

血清学及肿瘤标志物对早期胃癌诊断的研究进展

刘楠楠*, 袁东红

延安大学附属医院消化科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月17日; 录用日期: 2022年8月16日; 发布日期: 2022年8月23日

摘要

胃癌是全球最常见的恶性疾病之一, 也是癌症相关死亡的第四大原因, 虽然早期胃癌的5年生存率可达90%以上, 但由于早期诊断率低, 大多数患者出现时已进入晚期, 失去了治愈的机会。在我国胃癌的诊断主要依靠胃镜及活检, 但诊断率低于10%, 且其作为一种有创检查, 患者依从性较差, 难以开展大规模的筛查。目前, 为了提高早期胃癌的诊治率, 通过检测血中的幽门螺杆菌(HP)、胃蛋白酶原(PG)、胃泌素(GC)、CEA、CA199等指标对早期胃癌的筛查取得了一定的成果, 本文将从血清学及生物标志物的最新进展做一综述, 旨在提高居民早期胃癌的检出率, 从而改善居民的生活水平。

关键词

胃癌, 胃蛋白酶原, 胃泌素, 生物标志物

Research Progress of Serology and Tumor Markers in the Diagnosis of Early Gastric Cancer

Nannan Liu*, Donghong Yuan

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 17th, 2022; accepted: Aug. 16th, 2022; published: Aug. 23rd, 2022

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant diseases in the world and the fourth leading

*通讯作者 E-mail: 1733761913@qq.com

文章引用: 刘楠楠, 袁东红. 血清学及肿瘤标志物对早期胃癌诊断的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7784-7790. DOI: 10.12677/acm.2022.1281121

cause of cancer-related death. Although the 5-year survival rate of early gastric cancer can reach more than 90%, due to the low early diagnosis rate, most patients present at an advanced stage. In the late stage, the chance for cure is lost. The diagnosis of gastric cancer in my country mainly relies on gastroscopy and biopsy, but the diagnosis rate is less than 10%, and as an invasive test, the patient compliance is poor, and it is difficult to carry out large-scale screening. At present, in order to improve the diagnosis and treatment rate of early gastric cancer, the screening of early gastric cancer by detecting *Helicobacter pylori* (HP), pepsinogen (PG), gastrin (GC), CEA, CA199 and other indicators in blood has achieved certain results. This article will review the latest progress in serology and biomarkers, aiming to improve the detection rate of early gastric cancer in residents, thereby improving the living standards of residents.

Keywords

Gastric Cancer, Pepsinogen, Gastrin, Biomarker

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌(gastric cancer)是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,绝大多数是腺癌,它是一种分子和表型高度异质的疾病,它的危险因素包括许多无法改变的变量,如年龄、性别、种族和民族,其他危险因素是可控的,例如幽门螺杆菌感染、吸烟以及硝酸盐和亚硝酸盐含量高的饮食。2018年全球有超过100万例新病例。它是男性中第四大最常发生的癌症,也是女性中第七大最常发生的癌症,在我国早期胃癌的诊断主要依靠胃镜及活检,但诊断率低于10% [1],远远低于日本的80%和韩国的60%,在临床工作中,对同一病变取活检或切除标本,不同的医院或者同一医院不同病理医师得出的结论也可能不同。由于早期胃癌的病变比较隐匿,其诊断准确率依赖于内镜医生的技术水平,一些缺乏经验的内镜医生往往不能及时发现病变部位,就不会对病变部位取活检,从而导致漏诊。对可疑病变部位的取材也可能导致诊断率低,在病变部位,如果癌变组织分布不均,某些内镜医师发现可疑病变时,仅对可疑病变中的同一处多次取活组织行病理检查,因此有可能未取到病变组织从而出现假阴性的结果,不同的诊断结果,直接影响着临床治疗与预后分析。在西方国家,诊断胃癌必须有侵袭的证据,病变浸润至少超过黏膜固有层才能诊断为胃癌;而在日本,是根据细胞异型性或结构异型性进行诊断,无论肿瘤是否浸润。西方国家,病变为高级别上皮内瘤变但未侵犯黏膜固有层时,称为异型增生,不诊断为癌;在日本则诊断为黏膜内癌。即使无黏膜下层浸润,西方国家会避免使用“癌”描述病变,因为对病变行局部切除可完全治愈。而我国病理诊断标准偏向于西方国家,因此早期胃癌诊断率低。胃癌患者的预后与其诊治率密切相关,早期胃癌术后5年生存率高于90%,而进展期为20%~30% [2]。因此对于早期胃癌的早发现、早诊断、早治疗显得尤为重要。

2. 血清学与早期胃癌

2.1. Hp与早期胃癌

幽门螺旋杆菌(HP)是一种革兰氏阴性菌,具有多种酶类物质,主要分布在胃黏膜组织中,影响全球

50%以上的人口, 研究表明 Hp 与慢性胃炎、消化性溃疡以及胃癌等胃肠道疾病有着密切的联系。自 1994 年以来被世界卫生组织描述为 GC 发展的 I 类致癌物[3]。HP 对肿瘤发生过程的影响有两种主要机制: HP 对胃粘膜的间接炎症反应和 HP 对胃上皮细胞的直接表观遗传结果[4]。HP 的几种毒力因子: CagA 或 VacA, 被认为可能增加 GC 发展的风险[5]。HP 伴 CAGA 和 vacA 与远端胃发生强烈组织反应以及癌前病变和恶性病变的相关风险性较高[6]。此外, HP 感染会损害胃组织微环境, 促进上皮-间充质转化(EMT)和进一步的 GC 进展[7] [8]。慢性 Hp 感染通过对细胞内信号的调控, 引起胃上皮细胞的遗传不稳定, 并影响 DNA 损伤修复系统, 促进了胃上皮细胞的肿瘤转化[9]。在一项前瞻性研究中, 植村等人[10]证实, HP 感染症状组仅有 2.9% 的人患有胃癌, 而未感染组的比例是 0%。山东省临朐县胃癌高发发现场对 3343 名研究对象基线时检测幽门螺杆菌抗体, 经过 4.5 年随访, 发现幽门螺杆菌感染者进展为胃黏膜异型增生或胃癌的风险增加了 80% (OR = 1.8, 95% CI: 1.2~2.6) [11]。因此 Hp 感染始终被认为是胃肠道重要的致癌因素。

2.2. 胃蛋白酶原与早期胃癌

PG 是胃黏膜分泌的一种天冬氨酸蛋白酶前体, 可分为胃蛋白酶原 I (PGI) 和胃蛋白酶原 II (PGII) 两个亚群, PGI 由主细胞和胃底腺黏液颈细胞分泌; PGII 除由主细胞分泌外, 亦可由泌酸腺黏液颈细胞、贲门腺和幽门腺黏液细胞以及十二指肠上段 Brunner 腺产生。这些腺体产生的 PG 约有 1% 入血。目前, 把 PGI < 70 $\mu\text{g/mL}$ 和 PGR < 3.0 作为筛查早期胃癌的标准。慢性萎缩性胃炎时, 胃粘膜上皮和腺体萎缩, 主细胞数量减少, 其分泌的 PGI 也减少, 因分泌 PGII 的腺体分布广泛, 血清 PGII 水平则相对稳定。当萎缩进一步发展, 伴有肠上皮、假幽门腺化生时, PGII 分泌增加。因此, 随着胃粘膜萎缩的加重, 血清 PGI/PGII 比值(PGR)呈逐渐下降趋势。韩小磊等[12]对 117 例经胃镜和病理组织学确诊为胃癌的患者进行研究发现术后血清 PGI、PGII 含量再次升高提示有胃癌复发的风险。杜梅英[13]等研究发现血清 G-17、PGII 水平升高且 PGR 水平降低提示罹患胃癌的风险高。印睿等[14]研究发现萎缩性胃炎组、上皮内瘤变组、胃癌组的 PGI、PGR 水平明显降低, PGII 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PGR、PGI + PGR、PGII + PGR、PGR + HLA-G 诊断上皮内瘤变的曲线下面积(AUC)分别为 0.075、0.728、0.713、0.721 ($P < 0.05$); 4 项指标联合检测(PGI + PGII + PGR + HLA-G)诊断上皮内瘤变的 AUC 为 0.734 ($P < 0.05$)。PGII、PGR、HLA-G 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.719、0.730、0.674 ($P < 0.05$); PGII + PGR、PGII + HLA-G、PGR + HLA-G 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.740、0.723、0.742 ($P < 0.05$), 明显高于 HLA-G 诊断胃癌的 AUC ($P < 0.05$), 4 项指标联合检测(PGI + PGII + PGR + HLA-G)对诊断胃癌有一定价值($P < 0.05$), 其 AUC 均高于上述指标单独及两项联合检测。因此, PGI、PGII、PGR、HLA-G 对早期胃癌及癌前病变具有良好的诊断价值, 联合检测诊断价值更高。因此, 胃蛋白酶原可作为筛查早期胃癌的血清学指标。

2.3. 胃泌素-17 与早期胃癌

胃泌素是由胃窦、胃底、十二指肠及空肠的 G 细胞所分泌的一种激素, 它能调节消化系统的功能, 维持消化道黏膜的结构完整, 目前, 胃泌素包括胃泌素源、甘氨酸、延伸型的胃泌素和酰胺化胃泌素多种类型, 人体有 95% 以上有生物活性的胃泌素主要是 G-17 和 G-34, 其中 G-17 占 80% 到 90%。G-17 是由胃窦部 G 细胞合成和分泌, 因此 G-17 是反映胃窦部黏膜损伤的重要指标。朱春平等[15]的一项多中心临床研究发现胃癌组血清 G-17 水平高于胃炎组, 诊断胃癌的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为 59.31%、70.59%、68.54%、30.95% 和 88.65%, 且血清 G-17 水平升高可提示胃癌风险, 将 G-17 联合 PGR 运用于大规模胃癌筛查, 有助于提高我国胃癌的早期诊断率, 降低胃癌死亡率。黄喜顺等[16]认为 G-17 血清水平在对照组、萎缩性胃炎组以及胃癌组中逐渐升高, 且 3 组之间水平差异有统计学意义($P < 0.05$), G-17 血清的降低对早期胃癌具有预警作用。因此, 有学者认为可以将血清 G-17 作

为早期胃癌的观察指标。

2.4. 胃功能三项与胃癌

陈志娟[17]等研究发现早期胃癌组 PGI 水平低于良性病变组与对照组, PGII 及 G-17 高于良性病变组与对照组;早期胃癌组 CEA 及 CA-724 高于良性病变组及对照组;说明血清胃功能三项联合 CEA、CA-724 检测,对早期胃癌的诊断具有显著的价值,可进一步提高胃癌的早期诊治率。唐承璐[18]等发现血清 PGI、PGII、PGR 和 Hp 抗体检测对早期胃癌的筛查具有较好的价值。

3. 生物标志物与胃癌

目前,有报道认为胃癌的肿瘤标志物,包括碳水化合物糖原(CA) 72-4、碳水化合物抗原(CA) 12-5、碳水化合物抗原(CA) 15-3、碳水化合物抗原(CA) 24-2、EBV、HEAR2、神经元特异性烯醇化酶(NSE)等,但癌胚抗原(CEA)和 CA19-9 仍然是 GC 临床实践中最常用的生物标志物。朱昱冰等[19]研究发现 160 例胃癌患者血清中的 CEA、CA19-9、CA72-4 及 CA242 的初诊阳性率分别为 37.7%、26.7%、37.6%及 21.3%,4 种标志物联合检测阳性率为 62.9%。CA72-4 可以作为独立预后因子($P = 0.012$)。徐明星[20]等发现 CA199、CA242、CA724、CEA 等血清肿瘤标志物水平的异常升高可提示有癌前病变或初期胃癌的发生,可作为胃癌早期诊断的辅助指标,其检测阳性率与病情的进展具有相关性,可用于预测患者的病情进展和预后情况,联合应用 4 项血清肿瘤标志物进行检测时可提高胃癌早期诊断的敏感度。付生弟等[21]与陈海燕[22]与其结果报道一致。田福满等[23]研究发现血清 CA199、CA125、CA153 及 CEA4 项指标联检对胃癌诊断有一定价值,但研究样本较少,可靠性还需要大量的研究样本支持。

3.1. CEA 与胃癌

CEA 是消化道恶性肿瘤临床实践中使用最广泛和最常用的标志物。在所有胃癌患者的一小部分中,发现晚期胃癌 CEA 水平升高;因此,CEA 水平不是一种有效的筛查方法。有相关报道认为,腹膜灌洗液中的 CEA 水平可以准确预测胃癌根治性切除后的腹膜复发[24]。将免疫组织化学 CEA 测量添加到常规细胞学中可提高灵敏度。使用 RT-PCR 测量 CEA mRNA 可用于检测腹膜腔中的微转移[25]。

3.2. CA19-9 与胃癌

碳水化合物抗原 19-9 (CA19-9)是最常用于胰腺癌诊断或治疗监测的血清肿瘤标志物。生理学上,CA19-9 的血清浓度很低(低于 37 U/mL),在炎症性疾病(例如胰腺炎)或其他胃肠道疾病(食道癌、胃癌或胆道癌)中过度表达[26]。CA19-9 作为 GC 诊断生物标志物的效用略有争议,研究结果通常仍然相互矛盾。据报道,CA19-9 水平升高与女性性别和淋巴结转移的存在有关[27]。CA19-9 可能与 GC 患者的肿瘤深度、肿瘤分期和淋巴结转移有关[28] [29]。此外,在估计肿瘤大小方面,血清 CA 19-9 水平在诊断上比 CEA 更重要[30]。与胃良性疾病患者相比,GC 患者的血清 CA19-9 水平更高[31]。CA19-9 浓度增加也可以构成 GC 根治性胃切除术后早期复发的标志,以及可能的腹膜播散[32] [33]。血清 CA19-9 和 CA72-4 水平升高与 GC 患者死亡率增加有关[34]。

3.3. EBV 与胃癌

EBV 是一种具有传染性的病毒,涉及到多种恶性肿瘤,包括胃腺癌。EBV 阳性胃癌是 TCGA 鉴定的胃癌的一个独特亚群,与丰富的 CD8 阳性 T 细胞浸润和 PD-L1 和 PD-L2 表达增加有关,这可能使其更容易受到 PD-1 阻断[35]。约 10%的 GC 被描述为 EBV 阳性,但没有足够的证据证明 EBV 在 GC 发展中具有明显的病因作用[36]。EBV 阳性胃癌因患者特征(如性别、年龄或解剖学亚部位)而异,并且在男性

中随年龄而减少[37]。

3.4. HER2 与胃癌

曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 靶向 HER2 受体, 抑制下游信号激活, 并诱导抗体依赖性细胞毒性。关键的 3 期 ToGA 试验(ClinicalTrials.gov 标识符 NCT01041404)确立了将曲妥珠单抗添加到化疗作为晚期 HER2 阳性胃腺癌一线治疗的护理标准[38]。大约 15%到 20%的晚期胃和胃食管交界处腺癌有 HER2 过表达或扩增。与弥漫型或混合型癌症相比, HER2 阳性更常见于肠型癌症, TCGA CIN 亚型, 胃食管交界处的癌症与胃体的癌症相比更常见[39]。

3.5. 神经元特异性烯醇化酶与胃癌

神经元特异性烯醇化酶(NSE)是糖酵解酶烯醇化酶的细胞特异性同工酶, 最初在脑组织提取物中发现[40]。NSE 作为血清生物标志物已广泛应用于临床上各种恶性肿瘤的诊断, 并已发现与黑色素瘤、精原瘤、肾细胞癌、默克尔细胞瘤、类癌肿瘤、促睾症和未成熟畸胎瘤有关, 特别是小细胞肺癌(SCLC)。罗海[41]等研究发现癌症组 NSE 血清水平显著高于健康对照组($P < 0.05$)。此外, 癌症组血清 NSE 阳性率(29.15%)远高于对照组(1.67%) [42]。虽然有一些关于 NSE 在胃癌中的价值的研究, 但 NSE 与胃癌之间的预后关系存在很大争议。

4. 小结

胃癌是一种分子和表型高度异质的疾病, 每年影响大量个体的健康状况, 依然是一个有待解决的临床问题, 本文通过对血清学及生物标志物的研究进展进行了综述, 希望可以提高我国居民早期胃癌的检出率, 从而改善居民的生活水平。

参考文献

- [1] 屠江锋, 潘文胜, 陈小君, 等. 胃癌早期筛查的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(6): 560-564.
- [2] 梁玉萍, 刘维花, 杨落落, 等. 早期胃癌的筛查[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(4): 325-326.
- [3] Ishaq, S. and Nunn, L. (2015) *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A State of the Art Review. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, **8**, S6-S14.
- [4] Khatoon, J., Rai, R.P. and Prasad, K.N. (2016) Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer: Updates. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **8**, 147-158. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i2.147>
- [5] Chang, W.L., Yeh, Y.C. and Sheu, B.S. (2018) The Impacts of *H. pylori* Virulence Factors on the Development of Gastrointestinal Diseases. *Journal of Biomedical Science*, **25**, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9>
- [6] Roesler, B.M., Rabelo-Gonçalves, E.M. and Zeitune, J.M. (2014) Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review. *Clinical Medicine Insights. Gastroenterology*, **7**, 9-17. <https://doi.org/10.4137/CGast.S13760>
- [7] Baj, J., Brzozowska, K., Forma, A., Maani, A., Sitarz, E. and Portincasa, P. (2020) Immunological Aspects of the Tumor Microenvironment and Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Carcinogenesis. *The International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 2544. <https://doi.org/10.3390/ijms21072544>
- [8] Baj, J., Korona-Glowniak, I., Forma, A., Maani, A., Sitarz, E., Rahnama-Hezavah, M., Radzikowska, E. and Portincasa, P. (2020) Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Cells*, **9**, 1055. <https://doi.org/10.3390/cells9041055>
- [9] Hatakeyama, M. (2017) Structure and Function of *Helicobacter pylori* CagA, 104 China Continuing Medical Education, Vol. 10, No. 33 the First-Identified Bacterial Protein Involved in Human Cancer. *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences*, **93**, 196-219. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.013>
- [10] Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N. and Schlemper, R.J. (2001) *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 784-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa001999>
- [11] Zhang, L., Blot, W.J., You, W.C., et al. (1996) *Helicobacter pylori* Antibodies in Relation to Precancerous Gastric Le-

- sions in a Highrisk Chinese Population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **5**, 627-630.
- [12] 韩小磊, 何雁鸿, 马金丹, 等. 血清胃蛋白酶原在胃癌复发预测中的临床价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(12): 1339-1343.
- [13] 杜梅英, 魏小斌, 钟文洲, 等. 胃泌素-17、胃蛋白酶原比值在早期胃癌筛查中应用价值分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(7): 760-761, 764.
- [14] 印睿, 葛建新, 黄晓丽, 等. 胃蛋白酶原、HLA-G 诊断早期胃癌及癌前病变的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24): 2977-2980.
- [15] 朱春平, 赵建业, 申晓军, 等. 血清胃泌素-17 联合胃蛋白酶原检测对胃癌诊断价值的多中心临床研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(1): 19-23.
- [16] 黄喜顺, 邓立新, 丘耀辉, 等. 血清 PG、G-17 联合 CA72-4 和 ^{13}C UBT 在早期胃癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(10): 1346-1348.
- [17] 陈志娟, 卢彩侠, 李艳艳, 等. 血清胃功能三项联合癌胚抗原和癌抗原 72-4 在胃癌早期筛查中的价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(2): 218-221.
- [18] 唐承璐, 朱庆曦, 韩菊平, 等. 胃蛋白酶原及幽门螺杆菌抗体检测在早期胃癌筛查中的价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(3): 99-102.
- [19] 朱昱冰, 葛少华, 张连海, 等. 肿瘤标志物在胃癌患者中的诊断及预后价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(2): 161-164.
- [20] 徐明星, 李曼, 彭波, 等. 肿瘤标志物联检在胃癌早期诊断临床应用研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(6): 899-902.
- [21] 付生弟, 谢辉. 肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA72-4 及 CA242 在胃癌诊断及预后判断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4): 428-430+450.
- [22] 陈海燕. CA724、CEA、CA242、CA199 肿瘤标志物联合检验在胃癌中的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2012, 9(31): 97-98.
- [23] 田福满, 韩波. 检测 CA199、CA125、CA153 及 CEA 在肿瘤诊断中的意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(7): 483-485.
- [24] Asao, T., Fukuda, T., Yazawa, S. and Nagamachi, Y. (1991) Carcinoembryonic Antigen Levels in Peritoneal Washings Can Predict Peritoneal Recurrence after Curative Resection of Gastric Cancer. *Cancer*, **68**, 44-47. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910701\)68:1<44::AID-CNCR2820680109>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910701)68:1<44::AID-CNCR2820680109>3.0.CO;2-J)
- [25] Zhang, Y.S., Xu, J., Luo, G.H., Wang, R.C., Zhu, J., Zhang, X.Y., Nilsson-Ehle, P. and Xu, N. (2006) Detection of Carcinoembryonic Antigen mRNA in Peritoneal Washes from Gastric Cancer Patients and Its Clinical Significance. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, 1408-1411. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i9.1408>
- [26] Ballehaninna, U.K. and Chamberlain, R.S. (2012) The Clinical Utility of Serum CA 19-9 in the Diagnosis, Prognosis and Management of Pancreatic Adenocarcinoma: An Evidence Based Appraisal. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **3**, 105-119.
- [27] Feng, F., Tian, Y., Xu, G., Liu, Z., Liu, S., Zheng, G., Guo, M., Lian, X., Fan, D. and Zhang, H. (2017) Diagnostic and Prognostic Value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for Early Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 737. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3738-y>
- [28] Kochi, M., Fujii, M., Kanamori, N., Kaiga, T., Kawakami, T., Aizaki, K., Kasahara, M., Mochizuki, F., Kasakura, Y. and Yamagata, M. (2000) Evaluation of Serum CEA and CA19-9 Levels as Prognostic Factors in Patients with Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **3**, 177-186. <https://doi.org/10.1007/PL00011715>
- [29] Sisik, A., Kaya, M., Bas, G., Basak, F. and Alimoglu, O. (2013) CEA and CA 19-9 Are Still Valuable Markers for the Prognosis of Colorectal and Gastric Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **14**, 4289-4294. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.7.4289>
- [30] Zhou, Y.-C., Zhao, H.-J. and Shen, L.-Z. (2015) Preoperative Serum CEA and CA19-9 in Gastric Cancer—A Single Tertiary Hospital Study of 1,075 Cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 2685-2691. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.7.2685>
- [31] Chen, C., Chen, Q., Zhao, Q., Liu, M. and Guo, J. (2017) Value of Combined Detection of Serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA12-5 in the Diagnosis of Gastric Cancer. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **47**, 260-263.
- [32] Sawayama, H., Iwatsuki, M., Kuroda, D., Toihata, T., Uchihara, T., Koga, Y., Yagi, T., Kiyozumi, Y., Eto, T., Hiyoshi, Y., et al. (2018) The Association of the Lymph Node Ratio and Serum Carbohydrate Antigen 19-9 with Early Recurrence after Curative Gastrectomy for Gastric Cancer. *Surgery Today*, **48**, 994-1003. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1684-1>

- [33] Hasbahceci, M., Malya, F., Kunduz, E., Guler, M., Unver, N. and Akcakaya, A. (2018) Use of Serum and Peritoneal CEA and CA19-9 in Prediction of Peritoneal Dissemination and Survival of Gastric Adenocarcinoma Patients: Are They Prognostic Factors? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, **100**, 257-266. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0011>
- [34] Sun, Z. and Zhang, N.-W. (2014) Clinical Evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in Gastric Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*, **12**, 397. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-397>
- [35] Derks, S., Liao, X., Chiaravalli, A.M., et al. (2016) Abundant PD-L1 Expression in Epstein-Barr Virus-Infected Gastric Cancers. *Oncotarget*, **7**, 32925- 32932. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9076>
- [36] Fukayama, M., Hayashi, Y., Iwasaki, Y., Chong, J., Ooba, T., Takizawa, T., Koike, M., Mizutani, S., Miyaki, M. and Hirai, K. (1994) Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Epstein-Barr Virus Infection of the Stomach. *Laboratory Investigation*, **71**, 73-81.
- [37] Camargo, M.C., Murphy, G., Koriyama, C., Pfeiffer, R.M., Kim, W.H., Herrera-Goepfert, R., Corvalán, A.H., Carrascal, E., Abdirad, A., Anwar, M., et al. (2011) Determinants of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Cancer: An International Pooled Analysis. *British Journal of Cancer*, **105**, 38-43. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.215>
- [38] Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., et al. (2010) Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- [39] Van Cutsem, E., Bang, Y., et al. (2015) HER2 Screening Data from ToGA: Targeting HER2 in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *Gastric Cancer*, **18**, 476-484. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>
- [40] Isgro, M.A., Bottoni, P. and Scatena, R. (2015) Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **867**, 125-143. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_9
- [41] Luo, H., et al. (2020) Clinical Significance of Serum Neuron-Specific Enolase in Gastric Adenocarcinoma. *Medicine*, **99**, e19829. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019829>
- [42] Wang, P., Piao, Y., Zhang, X., et al. (2013) The Concentration of CYFRA 21-1, NSE and CEA in Cerebro-Spinal Fluid Can Be Useful Indicators for Diagnosis of Meningeal Carcinomatosis of Lung Cancer. *Cancer Biomarkers*, **13**, 123-130. <https://doi.org/10.3233/CBM-130338>