients with gastrointestinal system tumors comparison with CEA and CA19-9. *Eur J Gynecol Oncol* 1992; 13(5): 403-8.
14. Ychou M , Tuszinski T , Pignon JP , Bidart JM , Bellet D, Bohunon C, et al. Stomach adenocarcinomas: comparison between CA 19-9 and carcinoembryonic antigen for the diagnosis of recurrences after surgical treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(11): 848-52.
 15. Marrelli D, Roviell F , De Stefano A , Farnetani M , Garosis L , Massano A, et al. Prognostic significance of CEA , CA19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999 Jul; 57(1): 55-62.
 16. Gartner U , Scheulen ME , Conradt C , Wiefelsputz J, Kruck P, Aghabi E, et al. Value of tumor-associated antigens CA 72-4 vs. CEA and CA 19-9 in the follow-up after stomach cancer. *Dtsch Med Wochenschr* 1998 Jan; 123(4): 69-73.
 17. Nakata Y , Watanabe Y , Nakata T , Kimura K , Sato M , Kawachi K. Early gastric cancer associated with synchronous liver metastasis and portal tumorous embolism : report of a case. *Surg Today* 1998; 28(7): 753-7.
 18. Ishikawa K, Arita T, Shimoda K, Hagino Y , Kitano S. Carbohydrate antigen 19-9 producing early protruded gastric carcinoma prolapsing into the duodenal bulb. *Digestive Endoscopy* 2003 Oct ; 15(4): 333.
 19. Nishida K , Yamamoto T , Yoshioka K , Iida M , Miyagawa H , Yoshikawa T , et al. Assay of serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 in the diagnosis of gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986 Jan ; 13(1): 101-8.