

Mide Kanserli Hastalarda Ameliyat Öncesi Serum Karsinoembriyonik Antijenin Prognostik Değeri

THE PROGNOSTIC VALUE OF PREOPERATIVE SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Dr.Nüvit DURAKER*, Dr.Gönül AYKUTER**, Dr.Ercan KÜLEKÇİ*, Msc.Özden ÖZ CALAY***

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, *3. Cerrahi Kliniği, **2. Cerrahi Kliniği,
*** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi serum karsinoembriyonik antijenin (CEA) klinik önemini araştırmak.

Durum Değerlendirmesi: Ameliyat öncesi serum CEA düzeyinin, mide kanserinin tanısında duyarlılığının düşük olduğu konusunda fikir birliği varken, prognostik değerinin olup olmadığı tartışmalıdır.

Yöntem: Prospektif çalışmaya alınan mide kanserli 86 hastada ameliyat öncesi serum CEA düzeyleri ölçüldü. 5 ng/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Klinikopatolojik faktörlerle CEA düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Yeterli izlemi yapılan 61 hastada sağkalımla ilgili değerlendirmeler yapıldı.

Çıkarımlar: CEA pozitifliği %37.2 idi. Seroza invazyonu ve karaciğer metastazı olan olgularda CEA pozitifliğine bir eğilim vardı (sırasıyla $p=0.064$, $p=0.081$). Diferansiye ve anrezektabl tümörlerde, lenf nodu metastazı olanlarda CEA pozitifliği anlamlı olarak yüksek idi (sırasıyla $p=0.019$, $p=0.024$, $p=0.043$). CEA pozitifliği Evre I'de %14.3 iken Evre IV'de %54.1'e yükselmekte idi ($p=0.004$). CEA düzeyi ile sağkalım arasında bir ilişki yoktu.

Sonuçlar: Mide kanserinde serum CEA'in tanı değeri düşüktür. Hastalığın yaygınlığı ile birlikte CEA pozitifliği de arttığından tümörün evresi ve rezektabilitesi hakkında bilgi sağlayabilir; ancak prognozu kestirmede yararlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, CEA, sağkalım

SUMMARY

In this prospective study, the clinical importance of preoperative serum carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with gastric cancer was investigated. In 37% of the 86 cases CEA was positive (serum CEA level >5 ng/ml). There was a tendency for CEA positiveness in cases with serosal invasion and liver metastasis (respectively $p=0.064$, $p=0.081$). The positiveness of CEA was significantly higher in cases with differentiated and unresectable tumors and with lymph node metastasis (respectively $p=0.019$, $p=0.024$, $p=0.043$). CEA positiveness was 14.3% in Stage I, but it increased to 54.1% in Stage IV tumors ($p=0.004$). When survival evaluation of 61 cases was done, CEA was found to have no prognostic value.

In conclusion, the diagnostic value of serum CEA in gastric cancer is low. As CEA positiveness increases with the extensivity of the disease, it can be helpful in the estimation of the stage and the resectability of the tumor, but it has no value in the prediction of the prognosis.

Key Words: Stomach cancer, CEA, survival

Karsinoembriyonik antijen (CEA) duyarlılığı ve özgüllüğü yeterince yüksek olmadığından, özellikle erken evrede, kanser tanısında yararlı olmamakla birlikte; genellikle tümör yükü ile orantılı olarak arttığından, başlıca kolorektal kanserde olmak üzere prognoz kestirilmesinde, nüksün erken saptanmasında ve kemoterapiye yanıtın izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Mide kanserinin tanısında duyarlılığının düşük olduğu konusunda fikir birliği varken (2,3,4,5,6), ameliyat öncesi serum CEA düzeyinin prognostik değerinin olup olmadığı tartışmalıdır (2,5,6,7,8,9,10).

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi serum CEA düzeyinin klinikopatolojik faktörlerle ilişkisi ve prognostik önemi araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 1992 - Mayıs 1996 arasında SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi'ne başvuran mide kanserli 86 hasta prospektif çalışmaya alındı. Tüm hastalardan ameliyat sabahı ya da bir gün önce periferik venöz kan örnekleri alındı; kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. CEA, IRMA-coat CEA kiti (Byke Sangtec Diagnostica GmbH & Co. KG, Dietzenbach, Deutschland) kullanılarak iki - yanlı immünoradyometrik yöntemle (sandviç prensibi) ölçüldü; normalin üst sınırı olan 5 ng/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Mide kanseri tanısı tüm olgularda histolojik olarak kondu. Tümörün yerleşim yeri ameliyat sırasında mide 1/3'lük üst, orta ve alt bölümlere ayrılarak belirlendi. Tümör büyüklüğü ve invazyon derinliği rezektabl olgularda patolojik incelemeyle saptanırken; ameliyat sırasındaki değerlendirilmeyle tümü çevre yapılarına invazyon nedeniyle anrezektabl kabul edilen 35 olgunun 9'unda tümör büyüklüğü ölçülemedi. Histolojik olarak tümörler diferansiye ve indiferansiye kanser olarak ikiye ayrıldı (11). Diferansiye grupta 5 iyi diferansiye, 19 orta derecede diferansiye, 3 müsinöz adenokanser; indiferansiye grupta 28 kötü diferansiye adenokanser, 7 taşlı yüzük hücreli kanser vardı. 24 olguda diferansiyasyon belirlenemedi. Lenf nodu metastazınıri olup olmadığı histolojik olarak 73 olguda belirlendi; anrezektabl olgulardan 13'ünde lenf nodu örneklemesi yapılmadı. Karaciğer ve periton metastazı durumu ameliyat bulgusu olarak (çoğunda histolojik olarak da doğrulanarak) kaydedildi. Hastaların evrelendirilmesi TNM

sınıflandırmasına göre yapıldı (12).

19 hastaya total, 32'sine subtotal gastrektomi yapıldı. Anrezektabl olgulardan 22'sine sindirim pasajı sorununa yönelik palyatif girişim uygulanırken, 13'üne yalnızca biopsi yapıldı. Sağkalım ameliyat tarihinden ölüme ya da çalışmanın sonlandırıldığı Temmuz 1996'ya kadar geçen süre olarak alındı. Hastaların yaşayıp yaşamadığına ilişkin bilgiler telefon görüşmeleri ile sağlandı. İlişki kurulan hastalardan, ameliyattan en az bir ay geçtikten sonra ölen ya da en az bir yıl izlenen 61'i sağkalımla ilgili değerlendirilmelere katıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Klinikopatolojik prognostik faktörlerle CEA pozitifliği arasındaki ilişkiler X-kare ya da Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile araştırıldı. Sağkalım Kaplan - Meier yöntemiyle incelendi ve prognostik faktörlerin istatistiksel anlamlılıkları log-rank testi ile değerlendirildi. Faktörlerin bağımsız prognostik önemlerini belirlemek için çok değişkenli Cox Regresyon Testi uygulandı.

SONUÇLAR

Hastaların 66'sı erkek (yaş ortalaması 57 yıl, dağılımı 33-85 yıl), 20'si kadın (yaş ortalaması 54.3 yıl, dağılımı 36-67 yıl) idi.

Klinikopatolojik Faktörlerle CEA Pozitifliği Arasındaki İlişkiler

86 hastanın 32'sinde ameliyat öncesi serum CEA düzeyi pozitif idi (duyarlılık %37.2). Tablo 1'de görüldüğü gibi cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör büyüklüğü ve periton metastazı ile CEA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Seroza invazyonu ve karaciğer metastazı olmayan olgularda, olanlara kıyasla CEA pozitifliği oldukça düşük olmasına karşın aradaki farklar anlamlılık sınırının dışında idi (sırasıyla $p=0.064$, $p=0.081$). Diferansiye tümörlerde, lenf nodu metastazı olanlarda ve anrezektabl olgularda CEA pozitifliği anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0.019$, $p=0.043$, $p=0.024$). Tümörün evresi ilerledikçe CEA pozitifliği de anlamlı olarak artmakta, Evre I'de %14.3 iken Evre IV'de %57.1'e yükselmekte idi ($p=0.04$).

Klinikopatolojik Faktörler ve CEA ile Sağkalım Arasındaki İlişkiler

Tablo 2'de verildiği gibi, sağkalım değerlendirmesi yapılan 61 hastada cinsiyet,

Tablo 1. CEA POZİTİFLİĞİ İLE KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Faktör	Toplam Olgu	CEA (+) Olgu	%	p
Cinsiyet				
Erkek	66	24	36.4	0.803
Kadın	20	8	40	
Yerleşim				
Üst 1/3	19	10	52.6	0.349
Orta 1/3	20	5	25	
Alt 1/3	35	13	37.1	
Tümü	12	4	33.3	
Tümör büyüklüğü				
≤ 5 cm	18	6	33.3	0.965
> 5 cm	59	20	33.9	
Diferansiasyon				
Diferansiye	27	13	48.1	0.019
İndiferansiye	35	7	20	
İnvazyon Derinliği				
Seroza negatif	10	1	10	0.064
Seroza pozitif	76	31	40.8	
Lenf nodu metastazı				
Yok	15	2	13.3	0.043
Var	58	24	41.4	
Karaciğer metastazı				
Yok	70	23	32.8	0.081
Var	16	9	56.2	
Periton metastazı				
Yok	78	27	34.6	0.12
Var	8	5	62.5	
Rezektabilite				
Rezektabl	51	14	27.4	0.024
Anrezektabl	35	18	51.4	
Evre				
I	7	1	14.3	0.004
II	9	0	0	
III	35	11	31.4	
IV	35	20	57.1	

histolojik diferansiasyon, lenf nodu tutulumu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Beş santimetre ve altındaki tümörlerde ortalama sağkalım 13.5 ay iken beş santimetreden büyüklerde 8.6 ay idi ($p=0.053$). Seroza invazyonu, karaciğer ve periton metas-

tazi olmayan hastalarda sağkalım anlamlı olarak daha uzun idi (sırasıyla $p=0.037$, $p=0.046$, $p=0.043$). Rezektabl olgularda ortalama sağkalım 13.7 ay iken, anrezektabl olgularda yalnızca 3.9 ay idi ($p=0.000$). Evrelere göre incelendiğinde sağkalım Evre IV'de diğerlerine

Tablo 2. TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE SAĞKALIM ARASINDAKİ İLİŞKİ

Faktör	Toplam Olgu	Yaşayan Olgu	Ort. Sağkalım	x ²	p
Cinsiyet					
Erkek	45	8	9	0.43	0.512
Kadın	16	1	10.5		
Yerleşim					
Üst 1/3	15	1	9.3	26.63	0.000
Orta 1/3	11	3	9.5		
Alt 1/3	26	5	11.8		
Tümü	9	0	1.8		
Tümör büyüklüğü					
≤ 5 cm	13	4	13.5	3.73	0.053
> 5 cm	42	5	8.6		
Diferansiasyon					
Diferansiye	19	4	12.3	0.08	0.776
İndiferansiye	24	5	11.3		
İnvazyon Derinliği					
Seroza negatif	8	3	17.1	4.33	0.037
Seroza pozitif	53	6	8.2		
Lenf nodu metastazı					
Yok	9	3	14.9	2.13	1.144
Var	42	6	9.9		
Karaciğer metastazı					
Yok	50	9	10.4	3.98	0.046
Var	11	0	5.4		
Periton metastazı					
Yok	55	9	10.1	4.09	0.043
Var	6	0	4.2		
Rezektabilite					
Rezektabl	35	9	13.7	27.77	0.000
Anrezektabl	26	0	3.9		
Evre					
I	5	1	11.7	27.63	0.000
II	6	3	18.9		
III	25	5	12.0		
IV	25	0	3.9		
CEA 5 ng/ml					
Negatif	35	7	10.4	0.96	0.328
Pozitif	26	2	8.3		
CEA 10 ng/ml					
Negatif	44	7	9.6	0.03	0.856
Pozitif	17	2	9.3		

kıyasla anlamlı olarak kısaydı ($p=0.000$). CEA eşik değeri olarak gerek 5 ng/ml gerekse 10 ng/ml alındığında, serinin tümünde de, evreler kendi içinde ayrı değerlendirildiğinde de CEA pozitif ve negatif hastalar arasında sağkalım farklılığı olmadığı görüldü.

Her faktörün diğerlerinden bağımsız prognostik değerini araştırmak için çok değişkenli analiz uygulandığında (Tablo 3) yalnızca rezektabilitenin bağımsız prognostik öneme sahip olduğu saptandı ($p=0.047$).

Tablo 3. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN BAĞIMSIZLIK DÜZEYİ

Faktör	p
Cinsiyet	0.873
Yerleşim	0.827
Tümör büyüklüğü	0.529
Diferansiyasyon	0.979
İnvazyon derinliği	0.638
Lenf nodu metastazı	0.765
Karaciğer metastazı	0.167
Periton metastazı	0.093
Rezektabilite	0.047
CEA 5 ng/ml	0.549

TARTIŞMA

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda CEA'in duyarlılığı %37.2 bulundu. Bu oran değişik çalışmalarda %16.6-40 arasında bildirilmektedir (2,3,5,6,9,13). Oranlar arasındaki bu farklılıklar serilerin kapsadığı hastaların evrelerindeki farklılıklar ile bağlantılı gözükmektedir. Çünkü genellikle tümör yaygınlığının artmasıyla CEA pozitifliği de artmaktadır. Serimizde de Evre III ve Evre IV tümörler çoğunlukta olduğundan duyarlılık yüksek çıkmıştır.

Araştırmamızda CEA pozitifliği ile cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, tümör büyüklüğü ve periton metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bazı çalışmalarda (6,9) CEA pozitif hastalar arasında erkeklerin anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmektedir. Nakane ve ark. (9) antrum, Wobbles ve ark. (14) kardiya tümörlerinde CEA pozitifliğini daha yüksek bulmuşlardır. Kodera ve ark. (6) tümör büyüklüğü ile CEA pozitifliği arasında bir ilişki bulamazken, Nakane ve ark. (9) tümör büyüdükçe CEA pozitifliğinin arttığını belirlemişlerdir.

Bazı araştırmalarda da (4,14) gösterildiği gibi serimizde diferansiye tümörlerde CEA pozitifliği anlamlı olarak yüksekti. Kodera ve ark. (15) bu bulgunun makul olduğunu, çünkü diferansiye tümörlerde indiferansiye olanlara kıyasla CEA mRNA düzeylerinin daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Bazı araştırmacılar ise diferansiyasyon ile CEA arasında bir ilişki bulamamışlardır (9,16,17).

Başka çalışmalarda da (3,6,9) saptandığı gibi lenf nodu metastazı olan hastalarımızda CEA pozitifliği anlamlı olarak yüksekti. Koga ve ark. (8) lenf nodu metastazının derecesi arttıkça CEA pozitifliğinin arttığını saptamışlar; lenf nodu tutulmuş olanlarda doku CEA'inin, lenf damarları yoluyla kan akımına geçtiğinden karaciğer temizlenmesine maruz kalmayacağını, bu nedenle CEA pozitifliğinin yüksek olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bazı yazarlarca da (10,18) lenf nodu metastazı ile CEA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda seroza invazyonu ve karaciğer metastazı olan olgularda CEA pozitifliğine bir eğilim vardı. Birçok çalışmada seroza tutulumu olduğunda CEA pozitifliğinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (3,6,8,9). Birçok yazarca karaciğer metastazı varlığında CEA pozitifliğinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmektedir (6,8,9,18). Kodera ve ark. (6) CEA'in in vitro olarak intersellüler adezyon molekülü olduğunun; rekombinant CEA'in tümör hücre dizilerine injeksiyonunun in vivo olarak tümör hücrelerinin hepatik kolonizasyonunu arttırdığının; bunun olasılıkla hücrelerin hepatik retansiyonunun artmasıyla olduğunun gösterildiğini; bu bulguların serilerindeki CEA pozitif hastalar arasında karaciğer metastazı olanların yüksek oranda olmasını açıklayabileceğini, ancak yine de karaciğer metastazında artmış CEA'in metastazın nedeni değil sonucu olabileceğini vurgulamışlardır. Shuster ve ark. (19) da metastatik karaciğer tümöründen kaynaklanan sekreteruar CEA'in hepatik venlerden sistemik dolaşıma doğrudan geçtiğinden karaciğer tarafından daha az temizlendiğini, böylelikle CEA'in yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir.

Periton metastazı ile CEA pozitifliği ilişkisi hakkında sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda (6,9) CEA pozitif hastalar arasında periton metastazı olanlar anlamlı olarak fazla bulunurken, Koga ve ark. (8) herhangi bir ilişki saptamamışlar, Mori ve ark. ise (18) periton metastazı olmayanlarda CEA pozitifliğini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda anrezektabl olgularda CEA

pozitifliği rezektabl olanlara kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Koga ve ark. da (8) benzer sonuç elde etmişler, ameliyat öncesi CEA'in rezektabiliteyi gösteren bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bazı çalışmalarda ise, CEA pozitifliği ile rezektabilite (4,10) ya da radikal girişim (2) arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Araştırmamızda tek değişkenli analizde midenin tümünü tutan, 5 santimetreden büyük, seroza invazyonu olan ve anrezektabl tümörlerde, karaciğer ve peritona metastaz yapmışlarda sağkalım anlamlı olarak daha kötü idi. Serimizin tümü için de, evreler kendi arasında değerlendirildiğinde de gerek 5 ng/ml, gerekse 10 ng/ml eşik değerler için CEA'in prognostik değeri yoktu. Çok değişkenli analizde ise yalnızca rezektabilite faktörü bağımsız prognostik öneme sahipti.

Nakane ve ark. (9) 10 ng/ml eşik değerinde CEA'in serinin tümü için güçlü bir prognostik faktör olduğunu, evreler kendi arasında incelendiğinde yalnızca Evre IV'de prognozda farklılık olmadığını saptamışlar, CEA'in geleneksel evreleme yöntemiyle elde edilenden daha fazla prognostik bilgi sağlayabileceğini belirtmişlerdir. CEA'in neden prognostik önemi olduğu konusunda da ya CEA'in doğrudan immün sistemi baskıladığı ya da klinik evreleme yöntemlerine henüz uygulanamayan tümör volümü ya da yaygınlığı ile CEA'in korelasyonu dolayısıyla olabileceği yorumunu yapmışlardır.

Staab ve ark. (7) CEA'in bağımsız prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Koga ve ark. (8) 20 ng/ml ve 50 ng/ml'nin üstünde CEA düzeyleri olan olguların beş yıllık sağkalımlarının 20 ng/ml'nin altında değere sahip olanlardan anlamlı olarak kötü olduğunu belirtmişlerdir. Victorzon ve ark. (5) serinin tümü için CEA'in prognostik önemi olduğunu, ancak evreler ayrı ayrı incelendiğinde bu öneminin görülmediğini, evreye bağımlı olduğu için CEA'in prognostik değerinin sınırlı olduğunu vurgulamışlardır. Bazı çalışmalarda da (2,6,10) CEA'in prognostik öneme sahip olmadığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak, mide kanserinde özellikle klinik tanı güçlüğüne olduğu erken evrelerde serum CEA'in tanı değeri düşüktür. Tümörün yaygınlığı ile birlikte pozitiflik oranı da yükseldiğinden hastalığın evresi ve tümörün rezektabilitesi hakkında ameliyat öncesi bilgi sağlayabilir; ancak prognozu kestirmede yararlı değildir.

KAYNAKLAR

1. Fletcher RH, Hill C: Carcinoembryonic antigen.

Ann Int Med 1986; 104:66-73.

2. Dittrich C, Havelec L, Breyer S, Jakesz R, Lenzhofer R, Moser K: Carcinoembryonic antigen (CEA) plasma level determination in the management of gastric cancer patients. *Cancer Detect Prev* 1985; 8:181-187.

3. Shimizu N, Wakatsuki T, Murakami A, Yoshioka H, Hamazoe R, Kanayama H, Maeta M, Koga S: Carcinoembryonic antigen in gastric cancer patients. *Oncology* 1987, 44:240-244.

4. Wobbes T, Thomas CMG, Segers MFG, Nagengast FM: Evaluation of seven tumor markers (Ca 50, CA 19-9, CA 19-9 TruQuant, CA 72-4, CA 195, Carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1992, 69:2036-2041.

5. Victorzon M, Haglund C, Lundin J, Roberts PJ: A prognostic value of CA19-9 but not of CEA in patients with gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995, 21:379-384.

6. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T: The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:49-53.

7. Staab HJ, Anderer FA, Brummendorf T, Hornung A, Fischer R: Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging: II. Stomach cancer. *Br J Cancer* 1982, 45:718-727.

8. Koga T, Kano T, Souda K, Oka N, Inokuchi K: The clinical usefulness of preoperative CEA determination in gastric cancer. *Jpn J Surg* 1987, 17:342-347.

9. 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, 3:2703-2708.

10. Kim YH, Ajani JA, Ota DM, Lynch P, Roth JA: Value of serial carcinoembryonic antigen levels in patients with resectable adenocarcinoma of the esophagus and stomach. *Cancer* 1995, 75:451-456.

11. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgical and pathology. Part II. Histological classification of gastric cancer. *Jpn J Surg* 1981, 11:140-145.

12. TNM Committee of the International Union Against Cancer. Staging of Cancer. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1993:81-87.

13. Janssen Jr CW, Orjaseter H: Carcinoembryonic antigen in patients with gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1986, 12:19-23.

14. Staab HJ, Anderer FA, Brummendorf T, Fischer R: Prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen in stomach and colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 1983, 6:149-153.

15. Kodera Y, Isobe K, Yamauchi M, Satta T, Hasgawa T, Oikawa S, Kondah K, Akiyama S, Itoh K, Nakashima I: Expression of carcinoembryonic antigen (CEA) and nonspecific crossreacting (NCA) in gastrointestinal cancer: The correlation with degree of differentiation. *Br J Cancer* 1993; 68:130-136.

16. Bogenschütz O, Brümmendorf T, Staab HJ, Anderer FA, Kieninger G: Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging IV: Histological grading and tumor type in colorectal and gastric cancer. *J Surg Oncol* 1986, 32:165-173.
17. Maehara Y, Sugimachi K, Akagi M, Kakegawa T, Shimazu H, Tomita M: Serum carcinoembryonic antigen level increases correlate with tumor progression in patients with differentiated gastric carcinoma following noncurative resection. *Cancer Res* 1990, 50:3952-3955.
18. Mori M, Sakaguchi H, Akazawa K, Tsuneyoshi

M, Sueishi K, Sugumachi K: Correlation between metastatic site, histological type, and serum tumor markers of gastric carcinoma. *Hum Pathol* 1995, 26: 504-508.

19. Shuster J, Silverman M, Gold P: Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogenic animals. *Cancer Res* 1973, 33:65-68.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Nüvit DURAHER

Levazım Sitesi Olcay Apt. D.21

1. Levent 80600 İSTANBUL