

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ CAPEOX TRÊN BỆNH NHÂN SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Hà Văn Trí¹, Phạm Ngọc Diệp¹
Nghiêm Thị Minh Châu^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ CapeOx trên bệnh nhân (BN) sau phẫu thuật triệt căn ung thư dạ dày (UTDD) tại Bệnh viện Quân y 103. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp với tiến cứu, nghiên cứu can thiệp không có nhóm chứng trên 45 BN UTDD đã được phẫu thuật cắt bán phần dạ dày triệt căn, được điều trị sau phẫu thuật bằng phác đồ CapeOx tại Bệnh viện Quân y 103 từ 11/2017 - 7/2021. **Kết quả:** Tuổi mắc bệnh trung bình của BN là $59,4 \pm 9,5$; tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1. Tỷ lệ giai đoạn IIA và IIIA lần lượt là 28,9% và 24,4%. Sau 8 chu kỳ truyền hóa chất, nồng độ marker CA72-4 huyết tương giảm so với trước khi truyền hóa chất ($3,32 \pm 2,56$ U/mL so với $3,93 \pm 2,49$ U/mL; $p < 0,05$); tỷ lệ sống thêm không bệnh ở thời điểm 36 tháng đạt 76,1%; tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng đạt 79,3%. **Kết luận:** Điều trị sau phẫu thuật UTDD bằng phác đồ CapeOx đã làm giảm nồng độ marker CA72-4, tỷ lệ sống thêm không bệnh ở thời điểm 36 tháng đạt 76,1%; tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng đạt 79,3%.

* Từ khóa: Hóa trị bổ trợ ung thư dạ dày; phác đồ CapeOx; Ung thư dạ dày.

Evaluation of Treatment Outcomes of Postoperative Adjuvant Chemotherapy Using Capeox Regimen for Patients with Gastric Cancer at Military Hospital 103

Summary

Objectives: To evaluate the treatment efficacy of the CapeOx regimen in patients with gastric cancer after radical surgery at Military Hospital 103 from November 2017 to July 2021. **Subjects and methods:** A retrospective combined with prospective study and interventional study without concurrent control on 45 gastric cancer patients after radical gastrectomy received adjuvant chemotherapy with the CapeOx regimen at Military Hospital 103 from November 2017 to July 2021. **Results:** The average age of patients enrolled in this study was 59.4 ± 9.5 ; the male/female ratio was 3.5/1. Stages IIA and IIIA were the most common stages accounting for 28.9% and 24.4%. After 8 cycles of adjuvant chemotherapy,

¹Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Quân y 103

Tác giả phản hồi: *Nghiêm Thị Minh Châu (chaunghiemminha7@gmail.com)*

Ngày nhận bài báo: 8/11/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 29/11/2021

the serum concentration of marker CA72-4 decreased significantly compared to that measured before chemotherapy (3.32 ± 2.56 U/mL compared to 3.93 ± 2.49 U/mL; $p < 0.05$); the disease-free survival rate at the 36th month reached 76.1%; the overall survival rate at the 36th month was 79.3%. **Conclusion:** Adjuvant chemotherapy after gastric cancer surgery with the CapeOx regimen reduced the serum concentration of marker CA72-4 significantly compared with that measured before chemotherapy. The disease-free survival rate at the 36th month reached 76.1%; the overall survival rate at the 36th month was 79.3%.

* **Keywords:** Gastric cancer adjuvant chemotherapy; CapeOx regimen; Gastric cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Tại Việt Nam, theo Globocan 2020, UTDD là loại ung thư đứng hàng thứ 4 về tỷ lệ mới mắc và đứng thứ 3 về tỷ lệ tử vong [1]. Mặc dù đã có nhiều thành tựu trong chẩn đoán và điều trị UTDD, nhưng tiên lượng chung của UTDD vẫn chưa cải thiện nhiều: Tỷ lệ tái phát, di căn còn cao, kết quả sống thêm còn thấp [2]. Chính vì vậy, việc nghiên cứu tìm ra phác đồ hóa chất điều trị bổ trợ phù hợp, có hiệu quả, giúp kéo dài thời gian sống thêm sau phẫu thuật triệt căn UTDD luôn được quan tâm, nghiên cứu. Phác đồ CapeOx là công thức phối hợp của hai thuốc mới là Capecitabin và Oxaliplatin đã được chứng minh trên thế giới về tính hiệu quả và an toàn trong điều trị bổ trợ UTDD giai đoạn IB-III sau phẫu thuật [3]. Tuy nhiên tại Việt Nam, đặc biệt là tại Bệnh viện Quân y 103, vẫn chưa có nhiều đề tài nghiên cứu, đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ trên những BN thực tế được điều trị, vì vậy đề tài này được thực hiện nhằm: *Đánh giá hiệu quả của phác đồ CapeOx trong điều trị bổ trợ UTDD sau phẫu thuật tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

45 BN UTDD đã được phẫu thuật cắt triệt căn dạ dày và nạo vét hạch D2. Tất cả BN này được điều trị bổ trợ bằng phác đồ CapeOx tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103. Thời gian từ 11/2017 - 7/2021.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Giai đoạn IB (T1N1M0), II, III theo bảng phân loại TNM của AJCC lần thứ 8 [4] (đây là các giai đoạn có chỉ định điều trị bổ trợ sau phẫu thuật bằng phác đồ CapeOx); đã phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn + nạo vét hạch D2, được làm xét nghiệm mô bệnh học xác định ung thư biểu mô, toàn trạng PS ≤ 2 [5].

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu kết hợp với tiền cứu.

* *Chọn mẫu toàn bộ:*

- Các chỉ tiêu nghiên cứu: Tuổi, giới tính, giai đoạn bệnh, nồng độ CA 72-4 huyết tương, thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ.

Nồng độ CA 72-4 huyết tương được đo lần lượt tại các thời điểm: 1 ngày trước phẫu thuật; 1 ngày trước khi truyền hóa chất chu kỳ 1, chu kỳ 5 và tại thời điểm 14 ngày sau khi truyền hóa chất chu

kỳ 8. Xét nghiệm tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103. Tình trạng sống/chết của BN được thu thập thông qua tái khám và/hoặc thông tin từ giấy chứng tử do người nhà BN cung cấp.

- Phác đồ điều trị: Sau phẫu thuật triệt căn ung thư dạ dày, BN được truyền hóa chất phác đồ CapeOx 8 chu kỳ với liều và lộ trình như sau: Oxaliplatin liều 130 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1; capecitabin liều 1000 mg/m² x 2 lần/ngày uống từ ngày 1 - ngày 14; chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ.

* Phân tích số liệu:

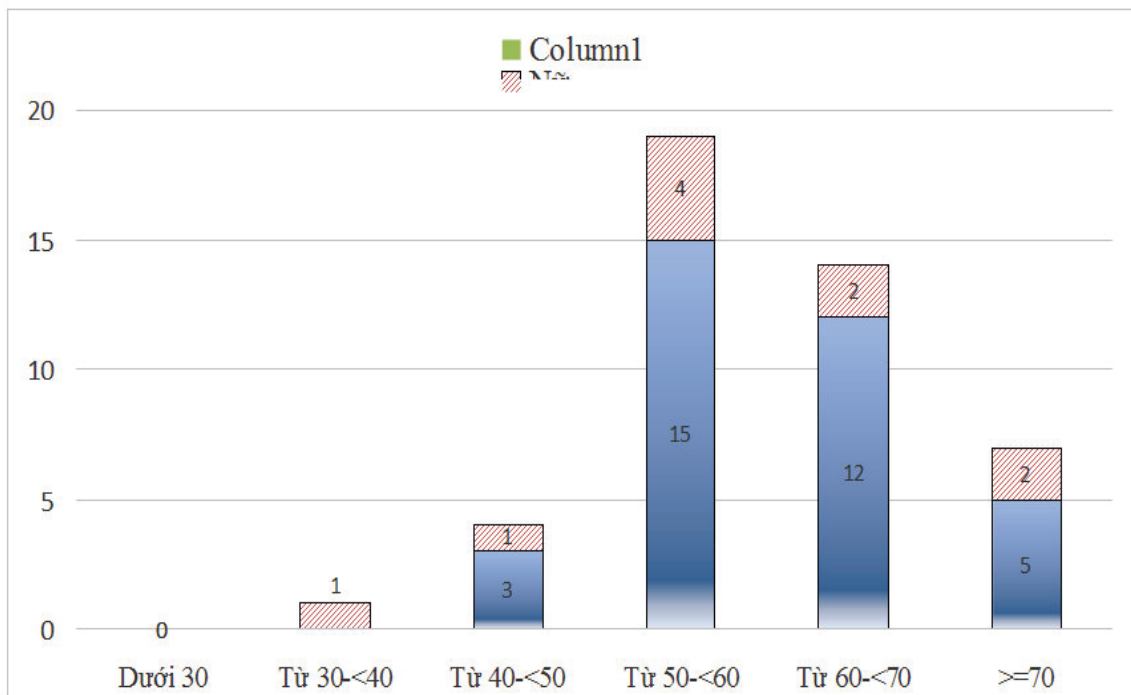
Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0, số liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, tỷ lệ phần trăm, so sánh giá trị trung bình, sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm.

3. Đạo đức trong nghiên cứu

Đảm bảo các quy định về y đức trong nghiên cứu y học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tuổi, giới tính của BN



Biểu đồ 1: Đặc điểm tuổi, giới tính nhóm BN nghiên cứu.

Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 59,4 ± 9,5. Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 50 - < 60 tuổi (19 BN, chiếm 42,2%); tiếp theo là nhóm từ 60 - < 70 tuổi (14 BN chiếm 31,1%); tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1.

2. Giai đoạn bệnh

Bảng 1: Giai đoạn bệnh.

Giai đoạn	Số BN	Tỷ lệ %
IB	4	8,9
IIA	13	28,9
IIB	8	17,8
IIIA	11	24,4
IIIB	8	17,8
IIIC	1	2,2
Tổng số	45	100

Giai đoạn IIA chiếm tỷ lệ cao nhất (28,9%), tiếp theo là giai đoạn IIIA (24,4%).

3. Thay đổi nồng độ CA 72-4 huyết tương sau điều trị

Bảng 2: Thay đổi nồng độ CA 72-4 huyết tương của BN giữa trước và sau truyền hóa chất (n = 45)

Giá trị	Trước hóa chất	Sau 4 chu kỳ	Sau 8 chu kỳ
Nồng độ CA 72-4 (u/mL)	3,93 ± 2,49	3,47 ± 2,44	3,32 ± 2,56
p	*	0,058	0,021

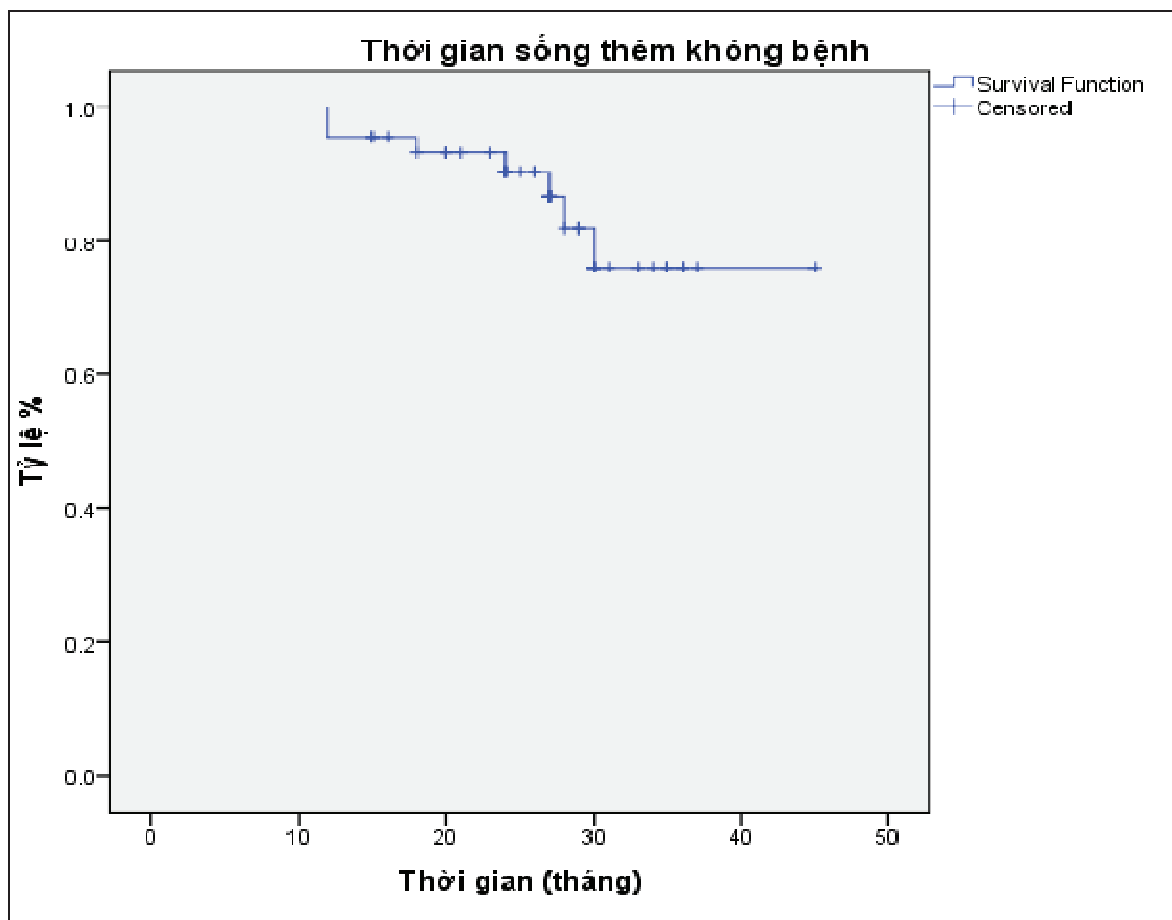
*: Không so sánh; giá trị p được so sánh với thời điểm trước khi truyền hóa chất

Sau 8 chu kỳ hóa chất, nồng độ CA 72-4 giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị hóa chất.

4. Thời gian sống thêm không bệnh

Bảng 3: Tỷ lệ sống thêm không bệnh của BN sau điều trị bằng phác đồ CapeOx.

Giá trị	12 tháng	24 tháng	36 tháng
Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%)	95,6%	90,3%	76,1 %
Thời gian sống thêm không bệnh (tháng)	26,3 ± 6,9		



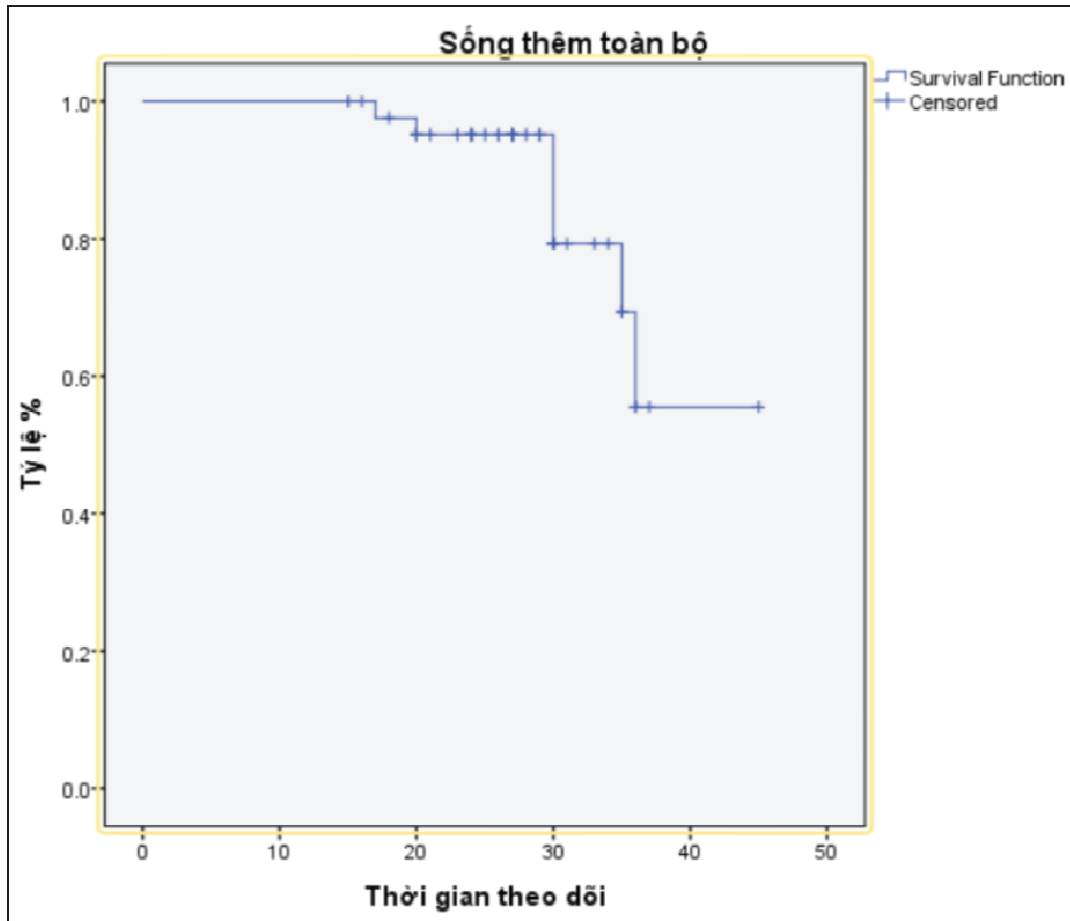
Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không bệnh của BN sau điều trị bằng phác đồ CapeOx.

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của BN trong nghiên cứu là $26,3 \pm 6,9$ tháng; ngắn nhất là 12 tháng, dài nhất là 45 tháng. Có 7 trường hợp tái phát, trong đó có 2 trường hợp tái phát ở tháng thứ 12, các trường hợp tái phát còn lại xảy ra ở các tháng thứ 18, 24, 27, 28 và 30. Tỷ lệ sống thêm không bệnh ước tính theo Kaplan-Meier tại thời điểm 24 tháng là 90,3% và 36 tháng là 76,1%.

5. Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 4: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của BN sau điều trị bằng phác đồ CapeOx.

Giá trị	12 tháng	24 tháng	36 tháng
Tỷ lệ sống thêm chung (%)	100%	97,5%	79,3 %
Thời gian sống thêm chung (tháng)	$41,7 \pm 1,5$		



Biểu đồ 3: Thời gian sống còn toàn bộ.

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của BN trong nghiên cứu là $41,7 \pm 1,5$ tháng; ngắn nhất là 20 tháng, dài nhất là 45 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan-Meier tại thời điểm 24 tháng là 97,5% và 36 tháng là 79,3%.

BÀN LUẬN

1. Tuổi và giới tính của BN

Theo các nghiên cứu tại Việt Nam, độ tuổi trung bình mắc bệnh khoảng 50 tuổi, trong đó nhóm tuổi 50 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất, độ tuổi này đủ để tiếp xúc các yếu tố nguy cơ từ đó phát sinh bệnh. Tỷ lệ mắc bệnh của nam giới thường cao hơn nữ giới, sự khác biệt này có thể do nam giới có nguy cơ phơi nhiễm với các yếu tố nguy

cơ của bệnh UTDD cao hơn so với nữ giới [1]. Trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình mắc bệnh là $59,4 \pm 9,5$; thấp nhất là 36, cao nhất là 78. Nhóm tuổi thường gặp nhất từ 50 - < 60 (42,2%), tiếp theo là nhóm tuổi từ 60 - < 70 (31,1%), chỉ có 1 trường hợp ở độ tuổi từ 30 - < 40, không có trường hợp nào < 30 tuổi. Nghiên cứu gồm 45 BN trong đó có 35 BN nam (77,8%) và có 10 BN nữ (22,2%). Tỷ lệ nam/nữ: $35/10 = 3,5/1$ (Biểu đồ 3).

Độ tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu này là phù hợp, nhưng tỷ lệ nam/nữ cao hơn so với một số nghiên cứu trong nước và quốc tế như nghiên cứu của Vũ Quang Toàn (2017) với tuổi trung bình là $53,3 \pm 9,7$ (27 - 74), độ tuổi 50 - < 60 chiếm đa số (48%), tỷ lệ nam/nữ là 3,1/1 [2]. Nghiên cứu của Phan Cảnh Duy (2019) có tuổi trung bình là $58,6 \pm 10,3$ (32 - 78), độ tuổi chiếm đa số là 50 - < 60 (46,2%), tỷ lệ nam/nữ = 2,6/1 [3]. Trịnh Thị Hoa (2009) chỉ ra tuổi trung bình là $50,3 \pm 9,7$ (24 - 69), độ tuổi 50 - < 60 cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (34,9%). Tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1 [4].

Sasako (2008) trong một nghiên cứu tại Nhật Bản cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình cao hơn ở khoảng 60 tuổi. Nam giới cũng chiếm tỷ lệ đa số (khoảng 70%) [11].

Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu này cao hơn một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới, nguyên nhân một phần là do nghiên cứu được thực hiện ở một bệnh viện Quân đội, thu dung điều trị số BN nam nhiều hơn số BN nữ.

2. Giai đoạn bệnh

Do nghiên cứu được thực hiện trên nhóm BN có chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ, nên BN chủ yếu ở giai đoạn bệnh từ IB-IIIIC. Theo kết quả của bảng 3 cho thấy: Giai đoạn IIA chiếm tỷ lệ cao nhất (28,9%), tiếp theo là giai đoạn IIIA (24,4%).

Tỷ lệ BN được chẩn đoán ở giai đoạn IB-IIA là 37,8%, cao hơn so với BN ở giai đoạn IIIB-IIIIC (20%). Kết quả này phải kể đến vai trò phát triển chung của hệ thống y tế, các kỹ thuật chẩn đoán và ý thức cao của người bệnh, nhờ đó tỷ lệ BN được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn tương đối sớm tăng lên so với giai đoạn muộn.

Giai đoạn trong nghiên cứu này thấp hơn so với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Vũ Quang Toàn (2017) trên các BN UTDD tiến triển tại chỗ xâm lấn thanh mạc T4a, T4b nhưng chưa có di căn xa. Các giai đoạn bệnh từ IIB-IIIIC bao gồm giai đoạn IIIB (T4a, N2 và T4b, N0-1) và IIIIC (T4a, N3 và T4b, N2-3) có tỷ lệ cao hơn cả, lần lượt là 30,9% và 27,0%. Giai đoạn IIB (T4a, N0) là 22,4% giai đoạn IIIA (T4a, N1) ít nhất chiếm 19,7% các trường hợp [2].

3. Thay đổi nồng độ CA 72-4 huyết tương sau điều trị

Theo diễn biến tự nhiên của bệnh, sau phẫu thuật vài tuần nồng độ marker CA 72-4 sẽ giảm dần về mức thấp phản ánh các tế bào ung thư còn sót lại với số lượng ít hoặc đã được loại bỏ hoàn toàn. Sau một thời gian, các tế bào ung thư (nếu còn sót lại) sẽ tiếp tục phân chia phát triển làm số lượng (và có lẽ cả sự đa dạng) các tế bào ung thư tăng lên khiến nồng độ CA 72-4 cũng tăng lên tương ứng [12]. Điều trị hỗ trợ bằng hóa chất sau mổ nhằm mục đích tiêu diệt các tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật, nhằm giảm nguy cơ bệnh tái phát, cải thiện thời gian sống thêm cho người bệnh.

Từ kết quả của bảng 2 cho thấy, nồng độ CA 72-4 sau 4 chu kỳ giảm không có ý nghĩa thống kê so với trước hóa chất ($3,47 \pm 2,44$ so với $3,93 \pm 2,49$ với $p = 0,058$). Sau 8 chu kỳ hóa chất, nồng độ CA 72-4 giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị hóa chất ($3,32 \pm 2,56$ so với $3,93 \pm 2,49$ với $p = 0,021$).

Như vậy, qua kết quả này bước đầu có thể thấy phác đồ CapeOx có hiệu quả trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật.

4. Thời gian sống thêm không bệnh

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 40 BN UTDD giai đoạn IB-IIIC, các BN sau phẫu thuật được điều trị đủ 8 chu kỳ hóa chất. Theo bảng 3, thời gian theo dõi BN kể từ chu kỳ hóa chất đầu tiên đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là từ 15 - 45 tháng, trung bình $27,2 \pm 6,6$ tháng, có 7 BN tái phát, trong đó có 2 trường hợp tái phát ở tháng thứ 12 kể từ khi bắt đầu điều trị hóa chất, 1 trường hợp tái phát ở tháng 18; 4 trường hợp còn lại tái phát trong thời gian từ tháng thứ 24 - 30.

Tất cả 7 trường hợp tái phát đều ở giai đoạn III, không có trường hợp nào ở giai đoạn IB và II ghi nhận tái phát; 5/7 trường hợp tái phát có thể mô bệnh học là ung thư biểu mô kém biệt hóa và ung thư biểu mô tế bào nhẵn.

Như vậy, các trường hợp tái phát được ghi nhận trong thời gian nghiên cứu chủ yếu là các BN có giai đoạn muộn và thể giải phẫu bệnh không thuận lợi (ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa và ung thư biểu mô tế bào nhẵn). Tất cả trường hợp tái phát đều đã có di căn hạch tại thời điểm phẫu thuật.

Tỷ lệ sống thêm không bệnh ước tính theo Kaplan-Meier tại thời điểm 24 tháng là 90,3%, 36 tháng là 76,1% kết quả được thấy ở biểu đồ 2. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Vũ Quang Toàn (2017) khi tại thời điểm 36 tháng, tỷ lệ sống thêm không bệnh là 53,9% [2]. Kết quả này có lẽ do giai đoạn bệnh trong nghiên cứu này sớm hơn giai đoạn bệnh trong nghiên cứu của Vũ Quang Toàn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Vương (2013) khi tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 24 tháng của Nguyễn Thị Vương

là 86,8% [5]; thử nghiệm CLASSIC (2014) có thời gian sống thêm không bệnh ở thời điểm 36 tháng là 74% [8].

5. Thời gian sống thêm toàn bộ

Theo kết quả của bảng 4, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nghiên cứu là $41,7 \pm 1,8$ tháng; ngắn nhất là 20 tháng, dài nhất là 45 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan - Meier tại thời điểm 24 tháng là 97,5%, 36 tháng là 79,3%.

Kết quả này là phù hợp với thử nghiệm CLASSIC (2014) với tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng là 78% [8]. Nghiên cứu của Vũ Quang Toàn (2017) có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng thấp hơn một chút với 61,8% [2]; kết quả này có lẽ một phần là do giai đoạn trong nghiên cứu của Vũ Quang Toàn cao hơn một chút so với nghiên cứu của chúng tôi. Cần thêm thời gian theo dõi để đánh giá DFS, OS được đầy đủ hơn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 45 trường hợp UTDD giai đoạn IB-III được điều trị hỗ trợ bằng phác đồ CapeOx sau phẫu thuật cắt bỏ dạ dày triệt căn tại Bệnh viện Quân y 103 từ 11/2017 - 7/2021, chúng tôi thu được kết quả như sau:

- Tuổi trung bình mắc bệnh là $59,4 \pm 9,5$; độ tuổi hay gặp từ 50 - < 60. Tỷ lệ nam/nữ 3,5/1. Giai đoạn IIA và IIIA chiếm tỷ lệ cao nhất với 28,9% và 24,4%.

- Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật bằng phác đồ CapeOx làm giảm nồng độ marker CA72-4 huyết tương so với trước điều trị, tỷ lệ sống thêm không bệnh ở thời điểm 36 tháng đạt 76,1%; tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng đạt 79,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quyết định 3127/ QĐ-BYT. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTDD 2020.
2. Vũ Quang Toàn. Đánh giá kết quả điều trị UTDD giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) bằng hóa chất hỗ trợ EOX sau phẫu thuật tại Bệnh viện K, (2013-2016). Luận văn Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội 2017.
3. Phan Cảnh Duy. Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến phần xa dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng phẫu thuật và Xạ-Hóa sau mổ. Luận án Tiến sĩ. Trường Đại Học Y Huế 2019.
4. Trịnh Thị Hoa. Đánh giá hiệu quả của hóa trị hỗ trợ ECX trên BN ung thư biểu mô tuyến dạ dày sau phẫu thuật tại Bệnh viện K (2006 - 2009). Luận văn Thạc sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội 2009.
5. Nguyễn Thị Vượng. Đánh giá hiệu quả của phác đồ XELOX trong điều trị hỗ trợ UTDD. Luận văn Thạc sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội 2013.
6. Pham T., Bui L., Kim G., et al. Cancers in Vietnam-burden and control efforts: A narrative scoping review. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent* 2019; 26(1).
7. Kim I.-H. Current status of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11(9):679-685.
8. Noh S.H., Park S.R., Yang H.-K., et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1389-1396.
9. Mahul B. Amin. *AJCC Cancer Staging* 8th, 2017 .
10. Oken et al. Toxicity and respond criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group, *Am J Clin Onco (CCT)* 5: 649-652,1982.
11. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. D2 Lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer, *N Engl J Med* 2008; 359:453-462.
12. Shimada H., Noie T., Ohashi M., et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: A systematic review of literature by the task force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2014; 17(1):26-33.