

OVERİN PRİMER VE METASTATİK KARSİNOMLARININ AYIRICI TANISINDA İMMUNHİSTOKİMYANIN DEĞERİ

Dr. Ekrem YAVUZ*, Dr. Çağlar ÇAKIR*, Dr. Nihat AKBAŞ*, Dr. Sıtkı TUZLALI*,
Dr. Faruk TAŞ**, Dr. Rıdvan İLHAN*, Dr. Altan İPLİKÇİ*

ÖZET: Bu çalışmada, overin primer karsinomları ile gastrointestinal sistemden overe metastaz yapan karsinomların ayırıcı tanısında immunhistokimyasal yöntemin değerini ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu amaçla, 1999-2001 yılları arasında tanısı konan ve ayırıcı tanı için immunhistokimyasal yöntemle sitokeratin 7 ve 20, carcinoembryonic antigen ve CA 12.5'in kullanıldığı onbeş vakanın klinik ve patolojik özellikleri dökülmüştür. Bu vakaların, bir kısmında immunhistokimyasal yöntem ile olanın mikroskopik incelemede düşünülen tanı doğrulanmış, bazlarında ise daha önce konulan hatalı tanıların düzeltmesi sağlanmıştır. Sonuç olarak, primer over karsinomu ile gastrointestinal sistem kökenli metastatik karsinomların ayırıcı tanısında klasik histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, yukarıda belirtilen antikorların kullanıldığı immunhistokimyasal yöntemin oldukça faydalı olduğu kanısına varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Immunhistokimya, over, metastatik karsinom, sitokeratin

SUMMARY: THE VALUE OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRIMARY AND METASTATIC OVARIAN CARCINOMAS.

The aim of this study is to investigate the value of immunohistochemical methods in the differential diagnosis of primary and metastatic ovarian carcinoma of gastrointestinal origin. Clinicopathologic features of 15 cases in the diagnosis of which we used cytokeratin 7 and 20, carcinoembryonic antigen and CA 12.5, are evaluated. In these cases light microscopic diagnosis is confirmed by the immunohistochemical method and in some, the initial diagnosis is changed. In conclusion, the use of an immunohistochemical panel of antibodies mentioned above is useful when used as a complementary method with the light microscopic features.

KEY WORDS: Immunohistochemistry, ovary, metastatic carcinoma, cytokeratin

Overin primer karsinomları ile overe metastaz yapan karsinomların ayırıcı tanısında immunhistokimyasal yöntemle sitokeratin 7 ve 20, carcinoembryonic antigen ve CA 12.5'in kullanıldığı onbeş vakanın klinik ve patolojik özellikleri dökülmüştür. Bu vakaların, bir kısmında immunhistokimyasal yöntem ile olanın mikroskopik incelemede düşünülen tanı doğrulanmış, bazlarında ise daha önce konulan hatalı tanıların düzeltmesi sağlanmıştır. Sonuç olarak, primer over karsinomu ile gastrointestinal sistem kökenli metastatik karsinomların ayırıcı tanısında klasik histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, yukarıda belirtilen antikorların kullanıldığı immunhistokimyasal yöntemin oldukça faydalı olduğu kanısına varılmıştır.

GİRİŞ

Overlerde ya da pelvis peritonu üzerinde yaygın tümör bulunduğuunda, primer over tümörü dışında bir diğer olasılık da gastrointestinal sistem (GIS) kaynaklı bir karsinom metastazıdır. Over karsinomu nedeniyle daha önce opere olan hastaların bir kısmında over karsinomunun batın içindeki nüksleri, klinik açıdan GIS'in primer karsinomunu taklit eder tarzda olabilmektedir. Primer over karsinomu ile GIS kökenli bir karsinomun ayırmını yapmak, hastalığın tedavisini planlamak ve прогноз açısından önem taşımaktadır. Cerrahi patolojide bu ayırım kimi zaman büyük güçlükler gösterir. Bu tür vakalara yaklaşımda, morfolojik bulgular kadar hastanın klinik özellikleri ve tümör belirleyicileri de önem taşımaktadır. Tümörün histopatolojik görünümü kesin tanı için her zaman yeterli olmayabilir. Son yıllarda, bu iki tip tümörün ayırıcı tanısında, immunhistokimyasal yöntemlerin de katkısı olduğu, özellikle bazı sitokeratin alt tiplerinin kullanılabileceği belirtilmiştir (1-6).

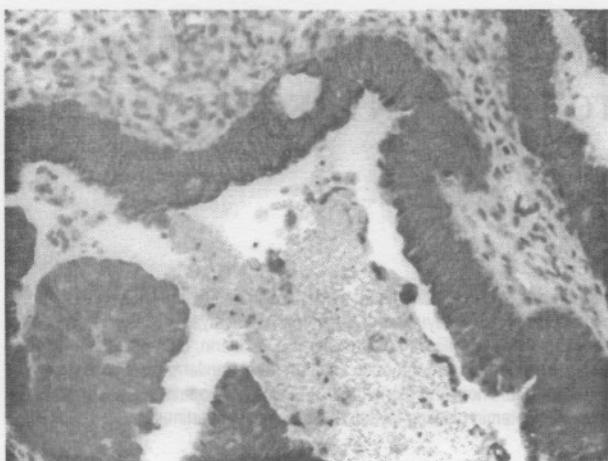
Biz de, ayırıcı tanı gücüğini öğrettığımız bu türdeki vakaların bir kısmında, immunhistokimyasal yöntemi kullandık. Bu çalışmada, vakalarımızın özelliklerini sunarak, primer over karsinomu ile GIS kökenli bir karsinom metastazı ayırmada immunhistokimyasal incelemenin değerini ortaya koymayı amaçladık.

MATERİYAL VE METOD

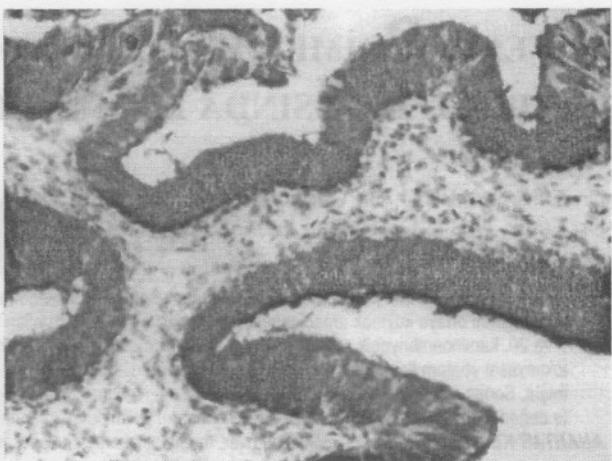
1999-2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tip Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanısı konulmuş 15 vaka çalışma kapsamına alındı. Vakaların tümünde, operasyon materyallerinden alınan örnekler, %10'luk formalindede fikse edildi ve parafine gömülü. Elde edilen parafin bloklardan, 3-5 µm kalınlığında kesitler alındı ve hematoksilen eozin (HE) ile boyandı. HE ile boyalı preparatların mikroskopik incelemesinden sonra, bu inceleme sırasında seçilen uygun bloklarda immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Hem over hem de kolonda tümör olan vakalarda, her iki organдан hazırlanan bloklarda da immunhistokimyasal inceleme gerçekleştirildi.

İmmunhistokimyasal metod: Seçilen parafin bloklardan, poli-L-lysin ile kaplı lamlara 3-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon amacıyla, bir gece etüvde 56°C'de kurutuldu ve ardından 30 dk ksiloldedeki bekletildi. Dereceleri azalan alkollerden geçirildi ve distile su ile yıkandı. Ardından, antijen retrieval amacıyla, sitrat buffer içinde duduğu tencerede pH 6'da 1 atm basınç altında 3 dk kaynatıldı ve 20 dk oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra kesitler phosphate buffered saline (PBS) ile yıkandı. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, kesitelere %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatıldı 20 dk beklandı. Kesitlere anti sitokeratin 7 (SK 7) (NovoCastra, New Castle, UK, 1/50 dilusyon, 60 dk), anti sitokeratin 20 (SK 20) (NovoCastra, New Castle, UK, 1/50 dilusyon, 60 dk), anti CA 12.5 (NovoCastra, New Castle, UK, 1/100 dilusyon, 60 dk), anti

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tip Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
** İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü



Resim 1: Bir kolon adenokarsinomu vakasında diffüz sitoplazmik sitokeratin 20 immunreaktivitesi (CK 20 x310).



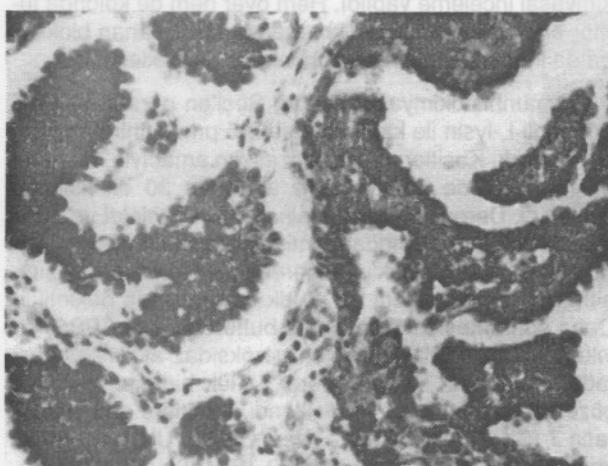
Resim 2: Bir kolon adenokarsinomu vakasında diffüz sitoplazmik CEA immunreaktivitesi (CEA x310).

karsinoembriyonik antijen (CEA) (Biogenex, San Ramon, CA, USA, 1/100 dilusyon, 30 dk) primer antikorları damlatıldı. Ardından sekonder antikor (Lab Vision, Fremont, CA, USA, biotinli goat anti mouse) damlatarak 25 dk ve daha sonra streptavidin-HRP çözeltisi damlatılarak 20 dk beklandı. Kromojen olarak aminoetilkarbazol (AEC) ve zit boyası olarak Mayer hematoksilen kullanıldı. Bölümler arasında daima PBS ile yıkama işlemi yapıldı. CEA immun boyamasında antijen retrieval uygulanmadı. Tüm işlemler oda sıcaklığında yapıldı.

Vakaların tümünde, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ndeki dosyalar taranarak, tümörlerin yayılım tarzı, kemoterapi cevabı gibi özellikleri değerlendirilerek, patoloji raporunda belirtilen tanı ile bir uyumsuzluk olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR

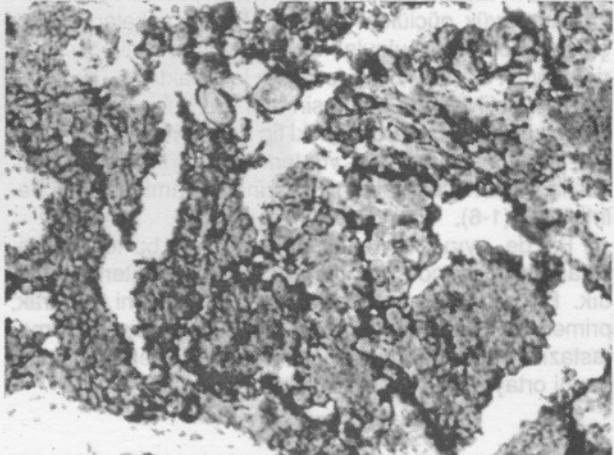
Vakaların yaş dağılımı 36 ile 75 arasında (ortalama 60,5) değişmekteydi.



Resim 3: Bir over adenokarsinomu vakasında diffüz sitoplazmik sitokeratin 7 immunreaktivitesi (SK 7 x310).

GIS karsinomu olarak tanı alan vakaların dördünden endometrioid tip over karsinomunu, ikisinde müsinöz tip over karsinomunu, birinde ise mikst (müsinoz ve endometrioid) tip over karsinomunu andiran mikroskopik görünüm bulunuyordu. Overin primer karsinomu tanısı alan vakaların dördü seröz tip, ikisi endometrioid tip, biri mikst (endometrioid ve seröz) tip karsinomdu. Diğer vaka ise overin karsinosarkomuydu (Tablo 1).

İlk üç vakamızda hem over hem de kolonda aynı anda tümöral kitleler mevcuttu. Bunlardan ikisinde SK 20 (Resim 1) ve CEA (Resim 2) ile pozitif immunreaksiyon saptanırken, SK 7 ve CA 12.5 negatif olarak bulundu. Her iki karsinom da müsinöz kısımlar içeriyordu ve her ikisi de primer kolon karsinomu ve bunun overe metastazı olarak değerlendirildi. Diğer vaka ise SK 7 (Resim 3) ve CA 12.5 (Resim 4) ile pozitif immunreaksiyon gösterirken, SK 20 ve CEA ile immun boyanma görülmeli ve primer over karsinomu tanısı aldı (Tablo 1).



Resim 4: Bir over adenokarsinomu vakasında diffüz membranöz CA 12.5 immunreaktivitesi (CA 12.5 x310).

TABLO 1: VAKALARIN KLINIK VE PATOLOJIK ÖZELLİKLERİ

TABLO 1: VAKALARIN KLINİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ							
Prot no	Yaş	Overdeki İHK	Kolondaki İHK	Adeno karsinomun tipi	Batın içi kitleye yapılan İHK	Tümörün köken aldığı organ karar	Klinik seyir
1 (9801-01)	75			E ve S	SK 20 (-) CEA (-) SK 7 (+) CA 12.5 (+)	Over	
2 (5272-01)	67	SK 7 (-) CA 12.5 (-) SK 20 (-) CEA (+)	SK 7 (±) SK 20 (+) CEA (+) CA 12.5 (-)	M	GIS		
3 (5363-00)	69	SK 7 (-) CA 12.5 (-) SK 20 (+) CEA (+)	SK 7 (-) CA 12.5 (-) SK 20 (+) CEA (+)	M	GIS		
4 (28252-99)	58	SK 7 (+) CEA (-) SK 20 (-) Vimentin (+)		S		Over	
5 (22359-99)	65	SK 7 (+) CA 12.5 (+) CEA (-) SK 20 (-)		E		Over	
6 (21195-00)	53	SK 7 (+) CA 12.5 (+) SK 20 (-) CEA (±)		S (Anaplastik hücreli)		Over	
7 (23201-99)	49	SK 7 (+) CA 12.5 (+) CEA (-) SK 20 (-)		E		Over	
8 (9348-01)	36	SK 20 (+) CEA (+) SK 7 (-) CA 12.5 (-)		E ve M		GIS	2 ay sonra kolondaki primer saptandı
9 (23368-00)	61	SK 7 (+) SK 20 (+) CEA (+) CA 12.5 (-)		E		GIS (Pankreas) ve safra yolları dahil)	3 ay sonra İİAB ile pankreastaki primer tümör tanısı konuldu
10 (25017-99)	59	SK 20 (+) SK 7 (-) CEA (+) CA 12.5 (-)		E		Kolon	
11 (26228-99)	54	SK 20 (+) SK 7 (±) CEA (+) CA 12.5 (±)		E		Kolon	
12 (7368-01)	70		SK 7 (+) CA 12.5 (+) SK 20 (-) CEA (-)	KS		Over	
13 (10426-01)	64		SK 7 (+) CA 12.5 (+) SK 20 (-) CEA (-)	S		Over	
14 (7192-01)	72		Mide'de SK 7 (+) CA 12.5 (+) SK 20 (-) CEA (-)	S		Over	
15 (9246-00)		SK 7 (-) CA 12.5 (-) SK 20 (+) CEA (+)	SK 7 (-) CA 12.5 (-) SK 20 (+) CEA (+)	E		Kolon	Kolondaki tümör saptanmadan bir yıl önce overdeki metastazına cerrahi girişim

E: Endometrioid, S: Seröz, M: Müsinöz, KS: Karsinokorsom

sında ve cidarında pasajı tıkayan kitle oluşu, diğerlerinde ise ışık mikroskopik inceleme sırasında kolon karsinomu olasılığı da düşünüldüğü için immunhistokimyasal inceleme uygulandı. Bu inceleme sonucunda bu dört vaka primer over karsinomu olarak değerlendirildi. Tümünde SK 7 ve CA 12.5 ile pozitif immunreaksiyon görülürken, SK 20 ile immun boyanma izlenmedi, birindeki zayıf CEA pozitifliği dışındakilerde CEA immunreaktivitesi saptanmadı (Tablo 1).

Vaka 8, bilateral over kistadenokarsinomu klinik öntanısıyla opere edildi. ışık mikroskopik incelemede, overlerde GIS karsinomu metastazı varlığı düşünülerek immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Bu incelemede, tümör hücrelerinin SK 20 ve CEA ile pozitif immunreaksiyon gösterdiği, SK 7 ve CA 12.5 ile negatif oldukları görüldü. Overde GIS kökenli karsinom metastazı tanısı alan hastada, bu tanıdan 1,5 ay sonra sigmoid kolondaki primer tümör saptanıp opere edildi (Tablo 1).

Over tümörü nedeniyle opere olan ve başka bir patoloji laboratuarında over karsinomu tanısı alan vaka 9'dan gönderilen hazır blokların ışık mikroskopik incelemesinde, overlerde GIS kökenli karsinom metastazı düşünülerek immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Tümör hücrelerinin SK 7, SK 20 ve CEA ile pozitif immunreaksiyon gösterdiği, ancak CA 12.5 ile negatif olduğu saptandı. Patoloji raporunda primer tümörün, pankreas ve safra yolları olasılığı da düşünülerek GIS'de aranması gerekliliği belirtildi. Bundan 2 ay sonra pankreasta kitle saptandı. Yapılan inceigne aspirasyon biopsisinde duktal tipte epithelial malign tümör hücreleri gözlendi (Tablo 1).

Daha önce kolon tümörü nedeniyle opere olan vaka 10 ve 11'de daha sonra overlerde saptanan ve operasyonla çıkarılan tümörlerde, SK 20 ve CEA ile pozitif immunreaksiyon saptandı, SK 7 ve CA12.5 ya negatif bulundu ya da zayıf pozitiflik görüldü. Vakalar, klinik öyküde bulunan kolon karsinomunun overe metastazı olarak tanı aldı (Tablo 1).

Geri kalan dört vakamız da daha önce over tümörü nedeniyle opere olmuştu. Daha sonra ikisinde ince barsak, birinde kolon, birinde mide lokalizasyonunda yeni tümöral kitleler saptandı. Bunların içinde, primer tümörün GIS'de olduğunu düşündürecek tarzda mukozal lezyonlar bulunuyordu. İnce barsak ve midede tümör içeren üç vakada, tümör hücreleri SK 7 ve CA 12.5 ile pozitif immun boyanma gösterdi. Bunlarda SK 20 ve CEA ile immun boyanma görülmeli ve içinde de hastanın öyküsünde bulunan over karsinomunun, GIS metastazı tanısı kondu. Sonuncu vakada ise hem kolondaki tümörde, hem de hastanın bir yıl önce primer over karsinomu olarak değerlendirilen overdeki tümöründe immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Her iki materyalde de, tümör hücreleri SK 20 ve CEA ile pozitif boyandı, SK 7 ve CA 12.5 ile immun boyanma görülmeli. Bu bulgularla, kolondaki tümörün primer kolon karsinomu olduğu, overdeki tümörün ise primer tümörden daha önce varlığı saptanan bir kolon karsinomu metastazı olduğu kara rına varıldı.

Vakalara bu patolojik tanıların konulmasından sonra, döneminde onkolojik takiplerde, kemoterapiye cevap tarzları, yaptıkları metastaz türleri, serolojik tümör markerleri gibi özellikleri ile patolojik tanıları arasında bir uyumsuzluk saptanmadı.

TARTIŞMA

Metastatik over karsinomları, tüm over tümörlerinin %3-8'ini ve tüm malign over tümörlerinin %10-30'unu oluşturur. Uterus kökenli tümörler dışında, en sık kolon, mide ve meme karsinomlarının metastazları görülmektedir. İstanbul Tıp Fakültesinde Anabilim Dalımıza sadece Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında opere edilerek gelen malign over tümörü materyali içerisinde metastatik over tümör sıklığı % 8.8 olarak saptanmıştır. Bunların % 6.8'i ekstragenital kökenli metastatik tümörlerdir. Bunların % 65'i gastrointestinal (12 vaka kolon, 8 vaka mide, 1 vaka da rektum lokalizasyonludur), % 21'i de meme kökenlidir (7-10). Over karsinomları ve GIS karsinomları, ayırcı tanı güçlüğü yaratacak kadar morfolojik benzerlik göstermelerine rağmen, tedavi protokoller, yayılım tarzları, kemoterapiye cevap verme ve прогноз özellikleri açısından belirgin farklılıklar gösterirler. Bu farklılıklar nedeniyle, bu iki tip tümör arasında ayırcı tanı daha da önem kazanmaktadır. Ayrıca, kombiné tedavi protokollerinin nedeniyle hastaların sağ kalım süreleri uzamıştır. Primer over ya da kolon karsinomu nedeniyle opere olan hastaların önemli bir kısmında, daha sonra diğer bir organa gelişen yeni bir tümörü andiran tarzda batın içi nüksler olabilmektedir. Bu nüks tümörlerin detaylı patolojik incelemesinde de, aynı ayırcı tanı sorunları bulunmaktadır (7,8).

Overdeki GIS kökenli karsinom metastazları, genellikle endometrioid ya da müsinöz over karsinomunu andiran mikroskopik görünümle sahip olmaktadır. Bu tümörlerin, primer over karsinomlarından ayrimda, immunhistokimyasal yöntemlerin faydalı olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarla, genellikle sitokeratin alt tipleri, CEA ve CA 12.5 kullanılmıştır (1-6).

Bu çalışmalarla, over tümörlerinin çok büyük bir oranda SK 7 ve CA 12.5 ile pozitif immunreaktivite gösterdiği ve SK 20 immunreaktivitesi göstermediği belirlenmiştir. Aynı çalışmalar, kolon kökenli karsinomların ise, SK 20 immunreaktivitesi gösterdiğini, SK 7 ve CA 12.5 immunreaktivitesi göstermediğini saptamıştır (1-6). Çalışmamızın bulguları, yukarıda belirtilen sonuçlarla uyumludur. Over vakalarımızın tümünde, SK 7 ve CA 12.5 immunreaktivitesi saptadık. Hiçbir over karsinomu vakamızda SK 20 immunreaktivitesi görmedik, sadece birinde kuşkulu CEA immun boyanması gözledik. Ancak, primer over müsinöz karsinomlarında hem SK 7 hem de SK 20 ve CEA immunreaksiyonu görülebilir. Bizim günlük deneyimimizde aynı anda SK 7 ve SK 20 immunreaktivitesi gözlediğimiz bazı primer over müsinöz adenokarsinom vakalarımız olmakla beraber, bu vakalarda klinik açıdan gastrointestinal karsinom ile over karsinomu ayrimi gereksinimi olmadığından bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Buna karşın, çalışmamızdaki GIS karsinomu vakalarının tümünde SK 20 ve CEA immunreaktivitesi saptarken, birinde kuşkuya yer vermeyecek tarzda, diğer ikisinde kuşkulu SK 7 immun boyanması izledik, hiç birinde CA 12.5 immunreaktivitesi gözlemedi.

Çalışmamızın ve bazı diğer çalışmaların sonuçları, bu immun belirleyicilerin tek tek kullanıldığından yanıtçı olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda, ikisi kuşkulu zayıf da olsa, üç GIS kökenli karsinom vakasında SK 7 immunreaktivesi saptadık. Bu bulgumuzla uyumlu olacak

şekilde, Torenbeek ve ark. yaptıkları çalışmada 29 kolon karsinomu vakasının onbirinde SK 7, beşinde CA 12.5 immunreaktivitesi; 19 over karsinomu vakasının 8'inde SK 20, dördünde CEA immun boyanması olduğunu bildirmiştir. Ancak, bu beklenmeyen immunreaksiyonların önemli bir kısmı fokal, ya da parsiyel olarak nitelendirilmiştir (11).

Sonuç olarak, günlük patoloji uygulamalarında over karsinomlarının, overe metastaz yapan gastrointestinal sistem karsinomları ile ayırcı tanısının yapılmasında ve over ya da kolon karsinomu nedeniyle operasyon öyküsü olan, batın içinde overlerde ya da gastrointestinal sistemin bir kısmında yeni kitleler saptanın vakalarda ayırcı tanının yapılmasında, konvansiyonel histopatolojik bulgularla beraber, sitokeratin alt tiplerinin de kullanıldığı bir immun-histokimyasal incelemenin faydalı olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mobus VJ, Moll R, Gerharz CD et al. Establishment of new ovarian and colon carcinoma cell lines: differentiation is only possible by cytokeratin analysis. *Br J Cancer* 1994; 69: 422-428.
 2. Loy TS, Calaluce RD, Keeney GL. Cytokeratin immunostaining in differentiating primary ovarian carcinoma from metastatic colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9: 1040-1044.

3. Lagendijk JH, Mullink H, Van Diest PJ, Meijer GA, Meijer CJLM. Tracing the origin of adenocarcinomas with unknown primary using immunohistochemistry: differential diagnosis between colonic and ovarian carcinomas as primary sites. *Hum Pathol* 1998; 29: 491-497.
 4. Kılıç G, Abadi M. Jejunal adenocarcinoma presenting as a primary ovarian carcinoma: a case report. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 255-258.
 5. Lindner V, Gasser B, Debbiche A, Tomb L, Vetter JM, Walter P. Ovarian metastasis of colorectal adenocarcinomas. A clinico-pathologic study of 41 cases. *Ann Pathol* 1999; 19: 492-498.
 6. De Costanzo DC, Elias JM, Chumas JC. Necrosis in 84 ovarian carcinomas: a morphologic study of primary versus metastatic colonic carcinoma with a selective immunohistochemical analysis of cytokeratin subtypes and carcinoembryonic antigen. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 245-249.
 7. Seidman JD, Russel P, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Ed. Kurman RJ, Springer, 5th ed, New York, 2001; 791-904.
 8. Scully RE, Young RH, Clement PB. Secondary Tumors. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. Atlas of Tumor Pathology. AFIP, 3rd series, fascicle 23, Bethesda, 1998: 335-373.
 9. Yavuz E, Yavuz H, Tuzlali S, İlhan R, İplikçi A. Övere metastaz yapmış membe karsinomu olgusu. *Okmeydanı Tıp Derg* 1998; 15: 51-53.
 10. Akhan SE, Kılıç G, Salihoglu Y, Bengisu E, Berkman S. Nongenital metastatic cancers of the ovary: A clinical analysis. *Eur J Gynecol Oncol*; 2001; 22: 379-383.
 11. Torenbeek R, Lagendijk JH, Van Diest PJ, Bril H, Van de Molengraft FJJM, Meijer CJLM. Value of panel antibodies to identify the primary origin of adenocarcinomas presenting as bladder carcinoma. *Histopathology* 1998; 32: 20-27.