

Plevral ve peritoneal sıvılarda tümör işaretleyicilerinden CA125, CA19-9 ve CA15-3'ün immünohistokimyasal boyanma özellikleri ve primer tümör ile ilişkileri

Immunocytochemical staining properties of the tumor markers CA 125, CA 19-9 and CA 15-3 in pleural and peritoneal fluids; and their relationship with the primary tumor

Gülşaydan Filiz¹, Şaduman Balaban¹, Özlem Saraydaroglu¹, Selma Çelik¹, Ömer Yerci¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, BURSA

Son yirmi yıl içinde malign tümörleri erken evrede yakalayabilmek ve tedaviyi buna göre yönlendirebilmek için tümör işaretleyicileri (marker) ile yapılan çalışmalar ön plana çıkmıştır. Bu tümör işaretleyici düzeyleri kantitatif olarak serumda, plevra, perikard, periton sıvılarında, kistik sıvı içeriklerinde, idrarda ve dokuda ölçülebilmektedir.

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1998 yılı içerisinde plevra ve periton sıvılarından "malign" tanısı alan 31 olguyu içermektedir. Prospektif çalışmada olguların yayma preparatlarına immünohistokimyasal yöntemle tümör işaretleyicilerinden glikoprotein yapısındaki CA 125, karbonhidrat yapısındaki CA 19-9 ve müsin yapısındaki CA 15-3 uygulanıp malign hücrelerdeki antikor yanıtı ve lokalizasyonu değerlendirildi. Daha sonra olguların boyanma ve biyopsi sonuçları karşılaştırılıp boyanma sonuçlarıyla primer tümör arasındaki ilişki incelendi.

Sonuç olarak over kaynaklı seröz tümörler için CA 125'in, gastrik tümörler için CA 19-9'un meme tümörleri için CA 15-3'ün immünohistokimyasal çalışmalarında kullanılabileceğinin uygun olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Plevra sıvısı, periton sıvısı, tümör işaretleyicileri

During the last two decades, tumor marker studies have gained a prominent position in early diagnosis and treatment of malignant tumors. These tumor marker levels can be identified quantitatively in plasma, pleural, pericardial and peritoneal fluids, cystic fluids, urine and tissues.

This is a prospective study of 31 pleural and peritoneal fluids diagnosed as malignant at Department of Pathology, Uludağ University Medical School. In this prospective study the immunostains CA 125 which is glycoprotein in structure, CA 19-9 which is a carbohydrate and CA 15-3 which is a mucinous substance have been used for staining cytological slides

and antibody response and localisation of antibody in the malignant cells have been evaluated. Then, staining properties of the cases and biopsy results were compared and the relationship between the staining results and primary tumor site was investigated.

It was concluded that, it would be useful to use CA 125 for ovarian serous tumors, CA 19-9 for gastric tumors, and CA 15-3 for breast tumors immunocytochemically.

Key Words: Pleural fluid, peritoneal fluid, tumor markers

Son yıllarda tümörü aramak ve tümörlerin niteliklerini araştırmak için monoklonal antikor teknikleri kullanılmaktadır. Tümör işaretleyicileri daha iyi prognoz veya tedaviye cevabın değişmesi ve palyatif tedavinin daha efektif olarak hedeflenmesinde çok değerlidir. Her tümör işaretleyicisinin kendisine özgü sensitivite ve spesifitesi bulunmaktadır. İşaretleyicilerin kombinasyonunda bu işaretleyicilerin sensitivite ve spesifitesinde değişiklik gözlenir. Sensitivite malign olgulardaki gerçek pozitif değerlerdir. Benign olgulardaki gerçek negatif değer spesifite olarak bilinir.

Plevrayı direkt ya da indirekt olarak etkileyen çeşitli hastalıklar plevral sıvı birikimine neden olabilir. Tüm malign plevral effüzyonların % 75 'inden akciğer tümörleri, metastatik meme kansinmaları, over kaynaklı kansinmalar ve lenfomalar sorumludur.⁽¹⁾

Kadınlarda malign plevral effüzyonların en sık nedeni meme kansinmaları, erkeklerde akciğer kansinmalarıdır. Yine kadınlarda malign periton sıvısının en fazla görülen nedeni over kansinmaları iken erkeklerde kolorektal kanserlerdir.

CA 19-9 normal insan pankreatik ve bilier duktus hücreleri, gastrik, kolonik, endometrial ve tükrük bezi epiteli tarafından sentezlenir. Sıklıkla kan düzeylerinin artışı pankreas, karaciğer, mide ve kolorektal tümörlerde

görüldü. Bazı araştırmacılar bilier traktus karsinomlarında overin müsinöz tümörlerinde ve uterin adenokarsinomlarda CA 19-9 yüksekliğini rapor etmişlerdir.⁽²⁻⁴⁾

Mide karsinomlarında, özellikle müsinöz karsinomlarda CA 19-9 ekspresyonu olmaktadır.^(5,6)

CA 125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Seröz over karsinomlarında % 80-90, müsinöz tümörlerde % 20 oranında pozitiflik saptanmaktadır. Ancak epitelyal over tümörleri dışında pelvik inflamatuvar hastalık, leiomyomlar, endometriozis, erken gebelik, benign karaciğer hastalıkları, pankreas karsinomları gibi durumlarda da yükselmektedir. Mide karsinomlarında % 35-55 oranında pozitiflik saptanmıştır. Meme tümörlerinde de pozitiflik bildirilmiştir.⁽⁷⁾

CA 15-3, insan meme kanseri hücrelerinden salınan müsin benzeri bir antijendir. Bu antijen meme karsinomu olguların izlenmesi ve değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir işaretleyicidir. Sensitivite ve spesifitesi diğer tümör işaretleyicileri ile karşılaştırıldığında meme karsinomu olguların takibinde tek geçerli işaretleyicidir. Normal kutanöz doku, apokrin ve ekrin glandlar, sekretuar ve sebace üniteler CA 15-3 eksprese ederler.

Değişik adneksiyal tümörlerde; clear cell hidroadenoma, ekstra mammarian paget hastalığı, adenoid kistik karsinoma, ekrin hidrokistomada CA 15-3 pozitifliği mevcuttur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın içeriğini Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalında 1998 yılı içerisinde plevra ve periton sıvısı materyallerinden "malign" tanısı verdiğimiz 31 olgu oluşturmaktadır. Olguların yaşları 18-76 arasında değişmekte olup ortalama yaş 59,87 dir. Olgulardan 28'i kadın, 3'ü erkektir.

Olgulara ait peritoneal materyaller operasyon sırasında batin açıldığında cerrahi rezeksiyona başlamadan önce, plevral sıvılar ise aspirasyonla alındıktan sonra sitolize olmaması için kısa sürede (10-15 dakika) laboratuvarımıza ulaştırıldı. Yaklaşık 50 cc. olan materyaller 1800 devirde 15-20 dakika santrifüje edildi. Santrifüj işleminden sonra tüpün dibinde kalan çökeltiden 6 adet yayma preparat hazırlandı. Materyal havada kurutulularak tespit edildi. Yayma preparatlardan iki tanesi May Grünwald-Giemsa ile boyandı. 3 tanesi immünohistokimyasal boyamada kullanıldı. Boyama yöntemi olarak streptavidin biotin hidrojen peroksidad kullanıldı. Dako'ya ait CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 antikorları uygulandı. CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 antijen ile malign hücrelerdeki pozitiflik ve varsa boyanma özellikleri (sitoplazmik, apikal, sitoplazmik apikal) değerlendirildi. Değerlendirme ışık mikroskobu ile yapıldı. Malign hücrelerdeki antikor boyanma özellikleri olguların primer tümörlerine ait histopatolojik tanıları ile karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler Fischer'in kesin ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 31 olgudan 19'u peritoneal, 12'si plevral sıvı idi. Olguların yaş dağılımı 18-76 arasında olup, ortalama yaş 59,87 idi. Olgulardan 28'i (% 90.3) kadın, 3'ü (% 9.7) erkekti. Olgulara ait sonuçlar Tablo 1 'de gösterildi.

Histopatolojik tanılarına ve tümör lokalizasyonuna göre olgular; over, gastrik, bronşial, meme ve plevral kaynaklı olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Olguların histopatolojik tanıları ve CA 125, CA 19-9, CA 15-3 ile boyanma özellikleri tablo 2 'de gösterildi.

CA 125 ile over tümörlerin tümünde (% 100), gastrik tümörlerin bir tanesinde (% 16.6) pozitive gözlendi. Kolorektal, meme ve plevral tümörde boyanma saptanmadı. 2 bronş tümöründen bir tanesinde CA 125 ile boyanma gözlendi (tablo 3).

CA 19-9 ile over kaynaklı tümörlerin dördünde (% 21), gastrik tümörlerin dördünde (% 66.6), bronşial tümörlerin tümünde pozitive izlendi. Kolorektal ve plevral tümörde boyanma saptanmadı. Meme tümöründe CA 19-9 ile pozitive gözlendi (tablo 4).

CA 15-3 ile over kaynaklı tümörlerin 18 'inde (% 94), gastrik tümörlerin 4'ünde (% 66.6), bronşial tümörlerin birinde (% 50) ekspresyon gözlendi. Meme tümörlü olguda pozitive saptandı. Ancak kolorektal ve plevral tümörde ekspresyon gözlenmedi (tablo 5).

Bu bilgiler dahilinde over kaynaklı tümörler ve gastrik tümörler arasında CA 125 boyanmasında Fischer'in kesin ki-kare testi ile anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p < 0.001$).

CA 19-9 ve CA 15-3 ile bu gruplar arasında boyanma açısından istatistik bir anlam gözlenmemiştir ($p > 0.001$).

Malign hücrelerdeki boyanma özellikleri apikal, sitoplazmik, sitoplazmik ve apikal olmak üzere 3 kategoride incelendi. Bunlar tablo 6,7,8 de gösterildi.

Boyanma özelliği bakımından over kaynaklı tümörler ve gastrik tümörlerde CA 125, CA 19-9, CA 15-3 ilişkisi Fischer'in kesin ki-kare testi ile değerlendirildi. Apikal +sitoplazmik, sitoplazmik ve apikal boyanma açısından over kaynaklı tümörler ve gastrik karsinomlar arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Ayrıca over tümörlü olgularda dikkatimizi çeken CA 125 pozitifliğine eşlik eden CA 15-3 pozitifliği idi. CA 125 ile boyanan 19 over tümöründen 18'inde (% 94) aynı zamanda CA 15-3 pozitifliği mevcuttu.

Hiçbir tümör işaretleyicisiyle boyanmayan olguların histopatolojik tanıları sigmoid kolonda müsinöz adenokarsinoma, rektumda adenokarsinoma, midede andiferansiye karsinoma, plevrada malign tümör infiltrasyonu idi.

TARTIŞMA

Önemli onkolojik problemlerden birisi primeri bilinmeyen metastazlardır. Thyroglobülin ve prostat spesifik antijen hariç tutulursa tamamen organa spesifik tek bir immünohistolojik işaretleyici yoktur. Brown ve arkadaşları 128 metastatik nonmüsinöz adenokarsino-

n= 31	Sıvı lokalizasyonu	Yaş	Cins	CA 19-9	CA125	CA 15-3	Histopatolojik tanı
1.	Periton	18	K	-	+	+	Over(endodermal sinüs tümörü)
2.	Periton	70	K	-	+	+	Over(seröz papiller karsinoma)
3.	Periton	48	E	+	-	-	Mide (taşlı yüzük hücreli karsinoma)
4.	Plevra	63	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
5.	Periton	42	E	-	-	-	Kolon(müsinöz adenokarsinoma)
6.	Plevra	34	K	-	+	+	Over(seröz papiller karsinoma)
7.	Periton	66	K	-	-	+	Mide (taşlı yüzük hücreli karsinoma)
8.	Plevra	76	K	+	-	+	Akciğer (adenokarsinoma)
9.	Periton	58	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
10.	Periton	51	K	+	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
11.	Plevra	58	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
12.	Plevra	54	K	+	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
13.	Plevra	68	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
14.	Periton	69	K	+	-	+	Mide (adenokarsinoma)
15.	Plevra	65	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
16.	Periton	59	K	+	+	+	Mide (taşlı yüzük hücreli karsinoma)
17.	Periton	66	E	-	-	-	Rektum (adenokarsinoma)
18.	Periton	70	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
19.	Periton	72	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
20.	Periton	71	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
21.	Plevra	56	K	-	-	-	Mide (andiferansiye karsinoma)
22.	Periton	75	K	-	+	-	Over (seröz papiller karsinoma)
23.	Periton	61	K	+	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
24.	Periton	59	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
25.	Plevra	65	K	+	+	-	Akciğer (adenokarsinoma)
26.	Plevra	60	K	-	-	-	Plevra(malign tümör infiltrasyonu)
27.	Periton	66	K	+	-	+	Mide (taşlı yüzük hücreli karsinoma)
28.	Periton	54	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
29.	Plevra	68	K	-	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)
30.	Periton	55	K	+	-	+	Meme(infiltratif duktal karsinoma)
31.	Plevra	59	K	+	+	+	Over (seröz papiller karsinoma)

Tablo 1: Olguların histopatolojik tanıları ve CA 125, CA 19-9, CA 15-3 immünohistokimyasal reaktiviteleri

n=31	CA 19-9	CA125	CA 15-3
1	-	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
2	-	Sitoplazmik	Sitoplazmik
3	Sitoplazmik	-	-
4	-	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
5	-	-	-
6	-	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
7	-	-	Apikal+Sitoplazmik
8	Apikal+Sitoplazmik	-	Apikal
9	-	Apikal+Sitoplazmik	Apikal
10	Apikal	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
11	-	Apikal+Sitoplazmik	Apikal
12	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
13	-	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
14	Apikal+Sitoplazmik	-	Apikal+Sitoplazmik
15	-	Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
16	Apikal	Apikal	Apikal+Sitoplazmik
17	-	-	-
18	-	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
19	-	Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
20	-	Apikal+Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
21	-	-	-
22	-	Sitoplazmik	-
23	Sitoplazmik	Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
24	-	Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
25	Sitoplazmik	Sitoplazmik	-
26	-	-	-
27	Apikal+Sitoplazmik	-	Apikal+Sitoplazmik
28	-	Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik
29	-	Apikal+Sitoplazmik	Sitoplazmik
30	Sitoplazmik	-	Sitoplazmik
31	Sitoplazmik	Apikal+Sitoplazmik	Sitoplazmik

Tablo 2: Olgularda CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 ile immünohistokimyasal boyanma lokalizasyonu

CA 125	+	-
Over	19	0
Gastrik	1	5
Bronşial	1	1
Kolon-rektum	0	2
Meme	0	1
Plevral	0	1

Tablo 3: CA 125 ile gruplar arasında immunositokimyasal olarak pozitif boyanan olgu sayıları

CA 19-9	+	-
Over	4	15
Gastrik	4	2
Bronşial	2	0
Kolon-rektum	0	2
Meme	1	0
Plevral	0	1

Tablo 4: CA 19-9 ile gruplar arasında immunositokimyasal olarak pozitif boyanan olgu

CA 19-9	+	-
Over	18	1
Gastrik	4	2
Bronşial	1	1
Kolon-rektum	0	2
Meme	1	0
Plevral	0	1

Tablo 5: CA 15-3 ile gruplar arasında immünohistokimyasal olarak pozitif boyanan olgu

mayı içeren retrospektif çalışmada; CA 19-9, CA 125, CEA ve BCA 225 (Breast Cancer Anijen) immünohistokimyasal panelini kullanmışlardır. Bu panelde kolon tümörlerinde CEA (+), BCA 225 (-), CA 125 (-), meme tümörlerinde BCA 225 (+), CEA (-), CA 125 (-), over tümörlerinde CA 125 (+), CEA (-) akciğer tümörlerinde BCA 225 (+), CEA (+), CA 19-9 (-); üst gastrointestinal sistem tümörlerinde CEA (+), CA 19-9 (+), CA 125 (+) bulunmuştur.⁽⁸⁾

Saygılı ve arkadaşları 1986-1996 yılları arasında borderline ovaryan tümör tanısı almış 21 olguda CA 125 ve CA 19-9 serum seviyesini araştırmıştır. % 66'sı müsinöz, % 33'ü seröz borderline tümör olan olgularda CA 125'in seröz tümörlerde, CA 19-9'un müsinöz tümörlerde belirgin yüksekliği rapor edilmiştir.⁽⁹⁾

CA 125	Over	Gastrik	Bronşial	Kolon-rektum	Meme	Plevral
a	12	0	0	0	0	0
b	7	0	1	0	0	0
c	0	1	0	0	0	0

Tablo 6: CA 125 ile gruplar arasında apikal+sitoplazmik, sitoplazmik, apikal boyanan olgu sayıları
a -Apikal + Sitoplazmik boyanma b- Sitoplazmik boyanma c- Apikal boyanma

CA 125	Over	Gastrik	Bronşial	Kolon-rektum	Meme	Plevral
a	1	2	1	0	0	0
b	2	1	1	0	1	0
c	1	1	0	0	0	0

Tablo 7: CA 19-9 ile gruplar arasında apikal+sitoplazmik, sitoplazmik, apikal boyanan olgu sayıları

CA 125	Over	Gastrik	Bronşial	Kolon-rektum	Meme	Plevral
a	13	4	0	0	0	0
b	3	0	0	0	1	0
c	2	0	1	0	0	0

Tablo 8: CA 15-3 ile gruplar arasında apikal+sitoplazmik, sitoplazmik, apikal boyanan olgu sayıları

Kobayashi ve arkadaşları silyalı over kaynaklı seröz karsinoma bulunan bir olgunun asit sıvısında ve immünohistokimyasal doku kesitlerinde CA 19-9 ve CA 125 ile özellikle tümör hücrelerinin unipolar lokalizasyonlu silyalarında karakteristik pozitif reaksiyon saptanmıştır. ⁽¹⁰⁾

CA 19-9'un mide ve kolorektal karsinomalar, prostatik adenokarsinoma, bronkioloalveoler karsinoma, embriyonel karsinoma, matür teratoma ve seminomada immünohistokimyasal olarak pozitifliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. ^(11,12,13)

Lo ve arkadaşlarının çalışmalarında 97 endometrial karsinomlu hastanın hepsinde CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 düzeyleri yüksek bulunmuştur. ⁽¹⁴⁾

Ancak kaynaklarda CA 125, CA 19-9, CA 15-3'ün bir arada kullanıldığı immünositokimyasal bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan doku çalışmalarında daha çok tümör dokusunun boyanma özellikleri ile serum düzeyleri ve primer tümör arasındaki ilişkiler konu edilmiştir.

Tümör işaretleyici düzeyleri ile tümör çapı, grade, stage, ve rekürrens arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Tümör işaretleyicileri benign hastalıklarda da eksprese edilmektedir. CA 19-9'un artış gösterdiği benign hastalıklardan bazıları; amibik karaciğer absesi, benign pankreatik duktal strüktürler, kronik pankreatitis, endometriozis, idiopatik interstisyel pnömoni, hepatik bilier kistadenoma, "clivus enterogenous" kistidir. ^(15,17,18)

Meme karsinomalarında kullanılan NCC-ST-439'un CA 15-3 ve CEA'ya oranla spesifitesi daha yüksek, sensitivitesi daha düşüktür. Narita ve arkadaşlarının çalışmalarında bu 3 tümör işaretleyicilerinin kombinasyon düzeyleri primer karsinomlarda % 33,8, rekürren olgularda % 80,6 bulunmuştur ⁽¹⁹⁾. CA 15-3 ayrıca kolorektal ve endometrial karsinomlarda da çalışılmış ve yüksek bulunmuştur. ^(20,21,22)

Bizim çalışmamızda da CA 125 ile over kaynaklı tümörlerin tümünde (% 100), gastrik tümörlerin %16,6'sında pozitivite saptandı. Kolorektal, meme, plevral tümörlerde CA 125 ile boyanma gözlenmedi. Over tümörler içindeki endodermal sinüs tümöründe de CA 125 ile pozitif boyanma vardı.

CA 15-3 ile over kaynaklı tümörlerin % 94, gastrik tümörlerin % 66,6'sında boyanma tespit edildi. İnfiltratif duktal karsinomlu olguda da CA 15-3 pozitivitesi mevcuttu.

CA 19-9 ile gastrik tümörlerin % 66,6'sında, over tümörlerinin % 21'inde ve bronşial tümörlerin tümünde pozitivite izlendi.

Olgularımızın sayısal yetersizliğine rağmen bu sonuçlarla, over kaynaklı tümörler ve gastrik tümörler arasında CA 125 ile boyanma açısından istatistiksel olarak fark saptandı. CA 19-9 ve CA 15-3 ile bu gruplar arasında boyanma farkı istatistiksel olarak yoktu.

Boyanma lokalizasyonu bakımından 3 kategoride incelenen olgularda apikal + sitoplazmik, apikal ve sitoplazmik boyanma değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede tümör grupları arasında boyanma lokalizasyonu açısından farklılık elde edilmedi.

CA 125, CA 19-9, CA 15-3 ile yaymalardaki benign reaktif mezotel hücrelerinde de boyanma gözlemlendi.

Bütün bu değerlendirilmelerle CA 125'in epitelyal over tümörlerinde, CA 19-9'un gastrik karsinomlarda, CA 15-3'ün meme tümörlerinde immünohistokimyasal olarak belirli bir spesifte ve sensitiviteye sahip olduğu, ancak bunların tek tek kullanılmasının yanlış negatif taniya yol açabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Vargas FS, Teixeira LR. Pleural malignancies. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:335-40.
2. Lo SST, Cheng DKL. Prognostic significance of tumor markers in endometrial cancer. *Tumor Biol* 1997;18: 241-9.
3. Nakayama T, Watanabe M, Tenamoto T, Kitajima M. CA 125-9 as a predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1997;66: 238-43.
4. Haga Y, Horiuchi S, Morino Y, Akagi M. Partial purification and characterisation of CA 19-9 antigen from the ascitic fluid of a patient with pancreatic cancer. *Clin Biochem* 1989;22: 363-8.
5. Nomura H, Mai M. Enhanced expression of CA 19-9 in mucinous gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2331-2.
6. Horie U, Matsui K, Shigoku A, Yukimasa A. Marked elevation of serum CA 19-9 and stomach carcinoma. *Oncology* 1998;55: 487-8.
7. Webb A, Scott-Mackie P, Cunningham D, Norman A, Andreyev J, O'Brien M, et al. The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 63-8.
8. Brown RW, Compagna LB, Dunn JK, Cagle PT. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. *Am J Clin Pathol* 1997;107: 12-9.
9. Saygılı U, Uslu T, Erten O, Doğan E. Borderline ovarian tumours: retrospective analysis of twenty-one cases. *Eur J Gynecol Oncol* 1998;19: 182-5.
10. Kobayashi TK, Terooka S, Tsujioka T, Yashida Y. Ciology: report of a case with immunocytochemical features. *Diagn*

- Cytopathol 1988; 4:234-8
11. Nagai K, Matsumaru K, Kohra T, Okajima T. Malignant transformation to Nakamura type IV gastric polyp with CA 19-9 production. *J Gastroenterol* 1998; 33: 91-6.
 12. Tsurata T, Ogawa A, Ishii K, Ikado S.: CA 19-9 a possible serum marker for embryonal carcinoma. *Urol Int* 1997; 58: 20-4.
 13. Scapa E, Brodie E, Pinhasou I. The effect of colonoscopy on tumor markers. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7: 477-9.
 14. Lo SS, Cheng DK, Ng TY, Wong LG, Ngon HY. Prognostic significance of tumour marker in endometrial cancer. *Tumour Biol* 1997;18: 241-9.
 15. Yokoyama Y, Yoshida Y, Hayashi T, Tsuyuguchi T, Umibe S, Yada M, et al. Increased levels of CA 19-9 in the pus of amebic liver abscess. *Am J Gastroenterol* 1993; 188: 618-9.
 16. Mauer KR, Lopatin RN, Hoffman WA, Grossman ET. Decrease in a markedly elevated CA 19-9 level after stenting of a benign pancreatic ductal stricture. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 261-3.
 17. Schoonbroodt D, Horsmans Y, Grgot JF, Rahier J. Biliary cystadenoma of the liver with elevated CA 19-9. *Liver* 1994; 4: 320-2.
 18. Fujita T, Koyamo T, Saito S, Yamakama M, Nakai O. Immunohistochemical detection of tumor marker in recurrent clivus enterogenous cyst. *Neurol Med Chir* 1997; 37: 479-82.
 19. Narita T, Funahashi H, Satoh Y, Imai T, Takagi H. Serum and immunohistochemical studies of NGG-ST-439 in breast cancer. *J Surg Oncol* 1993; 54: 5-8.
 20. Walach N, Gur Y. Leukocyte alkaline phosphatase, CA 15-3, CA 125, and CEA in cancer patients. *Tumori* 1998;84: 360-3.
 21. Lo SST, Cheng DK, Ng TY, Wong LC, Ngon HY. Prognostic significance of tumor markers in endometrial cancer. *Tumor Biol* 1997; 118: 241- 9.
 22. Gebauer G, Ruchholtz W. Tumor Marker concentrations in normal and malignant tissues of colorectal cancer patients and their prognostic relevance. *Anticancer Res* 1997; 17: 2939-42.