

Serum ve Bronş Lavajı Sıvısında CEA, CA125, CA15-3 ve CA19-9 Düzeyi Ölçümünün Akciğer Kanseri Teşhisindeki Değeri

Münire Gökırmak*, H.Canan Hasanoğlu*, Nurhan Köksal*, Zeynep Orhan*
Süleyman S. Hacıevliyagil*, Zeki Yıldırım*, Yusuf Türköz**

ÖZET

Akciğer kanserinin teşhisinde ve takibinde tümör markırlarının kullanımı ile ilgili olarak yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın amacı, serum ve bronş lavajı sıvısında CEA, CA125, CA15-3 ve CA19-9 düzeyi ölçümünün akciğer kanseri teşhisindeki değerini ortaya koymaktır. Çalışmaya, akciğer kanseri tanısı olan 47 hasta (Grup I) ve benign pulmoner patolojiye sahip 70 hasta (Grup II) alındı. Bronş lavajında markır düzeyi ölçümü tüm hastalarda gerçekleştirilirken, serum düzeyleri Grup I'deki hastaların 42'sinde, Grup II'deki hastaların ise 56'sında ölçüldü.

Serumda ortalama CEA ve CA15-3 düzeyleri Grup I'deki hastalarda Grup II'dekilere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (CEA : 45.20 ± 106.03 ng/ml'ye karşılık 8.28 ± 42.97 ng/ml., $p<0.05$; CA 15-3 : 77.93 ± 82.26 U/ml'ye karşılık 38.12 ± 21.47 U/ml., $p<0.001$). CA125 ve CA19-9'un ortalama serum düzeyleri ise iki grupta anlamlı farklılık göstermedi. CEA, CA125, CA15-3 ve CA19-9'un ölçülen serum düzeyleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %45-79, %76-56, %34-76 ve %26-91 olarak saptandı.

Markırların bronş lavajı sıvısında yapılan ölçümleri sonucunda ise yalnız CEA'nın Grup I'deki hastalarda diğer gruptan anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek olduğu görüldü. CEA için cut-off değeri olarak, benign gruptaki ortalama değer + 1. standart sapma (133.0 ng/ml) alındığında sensitivite ve spesifisite sırasıyla %28 ve %84 olarak bulundu.

Sonuç olarak, çalışılan tümör markırlarının hiçbirinin malignite teşhisinde yeterli olmadığı ancak, CEA ve CA15-3'ün serumda ve yine CEA'nın bronş lavajı sıvısında ölçümünün teşhise yardımcı olabileceğine karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, tümör markırları, bronş lavajı

SUMMARY

The diagnostic value of measuring CEA, CA 125, CA 15-3 and CA 19-9 levels in serum and bronchial lavage fluids, in lung cancer.

There are several studies investigating the use of various types of tumor markers in the diagnosis and follow-up of patients with lung cancer. The aim of this study was to investigate the diagnostic value of measuring CEA, CA 125, CA 15-3 and CA 19-9 in serum and bronchial lavage fluids. Forty-seven patients with lung cancer (Group I) and 70 patients with benign pulmonary pathologies (Group II) participated in the study. The levels of CEA, CA 125, CA 15-3 and CA 19-9 were measured in bronchial lavage fluids of all patients; while serum levels of the four markers were measured in 42 of Group I and 56 of Group II patients.

The mean serum levels of CEA and CA 15-3 were significantly increased in Group I compared to the Group II patients (CEA : 45.20 ± 106.03 ng/ml vs. 8.28 ± 42.97 ng/ml, $p<0.05$; CA 15-3 : 77.93 ± 82.26 IU/ml vs. 38.12 ± 21.47 IU/ml, $p<0.001$). The mean serum levels of CA 125 and CA 19-9 showed no statistical difference between groups. The sensitivity and specificity values for serum CEA, CA125, CA15-3 and CA19-9 were calculated as 45-79%, 76-56%, 34-76% ve 26-91%, respectively.

* İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

** İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Biyokimya Anabilim Dalı

The results of bronchial lavage fluid measurements of the four markers revealed a statistically significant increase in Group I for CEA only ($p < 0.05$); while there were no differences for the mean values of CA 125, CA 15-3 and CA 19-9 between groups I and II. When the mean CEA level of the benign group + 1. standard deviation (133.0 ng/ml) was chosen to be the cut-off value, the sensitivity and specificity were 28% and 84%.

As a conclusion, none of the markers were found to be sensitive and specific enough for the diagnosis of lung cancer; however the measurements of CEA and CA 15-3 in serum and only CEA in bronchial lavage fluids may be useful as a diagnostic aid in lung cancer.

Key Words: Lung cancer, tumor markers, bronchial lavage

GİRİŞ

Yirminci yüzyılın başlarında nadir bir hastalık olan akciğer kanseri, günümüzde özellikle erkeklerde kanser ölümlerinin başta gelen nedenidir. Kadınlarda ise akciğer kanseri insidansı giderek artmaktadır (1). Akciğer kanserinin teşhisinde en etkin yöntem fiberoptik bronkoskopedir. Özellikle tümörün görülebildiği vakalarda kanser teşhisi kolaylıkla konur. Ancak periferik tümörlerde teşhis güçleşir ve çoğunlukla tümörün büyüklüğüne ve yerleşim yerine bağlıdır (2). Ayrıca, akciğer kanserinin erken teşhisi prognostik açıdan büyük önem taşımaktadır. Bu nedenlerle akciğer kanserinin teşhisinde bazı yardımcı tanı yöntemleri denenmektedir. Onkoloji alanında tarama, teşhis, prognoz, evreleme, tümör kütesinin ve tedaviye cevabın izlemi gibi pek çok konuda kullanılan tümör markırları bu yardımcı yöntemlerden biridir. Akciğer kanseri ile ilgili markırlar üç büyük kategoride incelenebilirler, bunlar serum markırları, doku markırları ve balgam markırlarıdır (3). İlk kez Gold ve Freedman tarafından tanımlanan karsinoembriyonik antijen (CEA) tüm tümör markırları içinde en sık kullanılan serum markırdır. Akciğer kanserinde sıklıkla kullanılan diğer tümör markırları ise; karbohidrat antijeni 125 (CA125), SCC-Ag (squamous cell carcinoma antigen), TPA (tissue polypeptide antigen), AGP (alpha-1 acid glycoprotein), NSE (neuron-specific enolase) olarak sıralanabilir (3). Şu ana kadar değerlendirilen tümör markırlarının hiçbiri tümöre spesifik değildir; yani bu markırlar benign hastalıklı kişiler ve hatta sağlıklı kontrollerde de yüksek oranda bulunabilmektedir. Son yıllarda bu markırların bronkoskopik olarak alınan bronş lavajı ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında da ölçüldüğü çalışmalar yapılmaktadır (4-8).

Çalışmamızda CEA, CA125, CA15-3 ve CA19-9'dan oluşan dört tümör markırının serum ve bronş lavajı sıvılarında ölçümü yapılarak, bu tümör markırlarının akciğer kanseri teşhisindeki değeri araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Hastalar

Çalışmaya Haziran 1998 - Aralık 1999 tarihleri arasında kliniğimizde takip ettiğimiz toplam 117 hasta dahil edildi. Hastaların 47'sinde tanı akciğer veya plevraya ait malign bir patoloji idi. Bu hastaların tümünde tanı sitolojik veya histopa-

tolojik inceleme sonucunda konmuştu. Malign hasta grubunda hücre tipine göre dağılım şu şekildeydi: 21 hastada yassı epitel karsinomu, 9 hastada adenokarsinom, 2 hastada büyük hücreli karsinom, 3 hastada hücre tipi ayırdedilemeyen küçük-hücreli dışı karsinom, 3 hastada küçük hücreli karsinom, 5 hastada malign epitelyal tümör, 2 hastada metastatik akciğer karsinomu ve 2 hastada malign mezotelyoma.

Benign bir akciğer patolojisine sahip olan 70 hastada ise konulan tanı ve hasta sayıları şöyle idi: Pnömoni (27 hasta), aktif veya inaktif akciğer tüberkülozu (13 hasta), interstisyel akciğer hastalığı (6 hasta), konjestif kalp yetmezliği (5 hasta), KOAH (4 hasta), bronş astması (2 hasta), sarkoidoz (2 hasta), bronşektazi (2 hasta), endobronşiyal fibrolipom, Behçet hastalığı, akciğer absesi, hipereozinofilik sendrom (birek hasta). Hemoptizi veya öksürük etyolojisi araştırılan 5 hastada ise yapılan tetkikler sonucunda normal akciğer tanısına ulaşıldı.

Malign ve benign tanı tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara öyküleri ve içtikleri sigara miktarı kaydedildi.

Bronkoskopi ve bronşiyal lavaj

Bronkoskopi işlemi tüm hastalarda fiberoptik bronkoskop (Olympus BF Type 1T30 flexible fiberoptic bronchoscope, Olympus Co., Tokyo) ile transnazal olarak yapıldı. İşlem öncesi premedikasyon olarak tüm hastalara 5 mg. intramusküler diazepam uygulandı. Nazofarinks ve larinksin anestezisi ise aerosol yolla verilen prilokain ile sağlandı. Endobronşiyal lezyon görülen malign hastalarda (santral yerleşim) bronş lavajı lezyonun bulunduğu bronştan alındı. Lezyonun bronkoskopik olarak izlenemediği hastalarda (periferik yerleşim) ise bronş lavajı, radyolojik olarak lezyonun bulunduğu lob veya segment kararlaştırıldıktan sonra, bu lob veya segmente ait bronştan alındı. Benign akciğer patolojisi olan hastalardan lokalize radyolojik anormallik saptananlarda bronş lavajı anormallığın bulunduğu lob veya segment bronşundan alınırken, diffüz patoloji bulunan hastalarda sağ orta lob veya lingula bronşundan alındı. Bronş lavajı tüm hastalarda 20 ml. serum fizyolojik verilip aspire edilerek ve bronşiyal/transbronşiyal biyopsi işlemlerinden önce gerçekleştirildi. Elde edilen lavaj sıvısı üçe bölünerek sitolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal incelemelere gönderildi.

Kan örnekleri

Bronkoskopi işleminden hemen önce malign hasta grubundan 42, benign hasta grubundan ise 56 hastadan 10'ar ml. venöz kan örnekleri alındı. Örnekler oda ısısında bir süre bekletildikten sonra santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinde CEA, CA125, CA15-3 ve CA19-9 düzeylerine bakıldı.

Tümör markörlerinin ölçülmesi

Serum ve bronş lavajı örneklerinde CEA, CA125, CA15-3 ve CA19-9 düzeyleri ticari kemilüminisans kiti (Immulate Automated Immuno Assay System, DPC, Los Angeles, CA) kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Malign ve benign gruptaki hastaların yaşları ve sigara içenlerde içilen sigara miktarı arasında fark olup olmadığı student's t testi ile değerlendirildi. İki gruptaki hastaların cinsiyetleri ile sigara öyküleri arasındaki farkı değerlendirmede ise Fisher's exact χ^2 testi kullanıldı.

Çalışmada benign ve malign gruplar arasında serum ve bronş lavajında ölçülen ortalama tümör markörü düzeylerinin karşılaştırılmasında; sigara içen ve hiç sigara içmemiş hastaların ortalama tümör markörü düzeylerinin karşılaştırılmasında two-tailed t-testi kullanıldı. Bronkoskopik olarak santral veya periferik yerleşimli olduğuna karar verilen malign hastaların bronş lavajında ölçülen ortalama markör düzeylerinin karşılaştırılması da aynı test ile yapıldı. Çalışmada yapılan tüm korelasyon analizlerinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 117 hastanın 47'si malign, 70'i ise benign akciğer patolojisine sahipti. Malign ve benign gruplardaki

hastaların ortalama yaşları, cinsiyetleri, sigara öyküleri ve içtikleri ortalama sigara miktarı (paket-yıl olarak) Tablo I'de görülmektedir. Her iki gruptaki hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları benzer bulunurken, sigara içme öyküsü ve içilen sigara miktarının ortalaması malign grupta benign gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Her iki grupta, serum örneklerinde ölçülen tümör markörlerinin ortalaması Tablo II'de görülmektedir. Tümör markörlerinden CEA ve CA15-3'ün serum düzeyleri malign hasta grubunda benign hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.05$, $p<0.001$); CA125 ve CA19-9 malign ve benign gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. İçilen sigara miktarının serum tümör markörlerinin düzeyi ile korelasyonu araştırıldığında; markörlerin hiçbirisi için böyle bir korelasyon saptanmamıştır. Sigara içen ve hiç içmemiş hastaların ortalama serum markör düzeyleri arasında da fark bulunmamıştır.

Çalışılan markörlerin diyagnostik verimlerini ortaya koymak üzere sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin hesaplanabilmesi için, hastanemiz biyokimya laboratuvarının herbir markör için verdiği normalin üst sınırı, cut-off değeri olarak kabul edilmiştir. Bu değerler CEA için sigara içmeyenlerde 3.4 ng/ml., sigara içenlerde 5.2 ng/ml, CA125 için 16.3 U/ml., CA15-3 için 53.0 U/ml. ve CA19-9 için 33.0 U/ml.'dir. Her bir markör için malign akciğer patolojisini teşhis etme yönünden elde edilen sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değer oranları Tablo III'te görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi, malign ve benign akciğer hastalığı olan kişilerde ortalama düzeyi anlamlı fark göstermemesine karşın çalışılan mar-

Tablo 1: Malign ve benign akciğer hastalığı gruplarında hastaların demografik özellikleri.

	Malign (n=47)	Benign (n=70)	Toplam (n=117)	p
Yaş (ort±SD)	60.7±11.6	56.2±16.0	58.0±14.5	>0.05
Cinsiyet (K/E)	19/51	7/40	26/91	>0.05
Sigara öyküsü				
Halen içen	26 (%55)	18 (%26)	44	
Bırakmış	13 (%28)	21 (%30)	34	<0.05
Hiç içmemiş	8 (%17)	31 (%44)	39	
Sigara miktarı (paket-yıl)	58.6±28.1	37.5±31.6		<0.05

Tablo 2: Her iki grupta serumda ölçülen ortalama tümör markörü değerleri

	Malign (n=47)	Benign (n=70)	p
CEA (ort.±SD) (ng/ml)	45.20±106.03	8.28±42.97	<0.05
CA125 (ort.±SD) (U/ml)	79.35±99.60	43.46±91.87	AD
CA15-3 (ort.±SD) (U/ml)	77.93±82.26	38.12±21.47	<0.001
CA19-9 (ort.±SD) (U/ml)	72.91±214.33	45.62±185.93	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

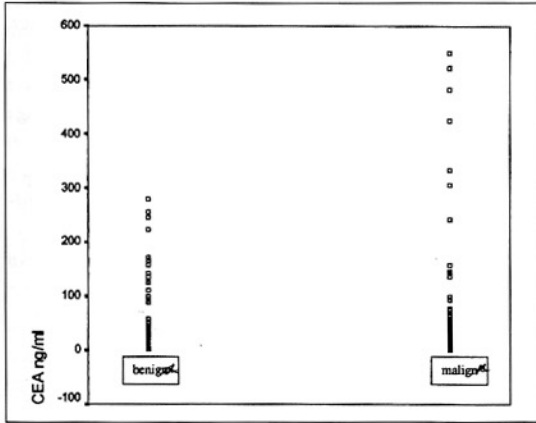
kırlar içinde en duyarlı olanı CA125'tir (% 76); bunu % 45'lik duyarlılık oranı ile CEA izlemektedir. CA15-3 ve CA19-9'un ise spesifisiteyi oldukça yüksek olmasına karşın sensitivite değerleri diyagnostik olarak kullanılmasına izin vermeyecek düşüklüktedir.

Markırların serum değerleri tek tek ele alındıktan sonra dört markırın aynı anda değerlendirilmesi durumunda ise sensitivite %80'e yükselirken, spesifisite %35'e düşmektedir. Bu durumda elde edilen pozitif prediktif değer (PPD) %48, negatif prediktif değer (NPD) ise %71 olarak saptanmıştır.

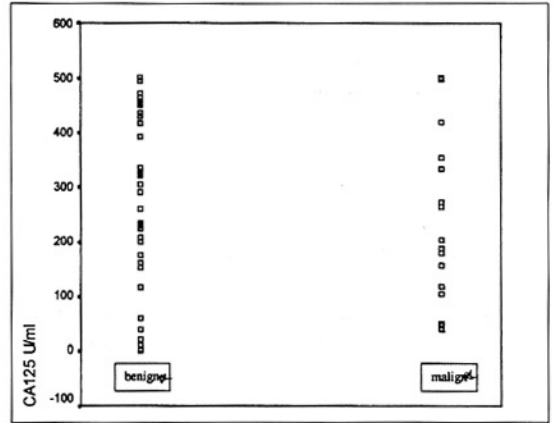
Malign ve benign hasta gruplarında bronş lavajı örneklerinde ölçülen ortalama tümör markır düzeyleri Tablo IV'te görülmektedir. Bronş lavajında yapılan değerlendirmede her iki grup arasında yalnız ortalama CEA düzeyleri yönünden fark saptanmış olup, malign hasta grubunda CEA düzeyi benign hasta grubuna göre anlamlı derecede ($p < 0.05$)

yüksek bulunmuştur. Her iki grupta sigara içen hastalarda içilen sigara miktarı ile bronş lavajında ölçülen markır düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldığında da, yalnız CEA için pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r = 0.33$, $p < 0.05$). Sigara içen hastalarda (benign ve malign tanılı tüm hastalar) ortalama CEA düzeyi de (114.93 ± 148.58 ng/ml) hiç sigara içmemiş hastalara (benign ve malign tanılı tüm hastalar) göre (50.09 ± 59.15 ng/ml) anlamlı derecede ($p < 0.05$) yüksek bulunmuştur.

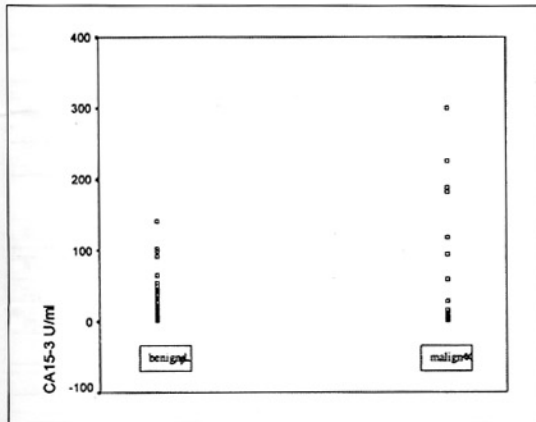
Markırların bronş lavajında ölçümünün diyagnostik değeri de sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değer düzeylerinin saptanması ile mümkündür. Ancak tümör markırlarının bronş lavajı veya bronkoalveoler lavajda saptanmış normal değerleri yoktur. Yapılan çalışmaların herbirinde farklı cut-off değerleri alınmıştır. Biz çalışmamızda CEA için, benign grupta elde edilen ortalama + 1. standart sapma değerini (133 ng/ml.) cut-off değeri



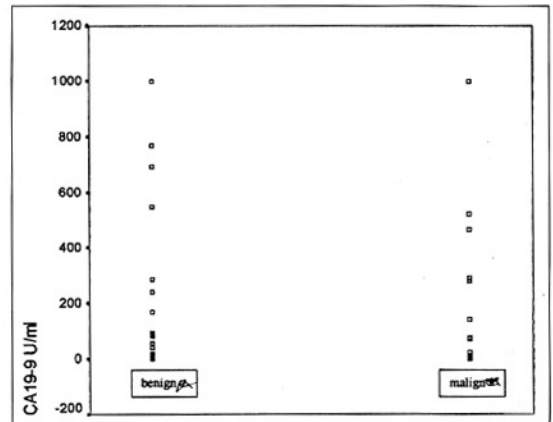
Grifik 1: Benign ve malign hast gruplarında bronş lavajı CEA düzeylerinin dağılımı



Grifik 2: Benign ve malign hasta gruplarında bronş lavajında CA125 düzeylerinin dağılımı



Grifik 3: Benign ve malign hast gruplarında bronş lavajı CA15-3 düzeylerinin dağılımı



Grifik 4: Benign ve malign hasta gruplarında bronş lavajında CA19-9 düzeylerinin dağılımı

olarak kabul ettik. Bu durumda elde edilen sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD sırasıyla %28, %84, %54 ve %63 olarak belirlendi. CA19-9 için 1000 U/ml. olarak alınan cut-off değeri ile ise diyagnostik verim parametreleri aynı sırayla %64, %44, %43 ve %65 olarak saptandı. Bronş lavajında elde edilen markır düzeylerinin benign ve malign hasta gruplarındaki dağılımı ise Grafik I-IV'te görülmektedir.

Malign hasta grubu bronkoskopik olarak değerlendirildiğinde tümörün 29 hastada santral ve 18 hastada ise periferik yerleşimli olduğu saptandı. Santral ve periferik maligniteli kişilerde bronş lavajında ölçülen ortalama CEA, CA125, CA15-3 ve CA19-9 düzeyleri ise Tablo V'te görülmektedir. CA15-3 düzeyinin periferik tümörlerde santral olanlara göre anlamlı derecede ($p<0.01$) yüksek bulunmasına karşın, diğer tüm markırlar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber santral maligniteli hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır.

Son olarak, yapılan korelasyon analizlerinde, hiçbir markır için serum ve bronş lavajı düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Sigara içiminin yaygın olduğu ülkemizde akciğer kanseri muhtemelen kanser ölümlerinin başta gelen nedenlerindedir çünkü, kişide akciğer kanseri gelişmesi riski açısından en önemli markır sigara içiyor veya geçmişte sigara içmiş olmasıdır. Günde 25 adetten az sigara tüketen 35 ya-

şında bir erkeğin 85 yaşından önce akciğer kanserinden ölme riski %9 iken, bu kişinin günde 25 adetten fazla sigara içmesi durumunda risk %18'e yükselmektedir (3). Çalışmamızda benign ve malign hasta grubunda yaş ve cinsiyet dağılımlarının benzer olmasına karşın malign grupta sigara içme oranı ve içilen sigara miktarının yüksek oluşu sigaranın akciğer kanseri gelişimindeki rolünü doğrulamaktadır. Sigara içimi dışında, asbest veya radon gibi bazı meslekselel veya çevresel karsinogenler, aile öyküsü ve kronik pulmoner hastalık öyküsü de akciğer kanseri riskini gösteren diğer markırlardır (3).

Akciğer kanserinin teşhisinde en etkin yöntem fiberoptik bronkoskopidir. Tümörün endoskopik olarak görülebildiği durumlarda, olguların %98'inde kanser teşhisine ulaşılabildiği gösterilmiştir (9). Ancak periferik tümörlerde endoskopik metodların verimi daha düşüktür (2,10). Bu nedenle periferik tümörlerin teşhisinde fiberoptik bronkoskopi destekleyecek metodların kullanılması düşünülmüştür. Bu amaçla, peççok biyokimyasal veya immünojenik markırın serum, bronş lavajı veya BAL örneklerinde düzeyleri ölçülerek diyagnostik değerleri araştırılmış veya diğer diyagnostik yöntemlere katkıları incelenmiştir. Ayrıca, akciğer kanserinin erken teşhisi en önemli prognostik gösterge olduğundan markırların erken teşhise katkıları da araştırılmıştır.

Akciğer kanseri teşhisinde en sık değeri araştırılan markır

Tablo 3: Tümör markırlarının serumda ölçümü ile elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri ile pozitif ve negatif prediktif değerler

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
CEA	% 45	% 79	% 63	% 65
CA125	% 76	% 56	% 58	% 75
CA15-3	% 34	% 76	% 51	% 60
CA19-9	% 26	% 91	% 68	% 62

Tablo 4: Her iki grupta bronş lavajında ölçülen ortalama tümör markır düzeyleri

	Malign (n=47)	Benign (n=70)	p
CEA (ort.±SD) (ng/ml)	109.77±144.08	61.76±71.24	<0.05
CA125 (ort.±SD) (U/ml)	377.98±167.99	364.34±168.45	AD
CA15-3 (ort.±SD) (U/ml)	31.85±65.83	17.39±27.24	AD
CA19-9 (ort.±SD) (U/ml)	688.57±433.59	632.48±447.96	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 5: Santral ve periferik maligniteli hastalarda bronş lavajında ölçülen tümör markır düzeyleri

Bronş lavajı	Santral tümör	Periferik tümör	p
CEA (ort.±SD) (ng/ml)	141.23±171.75	60.83±62.74	AD
CA125 (ort.±SD) (U/ml)	407.64±154.72	329.13±182.03	AD
CA15-3 (ort.±SD) (U/ml)	10.86±19.45	65.67±95.61	<0.01
CA19-9 (ort.±SD) (U/ml)	782.01±377.49	543.22±484.33	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

bir hücre yüzey glikoproteini olan CEA'dir. İlk olarak fetal barsak dokusunda ve kolon kansinomlarında tanımlanan CEA'in akciğer kanseri gibi farklı malign hastalıklarda ve hatta normal akciğerde bulunduğu gösterilmiştir. CEA'in akciğer kanseri teşhisindeki değerini ortaya koymak üzere serum ve bronş lavajı/BAL sıvısında ölçümü ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur (4,5,6,8,11-13). Serum CEA düzeyinin ölçümü ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda cut-off değeri olarak çoğunlukla 5 ng/ml. alınmıştır. Bu çalışmalarda, serum CEA ölçümünün akciğer kanserini teşhis etme yönünden sensitivitesi %29 ile %55, spesifitesi ise %78 ile %97 arasında değişmektedir (4,6,11,12). Biz de çalışmamızda, serum CEA ölçümü ile ilgili olarak sensitiviteyi %45, spesifiteyi ise %79 olarak saptadık.

Bronş yıkama sıvısında yapılan çalışmaların ilki ise 1974 yılında 90 olguluk bir seride Blair ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır (11). Bu çalışmada akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda bronşiyal yıkama sıvısında CEA düzeyi ölçümünün diyagnostik verimi, bronşiyal sitoloji, histopatoloji ve plazma CEA düzey ölçümü ile elde edilenle kıyaslanmıştır. Sonuçta kesin tanıya ulaşılan 16 akciğer kanserli hastada sayılan yöntemlerin herbiri %50 civarında

diyagnostik doğruluk değerine sahipken, dört yöntemin birlikte kullanılması diyagnostik başarıyı %94'e yükseltmektedir. Bronşiyal yıkama ve BAL sıvısında yapılan ölçümlerde, tümör markırının teşhis verimini değerlendirmede yaşanan en büyük güçlük, benign ve malign hasta grubunu ayırdedecek bir cut-off değerinin belirlenmesindedir. Blair ve arkadaşları çalışmalarında bu değeri 250 ng/ml. olarak belirlemişlerdir.

Lemaire ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise serum CEA düzeyi için cut-off değeri olarak 10 ng/ml. seçildiğinde; normal gönüllülerde hiçbir hastada bu düzeyin üzerinde ölçüm yapılmamışken, benign akciğer hastalığı olanların %3'ünde, malign akciğer hastalığı olanların ise %29'unda yükseklik saptanmıştır. Aynı çalışmada BAL'da da cut-off değeri olarak 10 ng/ml. seçilmiş, benign hastaların %6'sında yükseklik saptanırken malign hastaların %61'inde yükseklik saptanmıştır (12). Bu çalışmada, BAL CEA düzeyleri, serum CEA düzeylerinden yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, kanda CEA düzeyinin normal olduğu bazı akciğer kanserli hastalarda BAL CEA düzeyinin yüksek bulunuşu nedeniyle, BAL sıvısında CEA ölçümünün bronkopulmoner neoplazmların teşhisinde değerli olabileceğini öne

Tablo 6: Akciğer kanseri olan hastalarla kontrollerde bronş lavajı veya BAL sıvısında ölçülen CEA konsantrasyonları

1.yazar (Ref. No)	Yöntem	Akciğer Kanseri	Kontrol (Tip)
Wesselius (5)	RIA	199±64 ng/mg prot.	252±49 ng/mg prot. (KB)
De Diego (6)	EIA	4650±1565 ng/mg alb.	755±346 ng/mg alb. (Pnömoni) 252±48 ng/mg alb. (Sağ. S. içen) 175±6 ng/mg alb. (S içmeyen)
Alvarez-Sala (16)	ELISA	270±70 ng/mg prot.	28±6 ng/mg prot. (Benign AH)
De Diego (17)	RIA	4195±4415 ng/mg alb.	257±367 ng/mg alb. (Sağ. G)
Droszcz (18)	RIA	78.1±75.6 ng/ml BAL	8.4±3.6 ng/ml BAL (Benign AH) 6.9±4.7 ng/ml BAL (Sağ. G)
Fujii (19)	EIA	128.0±16.9 ng/mg prot.	68.1±25.9 ng/mg prot. (Benign AH) 68.3±11.6 ng/mg prot. (Sağ. G)
Lasota (20)	RIA	67.47±8.29mg/ml BAL 62.90±6.79mg/ml BAL	6.89±1.44 mg/ml BAL (Sağ. G) 9.98±1.16 mg/ml BAL (Benign AH)
Ma (21)	RIA	42.2±44.9 ng/mg BAL	2±1.6 ng/mg BAL (kontrol)
Menard (22)	RIA	8990±4050 ng/ml BAL	2510±1060 ng/ml BAL (Benign AH)
Merrill (15)	RIA	Çalışılmamış	42.0±19 ng/mg prot. (S. içmeyen) 76.0±51 ng/mg prot. (S. içen)
Niklinski (23)	EIA	>30 ng/mg prot.	<30ng/ng prot. (İAH, sark., fibrozis)
Niklinski (24)	EAI	>24 ng/mg prot.	<24 ng/mg prot. (Benign AH)
Pirozynski (25)	RIA	13.95±22.25 ng/ml BAL	1.58±22.25 ng/mg BAL (Benign AH)
Plusa (26)	EAI	114.39±22.11 ng/mg BAL	49.29±16.71 ng/ml BAL (KB) 12±3.81 ng/ml BAL (Sağ. G)
Zaleska (27)	RIA	97.4±56.4 ng/ml BAL	4.2±6.3 ng/ml BAL (Benign AH)

RIA: radioimmunoassay; EAI: enzyme immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; KB: kronik bronşit; Sağ.: sağlıklı; S: sigara; AH: akciğer hastalığı; G: gönüllü; İAH: interstisyel akciğer hastalığı; sark.: sarkoidoz

sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da bronş yıkama sıvısında ölçülen tüm markırların düzeyleri, serumda ölçülenlere göre yüksek bulunmuştur. Akciğer kanserli hastalarımızın 17'sinde (%36) ise kan CEA düzeyleri normal iken, bronş lavajı CEA düzeyleri yüksek olarak ölçülmüştür.

Bronş yıkama sıvısı ve BAL sıvısında yapılan ölçümlerde yaşanan bir güçlük de, işlem sırasında verilen sıvı miktarının değişkenliği nedeniyle çeşitli araştırmaların sonuçlarının karşılaştırılmasının hemen hemen imkansız oluşudur. Blair ve arkadaşlarının yapılan çalışmada bronşiyal yıkama birkaç mililitrelik SF solüsyonu ile gerçekleştirilmişken, Lemaire ve arkadaşları BAL'ı 150 ml. SF kullanarak yapmışlardır. Sonuçta ilk çalışmada CEA için cut-off değeri olarak 250 ng/ml. seçilirken ikinci çalışmada bu değer 10 ng/ml.'dir. Çalışmamızda bronşiyal lavaj 20 ml. SF verilip geri alınmak yoluyla gerçekleştirilmiş olup cut-off değeri de benign gruptaki ortalama + 1. standart sapma (133 ng/ml.) olarak belirlenmiştir.

BAL sıvısında CEA düzeyinin ölçüldüğü bir başka çalışmada CEA için sınır 35 ng/mg protein olarak alındığında, akciğer kanserli hastaların %85.2'sine, benign akciğer hastalığı olan hastaların ise %54.5'inde cut-off değerinin üzerinde değerler elde edilmiştir (4).

CEA ölçümü ilgili olarak vurgulanması gereken bir başka gerçek de CEA düzeylerinin benign hastalığı olanlarda ve hatta sigara içen sağlıklı kişilerde bile yüksek bulunmasıdır (5,14,15). Numanoglu ve arkadaşlarının yapılan bir çalışmada, serum CEA düzeyleri sağlıklı sigara içen bireylerde ve kronik bronşitli hastalarda, sağlıklı sigara içmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada günde içilen sigara miktarının artması ile CEA değeri de yükselmektedir (14). Merrill ve arkadaşlarının yapılan bir çalışmada ise BAL sıvısında CEA/total protein oranının sağlıklı sigara içen kişilerde önemli derecede yüksek oluşunun, bu kişilerde oluşan havayolu hasarının ve metaplazinin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (15). Çalışmamızda sigara içimi ve içilen sigara miktarı ile serum CEA düzeyleri arasında bir ilişki gösterilemezken, hem sigara içimi ve hem de içilen miktar ile bronş lavajı CEA düzeylerinin ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bronş lavajı veya BAL'da normal CEA düzeylerinin saptanmasındaki bu güçlükler nedeniyle, bu materyallerde CEA düzeyinin ölçüldüğü bir çok çalışmada, cut-off değeri seçilmeksizin, ölçülen ortalama değerler verilmiştir. Bu çalışmalardan bazıları Tablo VI'de görülmektedir. Bu çalışmalarda elde edilen ölçüm sonuçları, tabloda görüldüğü gibi çok geniş bir aralıktadır. Bunun birinci nedeni bronşiyal lavaj veya BAL sıvısı alınırken verilen sıvı miktarının farklı oluşudur. Yine bunun dışında, bazı çalışmalarda mililitrede ölçülen gerçek değerler verilirken, bazılarında ölçülen CEA değerleri, BAL sıvısında ölçülen total protein ve-

ya albumin değerlerine bölünerek bir standardizasyona gidilmeye çalışılmıştır. Yine ölçüm metodlarının farklı oluşu da çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda ise, bronş lavajı veya BAL sıvısında CEA'nın kullanım değerini belirlemek üzere bir cut-off değeri alınarak sensitivite ve spesifisite hesaplanmıştır. Buna göre sensitivite ve spesifisiteyi Lemaire ve arkadaşları (cut-off: 10 ng/ml) %61-%94, Goldstein ve arkadaşları (cut-off: 35 ng/mg) %85.2-%45.5, Takahashi ve arkadaşları (cut-off: 1000 ng/mg albumin) %81.2-%84.9, De Diego ve arkadaşları ise (cut-off: sigara içmeyen hastaların ortalaması + 2. standart sapma) %77-%94 olarak bulmuşlardır (4,6,12,28).

Çalışmamızda 133 ng/ml değeri (benign grubun ortalama değeri + 1. standart sapma) cut-off noktası olarak seçildiğinde CEA için sensitivite %28, spesifisite %84 olarak saptanmıştır. Elde edilen sensitivite değeri sözedilen çalışmalardan oldukça düşüktür, spesifisite değeri ise benzerlik göstermektedir. Ancak daha önce de vurgulandığı gibi, seçilen cut-off değerine göre farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.

Çalışmamızda ölçümünü yaptığımız bir diğer markır olan CA125, en sık epitelial over kanseri olan hastaların takibinde kullanılmaktadır. Ancak akciğer kanserinde değeri bir tümör markırı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Kimura ve arkadaşları 95 akciğer kanserli hastanın serum CA125 değerini ölçtükleri çalışmalarında; yassı hücreli kanseri olan hastaların %38'inde, adenokanserli hastaların %30'unda, küçük hücreli akciğer kanseri olanların ise %60'ında CA125 düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Büyük hücreli akciğer kanseri olan hastaların ise hiçbirinde CA125 değeri yüksek bulunmamıştır. Tüm hastalar ele alındığında, hastaların %38'inde CA125 düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (29). Diez ve arkadaşları ise yeni teşhis edilen 100 küçük hücreli-dışı akciğer kanserli hastada ortalama CA125 düzeyini 37.6 U/ml. olarak bulurken, malign hastalığı olmayan 163 kişide bu düzeyi 4.2 U/ml. olarak ölçmüşlerdir (30). Her iki çalışmada da CA125 ölçümünün prognostik değeri olabileceği vurgulanmıştır.

Berthiot ve arkadaşları tarafından 96 akciğer kanserli ve 60 benign akciğer hastalıklı kişide yapılan bir çalışmada ise serum CA50, CA19-9, CA125, NSE ve CEA düzeyleri ölçülmüştür (31). Benign pulmoner hastalığı olan grupta hastaların %73'ünde en az bir markırın yüksek olduğu ve benign hasta grubunda sırasıyla CA125 (%53), CA50 (%33) ve CA19-9'un (%13) en fazla yüksek bulunan markırlar olduğu saptanmıştır. Doksan-altı kanserli hastanın ise %85'inde en az bir pozitif markır saptanırken, sensitivite düzeyleri CA125 için %54, CA50 için %44, CA19-9 için %41, CEA için %38 ve NSE için %23 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, serum ve bronş lavajında ölçülen ortalama

CA125 ve CA19-9 düzeyleri benign ve malign gruplar arasında bir farklılık göstermezken; sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD serumda CA125 için sırasıyla %76, %56, %58 ve %75; CA19-9 için ise sırasıyla %26, %91, %68 ve %62 olarak hesaplanmıştır.

BAL sıvısında CA125 düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, akciğer kanseri tanısı olan hastalarla sigara içmeyen kontrollerde ortalama değerler sırasıyla; 4835 ± 1295 IU/mg albumin, ve 687 ± 576 IU/mg albumin olarak saptanmıştır (32).

CA19-9'un BAL sıvısında ölçüldüğü az sayıda çalışma mevcuttur. Niklinski ve arkadaşları akciğer kanserli hastaların BAL sıvılarında CA19-9'u 62 U/mg protein'den yüksek bulurlarken, malign olmayan hastalığı bulunanlarda bu değeri 62 U/mg proteinden düşük bulmuşlardır (24). Asada ve arkadaşları ise malign- benign hasta grubunu ayıracak cut-off degerini 1000 U/ml. BAL olarak belirlemiştir (33). Çalışmamızda 1000 U/ml. değeri cut-off olarak alındığında CA19-9 için sensitivite %64, spesifisite %44, PPD %43, NPD ise %65 olarak hesaplanmaktadır.

Çalıştığımız dördüncü markır olan CA15-3'ün serumda ölçüldüğü bir çalışmada küçük hücreli akciğer kanserlerinde sensitivitesi NSE'a yakın bulunurken, küçük hücreli-dışı akciğer kanserlerinde de CEA'dan daha yüksek bir sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür (34). CA15-3'ün akciğer kanserindeki diyagnostik değeri ile ilgili olarak bronş lavajı veya BAL sıvısında ölçüldüğü bir çalışmaya yabancı literatürde rastlanmadı. Yerli literatürde, Uzun ve arkadaşlarıncı yapılan çalışmada; ferritin ve B-HCG'e ilave olarak ölçümünü yaptığımız dört markır ele alınmıştır (35). Araştırmacılar çalışmalarında B-HCG, ferritin, CA125 ve CA19-9'u benign ve malign hasta gruplarının bronş lavajında anlamlı farklı bulurken, CEA ve CA15-3'ü bu iki hasta grubunda benzer değerlerde saptamışlardır.

Çalışmamızda ayrıca santral ve periferik yerleşimli tümörü olan hastaların bronş lavajı sıvısındaki markır düzeyleri karşılaştırıldı. Amacımız tanıda daha fazla güçlük yaşanan periferik tümörü olan hastalarda markır düzeyi ölçümünün tanıya katkısını değerlendirmektir. Ancak yapılan karşılaştırma sonucunda, santral yerleşimli tümörü olanlarda istatistiksel anlamlılık taşınmasına rağmen üç markırın daha yüksek düzeyde olduğu saptanırken, markırlardan yalnız birinin (CA15-3) periferik tümörü olan hastalarda daha yüksek düzeyde olduğu görüldü. Santral ve periferik yerleşimli yassı hücreli akciğer kanseri olan hastalarda serum markır düzeylerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada da CA15-3 ve CEA periferik tümörü olan hastalarda yüksek bulunurken, SCC-Ag her iki grupta yüksek olarak saptanmıştır (36).

Akciğer kanserinin tanısında kullanılmakta olan bronş lavajının sitolojik incelemesi ya da bronkoskopik olarak alınan materyallerin histopatolojik incelemesinin diyagnostik

değerleri sırasıyla %55-85 ve %62-79 arasında değişmektedir (2). BAL sıvısının sitolojik incelemesi ile de %35 ile %69 arasında diyagnostik başarı bildirilmiştir (37). Çalışmamızda elde edilen sensitivite değeri (CEA için) %28 olup, bu değerlerden çok daha düşük düzeydedir. Bronş lavajında ölçülen diğer markırlar için ise malign ve benign hasta gruplarında benzer bir dağılım sözkonusudur. Dolayısıyla biz bu çalışmamız sonucunda markırların bronş lavajında ölçümünün akciğer kanseri teşhisinde yeterli olmadığı sonucuna vardık. Ancak yine de çoğu araştırmacılar, bronkoalveoler lavajın tümör markırlarının ölçümü için ideal bir sıvı olduğuna inanmaktadır (38). BAL'da yapılan ölçümlerin standardizasyonu için; işlem sırasında verilen ve geri alınan sıvı volümünün belirtilmesinin yanısıra sigara öyküsü, ilaç öyküsü, hastanın pozisyonu gibi pekçok konunun da dikkate alınması gerekmektedir (39). Ayrıca sonuçların bildirilmesinde de sıvıda ölçülen maddenin endojen bir markırla (albumin gibi) düzeltilmesindenense, "aspire edilen materyalin mililitresinde" ölçülen miktar olarak bildirilmesinin uygun olacağı bildirilmiştir (40). Teknik ile ilgili olan bu ayrıntılara dikkat edildiğinde, yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların karşılaştırılması kolaylaşacak ve ölçümlerin tekrar edilebilirliği ortaya çıkacaktır. Tümör markırlarının serumda ölçümünün ise özellikle performans durumu kötü olup, inceleme yapmaya uygun olmayan ilerlemiş kanserli hastalarda, teşhise yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (41). Çalışmamız sonucunda CEA, CA125 ve CA19-9'un serumda ölçümü ile elde ettiğimiz diyagnostik değerler literatüre uygunluk göstermektedir. Literatürde değerlendirildiği az sayıda çalışma olan CA15-3'ün ise malign ve benign hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklı düzeylerde oluşu ve bronş lavajında özellikle periferik tümörü olan hastalarda yüksek bulunuşu nedeniyle üzerinde daha fazla çalışılması gereken bir markır olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1) Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman AP, ed. McGraw-Hill, New York, 1998: 1707-17.
- 2) Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 87-98.
- 3) Strauss GM, Skarin AT. Use of tumor markers in lung cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1994; 8: 507-32.
- 4) Goldstein N, Lippmann ML, Goldberg SK, Fein AM, Shapiro B, Leon SA. Usefulness of tumor markers in serum and bronchoalveolar lavage of patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 60-64.
- 5) Wesselius LJ, Dark DS, Papasian CJ. Airway carcino-

- embryonic antigen concentrations in patients with central lung cancer or chronic bronchitis. *Chest* 1990; 98: 393-97.
- 6) De Diego A, Compte L, Sanchis J, Enguidanos MJ, Marco V. Usefulness of carcinoembryonic antigen determination in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1991; 100: 1060-63.
 - 7) Willsher PC, Xing P, Clarke CP, Ho DWM, McKenzie IFC. Mucin 1 antigens in the serum and bronchial lavage fluid of patients with lung cancer. *Cancer* 1993; 72(10): 2936-42.
 - 8) Trevisani L, Putinati S, Sartori S, Abbasciano V, Bagni B. Cytokeratin tumor marker levels in bronchial washing in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 1996; 109: 104-108.
 - 9) Martini N, McCormack PM. Assessment of endoscopically visible bronchial carcinoma. *Chest* 1975; 68: 12-8.
 - 10) Stringfield J, Markowitz D, Bentz R, Welch M, Weg J. The effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1977; 72: 474-76.
 - 11) Blair OM, Goldenberg DM. A correlative study of bronchial cytology, bronchial washing carcinoembryonic antigen, and plasma carcinoembryonic antigen in the diagnosis of bronchogenic cancer. *Acta Cytol* 1974; 18: 510-14.
 - 12) Lemaire C, Lavandier M, Renoux M, Renoux G. Carcinoembryonic antigen in bronchoalveolar lavage fluid. *New Engl J Med* 1980; 303: 586-7.
 - 13) Wielders JPM, Bartels CT, Bank CMC, Meek JCE, Van Diejen-Visser MP, Brombacher PJ. The diagnostic value of neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen analyses in patients with carcinoma of the lung. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 225-31.
 - 14) Numanoglu N, Demirel YS, Alper D, Ercan MA. Sigara içimi ve kronik bronşitin serum karsinoembriyonik antijen düzeyine etkisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1989; 37: 1-7.
 - 15) Merrill WW, Goodman M, Matthay RA, Naegel GP, Vandevoorde JP, Mye AD. Quantitation of carcinoembryonic antigen in the lung lining fluid of normal smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 29-31.
 - 16) Alvarez-Sala JL. Usefulness of tumor markers in serum and lung lavage. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 354 (Letter).
 - 17) De Diego A, Compte L, Sanchis J, Enguidanos MJ, Marco V. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in bronchoalveolar lavage fluid of peripheral lung cancer. *Chest* 1990; 97: 767-768.
 - 18) Droszcz W, Lasota A., Grubek-Jaworska H, Zawitkowska H, Walajtys-Rode E. Diagnostic value of estimation of CEA, and AFP levels in BAL from patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1989; 2 Suppl 8: 850.
 - 19) Fujii M, Kiura K, Kamei H, Segawa Y. Measurement of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma related antigen and neuron specific enolase in the bronchoalveolar lavage fluid in patients with peripheral lung cancer. *Nippon Kyobo Shikkan Gakkai Zasshi* 1989; 27: 452-455.
 - 20) Lasota A, Grubek-Jaworska H, Walajtys-Rode E, Zawitkowska H, Droszcz W. Concentration of carcinoembryonic antigen in bronchoalveolar lavage fluid; its significance in lung cancer for early diagnosis. *J Tumor Marker Oncol* 1991; 6: 107-113.
 - 21) Ma WL. Diagnostic significance of carcinoembryonic antigen measurement in bronchial lavage fluids in bronchial carcinoma. *Chung Hua Chieh Ho Ho Hu Tsa Chih* 1990; 13: 349-350.
 - 22) Menard O, Dousset B, Jacob C, Anthoine D, Martinet Y. Signification des taux d'antigene carcino embryonnaire dans le liquide de lavage alveolaire, en pathologie bronchopulmonaire cancéreuse et non cancéreuse. *Rev Malad Respir* 1992; 9: 185-189.
 - 23) Niklinski J, Chyczewski L, Chyczewska E, Laudanski J, Furman M. A correlative study of bronchial cytology, bronchoalveolar lavage (BAL) and serum tumor markers in the diagnosis of lung carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 1993; 31: 211-213.
 - 24) Niklinski J, Chyczewska E, Furman M, Kowal E, Laudanski J, Chyczewski L. Usefulness of a multiple biomarker assay in bronchoalveolar lavage (BAL) and serum for the diagnosis of small cell lung cancer. *Neoplasma* 1993; 40: 305-308.
 - 25) Pirozynski M, Kwick S, Roginska E, Sakowicz A, Roesler M. Ferritin and carcinoembryonic antigen concentration in BAL fluid and serum in lung diseases. *Eur Respir J* 1989; 2 Suppl 8: 328S.
 - 26) Plusa T, Bejm J, Jozefczak E, Swiers J, Drzewiecki Z. Concentration of carcinoembryonic antigen in the serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with lung cancer. *Pneumonol Pol* 1989; 57: 277-282.
 - 27) Zaleska J, Pirozynski M, Kwick S, Sakowicz A, Rowinska-Zakrzewska E. CEA levels in bronchial lavage in patients with lung cancer. *J Tumor Mark Oncol* 1994; 9: 31-38.
 - 28) Takahashi H, Nukiwa T, Matsuoka R, Danbara T, Natori H, Arai T, Kira S. Carcinoembryonic antigen in bronchoalveolar lavage fluid in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jap J Med* 1985; 24: 236-244.

- 29) Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, Miyagawa N, Ktaoka M, Lio A. Serum CA-125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 676-678.
- 30) Diez M, Cerdan FJ, Ortega MD, Torres A, Picardo A, Babilrea JL. Evaluation of serum CA-125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67: 150-54.
- 31) Berthiot G, Marechal F, Cattan A, Deltour G. Serum levels of CA-50, CA 19-9, CA125, neuron specific enolase and carcinoembryonic antigen in lung cancer and benign disease of lung. *Biomed Pharmacother* 1989; 43: 613-20.
- 32) De Diego A, Leon M, Compte L, Sanchis J, Sanchis F, Marco V. Diagnostic value of neuron specific enolase, SCC and CA125 determination in bronchoalveolar lavage fluid from patients with lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A425.
- 33) Asada K, Ogushi F, Tani K, Kawaji K, Nakahira S, Yasuoka S, Ogura T. Measurement of CA19-9 in bronchial lavage fluid from patients with lung cancer. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30: 1682-86.
- 34) Nutini S, Cappelli G, Benucci A, Catalani C, Nozzoli F. Serum NSE, CEA, CT, CA 15-3 levels in human lung cancer. *Int J Biol Marker* 1990; 5: 198-202.
- 35) Uzun K, Dülger H, Tarakçıoğlu M, Zehir İ, Gencer M. Akciğer kanserli olguların bronş lavajında tümör belirteçleri. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜ-SAD) XXV. Kongresi. (5-9 Haziran 1999) Özet Kitabı. Gelişim Matbaacılık Reklamcılık Yayıncılık Ltd. Şti: TP 033.
- 36) Moriya H, Suzuki S, Aizumi J, Kimura K, Urabe S, Higuci Y, Hoshi K. A clinical study on CA15-3, CEA, SCC-Ag in patients with squamous cell carcinoma of the lung. *Rinsho Hoshasen*. 1989; 34: 63-6.
- 37) Rennard SI. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of cancer. *Lung* 1990; Suppl: 1035-1040.
- 38) Pirozynski M, Spatafora M, Rennard SI. Measurement of tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir Rev* 1999; 9: 135-40.
- 39) Baughman RP, Rennard SI. Bronchoalveolar lavage: general approaches to correct for variability of dilution and lung permeability. *Eur Respir Rev* 1999; 9: 28-31.
- 40) Ward C, Effros RM, Walters EH. Assessment of epithelial lining fluid dilution during bronchoalveolar lavage. *Eur Respir Rev* 1999; 9: 32-37.
- 41) Ebert W, Muley T, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process? *Anticancer Res* 1996; 16(4B): 2161-8.