



## TESTİS TÜMÖRLERİNDE TÜMÖR MARKER'LERİNİN DEĞERİ THE VALUE OF TUMOUR MARKERS IN TESTIS TUMOURS (1)

İLHAN, A.İ., BAŞAK, D., ÖZDİLER, E., MİROĞLU, C., KAYILI, İ., HUTEN, A., (2)

### GİRİŞ

Testisin germinal hücreli tümörlerinin gerek tanısında, gerek tedavi yöntemlerinin seçiminde ve gerekse hastanın tedavi sonrası takibinde tümör markerlerinin önemli bir bulgu olduğu ve prognostik değerlerindeki bulunduğu bilinmektedir. İdeal tümör markerleri olarak Alfa fötoprotein-1 (AFP) ve Beta Humanik Gonadotropin ( $\beta$ -HCG) kullanılmakta olup, plasentar alkelen fosfataz üzerinde ise ümit verici çalışmalar devam etmektedir (16, 21). Bunun yanında SP-1 (20), CEA (32, 2), LDH (28, 23), serum prolaktin (10, 25), Hb F (6), Beta-2 mikroglobulin (19) ve serum ferritin (7, 14) gibi markerlerin ideal olmaktan uzak olduğu bilinmektedir (22, 3).

Bunlardan bir glikoprotein yapısındaki AFP'nin yarılanma süresi 5 gün olup biyolojik eliminasyonu 3-4 haftaya kadar sürmektedir. Değeri en sık karaciğer ve seminom dışı testis tümörlerinde yükselir. Saf seminom ve koriokarsinomlarda yükselme beklenmez, aksi halde miks bir testis tümörü düşünülmelidir. Nadiren gastrointestinal sistem tümörlerinde de yükselebilir (Tablo 1) (22). Yanlış pozitif değerler nadir olup, genellikle ya tümör marketlerinin yarılanma süresi göz önünde tutulmadan erken kontrolünden veya laboratuvar hatalarından kaynaklanmaktadır (8). Concanavalin A'ya olan farklı bağlanma kapasitesinden faydalanılarak AFP'deki yükselmenin testis veya karaciğer kaynaklı olduğu anlaşılabilir (29).

HCG'de glikoprotein yapısında olup alfa ve beta zincirlerinden oluşur. Sinsiyotrofoblastlardan salgılanırlar ve alfa tipi, LH, FSH, ve TSH'a benzer bir yapı gösterdiğinden, orşiektomi sonrası LH yükselmelerine bağlı olarak çapraz bir reaksiyonla hafif yüksek bulunabilir (5). Bu olgularda hastaya 200 mg. testosteron i.m. verildiğinde bir hafta sonra HCG'nin değeri normal sınırlara inmişse olayın yanlış pozitif olduğu ve tümöre bağlı olmadığı anlaşılır (4).

(1) 9. Ulusal Üroloji Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

(2) S.S.K. Okmeydanı Hastanesi II. Üroloji Servisi.

	AFP	HCG
Seminom	-	+
NSTT	+	+
Hepatosellüler Karsinom	+	+
Ağır malign olmayan karaciğer hastalıkları	+	-
Mide, pankreas, akciğer Ca.'da	+	+
Meme, böbrek ve mesane Ca.'da	-	+
Mariuana	-	+
İyi huylu ürolojik hst. lar	-	-

TABLO 1:

Beta zinciri ise tümör markeri olarak germinal hücreli testis tümörlerinden koriokarsinomlarda ve koreal bölüm içeren tümörlerinde spesifiktir. Yarılanma süresi 45 dakika olup Non Seminomatöz Testis Tümörlerinde (NSTT.) % 40-60 oranında artmış olarak bulunur. Literatürde  $\beta$ -HCG, saf seminomlarda % 6-23 oranlarında yüksek bulunmuştur ve sebebi sinsiyo trofoblast hücrelerine benzeyen dev hücrelerinden ileri gelmektedir (22,1,13,24). Ayrıca mariuana kullananlarda, kemoterapi esnasında antiemetik olarak mariuana derivatları verilenlerde yanlış pozitif değerlerde çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır (9).

AFP ve HCG'nin hangi tip testis tümöründe pozitif olarak bulunabileceği tablo 2'de gösterilmiştir (18).

	AFP	HCG
Seminom	-	-
Seminom + Sinsiyo trofoblast	-	+
Embriyonal Karsinom	+	-
Embriyonal Karsinom + Sinsiyo trofoblast	+	+
Dotter sack tümör	+	-
Dotter sack tümör + Sinsiyo trofoblast	+	+
Olgun teratom	-	-

TABLO 2: Testis tümörlerinde AFP ve HCG'nin hücre orijinine göre dağılımı.

Malign testis tümörlerinde serum AFP ve HCG seviyelerinin yanlış değerlendirilmesine neden olabilecek sebepler aşağıda tablo 3'de gösterilmiştir.

Yanlış negatif değerler

- 1- Tayin metodunun az hassas olması
- 2- Tümör büyüklüğü  $\leq 10.000$  hücre
- 3- NSTT'de retroperitoneal metastazlara rağmen % 20-50 normal değerler.

- 1- Biyolojik eliminasyondan önce tayini
- 2- Hipogonadizmde HCG/LH çapraz olayı (5, 22).
- 3- Kemoterapide cannabis derivatlarının antiemetik kullanım (9)
- 4- Başka orijinli senkronize 2. bir karsinomun bulunması.

RPL : Retroperitoneal Lenfadenektomi

### TABLO 3:

Javadpour'a göre seminomların % 95'i ve NSTT'lerin % 10'u hiç bir tümör markeri meydana getirmemektedir (18). Yine aynı yazar (1978) NSTT'li olgularda, tümör markerlerinden sadece bir tanesinin % 56, her ikisinin birden kontrolü durumunda ise % 90 oranında pozitif olabileceğini belirtmektedir. Szymendera ve ark. da prensip olarak her olguda her iki tümör markerinde tayin edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (32). Lange ve Rhaghavan'a göre ise bu oran NSTT'de orşiektomi öncesi % 75-80 civarındadır (22). Ayrıca Lange ve ark. 43 iyi huylu skrotal tümör olgusunun hiç birinde yanlış pozitif tümör markeri tespit edememişlerdir (22). Okkült testis tümörlü olguların tanısında markerlerin ne kadar önemli olabileceği 1983'de Peckham ve ark. tarafından belirtilmiştir (27).

Bunun yanında gerek AFP ve gereksé HCG dokularda endirekt immün peroksidaz boyama tekniği ile gösterilebilirler. Bu yöntemle histopatolojik yapı tam bir şekilde incelenmiş olur. Jacobsen 88 seminom olgusundan % 9'unda HCG'yi serumda yüksek bulurken, bu oran boyama yöntemi ile % 13'e çıkmaktadır (15). NSTT'lü 82 olguda ise serum HCG % 29 oranında yüksek bulunurken, bu oran dokuda HCG tayini ile % 46'ya ulaşmaktadır. AFP negatif olan olguların % 17'sinde bu yöntemle pozitif oldukları gösterilmiştir.

Goldenbergs ve ark. AFP ve HCG'ye karşı oluşan antikordardan metastaz tespitinde yararlanmaktadır (11,12).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Mayıs 1984/Ağustos 1987 tarihleri arasında tedavi edilen 35 germinal hücreli testis tümörlü (GHTT.) olgu tümör markerleri (TM.) yönünden orşiektomi, RPL, kemoterapi ve radyoterapi önce ve sonrası incelenip değerlendirildi. Tümörler WHO-Mostofi klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı. Olgulardan 26'sı NSTT ve 9'u seminomdu. TM.'leri kontrol edilirken orşiektomi ve RPL sonrası yarılama süreleri göz önünde tutuldu ve radyoimmünoassay yöntemi ile belirlendi. Markerler'den AFP-1 ve  $\beta$ -HCG değerlendirilmeye alındı. TM.'leri çeşitli laboratuvarlarda tesbit

edildiğinden, değerler normal sınırlar içerisinde veya yükselmiş olarak kabul edildi. 26 NSTT'li olgudan 23'üne orşiektomi sonrası RPL, 2'sine de orşiektomi sonrası kemoterapi ve daha sonra RPL uygulandı. Bir olgu ise orşiektomi sonrası sadece kemoterapi ile tedavi edildi. 9 seminomlu olguya orşiektomi sonrası radyoterapi uygulandı. NSTT'lerde bir olgu hariç tümör evrelemesi histopatolojik olarak Essen tümör merkezi - 1977 sınıflamasına göre yapıldı. Seminomlarda ise evrelendirme klinik olarak yapıldı ve bu hastaların orşiektomi öncesi TM.leri hastalar başka klinikler tarafından gönderildiği için belli değildi.

## BULGULAR

TM.leri ile tümör tipleri arasındaki dağılım tablo 4'de görülmektedir.

9 saf seminom olgusundan sadece 2'sinde HCG yüksek bulunmuş ve orşiektomi sonrası normal değere inmiştir. Radyoterapi sonrası yapılan kontrollerde bir daha yükselme tespit edilememiştir.

10 embriyonal Ca. olgusundan orşiektomi öncesi kontrol edilen 4 olgunun 2'sinde AFP ve 2'sinde HCG yüksek bulundu. Orşiektomi sonrası ise 10 olgudan 6'sında AFP ve 4'ünde HCG yüksek bulunurken, RPL sonrası HCG bütün olgularda normal sınırlara inmiş AFP ise 4 olguda yüksek kalmıştır. Kemoterapi sonrası bu 4 olgudan sadece evre II C olan 2 olguda AFP yüksek seyretmiş ve hastalık fatal neticelenmiştir. Teratomlu 3 olgudan 2'sinde AFP, 1'inde HCG yüksek çıkarken, orşiektomi sonrası 1 olguda AFP, 1 olguda HCG patolojik seviyelerde kalmıştır. RPL sonrası HCG her 3 olguda da normal sınırlara inerken, evre II C olan 1 hastada AFP kemoterapiye rağmen yüksek kalmış ve eksitusla sonuçlanmıştır.

Miks tümörlerde ise tablodan da görüleceği gibi 8 teratokarsinom olgusundan orşiektomi öncesi TM.leri kontrol edilen 1 olgu mevcuttu ve gerek AFP ve gerekse HCG yüksektir. Orşiektomi sonrası ise 8 olgudan 3'ünde AFP, 2'sinde HCG pozitif. RPL sonrası AFP 1 olguda yüksek kalırken, HCG tüm hastalarda normal değerlerine inmişti. AFP'si yüksek olan hastada kemoterapiye henüz başlanıldığından, kemoterapi sonrası AFP seviyesi belli değildir. Koriokarsinom + seminom olan hastada AFP ve HCG orşiektomi, kemoterapi önce ve sonrası yüksek seyretti ve eksitusla sonuçlandı. Embriyonal Ca. + seminom olan 2 olgunun orşiektomi öncesi TM.leri yoktu ve orşiektomi, RPL, kemoterapi sonrası değerleri tamamen normal sınırlar içerisinde seyretti. Histolojik yapısı terato Ca. + seminom olan 2 olgudan 1'isinde TM.leri kontrol edilmiş olup her iki markerde pozitif. Orşiektomi sonrası HCG normal değerine inerken, AFP ancak RPL sonrası normaleşti.

AFP'nin orşiektomi, RPL ve kemoterapi sonrası değerlerinin GHNSTT'lerinde, evrelere göre dağılımı ise tablo 5'de görüldüğü gibidir.

TABLO 4: 35 GHTT'li olgumuzda AFP ve HCG'nin tümör tiplerine göre orşiektomi, RPL, kemoterapi önce ve sonrası dağılımı.

Tümör hücresinin histolojik yapısı	I Orşiektomi öncesi		I Orşiektomi sonrası		I RPL. sonrası		I Kemoterapi sonrası	
	AFP	HCG	AFP	HCG	AFP	HCG	AFP	HCG
	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)
<b>A. Tek bir histolojik yapı gösterenler.</b>								
1. Semindm. (n=9)	0/7 0.0	2/7 28.5	0/9 0.0	0/9 0.0	- -	- -	- -	- -
2. Embryonal Ca. (n=10)	2/4 50.0	2/4 50.0	6/10 60.0	4/10 40.0	4/10 40.0	0/10 0.0	2/3 66.6	0/9 0.0
3. Teratom (n=3)	2/3 66.6	1/3 33.3	1/3 33.3	1/3 33.3	1/3 33.3	0/3 0.0	1/3 33.3	0/3 0.0
<b>B. Birden fazla histolojik yapı gösterenler.</b>								
1. Terato Ca. (n=8)	1/1 100.0	0/1 0.0	3/8 37.5	2/8 25.0	1/8 12.5	0/8 0.0	Kemoterapide	
2. Corio Ca. + Sem. (n=1)	1/1 100.0	1/1 100.0	1/1 100.0	1/1 100.0	- -	- -	Exitus	
3. Embr. Ca. + Sem. (n=2)	- -	- -	0/2 0.0	0/2 0.0	0/2 0.0	0/2 0.0	0/2 0.0	0/2 0.0
4. Terato Ca. + Sem. (n=2)	1/1 100.0	1/1 100.0	1/2 50.0	0/2 0.0	1/2 50.0	0/2 0.0	0/2 0.0	0/2 0.0

\* RPL. sonrası iki olgud Coriocarcinoma bölümleri bulundu. İki olgu ex oldu.

\*\* Maling teratomlu bu olgu ex oldu

Evre	Orşiektomi	RPL	Kemoterapi
Evre I (n = 8)	1/8 % 12.5	0/8 % 0.0	-----
Evre II A (n = 6)	2/6 % 33.0	0/6 % 0.0	0/6 % 0.0
Evre II B (n = 5)	4/5 % 80.0	2/5 % 40.0	0/5 % 0.0
Evre II C (n = 6)	5/6 % 83.3	5/6 % 83.3	4/5 % 80.00
			**
Evre IV B (n = 1)	1/1 % 100.0	-----	1/1 % 100.0
Toplam (n = 26)	13/26 % 50.0	7/25 % 28.0	5/17 % 29.4

\*\* Evre C'de bir olguya kemoterapi başlanmak üzere.

Evre I'de olan 8 olgudan 1'inde orşiektomi sonrası AFP yüksek kalırken, RPL sonrası hiç bir olguda AFP yüksekliği gözlenmedi. Evre II A'da 6 olgudan 2'sinde orşiektomi öncesi AFP pozitifken RPL sonrası tamamen normal sınırlar içerisinde seyretti. II B evresinde olan 5 hastadan 4'ünde orşiektomi sonrası AFP yüksek kalırken, RPL sonrası 2 olguda patolojik değerlerde kalmış ve kemoterapi sonrası normalleşmiştir. Evre II C olan 6 olgunun 5'inde AFP orşiektomi ve RPL sonrası pozitifken, kemoterapi sonrası 3 olguda pozitif kalmıştır. Bunlardan 1 olgu henüz kemoterapiye alındığından sonuçlanmamıştır. IV B evresindeki 1 olguda ise AFP orşiektomi ve kemoterapi sonrası yüksek kalmıştır, koriokarsinomlu bu olgu fatal neticelenmiştir. Tablo 5'den de anlaşılacağı gibi evreler ile pozitif AFP arasında doğru orantı ile artan bir bağıntı söz konusudur.

Tablo 6'da ise HCG'nin NSTT'de evrelere göre dağılımı görülmektedir. Evre I'de olan 8 olgunun tamamında HCG normal sınırlar içerisinde idi. Evre II A'da 6 olgudan 1'inde (% 3.8), evre II B'de 5 olgudan 3 ünde (% 60), evre II C'de 6 olgudan 3'ünde (% 50) HCG pozitifken, RPL sonrası tamamen normalleşmiştir. IV B evresindeki koriokarsinomlu 1 olguda ise kemoterapi sonrasında HCG pozitif kalmış ve hasta kaybedilmiştir. Burada HCG ile tümör evreleri arasında doğru orantı ile artan bir bağıntı tespit edilmiştir.

TABLO 6: NSTT'de HCG'nin orşiektomi, RPL ve kemoterapi sonrası yüksek değerleri.

Evre	Orşiektomi	RPL	Kemoterapi
Evre I (n = 8)	0/8 % 0.0	0/8 % 0.0	-----
Evre II A (n = 6)	1/6 % 16.6	0/6 % 0.0	0/6 % 0.0
Evre II B (n = 5)	3/5 % 60.0	0/5 % 0.0	0/5 % 0.0
Evre II C (n = 6)	3/6 % 50.0	0/6 % 0.0	0/6 % 0.0
Evre IV B (n = 1)	1/1 % 100.0	-----	1/1 % 100.0
Toplam (n = 26)	8/26 % 30.7	0/25 % 0.0	1/18 % 5.5

Patolojik evrelendirme yapılmadığı için seminomlar burada değerlendirmeye alınmadılar.

NSTT'lerinin tanısında 10 olgu TM'leri yönünden değerlendirilebildi. Bu olgulardan 7'sinde (% 70) AFP, 5'inde (% 50) HCG pozitif. Her iki markerin kontrolü durumunda ise bu oran % 70 olarak tespit edildi. TM.lerinin negatif olduğu 3 olgudan 2'si evre II A ve 1'i evre II C'de idi.

## TARTIŞMA

Kemoterapideki ilerlemeler ve cerrahi tedavi, NSTT'lü hastaların yaşama şansını dramatik bir şekilde arttırmıştır. Bu hastalara en uygun tedavinin yapılabilmesi hastalığın doğru bir şekilde evrelendirilmesine bağlıdır. Klinik muayene yöntemlerine, röntgen bulgularına dayalı evrelemede, yanlış evreleme Scardino ve ark.'na göre % 37-47 oranındadır ve bu oran TM.'leri ile daha düşük seviyelere indirilebilmektedir.

Literatürde testis tümörlerinin tanısında TM.lerinin duyarlılığı % 53-70 oranında verilmektedir. (Lange ve ark. 1981, Szymendera ve ark. 1981, Scheulen ve ark. 1982). Bu orandan da anlaşılacağı gibi TM.leri testis tümörü tanısında tek başına çok önemli bir rol oynayamazlar. Bizim bulgularımızda bu oranlar AFP için % 70, HCG için % 50 ve her ikisi için % 70'dir. Bu da bize % 30 olguda testise tümör olmasına rağmen TM.lerinin negatif bulunduğunu ifade etmektedir ve güvenilirliğini azaltmaktadır.

Metastaz bulunmayan 8 olgudan 1'inde (% 12.5) AFP yüksek bulunurken, HCG tüm olgularda negatif bulunmuştur. Lenf metastazı tespit edilen olgularda ise bu oran AFP için % 64.7, HCG için 41 olarak bulundu. Bu değerler literatürde verilen (Bauer ve ark. 1982, Lippert ve Javadvpour 1981) oranlar civarındadır. Scardino ve ark. lenf metastazı olan olgulardan % 62'sinde AFP veya HCG'yi pozitif bulmuşlardır (31). Görüldüğü gibi lenf metastazı olan GHTT.lerinde AFP'nin negatif olduğu oran % 35, HCG'nin ise % 59'dur. Retroperitoneal metastaz bulunmasına rağmen TM.lerinin literatürde % 25-40 oranında normal sınırlarda bulunması, bize tedavinin planlanmasında yol gösteren tümör evrelendirilmesinin sadece TM.leri ile henüz yapılamayacağı kanaatini vermektedir. Netice olarak GHTT.'lerinde tedavi planı hiç bir zaman negatif AFP ve HCG bulgularına dayanılarak yapılmamalı, TM.leri tekrar tekrar kontrol edilerek klinik bulgularla karşılaştırılmalıdır.

Bulgularımıza göre TM.lerinin prognostik bir değeri de mevcuttur ve TM.leri yüksek seyreden hastaların sürvilerinin az olduğu gözlenmektedir.

## ÖZET

Testis tümörlerinde tanı ve evrelendirmede ve ayrıca tedavi sonrası hastalığın izlenmesinde tümör markerlerinden alfafetoprotein-1 ve beta-HCG'nin değeri çok büyüktür.

Kliniğimizde son 3 yılda tedavi edilen 35 GHTT. ünde TM.leri ile tümör evrendirmesi ve tümör tipleri arasındaki ilişkiler araştırıldı, TM.lerinin hastaların tedavi sonrası izlenmesindeki rolü belirtildi.

## SUMMARY

The value of tumour markers in testis tumours.

The value of alfa-fetoprotein-1 and beta-HCG as tumour markers in the diagnosis and staging of testis tumours together with postoperative follow-up is very important.

The relationship between tumour markers in staging and types of tumours in 35 germinal cell testis tumours treated in our clinic during the last three years has been investigated and the role of tumour markers in the post-operative follow-up period has been stressed.

## KAYNAKLAR

1. Bartsch, G., Mikuz, G., Weissteiner, G., Daxenbichler, G.: Beta-HCG positive Seminome. Aktuelle Urologie. 10' 259-264, 1979.
2. Bosl, G.J., Geller, N.L., Cirrincione, C., Nisselbaum, J., Vugrin, D., Whitmore, W.F. and Golbey, R.B.: Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of the testis. Am. J. Med. 75: 29-35, 1983.
3. Catalona, W.J.: Tumor markers in testicular cancer. Urol. Clin. North Am. 6: 613-628, 1979.
4. Catalona, W.J., Vaitukaitis, J.L., Fair, W.R.: Falsely patients with testicular tumors: Conversion to negative with testosterone administration. J. Urol. 122: 126-128, 1979.
5. Cochran, J.S., Walsh, P.C., Porter, J.C., Nicholson, T.C., Madden, J.D., and Peters, P.C.: The endocrinology of human chorionic gonadotropin-secreting testicular tumors: New methods in diagnosis. J. Urol. 114: 549-555, 1975.
6. Dainiak, N., and Hoffman, R.: Hemoglobin F production in testicular malignancy. Cancer 45: 2177-2180, 1980.
7. Engelmann, U., Bueber, V., Riedmiller, H. und Jacoby, G.H.: Ferritin-Another tumor marker for testicular malignancies. Eur. Urol. 7: 355-358, 1981.
8. Fowler, J.E.: Observations on reliability of commercial assay for alpha-fetoprotein, Urology 19: 275-277, 1982.
9. Garnick, M.B.: Spurious rise in human chorionic gonadotropin induced by marihuana in patients with testicular cancer. N. Engl. J. Med. 303: 1177, 1980.
10. Glaubitt, D. and Wagner, W.: Serum prolactin, gonadotropins, androgens, estrogens, and gestagens in patients with malignant testicular germ cell tumor. Cancer Det. Prev. 6: 267-272, 1983.
11. Goldenberg, D.M., Kim, E.E., Deland, F.H., et al.: Clinical radioimmunodetection of cener with radioactive antibodies to human chorionic gonadotropin. Science 208: 1284-1286, 1980.
12. Goldenberg, D.M., Kim, E.E., Deland, F. et al.: Clinical studies of radioimmunodetection of tumors containing alphafetoprotein. Cancer 45: 2500-2505, 1980.
13. Henkel, K., Tschubel, K. und Bussar-Maatz, R.: Die Morphologie des HCG positiven Seminoms. In: Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung, Register und Verbundstudie fuer Hodentumoren-Bonn, W. Zuckschwerdt Verlag Muenchen.

14. **Jacobsen, G.K. and Jacobsen, M.:** Ferritin as a possible marker protein of carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 2 (8193): 533-534, 1980.
15. **Jacobsen, G.K.:** Alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) in testicular germ cell tumors. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 9: 183-190, 1973.
16. **Javadpour, N.:** Multiple biochemical tumor markers in seminoma. *Cancer* 887-889, 1983.
17. **Javadpour, N., Utz, M. and Soarez, T.:** Immunocytochemical discordance in localization of pregnancy-specific beta-1 glycoprotein, alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in testicular cancers. *J. Urol.* 124: 615-616, 1980.
18. **Javadpour, N.:** Keimzelltumoren des Hodens. *Extracta Urologica* 3 (3): 121-147, 1980.
19. **Johnson, H., Flye, M.W. and Javadpour, N.:** Serum beta-2 microglobulin levels in patients with testicular cancer. *Urology* 16, 522-524, 1980.
20. **Lange, P.H., Bremner, R.D., Horne, C.H.W., Vessella, R.L. and Fraley, E.E.:** Is SP-1 a marker for testicular cancer? *Urology* 15: 251-255, 1980.
21. **Lange, P.H., Millan, J.L., Stigbrand, T., Vessella, R.L., Ruoslahti, E. and Fishman, W.H.:** Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for seminoma. *Cancer Res.* 42: 3244-3247, 1982.
22. **Lange, P.H. and Raghavan, D.:** Clinical applications of tumor markers in testicular cancer. In: Donohue, J.P. (Ed.): *Testis tumors*, 111-130, Williams and Wilkins, Baltimore, 1983.
23. **Lippert, M.C. and Javadpour, N.:** Lactic dehydrogenase in the monitoring and prognosis of testicular cancer. *Cancer* 48: 2274-2278, 1981.
24. **Mauch, P., Weichselbaum, R., Botnick, L.:** The significance of positive chorionic gonadotropins in apparently pure seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 5: 887-889, 1979.
25. **Maclean, G.D. and Holdaway, I.M.:** The serum prolactin level in testicular tumours-a new tumor marker. *Aust. NZ. J. Surg.* 50: 384-386, 1980.
26. **Montie, J.E.:** Testicular Cancer: Diagnosis and Staging. *Seminars in Urology.* Vol. II, No. 4: 194-203, 1984.
27. **Powell, S., Hendry, W.F. and Peckham, M.J.:** Occult germ cell testicular tumors. *Brit. J. Urol.* 55: 440-444, 1983.
28. **Robertson, A.G., Read, G.:** The value of lactate dehydrogenase as a nonspecific tumor marker for seminoma of the testis. *Br. J. Cancer* 46: 994-998, 1982.
29. **Ruoslahti, E., Engvall, E., Pekkala, A. and Sppaelae, M.:** Developmental changes in carbohydrate moiety of human alpha-fetoprotein. *Int. J. Cancer* 22: 515-520, 1978.
30. **Scardino, P.T., Cox, H.D., Waldmann, T.A., McIntire, K.R., Mittemeyer, B. and Javadpour, N.:** The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J. Urol.* 118: 994-999, 1977.