대한외과학회지 : 제 63 권 제 3 호
Vol. 63, No. 3, September, 2002

□ 원 저 □

간담췌 질환에서 CA 19-9의 양성률 고찰

연세대학교 의과대학 외과학교실, [1]관동대학교 의과대학 외과학교실

채윤석[1] · 김경식 · 이효상 · 이우정 · 김병로

Clinical Analysis of CA19-9 Positive Rate of Hepatobiliary Pancreas Disease

Yoon Seok Chae, M.D.[1]., **Kyong Sik Kim,** M.D., **Hyo Sang Lee,** M.D., **Woo Jung Lee,** M.D. and **Byong Ro Kim,** M.D.

Purpose: CA19-9 is the most widely used pancreatic-tumor marker, and has become the standard against which other makers. However, the CA19-9 level is increased in conditions such as gallbladder cancer, cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma, gallbladder polyp, acute cholangitis, and chronic pancreatitis. Therefore, this study aimed to determine the CA19-9 positive rate of the above diseases in Korea.
Methods: A positive result was considered if the upper limit of normal was 37 40 U/ml. The CA19-9 level was measured in 53 patients with pancreatic cancer, 72 with cholangiocarcinoma, 41 with common bile duct cancer, 27 with gallbladder cancer, 35 with hepatocellular cancer, 70 with acute pancreatitis, 93 with chronic pancreatitis, and 30 with a gallbladder polyp from September 1998 to December 2000 in the Severance hospital.
Results: When the cut-off value was ＞40 U/ml, a positive result was found in 79.2% (42/53) of pancreatic cancer patients, 58.3% (42/72) of cholangiocarcinoma patients, 37% (10/27) of gallbladder cancer patients, 31.7% (13/41) of common bile duct cancer patients, 19.7% (14/70) of acute pancreatitis patients, 14.2% (5/35) of hepatocellular cancer patients, 16% (5/93) of chronic pancreatitis patients, and the 3.3% (1/30) of patients with a gallbladder polyp.
Conclusion: The highest positive rate was 79.2% in the pancreatic cancer patients. We confirmed that the Lewis phenotype distribution indieates that pancreatic cancer, cholangiocarcinoma, and chronic pancreatitis show high frequency in Le(a－b－) group when they were statistically compared with a healthy control group, but that acute pancreatitis showed a stastically higher frequency in the Le(a＋b－) group than chronic pancreatitis. **(J Korean Surg Soc 2002;63:227-232)**

Key Words: CA19-9, Pancreatic cancer
중심 단어: CA19-9, 췌장암

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, [1]Department of Surgery, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

CA19-9는 췌장암의 종양표지자로 널리 사용되어 왔고 다른 검사와 비교했을 때 가장 대표적인 종양표지자이다. 조직에서 CA19-9항원은 sialo-lacto-N fucopentaose II ganglioside인 당지질위에 에피토프(epitope)로서 존재하고 있다. CA19-9의 에피토프가 발견되는 과당류(oligosaccharide)는 sialylation된 Lewis 혈액군 항원 A 이다.(*1*) CA19-9이 형성되기 위해서는 복잡하며 적어도 FUT2, FUT3, 그리고 sialytransferase 유전자 등 3개 이상의 유전자가 필요하고 이것들의 상호작용에 의해서 최종산물인 CA19-9이 만들어 진다. Sialyl Le^a (CA19-9) 항원의 생성은 Le^c 항원에 sialic acid가 결합한 후, α-1,4 fucosyl transferase의 작용으로 fucose가 결합하여 sialyl Le^a 항원이 생성된다. Sialyl Le^c 항원은 sialyl $Le^{a-/b-}$항원으로 Le^c 항원에 α-2,3 시알전이효소가 작용하여 시알산이 결합함으로써 생성되며(*2*) 대장암에서의 sialyl Le^a 항원의 증가는 α-1,4 fucosyl transferase 보다는 α-2,3 sialytransferase가 우열적으로 작용이 증가하여 나타난다 (Fig. 1).(*3*) Sialytransferase의 정확한 생성장소는 현재까지 알려져 있지 않지만, 종양 조직에서 다량 생성되는 것으로 알려져 있고 정상인에서도 특정한 조직에서 소량 생성되는 것으로 보고되고 있다. 이 항원은 조직에서는 monosialoganglioside나 점액 당단백질 형태로서 존재하면서 혈액 속으로 분비되는데 혈청농도는 환자의 secretor status와 Lewis genotype 유무에 의해 영향을 받는다.(*4*) 좀 더 설명을 하자면 Lewis 항원에는 Le^a, Le^b, Le^x, Le^y 등이 존재하며, 이들의

책임저자 : 이우정, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
㉾ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5548, Fax: 02-313-8289
E-mail: wjlee@yumc.yonsei.ac.kr
접수일 : 2002년 7월 9일, 게재승인일 : 2002년 8월 1일
본 논문의 요지는 2001년 제53차 대한외과학회 추계통합학술대회에서 발표되었음.

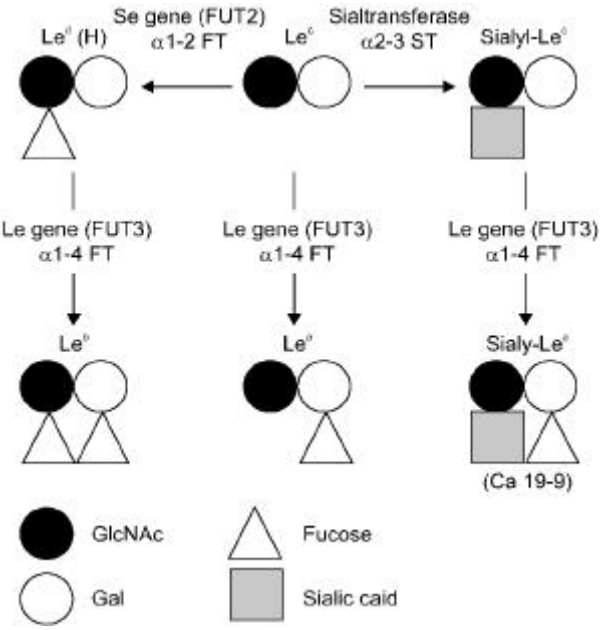

Fig. 1. Biochemical pathways for formation of H, Le^a, Le^b, and sialy-Le^a on type 1 precursor chain. Se = secretor gene; Le = Lewis gene; FT = fucosyltransferase; ST = sialtransferase; GlcNAc = N-acetylglucoseamine; Gal = galactose.

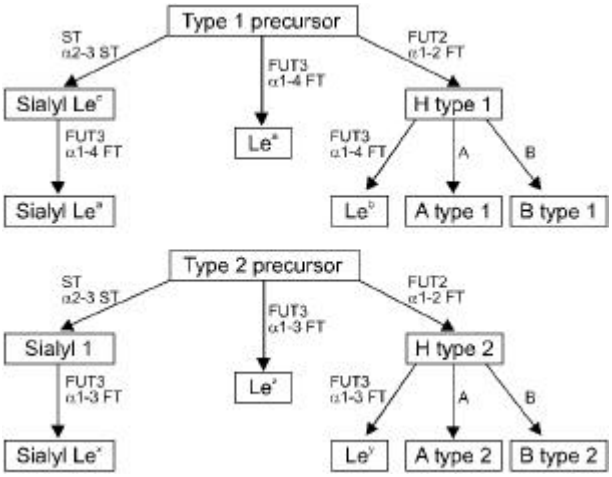

Fig. 2. Biosynthetic and genetic relationship of A, B, H and Lewis antigens based on type 1 and type 2 carbohydrate chains. ST = sialyl transferase; FT = fucosyl transferase; FUT2 = Se gene; FUT3 = Le gene.

생성에는 11번 염색체와 19번 염색체에 존재하는 Le (FUT3), Se (FUT2), H (FUT1) 유전자가 관여한다.(5-7) Le 유전자는 혈장 내의 전구물질고리(precursor chain)의 β-GlcNAc (N-acetylglucoseamine)의 아말단에 fucose를 전달하는 α-1,3/4 fucosyl transferase를 합성한다. 이는 type 1 전구물질과 type 2 전구물질에 작용하여 Le^a 항원이나 Le^x 항원을 생성한다. Se 유전자는 fucose를 전구물질 고리의 말단인 βGal (galactose)에 전달하는 α-1,2 fucosyl transferase를 생성하며, 이는 type 1 H 물질(H substance)과 type 2 H 물질을 생성한다. 이 때 Le 유전자가 존재할 경우 α-1,3/4 fucosyl transferase를 생성하여 H type 1과 H type 2에 fucose를 붙임으로써 Le^b 항원과 Le^y 항원을 각각 생성한다. 즉 Lewis 혈액형은 Le 유전자와 Se 유전자 모두 가지고 있을 경우에는 Le^a 항원과 Le^b 항원을 모두 생성하지만 Le^a 항원보다 Le^b 항원이 적혈구 표면에 더 선택적으로 흡착되기 때문에, 적혈구 표현형은 Le(a−b+)로 나타나게 된다. Le 유전자만 있고 Se 유전자가 없는 경우에는 Le^a 항원만이 생성되어 Le(a+/b−)의 적혈구 표현형을 갖게 되며 Lewis a+/b−는 Se 유전자가 없는 비분비형이고, Le(a−b+)는 Le 유전자 외에 Se 유전자를 보유하는 분비형에 해당된다. Le 유전자가 없는 경우에는 Se 유전자 여부에 관계없이 적혈구 표현형은 Le(a−/b−)로 된다. Le^x 항원과 Le^y 항원은 type 2 전구물질로부터 유리되어 적혈구에 흡착되어 표현되지 못하는 조직항원이다(Fig. 2).[8] 유전자형으로 Lewis 항원음성인 경우는 서양의 경우 인구의 4 7%에서 유전자형 적으로 음성을 보이는 반면[9] 우리나라에서는 10.5%로 보고하고 있다.(*10*) 이러한 군에서는 CA19-9를 생성할 수 없어 최대한 얻을 수 있는 민감도는 90 96%가 된다. 외국의 보고에 의하면 CA19-9의 수치가 췌장암에서 민감도와 특이도가 각각 83%와 82%로 보고되고 있으나 위양성이 담도암, 담관암, 간암, 담낭암, 패쇄성황달, 간경화, 급성 및 만성 췌장염 등에서도 보일 수 있어 절단 값을 얼마로 결정하느냐에 따라 위양성을 줄일 수 있는가에 관심을 기울여 왔다. 이에 저자들은 과연 우리나라에서의 간담췌 질환에서 절단 값에 따른 CA19-9의 양성률과 Lewis 표현형의 빈도율 그리고 각각의 질환에서 Le(a−b−)군에서 CA19-9의 양성률에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법

1998년 8월부터 2000년 12월까지 2년 4개월 동안 CA19-9 검사와 Lewis 혈액형 검사를 하였던 401명 환자 중에서 진단이 확진된 환자 중에서 췌장암 53명, 담관암 72명, 간암 35명, 담도암 41명, 담낭암 27명, 급성 췌장염 70명, 만성 췌장염 93명, 담낭용종 30명 환자에 대해서 CA19-9의 수치가 40 U/ml 이상으로 하였을 때 양성률과, 100 U/ml 이상으로 하였을 때 CA19-9의 양성률을 알아보았다. 또한 모든 대상 환자의 Lewis 표현형 분포와 그중에서 Le(a−b−)인 환자를 골라 각 질환별로 분류하여 음성이면서 CA19-9의 수치가 40 U/ml 이상을 양성으로 하였을 경우 양성률을 알아보았다. CA19-9의 측정은 enzyme immunoassay (Roche Diagnostics AG, Switzerland) 방법으로 측정하였고, Lewis antigen은 Microcolum hemagglutination method (DiaMed, Murten,

Switzerland)로 하였다. 통계처리는 SPSS (Version 10.0, USA) 통계프로그램을 사용하여 Chi-square test를 하여 비교분석 하였고 P값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 추정하였다.

결 과

1) Cut-off값에 따른 CA19-9의 양성률

(1) 절단값을 40 U/ml 이상으로 하였을 때: 췌장암 79.2% (42/53), 담관암 58.3% (42/72), 담낭암 37.0% (10/27), 담도암 31.7% (13/41), 급성췌장염 19.7% (14/70), 만성췌장염 16% (5/73), 간암 14.2% (5/35), 담낭용종 3.3% (1/30)이었다.

(2) 절단값을 100 U/ml 이상으로 하였을 때: 췌장암 64.1% (34/53), 담관암 48.6% (35/72), 담낭암 22% (6/27), 담도암 9.8% (4/41), 만성췌장염 9.7% (9/93), 급성췌장염 8.6% (6/70), 담낭용종 3.3% (1/30), 간암 2.9% (1/35)순이었다(Table 1, Fig. 3).

Table 1. CA19-9 positive rate according to cut-off value

Disease entity (N) \ Cut-off value	40 U/ml	100 U/ml
Pancreatic cancer (53)	79.2	64.1
Cholangiocarcinoma (72)	58.3	48.6
GB cancer (27)	37.0	22.2
CBD cancer (27)	31.7	9.7
Hepatocellular carcinoma (41)	14.2	2.9
Acute pancreatitis (70)	19.7	8.5
Chronic pancreatitis (93)	16.1	9.7
Gallbladder polyp (30)	3.3	3.3

N = number of patients; GB = gallbladder; CBD = common bile duct.

2) Lewis 표현형 분포도

Lewis 표현형 분포는 정상 대조 군과 비교하였을 때 췌장암, 담도암 그리고 만성췌장염에서 Le(a−b−)군이 다른 군보다 통계학적으로 유의성 있게 높게 나왔으나 담관암, 담낭암, 담낭용종, 간암에서는 통계학적으로 유의성이 없었다. 그리고 급성 췌장염에서는 Le(a+b−)가 정상 대조군과 비교하였을 때 통계학적으로 유의 있게 나왔다. 전체적인 Lewis 표현형 분포는 Table 2와 같다.

3) Lewis 표현형이 음성인 환자에서 CA19-9의 양성률

Lewis 표현형 항원 a/b가 모두 음성인 환자는 401명 중 45명으로 11.2%을 보였으며 이 중 CA19-9 수치가 40 U/ml 인 경우 췌장암 47.0%, 담관암 50.0%, 담도암 60.0%, 만성췌장염 15.3%, 담낭암 50.0%를 보였으며 담낭용종, 급성췌장

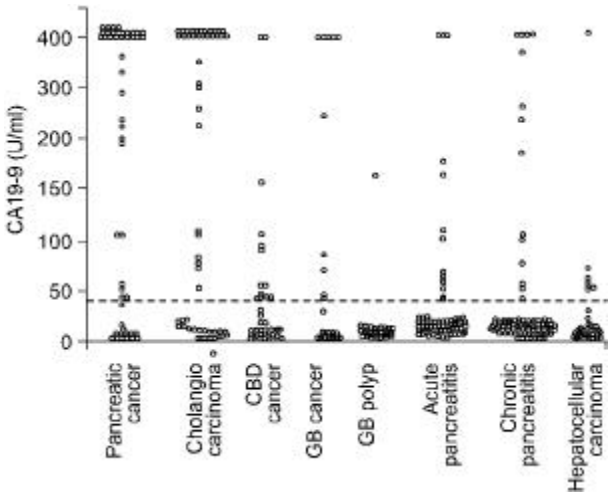

Fig. 3. CA19-9 distribution in pancreatic cancer and other disease group.

Table 2. Lewis phenotype distribution (%)

Diagnosis (N)	Lewis a+/b−	Lewis a−/b+	Lewis a−/b−	P-value
Health control (45)	15.6	71.1	13.3	
Pancreatic CA (51)	13.7	52.9	33.4	P<0.05
Cholangiocarcinoma (21)	14.2	47.6	42.9	P<0.05
CBD CA (28)	25.0	57.1	21.4	NS
GB CA (14)	21.4	64.3	14.3	NS
GB polyp (20)	10.0	70.0	20.0	NS
Acute pancreatitis (31)	70.9	9.6	19.3	P<0.05
Chronic pancreatitis (24)	29.1	12.5	58.3	P<0.05
Hepatocellular carcinoma (35)	11.4	60.0	28.6	NS

N = number of patients; CBD = common bile duct; GB = gallbladder; NS = not significant.

Table 3. CA19-9 positive rate in Lewis phenotype negative patients (>40 U/ml)

Diagnosis (N)	Positive rate (%)
Pancreatic cancer (17)	47.0
Cholangiocarcinoma (8)	50.0
Common bile duct cancer (5)	60.0
Chronic pancreatitis (13)	15.3
Gallbladder cancer (2)	50.0
Total (45)	39.7

N = number of patients.

Table 4. CA19-9 positive rate in pancreatic disease

Diagnosis	N	(>40 U/ml)	%
Chronic pancreatitis	93	15	16.1
Acute pancreatitis	70	14	19.7
Pancreatic cancer	53	42	79.2

염, 간암에서는 단 한 예도 없었다(Table 3).

4) 췌장질환에 따른 CA19-9 양성률

CA19-9를 40 U/ml 이상으로 하였을 경우 각 췌장질환에 따른 양성률을 보면 만성 췌장염 16.1%, 급성 췌장염 19.7%, 췌장암 79.2%로 나타났다(Table 4).

고 찰

CA19-9은 sialylated Le^a carbohydrate 구조로 췌장암의 진단과 추적검사에 있어서 가장 민감도와 특이도가 높은 종양표지자이다. 이것은 1979년 대장직장 암세포주인 SW_{1116}에서 처음 확인되었고 그 후 위장관암 항원으로 알려져 왔다.(*11*)

췌장암 진단에 있어서 CA19-9의 중요한 4가지 제한점은 첫째로 참고치 값을 얼마로 결정하느냐 하는 점이다. 참고치를 90 U/ml 이상인 경우 정확도는 85%가 되고 200 U/ml 이상인 경우 95%가 되기 때문이다.(*12,13*) 둘째는 Lewis 표현형 유무이며 표현형이 모두 음성인 경우에는 유전자가 없어 암이 존재하더라도 혈청 CA19-9이 올라가지 않아 위음성을 보일 수 있기 때문에 결과를 해석할 때 이를 고려해야 하며 대체로 인구의 4 7% 정도에서 Lewis 유전자형이 음성을 보이고 있다. 셋째는 폐쇄성 황달의 유무이며 황달이 있을 경우 담즙 속에 있는 CA19-9이 정상적으로 배출되지 못하므로 혈관 속으로 역류하여 종양이 없더라도 혈청에서 높게 나타날 수 있으며 넷째는 인터페론 사용유무이다. 인터페론을 사용하였을 경우 혈청 CA19-9이 증가하기 때문이다. 최근에는 면역조직화학검사의 발달로 인하여 정상적인 어른과 태아의 췌장에서 발견될 뿐만 아니라 식도, 위, 소장, 담낭, 담관, 침샘 등에서도 발견되고 있고 Iwaki 등(*14*)은 요관암에서도 분비하는 것으로 보고하였다.

Jalanko 등(*15*)은 담도 암과 간암에서 CA19-9의 양성률은 각각 73%, 22%라고 하였고 Yoshikawa 등(*16*)은 담도암과 간암에서 각각 38%, 33%로 발표하였다. 또한 Andriulli 등(*17*)은 담도암과 간암에서 각각 36%, 71%로 보고한 반면 Hayakawa 등(*18*)은 담도암에서 92% 간암에서 8%라고 하였다. 이들의 평균은 담관암에서 59.8%, 간암에서 33.5%이었다. 저자들의 경우 담도암은 31.7%, 간암은 14.2%로 다소 낮게 나왔다.

췌장암에 있어서 절단 값 변화에 따른 민감도의 차이를 보면 Sabarino 등(*19*)은 37 U/ml인 경우와 100 U/ml인 경우 각각 73%, 55%이었고 Pasquali 등(*20*)은 68%, 57%로 보고하였으며, Pleskow 등(*21*)은 76%, 63%이었다. 이들의 평균은 각각 72.3%, 58.3%이었으며 저자들의 경우 각각 79.2%, 64.1%로 비슷하였다. 그러나 William과 Michael 등(*22,23*)은 담도 폐쇄 및 담관염 때 확실한 기전은 알 수 없으나 CA19-9이 40 U/ml 이상 올라가는 경우가 많으므로 췌장두부암인 경우 이로 인한 담도 폐쇄가 동반되었을 때 담즙수치가 정상보다 올라간 경우에는 췌장암 진단에 있어서 CA19-9의 민감도 수치를 100 U/ml 이상으로 하는 것도 타당하다고 생각된다.

Andriulli 등(*17*)은 CA19-9이 소화관 안팎에서 기원한 종양을 찾아낼 확률은 대체적으로 40% 정도이었지만 췌장암에서는 78% 이상 발견할 수 있다고 하였는데 저자들의 경우에서도 췌장암에서는 79.2%이었으며 췌장암을 제외한 다른 소화관에서 기원한 종양에서는 35.3%를 보였다.

Lewis 항원의 음성률은 전체 인구의 4 7% 정도에서 보인 반면 암환자나 임신한 사람에서는 20%까지 보고하고 있다.(*24*) 이러한 표현형의 변화가 일어나는 이유에 대해서는 아마도 FUT3 잡종성(heterozygosity)을 가지고 있는 사람에서 표현형의 변화가 자주 일어나는 것으로 생각되고, 저자들의 연구에 있어서는 11.2%로 나타났다.

Lewis 표현형의 분포를 보면 정상 대조군에 비해 췌장암 담관암 그리고 만성 췌장염에서 Le(a−b−)군의 빈도가 통계학적으로 유의 있게 높게 나왔으나 담도암이나 담낭암, 담낭용종, 간암, 급성 췌장염 군에서는 비슷하게 나왔다. Le(a−b−)군의 유전자형을 DNA 감식을 통한 검증이 있어야 하겠지만 이러한 Le(a−b−)군에서 췌장암, 담관암, 그리고 만성 췌장염의 유병률이 높다기보다는 암의 발생과정 중에 적혈구 항원의 소실이 발생하여 Le(a−b−)군의 빈도가 높지 않나 생각된다. 또한 급성 췌장염에서는 Le(a+b−)군의 빈도가 높은 반면 만성 췌장염에서는 낮게 나와 급성

췌장염 때 발생하는 아밀라제와 라이파제 증가에 의해 일시적으로 보이는 현상인지 아니면 이러한 군에서 급성 췌장염이 잘 발생하는지에 대해서는 좀더 연구가 있어야 하겠다.

이론적으로 Lewis 항원이 음성으로 표현되면 CA19-9을 만들어낼 유전자가 없으므로 암환자라고 할지라도 정상범위의 수치를 보여야 하지만 저자들의 연구에서는 39.7%의 높은 양성률을 보였다(Table 3). 이에 대한 가능한 해석으로는 (1) 이는 유전자 구조의 변형이기보다는 유전자는 있지만 이러한 유전자에 대한 항원에 대항하여 암세포로부터 차단항체(blocking antibody)가 분비되어 표현형이 음성으로 나타나거나, (2) 이러한 환자의 백혈구로부터 DNA 추출 후 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)에서도 진정한 Lewis 유전자형이 (le/le, −/−)로 나왔음에도 불구하고 CA19-9이 높게 나타나는 경우에는 교차반응이나 다른 통로에 의해 CA19-9이 만들어지는 것이 아닌가 생각이 되며, (3) Le(a−/b−)환자에서 면역조직 화학염색법이나(Immunohistochemistry)이나 DNA추출 후 유전자형검사를 PCR를 시행하여 본 결과(Le/−, se/se) 혹은 (Le/−, Se/−)로 나온 경우가 있는 것으로 보아 Lewis 항원이 적혈구에서 소실되어 위음성으로 나타나지 않나 생각된다. 그러므로 표현형이 음성인 경우는 유전자 감식을 통하여 보다 정확한 규명이 되어야 위 음성을 구별할 수 있을 것으로 생각된다.

췌장암인 경우와 급성, 만성 췌장염에서 CA19-9의 차이를 보면 Piantino 등(25)은 췌장암에서 양성률은 82.8%인 반면 급성췌장염에서는 23.3%, 만성 췌장염에서는 4.1%를 보였다고 하였다. 저자들의 경우에서도 췌장암에서 79.2%, 급성췌장염에서 19.7%, 만성췌장염에서 16.0%를 보였다(Table 4). 급성췌장염에서 CA19-9이 높게 검출되는 이유는 아마도 췌장염에 의한 부종으로 인하여 췌관과 담관 말단부위가 폐쇄되어 정상적으로 배출되지 못하고 혈관 속으로 역류하기 때문에 급성 췌장염에서 증가하는 것으로 생각된다.

결 론

연세대학교 의과대학 세브란스병원 외과에서 1998년 8월부터 200년 12월까지 2년 4개월 동안 간담췌질환으로 진단된 췌장암 53명, 담관암 72명, 간암 35명, 담도암 41명, 담낭암 27명, 급성췌장염 70명, 만성췌장염 93명, 담낭용종 30명을 대상으로 CA19-9의 수치가 40 U/ml 이상인 경우와 100 U/ml인 경우의 양성률과 Lewis 표현형의 분포 그리고 Lewis 표현형 음성인 경우에 있어서 CA19-9의 양성률을 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) 서양의 검사결과와 우리나라 환자에 있어서 큰 차이가 없으며 췌장암에서 40 U/ml 이상인 경우와 100 U/ml 이상인 경우에서 각각 79.2%와 64.1%로 가장 높은 양성률을 보였다.

2) CA19-9은 췌장의 악성질환과 양성질환을 감별하는 가장 단순하고 유용한 방법이며 비침습적인 방법으로 췌장질환이 발견되었을 때 CA19-9의 양성은 췌장암을 상기해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다($P<0.01$).

3) 담낭의 용종이 있을 때 이것이 담낭암인 경우 CA19-9이 37%에서 양성인 반면 담낭용종인 경우 3.3%이어서 혈청 CA19-9검사를 실시하여 양성의 유무가 향후 검사방법의 선택과 치료 방침을 결정하는 데 도움이 될 것으로 생각된다($P<0.01$).

4) Lewis 표현형 분포에서 췌장암, 담관암, 그리고 만성췌장염에서 정상 대조군과 비교할 때 Le(a−b−) 군이 유의있게 높게 나왔으며 급성 췌장염에서 Le(a+b−)가 다른 군에 비해 높음을 알 수 있었고 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

5) Lewis 항원이 음성인 경우라 할지라도 CA19-9인 양성률이 39.7% 이상에서 검출되므로 CA19-9 검사를 생략해서는 안 되며 유전자 감식을 통하여 정확한 Lewis 표현형을 구하는 것이 중요하다고 생각된다.

REFERENCES

1) Koprowski H, Stepleewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Futher P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Smat Cell Genet 1979;5:967-72.

2) Kino M, Ohyama Y, Lee YC, Hamamoto T, Kolima N. Mouse β-galactoside α-2,3 sialyltransferase comparison of in vitro substrate specificities and substrate specific expression. Glycobiology 1997;7:469-79.

3) Akamatsu S, Yazawa S, Tachikawa T, Furuta T, Okaichi Y, Nakamura J, et al. α-2,3 sialtransferase associated with the synthesis of CA19-9 in colorectal tumors. Cancer 1996;77:1694-700.

4) Else MV, Hans OH, Harald M, Niels G, Jan J, Hans W. Reference values and biological variation for tumor marker CA19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a caucacian population. Cli Chem 1999;45:54-61.

5) Oriol R, Le PJ, Mollicone R. Genetics of ABO, H, Lewis, X, and related antigens. Vox Sang 1986;51:161-71.

6) Couillin P, Mollicone R, Griscard MC, Gibuad A, Ravise N, Freingold J, et al. Chromosome 11q localization of one of the three expected genes for the humen α-3 fucosyltransferase, by somatic hybridization. Cytogenet Cell Genet 1991;56:108-11.

7) Nishihara S, Nakazato M, Kudo T, Kimure H, Ando T, Narimatsu H. Humen α-1,3 fucosyltransferase (FucT-VI) gene is located at only 13 Kb 3' to the Lewis type fucosyltransferase (FucT-III) gene on chromosome 19. Biochem Biophys Res Commum 1993;190:42-6.

8) Reguine AI, Couillin P, Mollicone R, Faure S, Fetcher A,

Kelly RJ, et al. Relative positions of two clusters of humen α-L-fucosyltrans in 19q (FUT1-FUT2) and 19p (FUT6-FUT3-FUT5) within the microsatellite genetic map of chromosome 19. Cytogenet Cell Genet 1995;71:158-62.
9) William Steinberg. The clinical utility of the CA19-9 tumor-associated antigen. Am J Gastroenterol 1990;85:350-5.
10) Kim MJ, Kim HO, Kim HS, Kim HG. Alteration of Lewis genotype and phenotype in patients with gastric cancer. J Korean Blood Transfusion Soc 2000;11:115-23.
11) Jonathan MR, Beger HS, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke DL, Sarr MG. Pancreatic tumor markers. In: Hans GB, Andrew LW, editors. Pancreatic cancer. 1st ed. Oxford: Blackwell Science press; 1998. p.966-81.
12) Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. Pancreas 1994;9:731-4.
13) Malesci A, Montorsi M, Mariani A, Santambrogio R, Bonato C, Bissi O, et al. Clinical utility of the serum CA 19-9 test for diagnosing pancreatic carcinoma in symptomatic patients: a prospective study. Pancreas 1992;7(4):497-502.
14) Iwaki H, Wakabayashi Y, Kushima R, Okada Y, Tomoyoshi T. Primary adenocarcinoma of the ureter producing carbohydrate antigen 19-9. J Urol 1996;156:1437-8.
15) Jalanko V, Mansi C, Pugilese V. Comparison of a new tumor marker, CA19-9 with alpha feto-protein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases. J Clin Pathol 1984;37:218-22.
16) Yoshikawa T, Nishida K, Tanigawa M. Carbohydrate antigenic determinant CA19-9 and other tumor markers in gastrointestinal malignancies. Digestion 1985;31:67-76.
17) Andriulli A, Gindro T, Piantino P. Prospective evaluation of the diagnostic efficacy of CA19-9 assay as a marker for gastrointestinal cancers. Digestion 1986;33:26-33.
18) Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Hamano H, Kitagawa H, Sakai Y, et al. Sensitive serum markers for detecting pancreatic cancer. Cancer 1988;61:1827-31.
19) Savarino V, Mansi C, Pugilese V. Evaluation of a new tumor-associated antigen in pancreatic cancer. Digestion 1984; 29:1-4.
20) Pasquali C, Speri C, D'Andrea A. Evaluation of carbohydrate antigens 19-9 and 12-5 in patients with pancreatic cancer. Pancreas 1987;2:34-7.
21) Plskow DK, Berger HJ, Gyves J. Evaluation of serologic marker, CA19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer, Ann Intern Med 1989;110:704-9.
22) William MS, Richard G, Kimberly KA, Jerry G, Scott HK, William FS, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and Carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of pancreas. Gastroenterol 1986;90:343-9.
23) Michael BA, William MS, James PH. Elevated serum levels of tumor maker CA19-9 in acute cholangitis. Dig Dis Sci 1988;33:1223-5.
24) Orntoft TF, Vestergaard EM, Holmes E, Jakobsen JS, Grunnet N, Mortensen M, et al. Influence of Lewis α-3/4-L-fucosyltransferase (FUT3) gene mutations on enzyme activity, erythrocyte phenotyping, and circulating tumor marker sialyl-Lewis a levels. J Biol Chem 1996;271(50):32260-8.
25) Piantino P, Andriulli A, Gindro T, Pecchio F, Masoero G, Cavallini G, et al. CA19-9 assay in differential diagnosis of pancreatic carcinoma from inflammatory pancreatic diseases. Am J Gastroenterol 1986;81:436-9.