

# Akciğer Kanserinde Çoklu Tümör Belirleyicisi Analizi

Celal Karlıkaya<sup>1</sup>, Sarper Erdoğan<sup>2</sup>, Atila Akkoçlu<sup>3</sup>, Gülgün Oktay<sup>4</sup>, Gül Güner<sup>4</sup>, Eyüp Sabri Uçan<sup>3</sup>, Arif Hikmet Çımrın<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Edirne

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Kocaeli

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, İzmir

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, İzmir

## ÖZET

Bu çalışma, akciğer kanseri tanısında çoklu tümör belirleyicisi analizinin değerini belirlemek amacıyla yapıldı. Dokuz tümör belirleyicisi, nöron-spesifik enolaz (NSE), total sialik asit (TSA), lipid bağlı sialik asit (LSA), müsinöz benzeri karsinomla ilişkili antijen (MCA), karbonhidrat antijen 125 (CA 125), CA19-9, ferritin (FER), karsinoembriyogenik antijen (CEA) ve alfa-feto protein (AFP) düzeyleri yeni tanı konulmuş 67 akciğer kanseri, 31 benign akciğer hastalığı olgusu ve 30 sağlıklı kontrolde ölçüldü. Çoklu belirleyici kombinasyonlarının tanısasal etkinliği, SPSS programında ileriye yönelik (forward) lojistik regresyon (LR) analizi ile, histolojik ve evre gruplarını ayırmadaki etkinliği ise diskriminant analizi ile değerlendirildi. LR analizinde CEA, LSA, MCA ve TSA kombinasyonunun akciğer kanserini %94.9 doğrulukla saptayabildiği bulundu [CEA: Exp (B)=5.18, %95 GA =1.55-17.3; LSA: Exp (B)=1.37, %95 GA=1.09-1.74; MCA: Exp (B)=1.1; %95 GA=1.01-1.21; TSA: Exp (B)=1.1, %95 GA=1.04-1.16]. Diskriminant analizinde (Wilks' Lambda=0.68, p<0.01), NSE pozitifliğinin küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) için (Wilks' Lambda=0.92, p<0.05), FER pozitifliğinin KHDAK için (Wilks' Lambda=0.92, p<0.05) ayırıcı olduğu saptandı. Bu iki tümör belirleyicisinin kombine kullanımı tümör tipini %77.6 oranında doğru tahmin etti. Evre gruplarının ayrımı için yapılan analizlerde anlamlı bir tümör belirleyici kombinasyonu saptanmadı. Çoklu tümör belirleyicisi analizi primer akciğer kanseri olgularında tanı ve histolojik tip tahmini için yararlı bir araç olabilir.

**Anahtar sözcükler:** akciğer kanseri, tümör belirleyicileri, lojistik regresyon, diskriminant analizi

*Toraks Dergisi, 2003;4(3):248-259*

## ABSTRACT

### Diagnostic Value of Multiple Tumor Marker Analysis in Lung Cancer

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of multiple tumor marker analysis in lung cancer. Nine tumor markers, neuron-specific enolase (NSE), total sialic acid (TSA), lipid-bound sialic acid (LSA), mucinous-like carcinoma associated antigen (MCA), carbohydrate antigen 125 (CA 125), CA19-9, ferritin (FER), carcinoembryogenic antigen (CEA) and alfa-feto protein (AFP) levels were measured in 67 patients with newly diagnosed primary lung cancer, 31 patients with benign lung diseases and 30 healthy control. Diagnostic efficacy of multiple marker combinations was evaluated with forward logistic regression (LR) analysis, and histological and stage groups were evaluated with discriminant analysis using SPSS software. In LR analysis, combination of CEA, LSA, MCA and TSA [Exp (B)=5.18, 95%CI=1.55-17.3; Exp (B)=1.37, 95%CI=1.09-1.74; Exp (B)=1.10, 95%CI=1.01-1.21; Exp (B)=1.10, 95%CI=1.04-1.16, respectively] were found to detect lung cancer in 94.9% of the cases accurately. In discriminant analysis (Wilks' Lambda=0.68, p<0.01), NSE positivity in small cell lung cancer (SCLC) (Wilks' Lambda=0.92, p<0.05) and FER positivity in non-SCLC (Wilks' Lambda=0.91, p<0.05) were discriminative. The combination of these two markers were found to predict the tumor type in 77.6% of the cases accurately. In analysis of stage discrimination, there was no significant combination. Multiple tumor marker analysis can exert useful tool for disease diagnosis and prediction of histological type in primary lung cancer.

**Key words:** lung cancer, tumor markers, logistic regression, discriminant analysis

Yazışma adresi: Dr. Celal Yerlikaya  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları AD, 22030 Edirne  
Tel: (0284) 235 76 41 / 4810  
Faks: (0284) 235 53 62  
E-posta: celalk@trakya.edu.tr

## GİRİŞ

Günümüzde akciğer kanseri gerçek bir salgın ve tüm dünyada en çok ölüme yol açan kanserdir [1]. Murray ve arkadaşları, [2] 1997 yılında akciğer kanserinin tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer aldığını ve yılda 1 000 000 insanın ölümüne yol açtığını, 2020 yılında da ölüm nedenleri arasında beşinci sıraya yükseleceğini öngörmüştür. Akciğer kanseri, ABD’de erkeklerde kansere bağlı tüm ölümlerin %32’sinden, kadınlarda ise %25’inden sorumludur ve 1999 yılında yaklaşık 172 000 yeni olgu ve 160 000 ölüm saptanmıştır [3]. ABD’de 1950’den beri erkeklerde %197, kadınlarda %612 artış olduğu bildirilmektedir [4]. İnsidans ve mortalite trendleri özellikle birincil etyolojik ajan olan sigara başta olmak üzere tütün kullanım trendleri ile yakından ilişkilidir. Ülkemizdeki akciğer kanseri istatistikleri ile ilgili güvenilir bilgi olmamakla birlikte, Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1994 yılında tüm kanserlerin %17.6’sını akciğer kanseri oluşturmaktadır [5]. Ülkemizde, topluluğa dayalı ilk kanser kayıt çalışmasına göre erkeklerdeki tüm kanserlerin %38.6’sı akciğer kanseridir ve yaşa göre standartlaştırılmış insidans 61.6/100 000’dir [6]. Türkiye’deki en büyük veri serisine göre olguların %90.4’ü erkek, %9.6’sı kadındı ve %79.5’i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %20.5’i küçük hücreli akciğer kanseriydi (KHAK)[7].

Tümör belirleyicisi kanda veya vücut sıvılarında, tümör tarafından üretilen veya tümörle ilişkili olarak ortaya çıkan maddeler olarak tanımlanabilir. Tümörle ilişkili antijenler, enzimler, spesifik proteinler, metabolitler, onkogenler ve onkogen ürünleri tümör belirleyicisi olarak kullanılabilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tümör belirleyicisi veya kombinasyonu akciğer kanserli hastalara daha erken tanı konulmasını sağlayabilir ve tedavi başarısını artırabilir. Ancak diğer bazı kanserlerin aksine, akciğer kanseri için organ-spesifik ya da ideal bir tümör belirleyicisi henüz saptanamamıştır. Tek bir ideal belirleyici bulunmaması nedeniyle mevcut belirleyicilerin kombinasyonlarının daha yararlı olup olmayacağı da önemli bir araştırma konusudur [8].

Bu çalışmada günümüze kadar öne sürülen birçok belirleyiciden elde edebildiğimiz dokuz tümör belirleyicisi, nöron-spesifik enolaz (NSE), total sialik asit (TSA), lipid bağlı sialik asit (LSA), müsinöz benzeri karsinomla ilişkili antijen (MCA), karbonhidrat antijen 125 (CA 125), CA19-9, ferritin (FER), karsinoembriyjenik antijen (CEA), ve alfa-feto protein düzeylerinin akciğer kanserli hastalarda tanı, histolojik tip ayırımında, tümör yaygınlığını tahmin etmede yararlı olup olmayacağı ve bu amaçlara en uygun belirleyicilerin veya kombinasyonlarının saptanmasını amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği’nde yatarak izlenen, daha önce kanser tedavisi görmemiş, ilk kez tanı konulan, ardışık 69 akciğer kanseri olgusu, 33 benign akciğer hastalığı (BAH) olgusu ve Göğüs Hastalıkları, İç Hastalıkları ve “Check-up” polikliniklerinde izlenen ve ‘normal’ olduğu saptanan 30 olgu çalışmaya alındı. Akciğer kanseri grubunda primer odak saptanamayan bir olgu ve BAH grubunda elde etme, saklama ve çalışma sırasında kaybolan 2 olgu değerlendirme dışı bırakıldı.

Kanserli tüm olgularda tanı histolojik olarak konuldu. Evreleme işlemleri için rutin olarak öykü alındı, fizik inceleme, kan ve idrar tetkikleri, iki yönlü akciğer grafisi, toraks, üst abdomen, beyin bilgisayarlı tomografileri, kemik sintigrafileri, bronkoskopi, küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) olgularda ayrıca kemik iliği biyopsisi yapıldı. Evreleme, küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda uluslararası evreleme sistemine (ISS) göre, KHAK’li olgularda hem TNM hem de sınırlı ve yaygın hastalık olarak (VALG sistemi) yapıldı [9,10].

Normal kontrol hastaları çeşitli yakınmalar ile veya “check-up” amacıyla polikliniklere başvuran ve öykü, fizik inceleme, rutin tetkikler ve gereğinde ileri tetkiklerle normal tanısı konulan olgulardı. Bu hastaların sözlü onayları alındı. Ayrıca en az bir tümör belirleyicisi anormalliği saptanan olgular yeniden çağrılarak rutin işlemler ve tümör belirleyicisi incelemeleri yeniden yapıldı; gerektiğinde konsültasyon uygulandı. İkinci incelemede de tümör belirleyicisi düzeyi yüksek olan (sadece CA 125) bir olguda ileri incelemelere karşın patoloji bulunamadı, ancak yine de periyodik izleme alındı. İlk tümör belirleyicisi tayininde patolojik bulunup kontrolde normal bulunan olgularda çalışmanın sonuçlarını normal lehine değiştirmemek için orijinal değerler değerlendirilmeye alındı.

### Serum Örnekleri ve Tümör Belirleyicisi Ölçümleri

Serum örnekleri için akciğer kanseri grubunda tüm olgulardan tedavi öncesi 5-10 cc kan alındı. Kanlar bekletilmeden 3000 devirde 15-20 dk. santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hemolizli serumlar NSE gibi tümör belirleyicilerini etkileyebileceği için çalışma dışı bırakıldı. Serum örnekleri incelenene kadar -35°C’ta saklandı. Elde edilen serumlar her bir belirleyici için toplu halde incelendi. Bazı olgularda serum örneklerinin az gelmesi ve saklama sırasında ortaya çıkan nedenlerle tüm belirleyici düzeyleri elde edilemedi.

Grup	n	K/E	Yaş (ortalama±SH <sup>2</sup> )	Yaş (yayılm)
Akciğer kanseri	67	2/66	59.5 ±1.3 <sup>3</sup>	35-80
BAH <sup>1</sup>	31	10/21	54.4 ±3.5 <sup>4</sup>	18-71
Normal	30	13/17	37.7 ±2.3	17-89
Toplam	128	25/104 <sup>5</sup>	53.2 ±1.4	17-89

<sup>1</sup>BAH: Benign akciğer hastalığı, <sup>2</sup>SH: Standart hata, <sup>3</sup>Akciğer kanseri ile normal grup arasındaki fark anlamlı (p<0.0001), <sup>4</sup>BAH grubu ile normal grup arasındaki fark anlamlı (p<0.0005), <sup>5</sup>Her üç gruptaki kadın erkek oranları farklıdır (p<0.01).

Tümör Belirleyicisi	Akciğer Kanseri			BAH			Normal		
	n	ort.±SE	P AKxBAH	n	ort.±SE	P BAHxNormal	n	ort.±SE	P AKxNormal
NSE(ng/ml)	67	22.3±3.2	<u>0.017461</u>	30	13±2.2	<u>0.030383</u>	30	7.6±1.1	<u>3.686E-05</u>
TSA(mg/dl)	68	134±5.1	<u>1.88E-09</u>	29	88.7±3.9	<u>0.000107</u>	30	67.9±2	<u>7.93E-20</u>
LSA(mg/dl)	68	26.3±1.3	<u>2.21E-13</u>	28	13.2±0.7	0.078499	30	11.3±0.6	<u>8.33E-17</u>
MCA(U/ml)	68	30.7±10.7	0.051267	29	9.4±0.7	<u>0.041424</u>	30	8.2±0.8	<u>0.039164</u>
CA 125(U/ml)	57	83±14.1	0.145807	30	59±3.8	3.05E-05	30	20.2±2.1	<u>0.000044</u>
CA 19.9(U/ml)	65	75.9±16.6	<u>0.007989</u>	30	49.2±2.1	0.150133	30	26.6±2.5	<u>0.004565</u>
FER(ng/ml)	66	314.7±33.3	0.11679	21	229.3±41.8	<u>0.032451</u>	29	135.1±11.7	<u>2.38E-06</u>
CEA(ng/ml)	37	7.2±3	0.051916	25	1±0.3	0.3936	30	3.5±0.4	0.233924
AFP(IU/ml)	37	21.2±13.3	0.330406	25	8±1.3	0.234968	30	11.8±1.1	0.484502

AK: Akciğer kanseri, BAH: Benign akciğer hastalığı, ort.: Ortalama, SH: Standart hata. Altı çizili olan değerler istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Değişken	n	Düzeltilmiş OO (%95 GA)	p
CEA	68	5.18 (1.55-17.31)	0.0076
LSA	97	1.37 (1.09-1.74)	0.0079
MCA	97	1.10 (1.01-1.21)	0.0364
TSA	96	1.10 (1.04-1.16)	0.0013

NSE, 'Cobas Core NSE EIA' <Roche>, sandviç tekniğine dayanan bir solid-faz enzim immünoesey ile ölçüldü. TSA, Sydow [11] tarafından bildirilen modifiye Erlich yöntemi ile belirlendi. LSA, Katopodis ve Stock'un [12] rezorsinol yön-

temiyle ölçüldü. MCA, 'The MCA EIA' <Roche> kiti ile iyi bilinen sandviç prensipli iki basamaklı solid-faz enzim immünoesey yöntemiyle ölçüldü. CA 125, 'Cobas Core CA 125 II EIA' <Roche> sandviç tekniğine dayanan tek basamaklı bir solid-faz enzim immünoesey ile ölçüldü. CA 19.9, 'Cobas Core CA 19.9 EIA' <Roche> sandviç prensibine dayanan bir solid-faz enzim immünoesey ile ölçüldü. Ferritin ölçümleri, 'Ferritin EIA' <Biomériux> kit ile yapıldı. CEA ölçümleri, 'Cobas Core CEA EIA' <Roche> sandviç prensibine dayanan bir solid-faz enzim immünoesey ile ölçüldü. AFP, 'Cobas Core CEA EIA' <Roche> sandviç prensibine dayanan bir solid-faz enzim immünoesey ile ölçüldü.

#### İstatistiksel Yöntemler

Tüm olgular malign hastalık (akciğer kanseri), benign akciğer hastalığı (BAH) ve normal kontrol gruplarına ay-

Tablo IV. Diskriminant analizine göre histolojik ayırmada değerli olan tümör belirleyicisi kombinasyonunun sınıflama tablosu\*

	Kestirilen Grup Üyeliği				Toplam	
	NSE >18 / FER < 262		NSE < 18.1 / FER > 261			
	n	%	n	%	n	%
KHAK	13	65.0	7	35.0	20	100
KHDAK	8	17.0	39	83.0	47	100
Toplam	21	31.3	46	68.7	67	100

\* Diskriminant analizinde (Wilks' Lambda=0.68, p<0.01), NSE pozitifliğinin KHAK için (Wilks' Lambda=0.92, p<0.05), Ferritin pozitifliğinin KHDAK için (Wilks' Lambda=0.91, p<0.05) ayırıcı olduğu saptandı. Bu iki tümör belirleyicisinin kombine kullanımı tümör tipini %77.6 oranında doğru tahmin etti.

Tablo V. TSA'nın histolojik tiplere göre ortalama serum düzeyleri

Histolojik Tip	n	TSA(mg/dl)		
		ort.	SH	Pozitiflik Oranı
Adenokarsinom	15	131.0	14.6	86
SHK	24	147.7 <sup>1</sup>	9.1	96
BAK	5	123.6	4.0	100
T-KHDAK	4	107.0	5.9	100
KHDAK-Toplam	48	136.7	6.6	94
KHAK	20	127.8	7.7	80
Malign-Toplam	68	134±5.1	3.2	87

SHK: Skuamöz hücreli kanser, BAK: Büyük hücreli akciğer kanseri, T-KHDAK: Tiplendirilemeyen akciğer kanseri. KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri. <sup>1</sup> p<0.05.

Tablo VI. LSA'nın histolojik tiplere göre ortalama serum düzeyleri

Histolojik Tip	n	LSA(mg/dl)		
		Ort.	SH	Pozitiflik Oranı
Adenokarsinom	15	30.1 <sup>1</sup>	3.3	87
SHK	24	24.5	2.3	63
BAK	5	23.2	3.1	60
T-KHDAK	4	23.9	4.3	75
KHDAK-Toplam	48	26.1	1.6	71
KHAK	20	27.0	2.1	85
Malign-Toplam	68	26.3	1.3	74

SHK: Skuamöz hücreli kanser, BAK: Büyük hücreli akciğer kanseri, T-KHDAK: Tiplendirilemeyen akciğer kanseri. KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri. <sup>1</sup> p<0.05.

Tablo VII. MCA'nın histolojik tiplere göre ortalama serum düzeyleri

Histolojik Tip	n	MCA(U/ml)		
		ort.	SH	Pozitiflik Oranı
Adenokarsinom	15	83.7 <sup>1</sup>	46.9	60
SHK	24	15.3	1.7	46
BAK	5	15.2	1.4	40
T-KHDAK	4	17.6	4.9	50
KHDAK-Toplam	48	36.8	15.1	50
KHAK	20	16.1	3.3	25
Malign-Toplam	68	30.7	10.7	43

SHK: Skuamöz hücreli kanser, BAK: Büyük hücreli akciğer kanseri, T-KHDAK: Tiplendirilemeyen akciğer kanseri. KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri. <sup>1</sup> p<0.05.

Tablo VIII. CA 125'in histolojik tiplere göre ortalama serum düzeyleri

Histolojik Tip	n	CA 125(ng/ml)		
		ort.	SH	Pozitiflik Oranı
Adenokarsinom	14	150.4 <sup>1</sup>	48.6	57
SHK	19	62.7	12.3	58
BAK	4	59.5	41.9	25
T-KHDAK	4	26.3	7.0	0
KHDAK-Toplam	41	88.8	18.9	49
KHAK	16	68.1	12.8	63
Malign-Toplam	57	83.0	14.1	53

SHK: Skuamöz hücreli kanser, BAK: Büyük hücreli akciğer kanseri, T-KHDAK: Tiplendirilemeyen akciğer kanseri. KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri. <sup>1</sup> p<0.05.

Tablo IX. Ferritinin histolojik tiplere göre ortalama serum düzeyleri				
Histolojik Tip	n	FER (ng/ml)		
		ort.	SH	Pozitiflik Oranı
Adenokarsinom	15	246	41.6	47
SHK	24	349.9	59.7	50
BAK	5	721.8 <sup>1</sup>	193.1	100
T-KHDAK	4	400.5	99.3	75
KHDAK-Toplam	48	360.4 <sup>2</sup>	42.4	56
KHAK	18	192.7	33.0	28
Malign-Toplam	66	314.7	33.3	48

SHK: Skuamöz hücreli kanser, BAK: Büyük hücreli akciğer kanseri, T-KHDAK: Tiplendirilemeyen akciğer kanseri. KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri. <sup>1</sup>BAK ile adenokarsinom, <sup>2</sup> KHDAK ile KHAK arasındaki fark anlamlı (p<0.05).

rıldı. Normal kontrol grubu “cut-off” değerlerini (normalin üst sınırı) hesaplamak için kullanıldı. Üst sınır değeri %95 güven aralığında ‘ortalama+2 standart sapma’ formülü ile hesaplandı. Akciğer kanseri grubu ve BAH grubu kullanılarak duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri hesaplandı. Bu tanısal göstergeler şu formüllerle hesaplandı:

	AK (+)	AK (-)	
TEST (+)	Gerçek pozitif	Yanlış pozitif	
TEST (-)	Yanlış negatif	Gerçek negatif	
Duyarlılık=	$\frac{\text{Gerçek pozitif}}{\text{Gerçek pozitif} + \text{Yanlış negatif}} \times 100$		
Özgüllük=	$\frac{\text{Gerçek negatif}}{\text{Gerçek negatif} + \text{Yanlış pozitif}} \times 100$		
Doğruluk=	$\frac{\text{Gerçek pozitif} + \text{Gerçek negatif}}{\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN}} \times 100$		

Bir kanser altgrubunda (evre, histolojik alttip) tümör belirleyicisinin tanısal değeri o alttıpteki pozitiflik oranı hesaplanarak değerlendirildi [13,14]. Grupların kadın/erkek oranları bağımsız örneklerde ki-kare, yaşların ortalamaları ANOVA yöntemi ile karşılaştırıldı. Her bir tümör belirleyicisinin akciğer kanseri grubu, BAH grubu ve normal grup arasında ortalamaları arasında fark olup olmadığı, parametrik varsayımlar yerine geldiğinde [15] bağımsız gruplarda “student’s t” testi ile; parametrik var-

Tablo X. CEA’nın histolojik tiplere göre ortalama serum düzeyleri				
Histolojik Tip	n	CEA (ng/ml)		
		ort.	SH	Pozitiflik Oranı
Adenokarsinom	11	4.6	2.6	18
SHK	9	0.7	0.2	0
BAK	3	33.1 <sup>1</sup>	23.9	67
T-KHDAK	1	6.3	-	0
KHDAK-Toplam	24	6.8	3.5	17
KHAK	13	8.0	6.0	15
Malign-Toplam	37	7.2	3.0	16

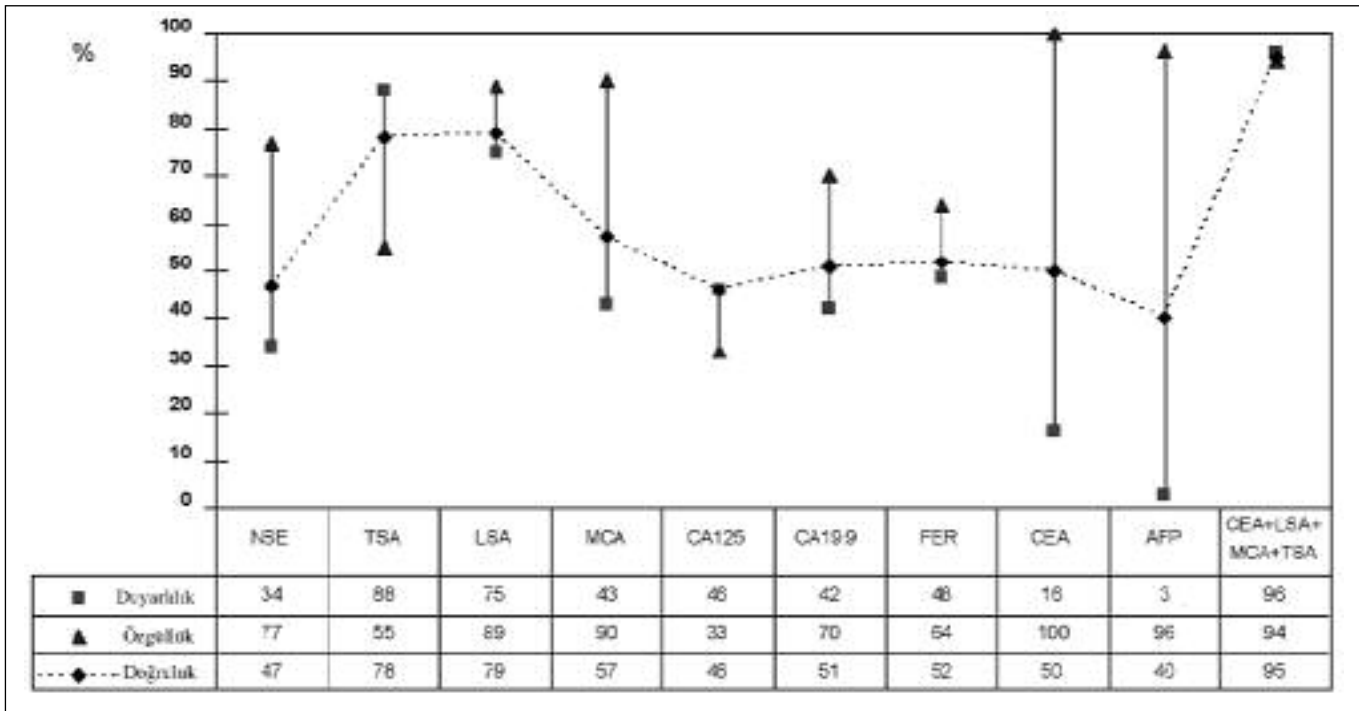
SHK: Skuamöz hücreli kanser, BAK: Büyük hücreli akciğer kanseri, T-KHDAK: Tiplendirilemeyen akciğer kanseri. KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri. <sup>1</sup> p<0.05.

sayımlar yerine gelmediğinde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Her bir tümör belirleyicisinin histolojik tipte veya evre ile ilişkisi parametrik varsayımlar yerine geldiğinde ANOVA ile, parametrik varsayımlar yerine gelmediğinde Kruskal-Wallis Varyans analizi ile karşılaştırıldı. Çoklu belirleyici kombinasyonlarının tanısal etkinliği SPSS programında ileriye yönelik (forward) lojistik regresyon (LR) analizi ile, histolojik ve evre gruplarını ayırmadaki etkinliği “diskriminant” analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde elde edilen p değeri 0.05’ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler IBM uyumlu kişisel bir bilgisayarda ‘SPSS for Windows’ ve ‘MS Excel’ paket programları kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Akciğer kanseri grubunda 67, BAH grubunda 31, normal grupta 30 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo I’de görülmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması akciğer kanseri ve BAH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Her üç grubun kadın erkek oranı birbirinden farklı olup, akciğer kanseri grubunda en düşük düzeydeydi.

Akciğer kanseri grubundaki olguların 47’si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), 20’si küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) idi. KHDAK olgularının 14’ü adenokarsinom (AdK), 24’ü skuamöz hücreli karsinom (SHK), beşi büyük hücreli (BAK), dördü tiplendirilemeyen KHDAK (T-KHDAK) idi.



Şekil 1. Belirleyicilerin tek başlarına ve LR ile bulunan dörtlü kombinasyonunun duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerlerine ait grafik ve veri tablosu.

**Tablo XI. AFP'nin histolojik tiplere göre ortalama serum düzeyleri**

Histolojik Tip	n	AFP (IU/ml)		
		ort.	SH	Pozitiflik Oranı
Adenokarsinom	11	8.1	1.5	0
SHK	9	7.1	1.5	0
BAK	3	174.2 <sup>1</sup>	163.4	33
T-KHDAK	1	16.8	-	0
KHDAK-Toplam	24	28.9	20.6	4
KHAK	13	7.1	1.1	0
Malign-Toplam	37	21.2	13.3	3

SHK: Skumoz hücreli kanser, BAK: Büyük hücreli akciğer kanseri, T-KHDAK: Tiplendirilemeyen akciğer kanseri. KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri. <sup>1</sup>p<0.05.

BAH grubunda beş olgu tüberküloz, 11 olgu KOAH alevlenmesi, dört olgu pnömoni, dört olgu bronşiyal astım, yedi olgu diğer akciğer hastalıkları nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalardı.

**Tablo XII. NSE'nin KHAK'li olgularda evre gruplarına göre ortalama serum düzeyleri**

Tümör	Evre	n	NSE (ng/ml)		
			ort.	SH	Pozitiflik Oranı
KHAK	Sınırlı	6	28.4 <sup>1</sup>	8.0	%54
	Yaygın	13	36.3 <sup>1</sup>	8.7	%67

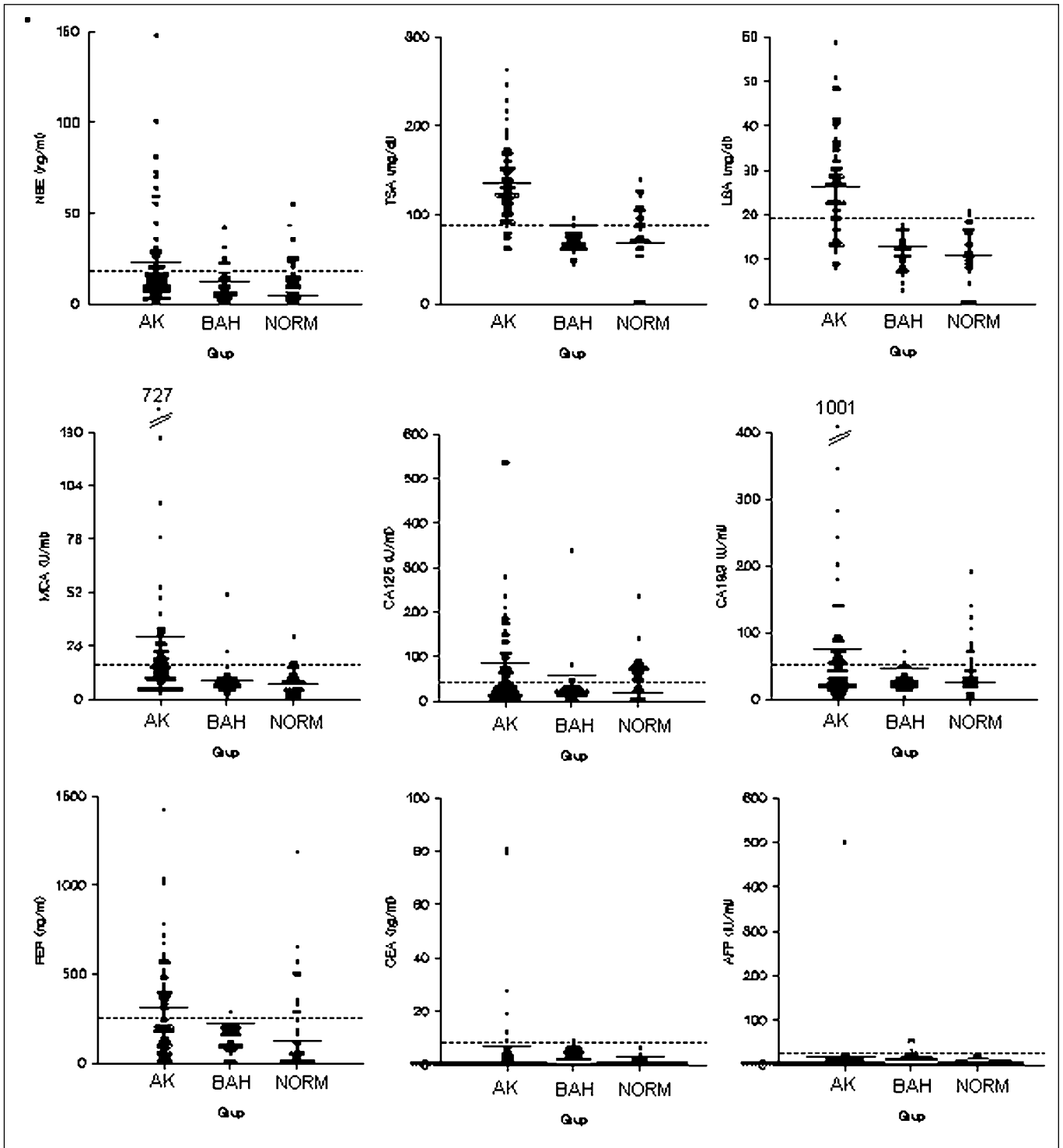
<sup>1</sup>p<0.05.

### Tümör Belirleyicilerinin Akciğer Kanseri Tanısı Açısından Değerleri

#### Tek Değişkenli (Univariate) Değerlendirmeler

NSE'nin sınır değeri 18 ng/ml bulundu. Akciğer kanserli olguları BAH olgularından ayırmada duyarlılığı %34, özgüllüğü %77 ve doğruluğu %47 olarak saptandı (Şekil 1). Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo II'de gösterildi. NSE, akciğer kanseri grubunda BAH ve normal gruba göre anlamlı derecede yüksekti. BAH grubu ortalamaları da normal gruptan yüksekti.

TSA'nın sınır değeri 89 mg/dl bulundu. Duyarlılığı %88, özgüllüğü %55 ve doğruluğu %78 idi (Şekil 1). LSA'dan



Şekil 2. Akciğer kanserinde tümör belirleyicilerinin gruplara göre nokta yoğunluk grafikleri (Noktalı çizgi sınır değerleri göstermektedir). AK: Akciğer kanseri, BAH: Benign akciğer hastalığı, NORM: Normal kontrol grubu.

sonra doğruluk oranı en yüksek belirleyiciydi. Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri Tablo II'de gösterildi. TSA, akciğer kanseri grubunda BAH ve normal gruba göre anlamlı

derecede yüksekti. Ayrıca BAH grubu ortalamaları da normal gruptan yüksekti.

LSA'nın sınır değeri 19 mg/dl, duyarlılığı %75, özgüllü-

ğü %89 ve doğruluğu %79 bulundu (Şekil 1). Böylece incelenen tümör belirleyicileri arasında LSA'nın doğruluk değerinin en yüksek düzeyde olduğu saptandı. Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri ile gruplara göre istatistiksel değerlendirmeleri Tablo II'de gösterildi. Akciğer kanseri grubunda hem BAH grubuna hem de normal gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

MCA'nın sınır değeri 17 U/ml bulundu. Duyarlılığı %43, özgüllüğü %90 ve doğruluğu %57 idi (Şekil 1). Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri ile gruplara göre istatistiksel değerlendirmeleri Tablo II'de gösterildi. MCA, akciğer kanseri grubunda normal gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti. Ayrıca BAH grubu ortalamaları da normal gruptan yüksek bulundu. Akciğer kanseri grubundaki ortalama değerler BAH grubuna göre yüksek olmasına karşın aradaki fark anlamlı değildi.

CA 125'in sınır değeri 43 U/ml bulundu. Duyarlılığı %53, özgüllüğü %33 ve doğruluğu %46 idi (Şekil 1). Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri ile gruplara göre istatistiksel değerlendirmeleri Tablo II'de gösterildi. Akciğer kanseri grubu ile BAH grubu arasındaki fark anlamlı bulunmazken, normal gruba arasındaki fark anlamlı düzeydeydi. Ayrıca BAH grubu ortalamaları da normal gruptan yüksekti.

CA 19.9'un sınır değeri 54 U/ml, duyarlılığı %42, özgüllüğü %70 ve doğruluğu %51 bulundu (Şekil 1). Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri ile gruplara göre istatistiksel değerlendirmeleri Tablo II'de gösterildi. Akciğer kanseri grubunda hem BAH grubuna hem de normal gruba göre anlamlı yükseklik gösterdi. BAH grubu ortalamaları ile normal grup ortalamaları arasında fark yoktu.

Ferritin'in sınır değeri 261 ng/ml, duyarlılığı %48, özgüllüğü %62 ve doğruluğu %62 olarak bulundu (Şekil 1). Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri ile gruplara göre istatistiksel değerlendirmeleri Tablo II'de gösterildi. Akciğer kanseri grubunda normal gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti. Ayrıca BAH grubunda normal gruba göre anlamlı derecede yüksekti.

CEA'nın sınır değeri 8 ng/ml idi. Duyarlılığı %16, özgüllüğü %100, doğruluğu %50 bulundu (Şekil 1). Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri ile gruplara göre istatistiksel değerlendirmeleri Tablo II'de gösterildi. CEA düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

AFP'nin sınır değeri 24 IU/ml bulundu. Duyarlılığı %3, özgüllüğü %96 ve doğruluğu %40 bulundu (Şekil 1). Her üç gruptaki ortalama±SH değerleri ile gruplara göre istatistiksel değerlendirmeleri Tablo II'de gösterildi. Akciğer kanseri grubunda daha yüksek ortalama değer bulunmasına karşın diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

### Çok Değişkenli (Multivariate) Değerlendirmeler

Dokuz tümör belirleyicisi serum düzeyleri ileriye yönelik (forward) lojistik regresyon analizi ile test edildi. Modele alınan belirleyici kombinasyonları içinde dört belirleyicinin birlikte kullanımını akciğer kanserli olguların BAH olgularından anlamlı düzeyde ayırt edilmesini sağlıyordu (Tablo III). Bu dört belirleyicinin aşağıdaki formüle göre birlikte kullanımı %96 duyarlılık, %94 özgüllük ve %95 doğruluk sağladı (Şekil 1). Diğer bir deyişle bu dört belirleyicinin ölçülen düzeyleri aşağıdaki formül ile 0.5'in üzerinde çıktığında hastalık %95 olasılıkla akciğer kanseri idi.

Lojistik Regresyon Denklemi:

$$P(0-1) = \frac{1}{1 + 2.718^{-(1.64 \times \text{CEA} + 0.32 \times \text{LSA} + 0.1 \times \text{MCA} + 0.09 \times \text{TSA} - 18.1)}}$$

### Tümör Belirleyicilerinin Histolojik Tip Tayinindeki Değerleri

#### KHAK ile KHDAK Ayrımı

Tek değişkenli (Univariate) değerlendirmelere göre KHAK ve KHDAK arasında farklılık gösteren belirleyiciler NSE ve FER idi. NSE düzeyleri KHAK'de 32.7±27.7 ng/ml iken KHDAK'de 18.0±24.3 ng/ml idi ve KHAK grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0.05). FER düzeyleri KHAK'de 192.7±132.4 ng/ml iken KHDAK'de 367.4±292.9 ng/ml idi ve KHDAK'de anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo IX).

Çok değişkenli (Multivariate) değerlendirmeye göre yani diskriminant analizinde hiçbir belirleyici tek başına histolojik ayırma yapma gücünde değildi. Buna karşın diskriminant analizinde (Wilks' Lambda=0.68, p<0.01), NSE pozitifliğinin KHAK için (Wilks' Lambda=0.92, p<0.05), ferritin pozitifliğinin KHDAK için (Wilks' Lambda=0.91, p<0.05) ayırıcı olduğu saptandı (Tablo IV). Bu iki tümör belirleyicisinin kombine kullanımını tümör tipini %77.6 doğru tahmin etti.

#### KHDAK Histolojik Tipleri Arasında Ayrım

TSA'nın ortalama serum düzeyleri SHK olgularında diğer KHDAK tiplerine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo V).

LSA'nın ortalama serum düzeyleri adenokarsinom olgularında diğer KHDAK tiplerine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo VII).

MCA'nın ortalama serum düzeyleri adenokarsinom olgularında diğer KHDAK tiplerine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo VIII).



CA 125'in ortalama serum düzeyleri adenokarsinom olgularında diğer KHDAK tiplerine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo IX).

Ferritinin ortalama serum düzeyleri BAK olgularında diğer KHDAK tiplerine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. (Tablo IX).

CEA'nın ortalama serum düzeyleri BAK olgularında diğer KHDAK tiplerine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo XI).

AFP'nin ortalama serum düzeyleri BAK olgularında diğer KHDAK tiplerine göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo XII). BAK tanılı 3 olgudan biri belirgin düzeyde AFP sekrete ediyordu.

NSE ve CA 19-9'un KHDAK alttiplerini ayırmadaki değeri anlamlı bulunmadı.

### **Tümör Belirleyicilerinin Akciğer Kanseri Evresi ile İlişkisi**

Tek değişkenli analizlerde sadece NSE, KHAK'li olgularda sınırlı (SH) ve yaygın hastalık (YH) durumuna göre tümör evresi ile anlamlı ilişki gösterdi (Tablo XII). SH olgularında ortalama 28.4 ng/ml iken YH olgularında 36.3 ng/ml idi ( $p < 0.05$ ).

KHAK ve KHDAK'li olgularda diğer belirleyiciler tümör evresi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmadı. Çok değişkenli analizlerde de herhangi bir belirleyici veya belirleyici kombinasyonu tümör evresi ile anlamlı düzeyde ilişki göstermedi.

### **TARTIŞMA**

İdeal bir tümör belirleyicisi duyarlı olmalı yani akciğer kanseri olan hastaların büyük bir yüzdesinde yükselmiş olmalı; aynı zamanda özgül olmalı yani akciğer kanseri olmayan hastaların büyük bir yüzdesinde normal bulunmalıdır. Testin pozitif prediktif değeri konvansiyonel yöntemlere önemli derecede katkıda bulunmalıdır [16]. İdeal bir belirleyici, hastalığın erken asemptomatik döneminde tarama amaçlı kullanılabilir. Ayrıca, operasyon yapılmış hastaların izlenmesinde, tedaviye yanıtı ve prognozu belirlemede yararlı olmalıdır. Ancak akciğer kanseri için ideal belirleyici ölçütlerine uyan bir test henüz yoktur. Bu yüzden birden fazla belirleyicinin eşzamanlı kullanılmasının yararlılığı önemli bir inceleme konusudur [17].

NSE'nin KHAK ile birlikte birçok nöroendokrin tümörde yükseldiği bildirilmiştir. KHAK'li hastaların yaklaşık %70'inde KHDAK'li hastaların ise %14-20'sinde pozitiflik göstermektedir. Hastalığın yaygınlığı, prognoz ve tedavi izleminde yararı olabilir. NSE konsantrasyonları KHAK'li 450 kümülatif hastanın %70'inde, KHDAK'li 190 hastanın ise yalnızca %14'ünde yüksek bulunmuştur. KHAK'li hasta-

larda, SH grubunda %38-71, YH grubunda %83-98 olguda yüksek NSE düzeyleri dikkati çekmektedir. Diğer birkaç belirleyici gibi NSE düzeyleri, kemoterapiye klinik yanıtla azalabilmekte ve tümör progresyonu veya nüks ile artabilmektedir [18-21]. Bu çalışmada da NSE ortalama değerleri, hem BAH hem de normal olgulara göre, akciğer kanserli hastalarda belirgin derecede yüksekti. KHAK'de KHDAK'ye göre daha sık olarak yüksekti. Ayrıca KHAK'de daha yüksek konsantrasyonlara ulaşıyordu. KHAK'lilerde evre ile ilişkili olup yaygın hastalıkta daha sık ve daha yüksek konsantrasyonlar görülüyordu. Sonuç olarak NSE'nin KHAK'ye daha özgül olduğunu ve hastalığın yaygınlığı ile korelasyon gösterdiğini saptadık.

Sialik asit malignitelerin çoğunda artış gösteren özgül olmayan bir tümör belirleyicisidir. Akciğer kanserinde TSA'nın duyarlılığının %50-85, özgüllüğünün %45-60, LSA'nın duyarlılığının %64-98, özgüllüğünün %78-100 olduğu bildirilmektedir [22-32]. Yine bu iki tümör belirleyicisinin hastalığın yaygınlığı ve prognoz ile ilişkili olabileceğine ilişkin bulgular vardır [32]. Bir çalışmada bu iki tümör belirleyicisinin CEA ile kombine edilmesinin klinik yararını belirgin derecede artırdığı bildirilmektedir [32]. Bu çalışmada TSA ve LSA'nın tanı açısından değerinin incelenen tüm tümör belirleyicileri arasında en yüksek düzeyde olduğunu saptadık. Ayrıca TSA, skuamöz hücreli kanser (SHK), LSA adenokarsinom olgularında diğer histolojik tiplere göre daha sıklıkla yüksekti ve daha yüksek konsantrasyonlara sahipti. Her iki belirleyicinin de tümör yaygınlığı ile belirgin bir ilişkisi olmadığını saptadık. İmecik ve arkadaşları [33] benign ve malign plevral sıvıların ayırımında da sialik asitin yararlı bir belirleyici olduğunu saptamıştır.

MCA esas olarak meme kanserli hastalar için geliştirilmiş bir tümör belirleyicisidir. Akciğer kanserinde, MCA'nın serumda artabileceği daha önce tarafımızdan gösterilmiştir [22]. Bundan başka Zenklusen [34] akciğerde, bronş epitelinde immünohistokimyasal olarak MCA varlığını göstermiştir. Özellikle adenomatöz farklılaşma gösteren diğer tümörlerde artabileceği bildirilmektedir. Akciğer kanserinde meme kanseri kadar yoğun olmamakla birlikte immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir [35]. Bu çalışmada özellikle adenokarsinomlu hastalarda diğer histolojik tiplere göre daha yüksek düzeyde ve sık olduğunu, tümör yaygınlığı ile belirgin bir ilişkisi olmadığını saptadık. MCA'nın ileri çalışmalara değer olduğu düşüncesindeyiz.

CA 125 200 kDa ağırlığında ve OC 125 monoklonal antikor ile tanınan bir glikoproteindir. Normal bronşiyal mukusta, büyük hava yolu epitelinde ve akciğer adenokarsinomunda immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir [36-39]. Akciğer kanseri olgularının ortalama %32'sinde yükseldiği, ancak bu oranın %62'ye ulaşabildiği de bildirilmek-

tedir. Aynı kaynaklara göre bu belirleyicinin prognoz, rezektabilite ve yaşam süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [36,37,40]. Daha çok adenokarsinom ve büyük hücreli akciğer kanserinde yükseldiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda adenokarsinom olgularımızda hem ortalama değerleri, hem pozitiviteleri diğer histolojik tiplere göre daha yüksek bulundu. CA 125'in evre ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşın biz CA 125 ile evre arasında belirgin bir ilişki saptamadık.

CA 19.9, 1979'da Kaprovsky ve arkadaşları tarafından kolorektal karsinom için geliştirilen bir antikordur. Akciğer kanserinde diğer tümör belirleyicileri kadar detaylı veri yoktur. Çalışmamızda bulunan tanısal verimlilik değerleri literatür ile uyumludur [41-45]. Akciğer kanseri olgularımızda hem BAH olanlara hem normallere göre anlamlı derecede yüksek CA 19.9 düzeyleri saptadık.

Ferritin yaklaşık 450 kDa ağırlığında bir demir depo proteinidir. Normalde eser miktarlarda serum ve vücut sıvılarında bulunur. Vücut demir rezervleri hakkında değerli bilgiler verir. Çeşitli dokulardan elde edilen ferritinler farklı yapıda olup bunlar izoferritinler olarak isimlendirilir. Rutin işlemlerde ve çalışmamızda kullanılan ferritin incelemeleri dalak ve karaciğerden elde edilen bazik ferritinleri tanımaktadır. Malign dokuda yapılan ferritin ise asidik ferritindir. Ancak malignitelere ferritin yükselmesinin özgül olmadığı, kaynağının kesin belli olmadığı ve rutin ferritin incelemelerinin bu amaçla kullanım için yeterli olduğu bildirilmektedir [18]. Ferritin yüksekliğinin t-lenfosit fonksiyonlarını bozarak maligniteli hastalarda immüno-supresif etki yaptığına dair veriler vardır [46]. Bu çalışmada ferritin duyarlılığı %50-48, özgüllüğü %76-62 ve doğruluk değeri %56-62 bulundu. Bu sonuçlar literatürde bildirilen %36-50 duyarlılık, %49-50 özgüllük değerleri ile uyumludur. Histolojik tiplere göre ferritin KHDAK'de KHAK'ye göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Bu, literatür ile uyumlu bir bulgudur [17]. Ferritin ile evre arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu konuda literatürde çelişkili veriler vardır. Bazı çalışmalarda KHAK'li olgularda yaygın hastalıkta sınırlı hastalığa göre anlamlı derecede yüksek bulunurken [29,47] diğer çalışmalarda evre ile ilişki bulunmamıştır [17,46,48-50].

CEA ilk kez 1965'te Gold ve Freedman tarafından kolorektal kanserli hastalarda özgül bir antijen olarak tanımlanan, yaklaşık 200 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Bu ilk tanımlamadan beri kolorektal karsinom dışında birçok solid tümörde ve bazı benign hastalıklarla, sigara tiryakilerinde yükseldiği saptanmıştır. Çeşitli araştırmacılar "cut-off" değerini farklı almışlardır. Bizim bulduğumuz 7.5-8 ng/ml değeri sigara içen olgular için uygun olup, normal olgularda sigaraya bağlı olarak 7.5 ng/ml'ye kadar artış olabildiği bildirilmiştir. Zaten olgularımızın büyük bir çoğunluğu halen si-

gara tiryakisiydi ya da daha önce sigara içmişti. Ancak bu "cut-off" değeri ile bulduğumuz %16'lık duyarlılık değeri literatürde bildirilen değerlere göre düşüktür. Literatürde %32 ile %68 arasında değişen duyarlılık değerleri bildirilmektedir [45,51-59]. Histolojik tiplere göre baktığımızda, BAK'li 3 olgumuzun ortalama değerlerinin diğer histolojik tiplere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Literatürde ise CEA'nın en çok adenokarsinom ve KHAK'de arttığına dair veriler vardır [51,53,55-57]. Ancak histolojik tiplerle ilişkili olmadığını bildiren yayınlar da vardır [52]. Daha önce yapılan birçok çalışmada CEA düzeylerinin tümör yaygınlığı ve prognoz ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Metastatik hastalıkta, özellikle karaciğer ve kemik iliği metastazlarında daha fazla yükseklik bildirilmektedir [45,53,55,56,58,60]. Bulgularımıza göre tümör evresi ile CEA düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde CEA'nın KHAK ve bazı KHDAK'lerde tedavi monitörizasyonunda yararlı olduğu ve nükslerin göstergesi olabildiğine dair veriler mevcuttur [51,53,56,57].

AFP onkofetal proteinlerden biridir ve primer karaciğer ve yolk sac tümörleri için en güvenilir tümör belirleyicilerden biri olarak kabul edilir. Bundan başka daha az sıklıkla bazı mide, rektum, pankreas ve akciğer kanserlerinde de yükseklebilmektedir [61]. Akciğer kanserinde dokuda daha sık gösterilmesine karşılık, serumda AFP yüksekliği yaklaşık %2 olguda bildirilmektedir [62]. Bu çalışmada malign olguların %3'ünde AFP yüksekliği saptadık. Diğer tümör belirleyicileri arasında tanısal değeri en az olan belirleyici AFP idi. Tüm olgular arasında sadece bir olguda yüksek AFP sekresyonu vardı ve bu olgu BAK idi. Yani tüm olgular içinde sadece bir olgu gerçekten AFP sekrete eden bir tümöre sahipti. Yapılan bir çalışmada 289 akciğer kanseri olgusunun sadece 2'sinde AFP yüksekliği bildirilmiştir [63].

Tümör belirleyicisi kombinasyonları ile ilgili araştırmalarda pozitif belirleyici sayısı arttıkça akciğer kanseri olma olasılığının arttığı ve akciğer kanserli hastalarda da artan sayının tümör yaygınlığı ile ilişkili olduğu; çoklu belirleyici analizlerinin genel olarak hastalığın tanısı ve tedavi izleminde daha yararlı olduğu bildirilmektedir. Akciğer kanserine özgü bir belirleyici kombinasyonu bu çalışmaya kadar tanımlanmamıştır.

## SONUÇ

Halen akciğer kanseri tanısı için, tarama testi olarak tek başına veya bir arada kullanımı önerilen tümör belirleyicileri yoktur. Bu çalışmada saptadığımız doğruluk düzeyi yüksek belirleyici kombinasyonunun özellikle erken tanı veya klinik tanı için kullanımı ayrıca araştırılmalıdır. Günümüzde tümör belirleyicileri esas olarak tümör tanısı almış hastalarda, özellikle cerrahi tedavi sonrasında rezidüel hastalıklarla

rının kalıp kalmadığını araştırmak veya nüksleri önceden saptamak için kullanılmaktadır. Ayrıca bazı tümör belirleyicileri hastalığın prognozu ve kemoterapi duyarlılığını göstermede yararlı olabilmektedir. Sonuç olarak akciğer kanseri ön tanısı ile izlenen olgularda bulunan tümör belirleyicisi kombinasyonunun bir panel şeklinde analiz edilmesi tanıya katkıda bulunabileceği gibi tip ayrımı konusunda da fikir verebilir.

## KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-504.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31, 1.
4. Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000;38:453-70.
5. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş M, Kömürçüoğlu B. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C, eds. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Ankara: Toraks Derneği, 1999;17-22.
6. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37:83-92.
7. Goksel T, Akkoçlu A. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-10.
8. Malkin A. Tumor markers. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The Basic Science of Oncology*. New York: McGraw-Hill Inc., 1992;196-206.
9. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-33S.
10. Mountain CF. Lung cancer staging classification. *Clin Chest Med* 1993;14:43-53.
11. Sydow G. A simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed Biochim Acta* 1985;44:1721-3.
12. Katopodis N, Stock CC. Improved method to determine lipid bound sialic acid in plasma or serum. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1980;30:171-80.
13. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Basic and clinical biostatistics / Beth Dawson-Saunders, Robert G. Trapp*. Norwalk, Conn.: Appleton & Lange, 1990.
14. Boyd NF. Guide to studies of diagnostic tests, prognosis, and treatment. In: Tannock IF, Hill RP, eds. New York: McGraw-Hill, 1992.
15. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 1989.
16. Strauss GM, Skarin AT. Use of tumor markers in lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1994; 8: 507-32.
17. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G, Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis. *Chest* 1990; 97: 639-44.
18. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Respir J*. 1994;7:186-97.
19. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC et al. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1982;1:583-5.
20. Akoun GM, Scarna HM, Milleron BJ, Benichou MP, Herman DP. Serum neuron-specific enolase. A marker for disease extent and response to therapy for small-cell lung cancer. *Chest* 1985;87:39-43.
21. Esscher T, Steinholtz L, Bergh J, Nou E, Nilsson K, Pahlman S. Neurone specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1985; 0: 85-90.
22. Karlıkaya C., Akkoçlu A., Ucan E. S., Yenisey C., Akpınar, O., and Guner, G. Total and lipid-bound sialic acids and mucinous-like carcinoma associated antigen in lung cancer. *Antypas, G.* 703-708. 1994. Bologna-Italy, Monduzzi Editore S.p.A. *Volumetto Estratto da: International Congress for Lung Cancer Athens (Greece), June 22-26, 1994.*
23. Katopodis N, Hirshaut Y, Geller NL, Stock CC. Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res*. 1982; 42: 5270-5.
24. Horgan IE. Total and lipid-bound sialic acid levels in sera from patients with cancer. *Clin Chim Acta* 1982;118:327-31.
25. Dnistrian AM, Schwartz MK. Plasma lipid-bound sialic acid and carcinoembryonic antigen in cancer patients. *Clin Chem*. 1981;27:1737-9.
26. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G, Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis. *Chest* 1990;97:639-44.
27. Lipton A, Harvey HA, Delong S et al. Glycoproteins and human cancer. I. Circulating levels in cancer serum. *Cancer* 1979;43:1766-71.
28. Plucinsky MC, Riley WM, Prorok JJ, Alhadeff JA. Total and lipid-associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement. *Cancer* 1986;58: 2680-5.
29. Kakari S, Stringou E, Toumbis M et al. Five tumor markers in lung cancer: significance of total and "lipid"- bound sialic acid. *Anticancer Res* 1991;11:2107-10.
30. Patel PS, Baxi BR, Balar DB. Significance of serum sialoglycoproteins in patients with lung cancer. *Neoplasma* 1989;36:53-9.
31. Woo KB, Waalkes P, Abeloff MD, Ettinger DS, McNitt KL, Gehrke CW. Multiple biologic markers in the monitoring of treatment for patients with small cell carcinoma of the lung: the use of serial levels of plasma CEA and serum carbohydrates. *Cancer* 1981;48:1633-42.
32. Schwartz MK. Tumor markers in the patient with lung cancer. In: Cimono F, Birkmayer GD, Klavins JV, et al, eds. *Human Tumor Markers, Biology and Clinical Applications*. Berlin, Newyork: Walter de Gruyter, 1987;241-65.
33. Imecik O, Ozer F. Diagnostic value of sialic acid in malignant pleural effusions. *Chest* 1992;102:1819-22.
34. Zenklusen HR, Stahli C, Gudat F, von Overbeck J, Rolink J, Heitz PU. The immunohistochemical reactivity of a new anti-epithelial monoclonal antibody (MAb b-12) against breast carcinoma and other normal and neoplastic human tissues. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;413:3-10.
35. Martinazzi M, Crivelli F, Grassi C, Zampatti C. Immunohistochemical distribution of mucinous-like carcinoma associated antigen (MCA) in breast and non-breast cancer: comparison with other biological parameters. *Int J Biol Markers* 1990;5:138-44.
36. Diez M, Torres A, Pollan M et al. Prognostic significance of serum CA 125 antigen assay in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994;73:1368-76.
37. Diez M, Cerdan FJ, Ortega MD, Torres A, Picardo A, Balibrea JL. Evaluation of serum CA 125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991;67:150-4.
38. Matsuoka Y, Endo K, Kawamura Y et al. Normal bronchial mucus contains high levels of cancer-associated antigens, CA125, CA19-9, and carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1990;65:506-10.
39. Molina R, Agusti C, Mane JM et al. CYFRA 21-1 in lung cancer: comparison with CEA, CA 125, SCC and NSE serum levels. *Int J Biol Markers* 1994;9:96-101.
40. Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, Miyagawa N, Kataoka M, Iio A. Serum CA125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer* 1990;62:676-8.
41. Kawahara M, Terasaki PI, Chia D, Johnson C, Hermes M, Tokita K. Use of four monoclonal antibodies to detect tumor markers. *Cancer* 1986;58:2008-12.
42. Mizushima Y, Hirata H, Izumi S et al. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 1990;47:43-8.
43. Molina R, Santabarbara P, Filella X, Mengual P, Ballesta AM, Balague A. Relationship of CA 125 and CA 19.9 with lung carcinoma histological subtype: preliminary study. *Int J Biol Markers* 1989;4:215-20.

44. Mizushima Y, Tsuji H, Izumi S et al. Clinical evaluation of five tumor marker assay in patients with lung cancer. *Anticancer Res* 1991;11: 91-5.
45. Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris AM, Violante B, Vola F, Curcio A. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. Superiority of tissue polypeptide antigen to carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigenic determinant 19-9. *Cancer* 1987;60:42-50.
46. Cazzola M, Arosio P, Bellotti V et al. Immunological reactivity of serum ferritin in patients with malignancy. *Tumori* 1985;71:547-54.
47. Gropp C, Havemann K, Lehmann FG. Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. *Cancer* 1978;42:2802-8.
48. Sardas OS, Sancaktar O, Sardas S, Koc H. Significance of serum ferritin concentrations in lung cancer and its relation with cellular immunity. *Arch Toxicol Suppl* 1989;13:197-9.
49. Cox R, Gyde OH, Leyland MJ. Serum ferritin levels in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:831-5.
50. Milman N, Sengelov H, Dombernowsky P. Iron status markers in patients with small cell carcinoma of the lung. Relation to survival. *Br J Cancer* 1991;64:895-8.
51. Laberge F, Fritsche HA, Umsawasdi T et al. Use of carcinoembryonic antigen in small cell lung cancer. Prognostic value and relation to the clinical course I. *Cancer* 1987;59:2047-52.
52. Zatloukal P, Voslarova Z, Mericka O, Svarcova H, Schutzner J. Carcinoembryonic antigen in bronchogenic carcinoma. *Neoplasma* 1987;34: 73-6.
53. Goslin RH, Skarin AT, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen. A useful monitor of therapy of small cell lung cancer. *JAMA* 1981;246: 2173-6.
54. Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978;42:1477-83.
55. Vincent RG, Chu TM, Lane WW. The value of carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1979;44:685-91.
56. Sculier JP, Feld R, Evans WK et al. Carcinoembryonic antigen: a useful prognostic marker in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1349-54.
57. Shinkai T, Saijo N, Tominaga K et al. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement for monitoring patients with advanced lung cancer during chemotherapy. *Cancer* 1986;57:1318-23.
58. Jaques G, Bepler G, Holle R et al. Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and creatine kinase-BB levels in sera of patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1988; 62:125-34.
59. Niklinski J, Furman M, Palynyczko Z, Laudanski J, Bulatowicz J. Carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and creatine kinase- BB as tumor markers for carcinoma of the lung. *Neoplasma* 1991;38:645-51.
60. Kawai T, Suzuki M, Kase K, Ozeki Y. Expression of carbohydrate antigens in human pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 1993;72:1581-7.
61. Yoshino I, Hayashi I, Yano T, Takai E, Mizutani K, Ichinose Y. Alpha-fetoprotein-producing adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 1996; 15:125-30.
62. Walop W, Chretien M, Colman NC et al. The use of biomarkers in the prediction of survival in patients with pulmonary carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2033-46.
63. Coni F, Cunazza M, Cianci R et al. Alpha-fetoprotein as tumor marker in lung cancer diagnosis. *J Nucl Med Allied Sci* 1989;33:98-100.