

AKCİĞER KANSERİNDE CEA VE PSA'NIN TANISAL DEĞERİ

Semra GÜRCAN KILIÇ*, Gürkan ERTUĞRUL*, Mehmet BÖNCÜ*, Ayşenur ATAY**, Füsun ERCİYAS**, Hüseyin HALİLÇOLAR*

* İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Biyokimya Kliniği, İZMİR

ÖZET

Nisan-Ekim 2000 tarihleri arasında servislerimizde yatan, prostat yakınmaları ve bulguları olmayan, histolojik ve sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı konmuş 63, benign akciğer hastalığı olan 21 olguda karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve prostat spesifik antijen (PSA) serum düzeylerini ölçerek erken tanı, ayırıcı tanı, tip tayini ve evrelendirmede yardımcı olup olmayacağını araştırdık. Akciğer kanseri olgularının yaş ortalaması 62.4 ± 7.9 (yaş aralığı 37-76), kontrol grubunun 58.8 ± 10.7 (yaş aralığı 28-74) idi. 22 olgu skuamöz hücreli, 18 olgu adeno, 14 olgu küçük hücreli dışı, 7 olgu küçük hücreli ve 2 olgu indifferan karsinom tanısı almıştı. Çalışma grubunda serum CEA median değerini 3.35 ng/mL, kontrol grubunda 3.8 ng/mL, serum PSA median değerini çalışma grubunda 3.0 ng/mL, kontrol grubunda 0.8 ng/mL bulduk. Serum CEA değerini; skuamöz hücreli akciğer karsinomlarının %28'inde, adenokarsinomlarının %44'ünde, PSA düzeyini ise, skuamöz hücrelilerin %27'sinde, adenokarsinomlarının %6'sında yüksek bulduk. Serum median CEA ve PSA düzeyleriyle hastanın yaşı, performans durumu, tümör histolojik tipi, evresi, T,N,M durumları, metastaz yer ve sayısı, akciğer radyogramı ve toraks BT' de invazyon bulguları ve bronkoskopi bulguları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptayamadık. Yaşla serum CEA düzeyi ve sigara içimiyle serum PSA düzeyi arasında pozitif korelasyon saptadık. Sonuç olarak; akciğer kanserleriyle serum CEA ve PSA düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha geniş ve karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. PSA'nın akciğer alt tipi SK-MES-1'le çalışması daha anlamlı olabilir. Tümörün daha erken tanınmasını sağlayan balgam ve bronş aspirasyon sıvılarında CEA ve PSA bakılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, tanı, karsinoembriyjenik antijen, prostat spesifik antijen

(Solunum 2003;5:194-199)

SUMMARY

Diagnostic Value of Serum CEA and PSA Levels in Lung Cancer

We investigated whether serum CEA and PSA levels are helpful in early diagnosis, type and staging in patients with lung disease. Sixty-three of the patients were diagnosed as lung cancer and 21 as benign disease. They had no complaints and signs of prostatism. All the patients recruited for the study were hospitalized in our clinic from April to October 2000. The mean age was 62.4 ± 7.9 (37-76) for the lung cancer group and 58.8 ± 10.7 (28-74) for the control group. Of the patients with lung cancer, 22 had squamous cell carcinoma, 18 had adenocarcinoma, 14 had non-small cell carcinoma, 7 had small cell carcinoma and 2 had undifferentiated carcinoma.

The mean of serum CEA level was 3.35 ng/mL in the cancer group and 3.8 ng/mL in the control group while serum PSA level was 3.0 ng/mL in the cancer group and 0.8 ng/mL in the control group. The serum CEA level was high in 28% of squamous cell and 44% of adenocarcinoma patients. Serum PSA level was high in 27% of squamous cell and 6% of the adenocarcinoma patients. We could not find any correlation between serum median CEA and PSA levels and patients' age, performance status, histological type, stage, TNM status, origin and number of metastases, radiological and bronchoscopic findings. On the other hand, there was a significant correlation between age and serum CEA levels and between cigarette smoking and PSA levels. In conclusion, more

Yazışma Adresi: Dr. Semra Gürcan Kılıç, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 35110 Yenişehir / İZMİR

Tel.: (0232) 433 33 33

Fax: (0232) 458 72 62

Toraks Demeği 5. Yıllık Kongresi'nde (24- 27 Nisan 2002 Antalya) sunulmuştur.

comperative studies are needed to assess the relationship between the serum CEA and PSA levels and lung cancer. It may be more valuable to work with lung subtype of PSA, SK-MES-1. Also to investigate CEA and PSA levels in sputum and bronchial aspiration fluid for the early diagnosis of tumor will be more promising.

Key words: Lung cancer, diagnosis, carcinoembryonic antigen, lung cancer, prostate specific antigen

(Solunum 2003;5:194-199)

GİRİŞ

Akciğer kanseri, yirminci yüzyılın başlarında nadir görülen bir malignite iken, tütün kullanımının ve kokarsinojenlere maruz kalmanın artması, tanı yöntemlerinde gelişmeler ve nüfustaki hızlı artış nedeniyle, pek çok ülkede 1950'lerden itibaren endişe verici bir artış göstermiştir^(1,2).

Prognozu kötü olan bu hastalıkta erken tanı çok önemlidir. Etkin erken tanı ve tarama yöntemlerinin bulunmaması, hastalığa ait semptomların spesifik olmaması ve bu semptomlar için sigaranın suçlanması erken dönemde tanıyı güçleştirmekte ve tedavi sonuçları yüz güldürücü olmamaktadır^(1,3,4).

Son yıllardaki gelişmeler kanser tanısında sadece morfolojinin değil, hücrede oluşan tüm değişmelerin incelenmesini gerekli kılmıştır. Tümör belirteçleri histopatolojik tanıya kesinlik kazandırmakta ya da histopatolojik tanının henüz konmadığı durumlarda, erken dönemde tümör olasılığının kuvvetle pozitif olabileceğine işaret etmektedir^(1,3).

Biz de çalışmamızda akciğer kanserleriyle, iki serum belirteci karsinoembriyonik antijen (CEA) ve prostat spesifik antijen (PSA) arasında ilişki olup olmadığını, eğer ilişki varsa erken tanı, tip tayini, evrelendirme ve ayırıcı tanıda yardımcı olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Nisan - Ekim 2000 tarihleri arasında servislerimizde yatarak tetkik edilen ve prostat ile ilgili yakınmaları ve bulguları bulunmayan histolojik ve sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı konmuş 63 olgu çalışma grubunu, akciğer tüberkülozu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı gibi benign akciğer hastalığı olan 21 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Olguların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, performans durumları, tümör çapı, tipi, metastaz sayısı ve yeri, T, N, M bulguları ve evresi, akciğer radyografisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi ve bronkoskopi bulguları belirlendi. Performans durumları ECOG performans

skalasına göre değerlendirildi. Her bir parametrenin serum CEA ve PSA düzeyleri ile ilişkisi incelendi. Çalışmaya dahil olan hastalardan alınan kanlar 5000 devir/ dakikada 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -20°C'de 20 günlük periyodlar halinde biriktirildi. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Laboratuvarı'nda serumlar oda ısısında çözülüp CEA ve PSA düzeyleri, DPC firmasına ait Immulite cihazında, firmaya ait kitler (CEA: Cat No: LKCE1, PSA: Cat No: LKPS1) kullanılarak elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Çalışma öncesinde yüksek ve düşük konsantrasyonlu kalibratörlerle kalibrasyon yapıldı. Kontrol değerleri ölçülebilir aralık içinde bulunduktan sonra numuneler çalışıldı. CEA için, sigara içmeyenlerde serum normal değer aralığı 0-4.6 ng/mL, sigara içenlerde serum normal değer aralığı 0-10.0 ng/mL ve PSA için serum normal değer aralığı 0-4.0 ng/mL olarak belirlendi. İstatistik değerlendirmeleri, Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği İstatistik Bölümü tarafından yapıldı. Spearman'ın korelasyon analizi, Mann Whitney-U, Ki-kare, t test ve Fisher's Exact test uygulandı. p değerinin 0.05 ve altında olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akciğer kanseri tanılı 57 erkek olgunun yaş ortalaması 62.4±7.9 (37-76) ve 6 kadın olgunun yaş ortalaması 62.5±8.6 (47-70), kontrol grubunu oluşturan 19 erkek olgunun yaş ortalaması 58.8±10.7 (28-74) ve 2 bayan olgunun yaş ortalaması 50.5± 14.8 (40-61) olarak bulundu. Hastalar yaş gruplarına göre 40 yaşın altı, 40- 69 yaş arası, 70 yaş ve üstü olmak üzere 3'e ayrıldı. Hastaların yaş gruplarıyla serum CEA ve PSA düzeyleri arasında istatistiksel ilişki araştırıldığında serum CEA ile yaş arasında pozitif korelasyon bulundu (p< 0.05). Çalışma grubumuzda serum CEA median değeri 3.35 ng/mL, kontrol grubunda ise 3.8 ng/mL bulundu (p>0.05). Serum PSA median değeri çalışma grubunda 3.0 ng/mL iken kontrol grubunda 0.8 ng/mL idi (p>0.05). Karşılaştırmalarda belirteç düzeyleri arasındaki büyük farklılıktan dolayı ortalamalar değil,

Tablo I: Cinsiyete göre serum CEA ve PSA median değerleri

Cinsiyet	Çalışma Grubu				Kontrol Grubu			
	Olgu Sayısı	CEA (ng/mL)		PSA (ng/mL)		Olgu Sayısı	CEA (ng/mL)	PSA (ng/mL)
		Normal	Yüksek	Normal	Yüksek			
Erkek	57	3.4 (0.28-550)		1 (0.03-22.6)		19	1.9 (0.23-5.8)	0.87 (0.13-4.8)
		%80	%20	%88	%12			
Kadın	6	4.35 (0.57-52.6)		0.03 (0.03)		2	4.12 (0.34-7.9)	0.03 (0.03)
		%57	%43	%100	0			

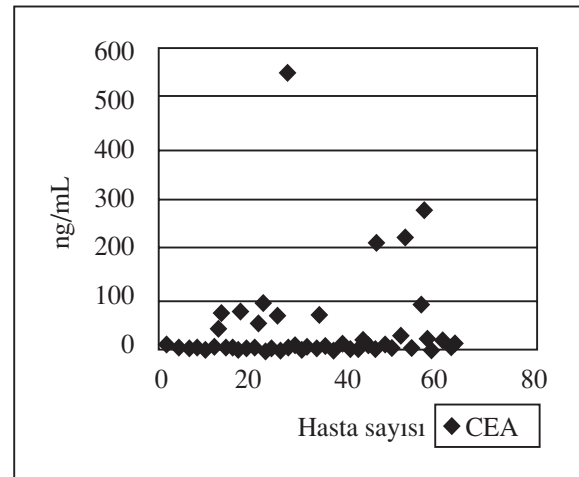
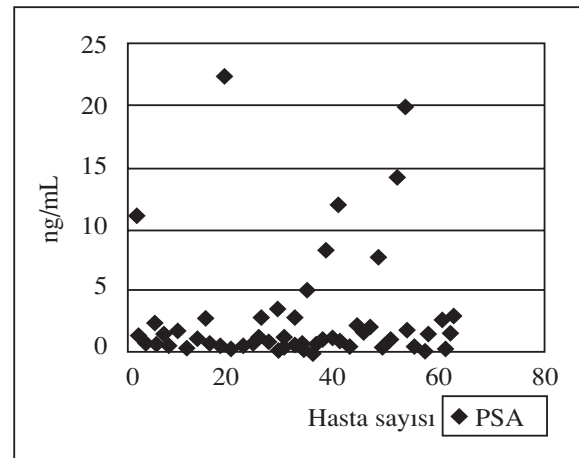
median değerler kullanıldı. Hastalarda serum CEA ve PSA düzeylerinin birlikte artışı çalışma grubunda sadece iki olguda izlendi. Kontrol grubunda birlikte artış izlenmedi.

Çalışma grubumuzdaki erkek hastaların % 80'inde serum CEA değeri normal, % 20'sinde yüksek, kadın hastaların % 57'sinde normal, % 43'ünde yüksek bulundu ($p>0.05$). Erkek hastaların % 88'inde serum PSA değeri normal % 12'sinde yüksek, kadın hastaların % 100'ünde normal bulundu ($p>0.05$). Kontrol grubundaki hastaların % 4,7'sinde serum CEA düzeyi yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda serum PSA düzeyi yüksekliği saptanmamıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki erkek ve kadın hastaların sayıları, serum CEA ve PSA median değerleri Tablo I'de verilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların serum CEA ve PSA düzey dağılımları Tablo I ve II'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda bronkoskopik olarak 29 olguda indirekt tümör bulguları, 22 olguda direkt tümör bulguları, 4 olguda enfeksiyon bulguları saptandı. Hastaların doku biyopsileri sonucu belirlenen tümör histolojik tipleriyle serum CEA ve PSA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların sigara içme durumları paket yılı olarak kaydedildi. Sigara içme oranları karşılaştırıldığında akciğer kanseri tanılı 63 olgudan sadece 4'ünün sigara içmediği, 7'sinin içme durumunun belirlenemediği, kalan 52 olgunun halen sigara içtiği saptandı. Sigara içme süresi ortalama 59 paket yıl olarak bulundu. Kanser dışı akciğer hastalığı tanılı 21 hastanın 6'sının sigara içmediği, geri kalan 15 hastanın ortalama 42 paket yılı sigara içtiği belirlenmiştir. Serum CEA düzeyi ile sigara içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenemezken ($p>0.05$), sigara içimiyle serum PSA düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tümör çapı ortalama 59.1 mm (20-100 mm) idi. Tümör çapı ile serum CEA ve PSA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Akciğer kanseri olgularının toraks bilgisayarlı

tomografilerinde 11 olguda mediasten, 11 olguda büyük damar, 7 olguda mediasten ve büyük damar, 2 olguda göğüs duvarı, 1 olguda göğüs duvarı ve mediasten, 1 olguda göğüs duvarı ve büyük damar invazyonu saptandı, 22 olguda invazyon yoktu.

**Grafik 1:** Serum CEA düzeyi dağılımı**Grafik 2:** Serum PSA düzeyi dağılımı

Metastaz değerlendirmesi yapılan 60 olgunun 24'ünde metastaz saptandı. Bunların 21'inde tek organda, 3'ünde

birden çok organda metastaz gözlemlendi. Metastaz yerlerine göre serum CEA ve PSA değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışma grubundaki olguların TNM sistemine göre yapılan evrelemeleriyle serum CEA ve PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Evre dağılımı ve serum CEA ve PSA düzeyi ilişkisi Tablo II'de gösterilmiştir.

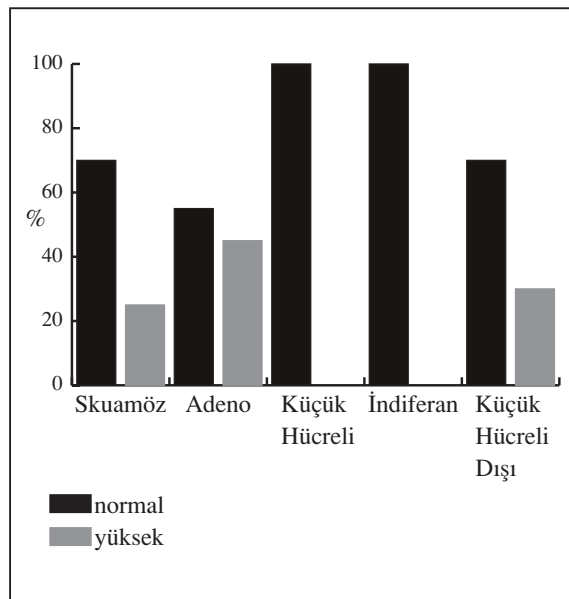
Tablo II: Evrelere göre serum CEA ve PSA median değerleri evre

Evre	Sayı	CEA	PSA
IA	0		
IB	5	2.2	0.24
IIA	0		
IIB	2	3.35	0.4
IIIA	0		
IIIB	32	3.9	0.95
IV	21	4.2	1.1

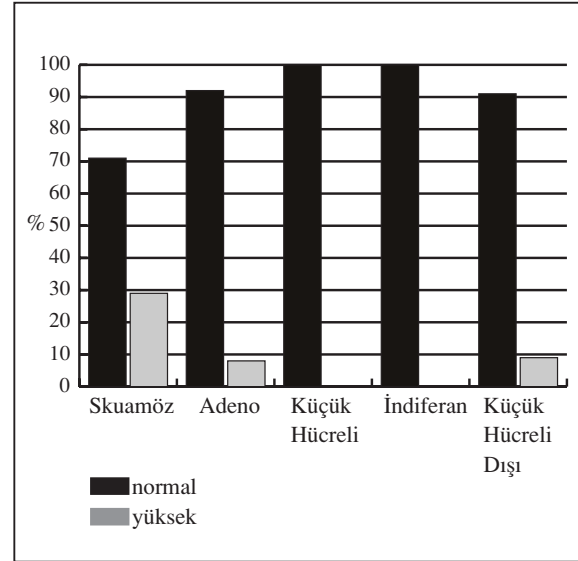
Performans durumlarıyla serum CEA ve PSA median değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

Kontrol grubunda hastalıklarla serum CEA ve PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p > 0.05$).

Kanser hastalarının histolojik tiplere göre serum CEA ve PSA ilişkileri Grafik III ve IV'de gösterilmiştir.



Grafik III: Histolojik tiplere göre serum CEA oranları ($p=0.24$)



Grafik IV: Histolojik tiplere göre serum PSA oranları ($p=0.15$)

TARTIŞMA

Son yıllarda, malign hücreye özgü ve hücrenin fonksiyonel bir ürünü olan tümör belirteçleri erken dönemde tümör tanısı koymada sık kullanılmaya başlanmıştır (5-12).

Pauwels ve ark.⁽¹³⁾ bronş kanserli olguların % 80'inde, kronik bronşitli hastaların % 68'inde CEA düzeyi yüksekliği saptamışlardır. Akın ve ark.⁽⁶⁾ sağlıklı ve akciğer kanserli 41 olgunun % 61'inde yüksek, % 39'unda normal bulmuşlardır. Çalışmamızda kanser olgularımızın % 22'sinde yüksek, % 77'sinde normal bulduk ($p > 0.05$), literatüre göre düşük olmasını olgu sayımızın azlığına ve çalışma grubumuzun homojen olmasına bağlayabiliriz.

Rubins ve arkadaşları⁽¹⁴⁾, serum CEA düzeyindeki artışları, adenokarsinom ve küçük hücreli kanserde, büyük hücreli ve skuamöz hücreli kanserden belirgin olarak yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda serum CEA düzeyini, skuamöz hücreli kanserde % 28, adenokarsinomda % 44, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde % 31 oranında yüksek bulduk, küçük hücreli ve indiferan tiplerde yükseklik tespit etmedik ($p=0.24$). Tümör boyutu ve serum CEA konsantrasyonu arasında önemli ilişki saptayamadık. Bu sonuç Rubins ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur⁽¹⁴⁾. Takamochi ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ 140 hastayı içeren bir çalışmada, serum CEA düzeyi ve bilgisayarlı tomografide ölçülen tümör boyutunu N2'yi belirlemede değerli bulmuşlardır. Çalışmamızda toraks bilgisayarlı tomografi bulgularına göre lenf nodu tutulumuyla, serum CEA düzeyi arasında istatistiksel ilişki

saptayamadık ($p > 0.05$).

Organ metastazlarında, özellikle karaciğer metastazlarında ve tümörün diferansiyasyon derecesi düşük olduğunda serum CEA düzeyi artar. Concannon⁽¹⁶⁾ ve Vincent⁽¹⁷⁾ metastazlı hastaların çoğunda yükselmiş CEA düzeyi bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise organ metastazlarının yeri ve sayısı ile serum CEA ve serum PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ($p > 0.05$). Salgia ve arkadaşları⁽¹⁸⁾ serum CEA düzeylerini erken evre hastalarda daha düşük bulmuşlardır. Başka bir çalışmada hastaların küçük bir bölümünde (~%10) diğer yönlerden klinik olarak operabl hastalığı olan evre I ve II hastalarda 20 ng/mL'nin üzerindeki değerlerin inoperabilite kriteri sayılabileceği ve buna yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Evre II'de yer alan 33 olgudan 3'ünde CEA >10 ng/mL olup, bu olgular 12 ay içinde disemine hastalıkla kaybedilmişlerdir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda evrelere göre serum CEA düzeylerini incelediğimizde, rezektabl kabul edilen evre I-II - IIIA'da normal sınırlarda bulundu. Ancak bu düzeylerle, ileri evre akciğer kanserlerindeki düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.761$).

PSA'nın hücre büyümesini düzenleyici rolü yanısıra anjiogenezdeki etkisi nedeniyle yurt dışında yapılan çalışmalarda akciğer kanserinde de arttığı saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Literatür araştırmamızda Türkiye'de bu konuda bir çalışma bugüne kadar yapılmamıştır. Zarghami ve arkadaşları⁽²⁰⁾ düşük düzey PSA-mRNA'yı akciğer doku örneklerinin büyük çoğunluğunda bulmuşlardır. PSA-mRNA varlığı ile hastanın yaşı, tümör evresi, histolojik tip arasında ilişki bulunamamıştır. Diamandis⁽²¹⁾ bir çalışmada 57 akciğer kanserli hastadan adenokarsinomların % 15'inde ve skuamöz hücreli karsinomların % 5'inde serum poliklonal PSA düzeyini yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda serum median CEA ve PSA düzeyleri ile hastanın yaşı, performans durumu, tümör histolojik tipi, evresi, ayrı ayrı T, N, M durumları, metastaz yer ve sayısı, akciğer radyogramı ve toraks BT'de invazyon bulguları ve bronkoskopi bulguları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak, yaş ile serum CEA düzeyi ve sigara içimiyle serum PSA düzeyi arasında pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0.013$ ve $p=0.026$). Literatürdeki bilgilerden farklı olan bu sonuçları olgu sayımızın az olmasına bağlanabilir. Çalışmanın daha geniş olgu gruplarıyla ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı olarak yapılması uygun olacaktır.

Çalışmamızda Türkiye'de daha önce yapılmamış olması nedeniyle akciğer kanserlerinin erken tanısı, evre ve

tip belirlenmesi açısından değerlendirmek üzere serum PSA düzeylerini tespit ettik ve daha önceden sık kullanılmış bir belirteç olması nedeniyle serum CEA düzeyleriyle karşılaştırmayı uygun bulduk. Literatürde bu iki belirteci akciğer kanserlerinde birlikte karşılaştıran başka bir çalışmaya rastlanmadı, bu bakımdan çalışmamız ilktir. Çalışmamızda iki olguda serum CEA ve PSA düzeylerinin birlikte artışını izledik. Zamcheck⁽¹²⁾ ve Pauwels⁽¹³⁾ çalışmalarında bronşitli hastaların % 33-68'inde, pnömonili hastaların % 47'sinde serum CEA düzeylerini yüksek bulmuşlardır. CEA sağlıklı erişkinlerde ve hipotiroidi, pnömoni, pankreatit gibi inflamasyonlarda artar. Ancak yapılan bir çalışmada benign grupta olup yüksek CEA içeren (>20 ng/mL) bir hastada takipte 5 ay sonra rektosigmoid kanser ve akciğer metastazları gelişmiştir⁽¹⁶⁾. Biz çalışmamızda kanser dışı hastalıklarla belirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Serbest form PSA cinsiyet olarak erkek ve tip olarak adenokarsinom ile yakından ilişkilidir. PSA'nın akciğer dokusundaki fizyolojik rolü ve prognostik önemi belirlenmeye muhtaçtır.

Sonuç olarak; akciğer kanserleriyle serum CEA ve PSA düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha geniş olgu sayıları ile yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. PSA'nın akciğer için spesifik alt tipi olan SK-MES-1 ile çalışılması daha anlamlı olabilir. Tümörün daha erken tanınmasına imkan veren balgam, bronş aspirasyon ve bronkoalveoler lavaj sıvılarında CEA ve PSA düzeylerine yönelik çalışmaların yapılması da uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Halilçolar H, Tatar D. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C, eds. Akciğer kanserlerinde multidisipliner yaklaşım. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 1999;17-21.
2. Vidinel İ. Akciğer hastalıkları. İzmir Ege Üniversitesi Matbaası. 1977.
3. Litzky AL. The pathology of non-small cell lung carcinoma. In: Fishman AP, ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3'rd eds. New York, Mc Graw-Hill 1998;2:111;1739- 1758.
4. Egeli Ü. Tümör moleküler biyolojisi. In: Özyardımcı N, ed. Nonspesifik akciğer hastalıkları. Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999;2:707-747.
5. Numanoğlu N. Klinik solunum sistemi ve hastalıkları. Ankara, Antıp A.Ş. 1997.
6. Akın M. Bronş kanserli hastalarda serum CEA ölçümü. İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Dergisi 1986;1:10-13.
7. Gazioğlu K. Akciğer hastalıkları. İstanbul, Tek Ofset Matbaası,

- 1978.
8. Kanser ihbarlarının değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, yayın no:582, Ankara, 1997.
 9. Saldana MJ, Sridhar KS, Thurer RJ. Classification, staging and etiology of lung cancer. In: Saldana MJ, ed. Pathology of pulmonary diseases. Philadelphia, JB Lippincott Co; 1994; 523-530.
 10. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine. 2 nd eds. Philadelphia, WB Saunders; 1994;2:48:1528-1596.
 11. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-1717.
 12. Zamcheck N. The present status of CEA in diagnosis, prognosis and evaluation of therapy. Cancer 1975;36:2460-2468.
 13. Pauwels R. Plasma levels of carcinoembryonic antigen in bronchial carcinoma and chronic bronchitis. Thorax 1975; 30,560-562.
 14. Rubins JB, Dunitz J, Rubins HB, ve ark. Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:412-416.
 15. Takamochi K, Nagai K, Suzuki K, ve ark. Clinical predictors of N2 disease in non-small cell lung cancer. Chest 2000;117: 1577-1582.
 16. Concannon JD, Milton HD, Liebler GA, ve ark. The carcinoembryonic antigen assay in bronchogenic carcinoma. Cancer 1974;34:184-192.
 17. Vincent RG, Chu TM, Fergen TB, ve ark. Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. Cancer 1975;36:2069-2076.
 18. Salgia R, Harpole D, Herndon JE, ve ark. Role of serum tumor markers CA 125 and CEA in non-small cell lung cancer. Anticancer Res 2001;21:1241-1246.
 19. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, ve ark. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. J Natl Cancer Inst 1999; 6;91:1635-1640.
 20. Zarghami N, Levesque M, D'Costa M, ve ark. Frequency of expression of prostate specific antigen mRNA in lung tumors. Am J Clin Path 1997;108:184-190.
 21. Diamandis EP, Yu H. Editorial : New biological functions of prostate specific antigen. J Clin Endocrinol Metabolism. 1995;80:1515-1517.