

T1188

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ  
ANABİLİM DALI

**BENİGN VE MALİGN AKCİĞER HASTALIKLARININ  
AYRIMINDA TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN YERİ**

T1188/1-1

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Neşe Dinçer Meriç**

'Tezinden Kaynakça Gösterilerek Yaralanılabilir'

**Antalya, 1997**

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Gögüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'ndaki ihtisas çalışmalarım boyunca, eğitimime emeği geöen Prof Dr Mustafa Artvinli'ye, ve yine ihtisas çalışmalarım boyunca eğitimime emeği geöen ve tez çalışmalarım sırasında yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanı Yrd Doç. Dr Tülay Özdemir'e, uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Neşe Dinöer Meriö

Antalya, 1997

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No :

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2-16
Gereç ve Yöntem	17-19
Sonuçlar	20-33
Tartışma	34-44
Sonuç	45-46
Özet	47
Kaynaklar	48-55

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer parankimi, mediasten, diafragma ve kostaları çevreleyen seröz yapıda bir membran tarafından oluşturulan plevral boşlukta, toraksa ait veya toraks dışı organların pek çok hastalığında sıvı toplanmaktadır. Plevral sıvılar transüda ya da eksuda niteliğinde olabilir. Eksuda niteliğindeki plevral sıvıların ayırımında sitolojik, histolojik ve bakteriyolojik yöntemler kullanılsa da, bu yöntemler primer hastalığın tanısını koymada her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle son yıllarda plevra sıvısının ayırıcı tanısında yeni yöntemler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bunların önemli bir kısmını da serumda ve plevral sıvıda tümör belirteçleri ile yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Özellikle, benign sıvılarla malign sıvıları birbirinden ayırtmede tümör belirteçleri tanıya yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır (1-10). Tümör belirteçleri biyokimyasal ya da immünokimyasal yöntemlerle niceliksel olarak dokularda veya vücut sıvılarında ölçülebilen, tümör tanısı hakkında fikir veren ve tedaviye cevabın izlenmesini sağlayan maddelerdir. Tümör belirteçleri makromolekül olup, çoğunlukla karbonhidrat veya lipid komponenti olan proteinlerdir. Bunlar tümör ile ilişkili antijenler, özgün proteinler, metabolitler, onkojenler ve onkojen proteinleridir (11).

Bu çalışmada, serumda ve plevral sıvıdaki CYFRA 21-1, Carcinoembryonic Antigen (CEA), Neuron Spesific Enolase (NSE)'in benign ve malign plevral sıvı ayırımında tanıya yardımcı değeri olup olmadığı araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Plevra akciğer parankimi, mediasten, diafragma ve kostaları çevreleyen seröz bir membrandır. Parietal plevra kostaların ve interkostal kasların iç, diafragmaların üst ve mediasteninin yan yüzlerini örter. Visseral plevra ise interlober fissürleri de kaplamak suretiyle akciğerlerin dış yüzünü sarar ve her iki plevra yaprağı hilusta birbirleriyle birleşerek aralarında ancak patolojik hallerde ortaya çıkan, potansiyel bir boşluk meydana getirirler. Normalde iki plevra arasında boşluk yoktur, yalnızca yaklaşık 10 mikron kalınlığında, 7-14 ml hacimde ince bir pleural sıvı vardır. Bu sıvı parietal plevradan devamlı olarak (yaklaşık 100 ml/saat) hidrostatik basınçla pleural aralığa geçer ve hemen hemen aynı miktarda sıvı visseral plevradan onkotik basınçla absorbe edilir. Böylece birbirine temas eden iki plevra yaprağı bu sıvının sağladığı kayganlıkla solunum sırasında birbiri üzerinde rahatça kayar.

Eğer pleural sıvı oluşumu, rezorbsiyonu aşarsa pleural sıvı meydana gelir. Plevral sıvı toraksta başka hiçbir değişiklik olmadan görülebilir ya da akciğer, mediasten ve göğüs duvarı anormalliklerine bağlı olarak gelişebilir (12). Plevral sıvı tanısını koymak, her ne kadar klinik ve laboratuvar yöntemler gelişmiş olsa bile hala sorun oluşturmaktadır. Plevral sıvının değerlendirilmesinde öncelikle PA akciğer grafisi ve lateral grafi çekilmelidir. Fizik muayenede 300 ml'ye kadar olan sıvılar tespit edilemezken, PA akciğer grafisinde 200 ml'lik sıvıda kostofrenik açılar küntleşmektedir. Lateral grafide ise 75-100 ml'lik sıvıda posterior kostofrenik açı küntleşir. Eğer kostofrenik açıda küntleşme mevcutsa dekübitüs pozisyonunda akciğer filmi çekilmeli ve bu filmde göğüs

duvarı ile akciğer arasındaki mesafe bir santimetreden fazla ise tanı amacıyla torasentez yapılmalıdır

Plevral sıvı nedenleri tablo 1'de gösterilmektedir:

**Tablo 1:** Plevral kavitede sıvı birikmesi nedenleri

- 1- Pulmoner kapiller hidrostatik basınçta artma (konjestif kalp yetmezliği),
- 2- Onkotik basınçta azalma (hipoproteinemi, nefrotik sendrom),
- 3- İntraplevral basınçta azalma (atelektazi),
- 4- Plevral kapiller permeabilitede artma (kollajen doku hastalığı),
- 5- Plevral lenfatik drenajda azalma (akciğer malignitesi, diğer maligniteler).

Plevral kavitede biriken sıvı transüda ya da eksüda niteliğindedir. Bu ayırım genellikle sıvıların biyokimyasal incelemesine dayanır. Light kriterlerine (13) göre:

- a) Plevral sıvıda LDH'nin 200 IU üzerinde olması,
- b) Plevra-serum LDH oranının 0.6 dan büyük olması,
- c) Plevra-serum protein oranının 0.5 ten büyük olması eksüda lehinedir.

Ayrıca plevral sıvı proteini 3gr/dl üzerinde olması, albümin gradientinin (serum albümin-plevral albümin) 1.2 mg/dl'nin altında olması, plevral kolesterolün 55 mg/dl üzerinde olması, plevra-serum bilirubin oranının 0.6'dan büyük olması da eksüda lehinedir (14-18)

Transüda niteliğindeki plevral sıvı onkotik basıncın azaldığı veya kapiller hidrostatik basıncın arttığı durumlarda oluşur ve plevral yüzeyde patolojik değişiklikler yoktur.

Eksuda niteliğindeki plevral sıvının oluşum mekanizması farklıdır, genellikle plevranın primer hastalığından meydana gelir. Tablo 2’de eksuda niteliğinde plevral sıvıya neden olan hastalıklar görülmektedir

**Tablo 2:** Eksuda niteliğinde plevral sıvıya neden olan hastalıklar

<b>Malignite</b>	<b>Lenfatik hastalıklar</b>
Akciğer	Şilotoraks
Lenfoma	Lenfanjiomyomatozis
Mezotelyoma	Yellow nail sendromu
Metastaz	<b>İlacı bağı</b>
<b>İnfeksiyöz hastalıklar</b>	İlacı bağı lupus
Parapnömonik	Nitrofurantain
Tüberküloz	Dantrolen
Fungal	Amiodarone
Viral	Bromokriptin
Parazitik	Procarbazine
Abdominal apse	Methotrexate
Hepatit	<b>Diğer nedenler</b>
<b>Non-infeksiyöz gastrointestinal hastalıklar</b>	Pulmoner embolizm
Pankreatit	Asbestozis
Özofageal rüptür	Üremi
Abdominal cerrahi	Radyasyon tedavisi
<b>Kollajen doku hastalıkları</b>	Meigs sendromu
Lupus eritematozus	Dressler Sendromu

Romatoid artrit

Ailevi akdeniz ateşi

Wegener granülomatozis

Churg-Strauss sendromu

Sjögren sendromu

En sık eksuda oluşturan hastalıklar pnömoni, malignite ve tüberkülozdur

Plevral sıvıda pH 7.2'nin altında ise ampiyem, komplike parapnömoni, romatoid hastalık, özofageal rüptür, tüberküloz, malignite akla gelmelidir. Malignite yaygın ve önemli bir eksudatif sıvı nedenidir. Genellikle eksuda niteliğindeki tüm plevral sıvıların %25'i maligniteye sekonderdir.

**Malign plevra hastalıkları** primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır:

1- Primer plevra tümörleri

Malign plevral mezotelioma

2- Sekonder plevra tümörleri:

Bronş karsinomu

Meme karsinomu

Mide karsinomu

Over karsinomu

Lenfoma ve diğerleri



**Malign Plevral Mezotelyoma (MPM)**, plevral kavitenin büyük bölümünü kapsayan mezotelyal hücrelerin kanseröz proliferasyonudur. Erken evrelerde lezyonlar visseral ve pariyetal plevrada çok sayıda ufak nodüller biçiminde belirir. Daha sonra tümör nodülleri plevral yüzey boyunca yayılarak, plevranın kalın düzensiz hal almasını sağlar. Geç evrelerinde ise MPM, alttaki akciğer parankimine, kostalara, interkostal ve subkütan dokulara invaze olur. Bundan başka bölgesel lenf nodlarına, karşı akciğere, karaciğer, beyin, kemiğe de metastaz yapabilir. Asbestle temas ile MPM oluşumu arasındaki ilişki çeşitli deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (19,20). Asbestle ilk karşılaşma ile MPM oluşumu arasında ortalama latent periyod 30 ile 45 yıl arasında değişmektedir. Değişik tipteki asbest lifleri MPM oluşumunda rol almaktadır. Uzun, ince lifler inhale edildiklerinde daha derinlere giderek plevraya penetre olurlar. Bu sebeple crocidolite daha tehlikeliyken, kısa ve küt fiber kapsayan chrysotile ve anthophyllite daha az oranda MPM'ye yolaçarlar (21,22). MPM'de PA Akciğer grafisinde sıklıkla unilateral masif plevral sıvıya rastlanmaktadır. %20 olguda ise plevral sıvı bulunmamaktadır (23). PA Akciğer grafisinde ayrıca nodüler plevral kalınlaşma da görülebilir. Nodüler plevral kalınlaşma, plevral sıvı ve karşı hemitoraksta plevrapulmoner değişikliklerin gösterilmesinde bilgisayarlı toraks tomografisi oldukça faydalı bir tanı yöntemidir. Solunum fonksiyon testinde ise genellikle progresif restriktif bulgular görülmektedir. MPM'de plevral sıvı incelendiğinde genellikle çilek renkli sıvı görülür. Sıvı eksuda niteliğindedir ve PH'sı ile glukoz konsantrasyonu genellikle düşük seviyelerdedir. Plevral sıvı sitolojisi sadece % 10 oranında tanı koydurur, bu yöntemle malign mezotel hücrelerin, benign olanlardan ayrımı güçtür (24). Kesin tanı torakoskopi ya da torakotomi sırasında alınan biyopsilerle konulmaktadır. MPM ile en çok

adenokarsinom karışmaktadır MPM'yi mikroskobik olarak adenokarsinomdan başka, reaktif mezotelyal proliferasyon ve plevral fibrozisten ayırdetmek zordur. Bu zorluk mezotelyal hücrelerin mezenkimal ve papiller epitelyal elemanlara farklılaşmasından dolayı meydana gelmektedir. Ayırıda elektron mikroskopi, immunohistokimyasal yöntemler yardımcı olabilmektedir. İmmunohistokimyasal olarak, mezotelyoma hücrelerinin epitelyal membran antijen (EMA) ile pozitif reaksiyon vermesi, vimentin ve keratin antikorlarının pozitif olması ve CEA negatifliği, tanıda yardımcıdır. Tümör belirteçlerinden Carcinoembriyonik antijen (CEA)'in tesbiti, MPM ve adenokarsinom ayrımı yapmakta kullanılmaktadır, CEA pozitifliği adenokarsinom lehinedir (24-27)

**Sekonder plevra tümörlerinden** bronş karsinomlarının plevral tutulumu yaygındır %5-15 oranında plevrada metastaz ve plevral sıvı oluşabilmektedir (28) Bronş karsinomunda plevral sıvıda malignite saptanırsa hastalığın inoperabl olduğunu düşündürür ve kötü prognozu gösterir. Bronş karsinomu:

- a Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK)
- b Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
  - Yassı hücreli karsinom
  - Adenokarsinom
  - Büyük hücreli karsinom olarak ayrılabilir (23,29)

Toraks dışı malignitelerden plevral sıvıya neden olanlar, meme, mide, over karsinomları ve lenfomadır. Bunlardan en sık meme karsinomu metastaz yapar; plevral sıvı sıklıkla tek taraflıdır, genellikle lenfatik yolla yayılır ve doğrudan invazyon seyrekdir. Neoplastik

plevral sıvıların yaklaşık % 50'sinin sebebi akciğer ya da meme adenokarsinomuna bağlıdır. Hodgkin lenfomada ise tanı esnasında %5-10 oranında plevral sıvı saptanmaktadır. Bu sıvılar daha çok plevral lenfatik drenajı engelleyen mediastinal lenf nodlarına bağlıdır. Non-hodgkin lenfomada ise plevral sıvı mevcutsa, torasentezle % 75 oranında malign hücre görülebilir, çünkü neoplazma plevrayı doğrudan infiltre etmektedir (23)

Sitoloji güvenilir olması ve erken sonuç vermesi nedeniyle sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (30). Plevral sıvının sitolojik incelenmesi ile %54-63 arasında tanı konulabilir, tekrarlayan torasentezlerle bu oran %72-77'ye çıkar (31). Plevral sıvının sitolojik incelemesi ile birlikte biyopsi de yapılırsa, tanı konulma şansı %67-90'a çıkmaktadır (23). Sitolojik inceleme ve biyopsi birlikteliğine rağmen tanı konulamıyorsa torakoskopi denenebilir. Torakoskopik biyopsi ile tanı oranı %92 ye kadar çıkmaktadır (31).

Malign sıvılar %90 oranında eksudatiftir. Akciğer malignitesi veya başka sebeplere bağlı plevral sıvı tanısı ve ayırımında sitolojik, histolojik veya bakteriyolojik sonuçlar her zaman yeterli olmayabilir, yalancı negatif sonuçlar yüksek oranda görülebilir (32). Bu sebeple tümör belirteçleri tanıya yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır (2,6)

Tümör belirteçlerinin periferik serumda ya da vücut sıvılarında varlığı ve seviyeleri malign tümör oluşumu ve büyümesi ile ilişkilidir ve bunlar tümörün içinde ya da üzerinde, ya da diğer hücrelerle temas bölgelerinde oluşurlar

İdeal belirtecin tanıda 2 önemli karakteristiğe sahip olması gereklidir: Hücreler malign karakter kazandıktan sonra tümör belirteci oluşturduklarında, kanda yeterli seviyeye ulaşmalıdır ve hangi tümörü gösterdiği anlaşılmalıdır. Tümör belirtecinin tanısal değeri sensitivite ve spesifitesine bağlıdır. **Spesifitesi** sağlıklı ya da benign hastalığı olan kişilerde doğru olarak negatif verdiği sonuç yüzdesidir. **Sensitivitesi** ise tümör varlığında verdiği doğru pozitif sonuç yüzdesidir. Tümör belirteçleri yüksek risk gruplarının taranmasında, tanının konulmasında, tümör evrelendirilmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, prognozun izlenmesinde ve cerrahi sonrası rezidüel tümör araştırılmasında faydalıdır. Benign tümörü olan veya sağlıklı kimselerde tümör belirteçlerinin üst sınır değerleri 'cut-off değeri' olarak belirlenmiştir ve bu değer testin sensitivite ve spesifitesinin tanımlanmasında kullanılır (11).

Tümör belirteçlerinin seviyelerinde artma ya da azalma şu faktörlere bağlıdır:

- 1- Tümör hacminde artma-azalma,
- 2- Tümör belirteç sentezinde artma- azalma,
- 3- Dolaşıma tümör belirteç salınımında artma-azalma,
- 4- Tümör belirteçlerinin katabolizmasındaki azalma-artma (11)

Malignitelerde operasyondan sonra serumdaki tümör belirteçlerinin seviyeleri azalır, ancak rezidüel tümör kalmışsa seviyesi normale dönmez (33). Tedaviye cevapsızlık yaygın olduğu için, güvenilir tümör belirteçlerinin varlığı, tedavi etkinliğinin gözlenmesinde, tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde faydalıdır (34). Kanser patofizyolojisi daha iyi anlaşıldıkça tümör belirteçleri kanser takibinde giderek daha

önemli rol oynamaktadır İlk olarak 1847'de Sir Henry Bence-Jones, idrarda Immunglobulin Kappa ve Lambda'yı araştırmıştır Ardından 1867'de pankreas karsinomu ile amilaz arasındaki ilişki, 1939'da prostat karsinomu ile asid fosfataz arasındaki ilişki üzerinde çalışılmıştır. 1965'te CEA'in bulunuşu ve kolon karsinomlarının takibinde sensitivite ve spesifitesinin yüksekliğinin belirlenmesi ile tümör ile ilişkili antijenler çağı başlamış ve araştırmalar günümüzde de devam etmektedir (11,23,35,36)

Tümör belirteçlerinden, KHAK'nda NSE, küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda CEA ile Cyfra 21-1, baş boyun karsinomunda CEA, feokromasitoma'da vanilmandelik asit ile katekolaminler, hepatosellüler karsinomda alfa-fetoprotein ile CEA, karsinoid tümörde 5 hidroksiindol asetik asit, kolon karsinomunda CEA ile Ca 19-9, over karsinomunda Ca 12-5'in önemi bilinmektedir (11)

Plevral sıvı etyolojisini saptamak hala klinik bir problemdir. Bu nedenle son yıllarda plevra sıvısının tanısında birçok tümör belirteci üzerinde çalışmalar yapılmıştır (8)

NSE nöral formda bir glikolitik enzimdir, beyin ve periferik sinir sistemi nöronlarında identifiye edilmiştir İki özdeş polipeptit zincirinden oluşur ve 39000 dalton ağırlığındadır Sağlıklı kişilerde üst sınırı 12.5 ng/ml'dir, ancak benign hastalıklarda 20 ng/ml'ye kadar yükselebildiği için klinik anlam yönünden üst sınır 25 ng/ml olarak alınmaktadır NSE eritrosit, plazma hücreleri ve trombositlerde de üretildiğinden kanın hemolizli olması ya da uzun süre bekletilmesi sonucu da yükselebilmektedir (11) NSE

özellikle KHAK'nda yükselir ve hem KHAK tanısında, hem de tedavisinin izlenmesinde tercih edilir (37) Yapılan bir çalışmada serum NSE değerlerinin KHAK'unda spesifik (%85) olduğu, sensitivitesinin ise hastalığın evresiyle ilgili olduğu belirtilmiştir (37) Karsinomun kesin tanısında histolojik değerlendirme çok önemlidir, ancak tümör %10-20 oranında periferik yerleşimlidir ve bronkoskopik olarak ulaşılamaz ve çoğunlukla bronş lavajı da histolojik tanı için yetersiz kalır Bu durumda NSE bazen KHAK varlığı hakkında ipucu verebilir Öte yandan NSE klinik cevap, remisyon ve relapsın gösterilmesinde yardımcı olmaktadır, ancak spesifitesi düşüktür (37) NSE, KHAK ile birlikte nöroblastoma ve APUDoma'da da yükselebilir (11) Menard ve arkadaşlarının çalışmasında hem plevral sıvıda, hem de plazmada NSE cut-off değeri 8 ng/ml olarak alınmış, plevral sıvının malign özellikte olup olmadığını saptamakta plevral sıvı değerlerinin, seruma göre daha anlamlı olduğu bulunmuştur (3) Tüberküloz, pnömoni, ampiyem gibi benign plevral sıvılarda da serum NSE değerleri yüksek bulunmaktadır Collazos ve arkadaşlarının çalışmasında benign pulmoner hastalığı olan 135 kişide serum NSE değerleri ölçülerek %11 oranında pozitiflik tespit edilmiştir Bunların içinde tüberküloz olanlarda ise %27 3 oranında serumda pozitif NSE olduğu bulunmuştur (38)

**CEA** 180 kD molekül ağırlıklı hücre yüzeyi glikoproteinidir. CEA onkofetal bir antijendir ve embriyonik ve fetal dönemde üretilir, doğumla birlikte baskılanır ve tümör oluşumu ile tekrar üretilir (11) Normal sınırı 3 ng/ml olan bu glikoprotein, sigara içmeyenlerde %99 oranında 5ng/ml altındadır CEA en çok çalışılan tümör belirteçlerinden biridir ve yüksek sensitiviteye sahiptir Yaygın kolon karsinomu izleminde en iyi non-invaziv yöntem olmakla beraber pankreas, meme, küçük hücre dışı

akciğer karsinomu, prostat, karaciğer, baş-boyun, mesane ve serviks karsinomlarında da kullanılmaktadır. Ancak sigara içenlerde, karaciğer sirozu ve kronik akciğer hastalığı olanlarda da %15-33 arasında pozitif sonuç verebilmektedir. CEA 10 ng/ml üzerinde ise kötü prognoz göstergesidir. Evre-A da %4, Evre-B de %25, Evre-C de %45, Evre D de %65-70 pozitifdir. Eğer tümör kötü diferansiye ise CEA yine artar. CEA artışı nüks için anlamlıdır. Ancak artmaması nüksü ekarte ettirmez (8)

Shijubo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plevral sıvıda CEA pozitifliğinin adenokarsinom ile mezotelyoma'nın ayırıcı tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir (27). Mezotelyomalı olguların plevral sıvı incelemelerinde bu hücrelerin CEA'den yoksun olduğu görülmüştür (25). Birçok adenokarsinom immünoreaktif CEA salgılamaktadır, ancak tüm adenokarsinomlar için geçerli olan bu durum, akciğer için spesifik değildir (25). Broniek ve arkadaşlarının çalışmasında ise plevral sıvıda ve serumda CEA seviyesinin malign olanlarda, benign olanlara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (39). CEA akciğer malignitesinin başlangıç evrelendirmesinde ve tedaviye cevabın izlenmesinde değerlidir (39,40). Bronş karsinomu olan olguların yaklaşık yarısı torakotomi esnasında inoperabl saptanmaktadır, dolayısıyla operasyondan sonraki ilk iki yıl içinde ölen birçok olguda ölüm nedeni metastatik hastalıktır. Bu olguların torakotomi uygulanmadan önce, noninvaziv yöntemler olan karaciğer, beyin, kemik sintigraflerinin uygulanması ile uzak metastaz varlığının saptanması ve tümör belirteçlerinin belli bir seviye üzerinde tespitiyle, oldukça invaziv ve morbiditesi yüksek bir işlem olan torakotomiye başvurulmaksızın inoperabilitenin saptanması mümkün olabilmektedir. Concannon ve arkadaşları, preoperatif plazma CEA değerinin 20 ng/ml üstünde

olmasının, klinik olarak operabl bronkojenik karsinomlularda, %10 oranında inoperabilite kriteri olabileceğini savunmaktadırlar Aynı çalışmada CEA'nın diagnostik ve prognostik yönden bir değeri olmadığı görülmüş, ancak 20 ng/ml üzerinde olan değerlerde stage I ve II olan karsinomların inoperabl kabul edilebileceği fikri öne sürülmüştür (41) CEA, adenokarsinomu diğer neoplazilerden ayırmada da kullanılmaktadır Yapılan bir çalışmada 24 adenokarsinomlu olgunun 21'inde, 25 adenokarsinom dışı olgunun ise 3'ünde CEA 10 ng/ml üzerinde bulunmuştur Bu çalışmada CEA'nın neoplastik sıvılardaki spesifitesi %91.48, sensitivitesi ise %87.5 olarak gösterilmiştir Sonuç olarak CEA'nın adenokarsinomu diğer malignitelerden ayırmada faydalı bir belirteç olduğu ve pozitif değerinin mezotelyomayı ekarte ettirebileceği bildirilmiştir (42) CEA'nın 50ng/ml üzerinde oluşu karaciğer metastazı lehinedir, çünkü bu durumda CEA'nın karaciğerde yıkımı azalmaktadır Eğer tümör yayıldığı halde CEA negatif ise, ya CEA üretilmiyor, ya az üretiliyor, ya da dolaşımdan hemen temizleniyor anlamına gelmektedir Eğer CEA yüksek seviyelerde tespit edilirse yaygın hastalığı ya da kötü prognozu göstermektedir (43)

Tümör belirteçlerinin tek tek ölçülmesinden ziyade, birkaç tümör belirtecinin aynı anda ölçülmesi, tanının konulmasında daha faydalı olabilmektedir Menard ve arkadaşlarının çalışmasında, CEA ve NSE seviyeleri RIA ile plevral sıvı ve plazmada ölçülerek, her iki tümör belirteçlerinin plevral sıvıda ölçümünün seruma göre daha belirteç değeri taşıdığı, tek tek ölçüm yerine beraber ölçümlerinin daha değerli olduğu gösterilmiştir (3) Tüberküloz plörezi ve ampiyemde de plevral sıvıda yüksek oranda CEA saptanabilir, ancak tüberküloz plörezi de plevral sıvı lizozim/plazma lizozim oranı 10 ya da daha



fazladır. Bu sebeple CEA ile birlikte lizozim seviyelerinin hem serum, hem de plevral sıvıda ölçülmesi yanlış pozitif sonuçları ayırtetmede faydalıdır

**CYFRA 21-1** sitokeratin-19'un solubl fragmanıdır. Sitokeratin fragmanları serumda çözünürler. Sitokeratin 19'un molekül ağırlığı 30000 daltondur. Sağlıklı kişilerde üst limit 2.3 ng/ml'dir. Benign hastalıklarda yüksek spesifiteye sahiptir ve 3.3 ng/ml değerinden itibaren spesifitesi %95'tir (11). Yapılan bir çalışmada 711 sağlıklı serum donöründe CYFRA 21-1'in %99.8 oranında 1.2 ng/ml'den düşük olduğu, 546 benign akciğer hastalığında ise 3.3 ng/ml'nin altında olduğu görülmüştür (44). 1992'den itibaren üzerinde çalışmalar yapılan CYFRA 21-1'in şimdiye kadar özellikle serumdaki seviyeleri ölçülmüş ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısındaki önemi üzerine çalışılmıştır (29). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda spesifitesi %95, sensitivitesi ise %49'dur. Ancak CYFRA 21-1'in negatif olması kanseri ekarte ettirmez (34). Yassı hücreli karsinomda CYFRA 21-1'in hem sensitivitesinin hem de spesifitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (29,45). CYFRA 21-1, KHAK ile küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun ayırıcı tanısında önemli rol oynar (46). Ruay-Sheng Lai ve arkadaşlarının çalışmasında CYFRA 21-1'in sensitivitesi KHAK'de %20 iken küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda %51 olduğu bulunmuştur. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlardan yassı hücreli karsinomda ise sensitivite %63 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada operabl kanserlilerde CYFRA 21-1'in metastatik olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiş, ancak yine de bu tümör belirtecinin olgunun operabl olup olmadığına tek başına yetmeyeceği belirtilmiştir (34). CYFRA 21-1 seviyesi hastalığın evresiyle de ilgilidir. Evre 1-2 de 1,1 ng/ml, 3A da 5-8 ng/ml, 3B ve 4 de 5-7 ve üzeri ng/ml olduğu

gözlenmektedir (29) Yassı hücreli karsinomda CYFRA 21-1'in sensitivitesi %60'a ulaşırken, CEA'nın ise % 18'dir Adenokarsinomda CYFRA 21-1 ve CEA benzer diagnostik sensitivite göstermektedir (%42 ve %45) İkisi beraber kullanıldığında ise sensitivite %55'e çıkmaktadır (11)

Plevral sıvıda CYFRA 21-1'e bakmak çok yeni bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmada CYFRA 21-1'in plevral sıvıda yararsız olduğu görülmüş, böbrek yetmezliği olanlarda serumda da kullanılamayacağı bildirilmiştir (47) Yine bir çalışmada ise plevral sıvılarda CYFRA 21-1'e bakılarak malign hastalıklardaki pozitifliği %84.5, benign hastalıklardaki değeri ise %13.9 olarak bulunmuştur ve bu tümör belirtecinin plevral sıvıda tespitinin özellikle yassı hücreli karsinomun ayırıcı tanısında önemli olduğu belirtilmiştir Yapılan başka bir çalışmada 96'sı primer akciğer karsinomu, 19'u akciğer dışı karsinom olan 115 tedavi edilmemiş hastanın malign plevral sıvılarında CYFRA 21-1'e bakılmış, tüm olgularda plevral sıvı CYFRA 21-1 değerlerinin seruma göre 1 ila 385 kat yüksek olduğu bulunmuştur Ayrıca ortalama plevral sıvı değerleri, kanserli kişilerde benign sıvılara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla 96.1 ng/ml, 26.2 ng/ml) Sensitivitesi yassı hücreli karsinomda %90, adenokarsinomda %74, akciğer dışı karsinomlarda %54, KHAK'nde ise %25 olarak bulunmuştur Bu sonuçlarla, CYFRA 21-1'in plevral sıvı belirteci olarak benign ve malign plevral sıvı ayrımında faydalı olacağını, özellikle yassı hücreli karsinomda ve adenokarsinomda kullanılabileceğini göstermişlerdir (48) Başka bir çalışmada ise mezotelyomada da serum CYFRA 21-1 seviyelerinin yüksekliği saptanmıştır (49).

Plevral sıvıda diğer tümör belirteçlerinden ferritin, beta2-mikroglobulin, doku polipeptit antijen, adenozin deaminaz, immunosüpresif asidik protein çalışılmıştır. Benign sıvılı olanlarda beta2-mikroglobulinin, malign sıvılara göre daha yüksek olduğu; ferritin, doku polipeptit antijen, immunosüpresif asidik proteinin ise fark göstermediği görülmüştür. Tüberküloza sekonder sıvılarda ortalama adenozin deaminaz aktivitesinin diğer sebeplere bağlı olanlara oranla daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (2). Villena ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da plevral sıvıda CA 72-4'ün malign plevral sıvı tanısında iyi bir spesifite gösterdiği ve ayrıca CA 72-4 ile CEA ve CA 15-3'ün tanı için iyi bir kombinasyon olabileceği anlatılmıştır (8)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 1996 ve Eylül 1997 tarihleri arasında hastanemize başvuran, fizik muayenesi ve akciğer filminde plevral sıvı saptanan olgular alındı. Bu olgulara tanısal amaçla torasentez yapıldı. Fizik muayene ile plevral sıvı saptanan bölgenin betadin ile dezenfeksiyonundan sonra en iyi matite alınan interkostal aralıktan enjektörle girilerek 2cc lidokain ile cilt altı lokal anestezi uygulandı. Daha sonra 20 gauge enjektör iğnesi kullanılarak 20 cc plevral sıvı aspire edildi. Aynı olgulardan 10 cc de serum örneği alındı. Alınan sıvı ve serum örneklerinde, transüda-eksüda ayrımının yapılması amacıyla; LDH, protein, albümin, kolesterol düzeyleri saptandı. LDH>200 IU, eşzamanlı plevra/serum LDH oranının 0,6, plevra/serum protein oranının 0,5, plevral sıvı protein düzeyinin 3 gr/dl ve plevra kolesterol değerinin 55 mg/dl üzerinde olması, albümin gradientinin 1,2 mg/dl altında olması, eksüda için tanımlama kriterleri olarak kabul edildi. Bu kriterlere göre transüda saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Eksüda özelliğinde plevral sıvısı olan 50 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu plevral sıvı örneklerinde pH ve tümör belirteçlerinden CEA, NSE, CYFRA 21-1 düzeyleri saptandı. Ayrıca tüm plevral sıvılarda sitolojik inceleme uygulandı. Serum örneklerinde de aynı tümör belirteçlerinin düzeyleri saptandı. CEA düzeyleri Chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemi ile saptandı (Immulite CEA; DPC, Los Angeles, California, USA) ve 'cut-off' değeri 3 ng/ml olarak kabul edildi. NSE ve CYFRA 21-1 düzeylerinin saptanmasında Immunoradiometric assay (DPC-Gambyr Cr Gamma Counter) yöntemi kullanıldı (Prolifigen NSE IRMA, Sangtec Medical, Bromma, İsveç, ve ELSA-CYFRA 21-1, CIS

Bio International, ORIS group, Gif-Sur-Yvette, Cedex, Fransa) , NSE için 'cut-off' değeri 13 ng/ml ve CYFRA 21-1 için ise 3 3 ng/ml olarak alındı.

Plevral sıvılar aşağıdaki kriterlere göre malign olarak kabul edildi

1. Sitolojik incelemede ya da biyopsi örneklerinde malign hücrelerin gösterilmesi,
2. Plevral sıvı oluşturabilecek diğer sebeplerin ekarte edilerek, primer malignansilerin histolojik tanısının konulması

Tüberküloz plörezi tanısı, balgamda AARB pozitifliği ya da plevral biyopsi örneklerinde tipik kazeifiye epiteloid hücre granülasyon dokusunun saptanması ile konuldu Klinik olarak yüksek ateşi, pürülan balgamı ve PA Akciğer grafisinde infiltrasyonu olan olgulardaki sıvılar parapnömonik olarak kabul edildi Ampiyem ve apseli olgularda ise tanı klinik ve bakteriyolojik olarak konuldu Pulmoner emboli tanısı ise yüksek klinik şüphe ve akciğer perfüzyon ve ventilasyon sintigrafisi uyumluluğu ile konuldu Pankreatitli olguya klinik bulgularla, bronşektazili olguya ise klinik ve bilgisayarlı tomografi ile tanı konuldu

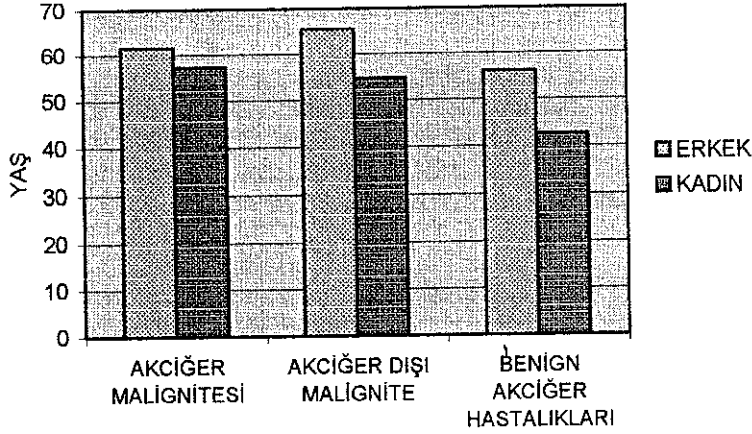
Spesifite ve sensitivitenin hesaplanmasında referans olarak, biyopsi ve sitolojik tanıları esas alındı Akciğer malignitelerinin spesifitesi hesaplanırken akciğer dışı malignite ve benign akciğer hastalıklarındaki tümör belirteçlerinin değerleri gözönünde tutulurken, akciğer dışı malignitelerinin spesifitesi hesaplanırken benign akciğer hastalıklarındaki tümör belirteçlerinin değerleri 'false negatif' olarak ele alındı.

İkiden fazla grup ve tanuların karşılaştırılmasında "Analysis of Variance" (Oneway) testi, iki grup karşılaştırılmasında T Testi kullanıldı. İstatiklerin yapılması için 'SPSS for Windows 6.6 programı' kullanıldı.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan olguların 29 (%58)'u erkek, 21 (%42)'i kadın idi Ortalama yaş  $56.04 \pm 14.25$  iken bu, erkeklerde  $59.32 \pm 15.55$ , kadınlarda  $51.05 \pm 12.35$  idi Akciğer malignitesi bulunan olguların yaş ortalamaları  $60.52 \pm 8.65$ , akciğer dışı malignitesi bulunanların yaş ortalamaları  $56.38 \pm 10.14$  ve malignite olmayanların yaş ortalaması ise  $52.00 \pm 18.99$  bulundu Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ )(Tablo 3, Şekil 1)

ŞEKİL 1 HASTALIKLARIN YAŞA VE CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI



**TABLO 3:** Tanıların cinsiyete göre dağılımı ve yüzdeleri

Cinsiyet	Erkek	Kadın	Toplam
Akciğer Malignitesi	13 (%76.5)	4 (%23.5)	17 (%34)
Akciğer dışı maligniteler	2 (%15.4)	11 (%84.6)	13 (%26)
Malignite olmayanlar	14 (%70)	6 (%30)	20 (%40)
Toplam	29 (%58)	21 (%42)	50 (%100)

50 olgunun 17(%34)'sinde akciğer ve plevra malignitesi saptandı. Akciğer ve plevra malignitesi saptanan olguların tanıları Tablo 4'te gösterilmektedir.

**Tablo 4:** Akciğer ve plevra malignitesi saptanan olguların tanı ve yüzdeleri

TANI	SAYI	%
Küçük hücreli akciğer karsinomu	4	8
Yassı hücreli karsinom	2	4
Adenokarsinom	6	12
Büyük hücreli karsinom	1	2
Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu*	1	2
Malign Plevral Mezotelioma	3	6
Toplam	17	34

\*Tipi tayin edilemeyen

KHAK saptanan 4 olgudan 1'ine transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, 3'üne ise bronş biyopsisi ile tanı konuldu. Yassı hücreli karsinom saptanan 2 olguya ise bronş



biyopsisi ile tanı konuldu Adenokarsinom saptanan 6 olgudan 3'üne bronş biyopsisi, 2'sine torakotomi eşliğinde biyopsi, 1'ine ise bronş lavajı sitolojisi ile tanı konuldu Büyük hücreli karsinom saptanan 1 olguda plevra biyopsisi ile tanı konuldu Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu(hücre tipi tayin edilemeyen) tanısı alan olguda ise tanı transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konuldu Malign plevral mezotelyoma saptanan 3 olgunun 2'sinde plevra sıvı sitolojisi, 1'inde ise kemik metastazından alınan biyopsi ile tanı konuldu

Onüç (%26) olguda akciğer dışı malignite saptandı Akciğer dışı malignite saptanan olguların tanıları Tablo 5'te gösterilmektedir

**Tablo 5:** Akciğer dışı malignite saptanan olguların tanı ve yüzdeleri

TANI	SAYI	%
Meme Karsinomu	4	8
Over Karsinomu	3	6
Lenfoma	2	4
Kemik Adenokarsinomu	1	2
Malign Peritoneal Mezotelyoma	1	2
Multipl Myeloma	1	2
Leiomyosarkom	1	2
Toplam	13	26

Meme karsinomu saptanan 4 olguda meme biyopsisi ve plevral sıvıda malign ya da atipik hücrelerin görülmesi ile tanı konuldu Over karsinomu saptanan 3 olguda over biyopsisi ve plevral sıvı sitolojisiyle tanı konuldu Lenfoma saptanan 2 olguda lenf nodu biyopsisi ile tanı konuldu Kemik adenokarsinomu saptanan 1 olguda tanı kemik biyopsisi ve plevral sıvıda adenokarsinom metastazı saptanması ile konuldu Malign peritoneal mezotelyoma saptanan 1 olguya periton biyopsisi ve plevra sitolojisinde de malign hücrelerin saptanmasıyla tanı konuldu Multipl myeloma saptanan 1 olguya kemik iliği, protein ve immünfiksasyon elektroforezi ile tanı konuldu Leiomyosarkom saptanan 1 olguya endometrium biyopsisi ve plevral sıvıda metastaz ile uyumlu sitolojik bulgular ile tanı konuldu

Geri kalan 20 (%40) olguda ise benign hastalıklar tespit edildi Malignite dışı hastalık saptanan olguların tanıları Tablo 6'da gösterilmektedir

**Tablo 6:** Malignite dışı hastalık saptanan olguların tanı ve yüzdeleri

TANI	SAYI	%
Akciğer tüberkülozu	5	10
Pnömoni	8	16
Ampiyem	1	2
Akciğer apsesi	1	2
Pulmoner tromboemboli	3	6
Pankreatit	1	2
Bronşektazi	1	2
Toplam	20	40

Tüberküloz saptanan 5 olgudan 4'üne plevra biyopsisi, 1'ine ise balgamda AARB pozitifliği ile tanı konuldu 8 pnömonili, 1 ampiyemli, 1 akciğer apseli olguya ise klinik ve bakteriyolojik olarak tanı konuldu Pulmoner emboli saptanan 3 olguya ise klinik şüphenin akciğer perfüzyon ve ventilasyon sintigrafisiyle desteklenmesi ile tanı konuldu . Pankreatitli 1 olguya klinik bulgularla, bronşektazili 1 olguya ise klinik ve bilgisayarlı toraks tomografisi ile tanı konuldu

Olgularda tümör belirteçlerinin tanılara göre saptanan değerleri NSE için Tablo 7'de, CEA için Tablo 8'de, CYFRA 21-1 için Tablo 9'da gösterilmektedir

**Tablo 7:** Hastalıklara göre plevra ve serum NSE değerlerinin dağılımı ve standart sapmaları

Tanı	Olgu sayısı	Plevra NSE(ng/ml)	Serum NSE(ng/ml)
KHAK	4	60.22 ± 40.92	63.57 ± 46.07
Yassı hücreli karsinom	2	15.10 ± 7.21	104.00 ± 135.76
Adenokarsinom	6	10.66 ± 11.34	17.60 ± 12.46
Malign plevral mezotelyoma	3	22.14 ± 5.71	30.86 ± 10.04
Büyük hücreli karsinom	1	11.39	7.22
Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu	1	6.36	5.00
Meme karsinomu	4	1.52 ± 0.63	15.58 ± 8.27
Over karsinomu	3	2.63 ± 1.62	8.33 ± 2.93
Lenfoma	2	8.70 ± 8.48	15.40 ± 15.98
Kemik adenokarsinomu	1	2.64	13.50
Peritoneal mezotelyoma	1	12.10	28.00
Multiple myeloma	1	8.00	8.00
Leiomyosarkom	1	39.00	35.00
Akciğer tüberkülozu	5	7.37 ± 11.93	9.50 ± 5.13
Pnömoni	8	2.87 ± 1.35	9.01 ± 4.42
Ampiyem	1	25.20	28.79
Akciğer apsesi	1	66.30	98.20
Pulmoner tromboemboli	3	8.83 ± 3.90	13.56 ± 10.68
Pankreatit	1	0.67	13.30
Bronşektazi	1	10.00	8.00

**Tablo 8:** Hastalıklara göre plevra ve serum CEA değerlerinin dağılımı ve standart sapmaları.

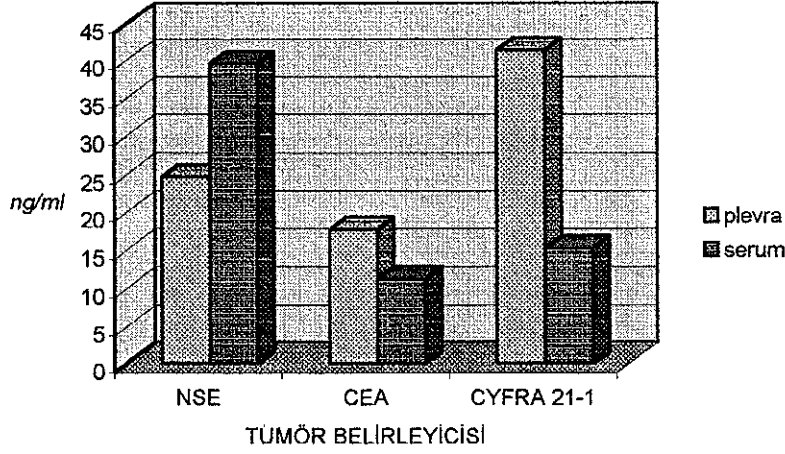
Tanı	Olgu sayısı	Plevra CEA(ng/ml)	Serum CEA(mg/ml)
KHAK	4	23.97 ± 21.77	7.62 ± 5.09
Yassı hücreli karsinom	2	3.85 ± 0.63	8.70 ± 5.23
Adenokarsinom	6	23.52 ± 32.37	9.96 ± 5.95
Malign plevral mezotelyoma	3	6.56 ± 6.92	21.33 ± 27.93
Büyük hücreli karsinom	1	0.54	0.39
Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu	1	36.60	19.70
Meme karsinomu	4	6.32 ± 10.66	7.35 ± 5.59
Over karsinomu	3	0.42 ± 0.15	1.96 ± 0.35
Lenfoma	2	0.54 ± 0.26	1.15 ± 0.77
Kemik adenokarsinomu	1	7.40	6.30
Peritoneal mezotelyoma	1	1.60	2.50
Multiple myeloma	1	0.80	1.30
Leiomyosarkom	1	0.60	0.67
Akciğer tüberkülozu	5	2.83 ± 1.29	3.64 ± 2.22
Pnömoni	8	1.02 ± 0.95	2.28 ± 1.89
Ampiyem	1	0.65	1.10
Akciğer apsesi	1	7.50	0.74
Pulmoner tromboemboli	3	11.20 ± 15.46	2.03 ± 1.20
Pankreatit	1	0.39	0.67
Bronşektazi	1	1.80	1.80

**Tablo 9:** Hastalıklara göre plevra-serum CYFRA 21-1 değerlerinin dağılımı, standart sapmaları

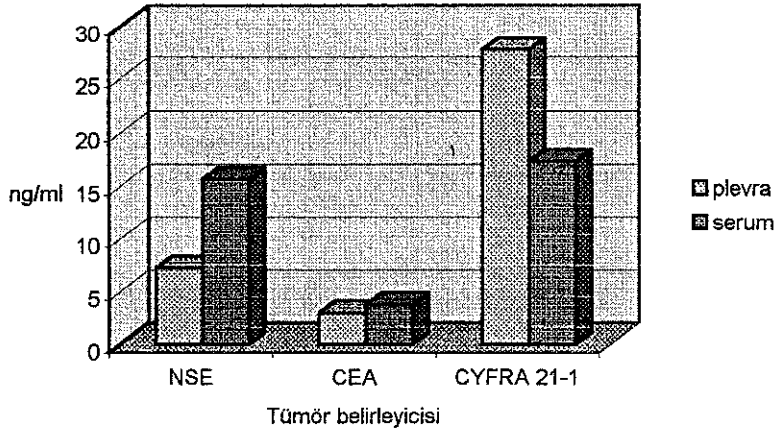
Tanı	Olgu sayısı	Plevra CYFRA 21-1(ng/ml)	Serum CYFRA 21-1(ng/ml)
KHAK	4	30.35 ± 22.71	15.84 ± 10.77
Yassı hücreli karsinom	2	54.00 ± 5.65	22.90 ± 5.79
Adenokarsinom	6	43.50 ± 10.65	17.37 ± 11.13
Malign plevral mezotelyoma	3	43.70 ± 15.39	12.91 ± 12.07
Büyük hücreli karsinom	1	24.00	2.45
Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu	1	58.00	4.50
Meme karsinomu	4	21.70 ± 24.63	16.46 ± 27.68
Over karsinomu	3	24.42 ± 29.11	19.68 ± 33.18
Lenfoma	2	12.43 ± 13.10	4.19 ± 2.46
Kemik adenokarsinomu	1	54.90	54.90
Peritoneal mezotelyoma	1	59.90	30.80
Multiple myeloma	1	20.20	0.80
Leiomyosarkom	1	45.00	4.31
Akciğer tüberkülozu	5	40.84 ± 23.74	5.15 ± 4.89
Pnömoni	8	5.32 ± 4.90	1.81 ± 1.47
Ampiyem	1	58.00	2.58
Akciğer apsesi	1	58.00	0.01
Pulmoner tromboemboli	3	2.51 ± 2.49	2.18 ± 2.45
Pankreatit	1	5.72	0.20
Bronşektazi	1	3.00	3.49

Serum ve plevral sıvıdaki tümör belirteçlerinin tanılara göre dağılımları 2,3,4 no'lu şekillerde gösterilmiştir

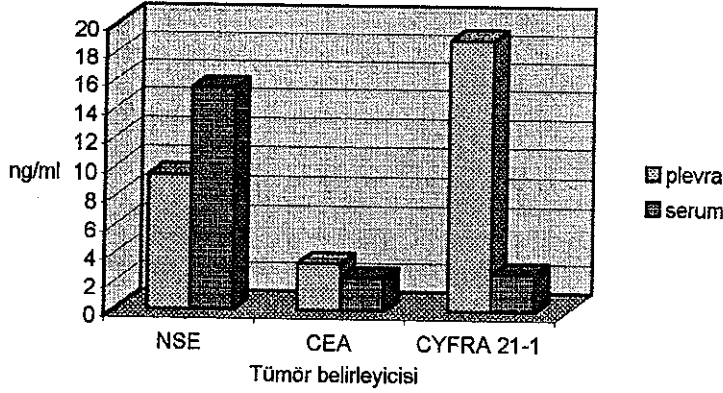
**ŞEKİL 2 AKCIĞER MALİGNİTELERİNDE TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ**



**ŞEKİL 3 AKCIĞER DIŞI MALİGNİTELERDE TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ**



**ŞEKİL 4 BENİGN AKCIĞER HASTALIKLARINDA TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ**



Akciğer malignitesi, akciğer dışı malignite ve benign hastalıklarda serum ve plevral sıvıda NSE, CEA ve CYFRA 21-1'in ortalama ve standart sapmaları tablo 10'da gösterilmektedir

**Tablo 10:** Akciğer malignitesi, akciğer dışı malignite ve benign hastalıklarda serum ve plevral sıvıda NSE, CEA ve CYFRA 21-1 değerleri ve standart sapmaları

Tümör Belirteçleri	Akciğer Malignitesi	AkciğerDışı Malignite	Benign hastalıklar
<b>NSE(ng/ml)</b>			
Serum	39.57 ± 51.08	15.58 ± 10.11	15.43 ± 20.61
Plevral sıvı	24.66 ± 28.21	7.16 ± 10.53	9.42 ± 15.45
<b>CEA(ng/ml)</b>			
Serum	11.28 ± 12.28	3.72 ± 4.01	2.34 ± 1.83
Plevral Sıvı	17.73 ± 23.08	2.92 ± 6.11	3.31 ± 6.30
<b>CYFRA 21-1(ng/ml)</b>			
Serum	15.24 ± 10.41	17.23 ± 23.99	2.65 ± 3.02
Plevral Sıvı	41.38 ± 15.90	27.68 ± 22.66	18.95 ± 23.62



Akciğer maligniteli olgularda serum ve plevra tümör belirteçleri düzeyleri (NSE, CEA, CYFRA 21-1) karşılaştırıldığında sadece NSE için serum (39.57 ng/ml) ve plevra (24.66 ng/ml) düzeyleri arasında kan düzeyi lehinde anlamlı fark bulundu ( $P < 0.05$ ). Yassı hücreli karsinomdaki kan NSE düzeylerinin yüksekliğinin ortalamayı yükselttiği görüldü.

Akciğer dışı malignitelerde ise CYFRA 21-1 için serum (17.23 ng/ml) ve plevra (27.68 ng/ml) arasında karşılaştırma yapıldığında, plevra CYFRA 21-1 düzeylerinin seruma göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Bunun aksine CEA serum (3.72 ng/ml) düzeyleri de plevra (2.92 ng/ml) düzeylerine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ). Benzer olarak NSE'nin serumdaki ortalama değeri (15.58 ng/ml), plevradaki değerinden (7.16 ng/ml) yüksek idi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.08$ ).

Benign hastalıklarda ise plevra NSE (9.42 ng/ml), serum NSE (15.43 ng/ml) arası karşılaştırma yapıldığında, serum NSE düzeyleri plevra düzeylerine göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca plevra CYFRA 21-1 (18.95 ng/ml), plevra NSE (9.42 ng/ml) arası da anlamlı fark vardı ( $p < 0.05$ ).

Serum NSE ölçümleri açısından akciğer malignitesi olanlar ile (39.57 ng/ml), benign hastalığı olanlarda (15.43 ng/ml) anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Akciğer malignitesi bulunan grupta serum NSE, KHAK'lu olgularda % 75 oranında yüksek bulunurken, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu'de bu oran %46 olarak saptandı, ancak olgu sayısı az olduğu için anlamlılık ölçümü yapılamadı. Plevra NSE ölçümlerinde akciğer malignitesi olanlar ile (24.66 ng/ml), akciğer dışı malignitesi olanlar (7.16 ng/ml)

arasındaki, ve ayrıca akciğer malignitesi olanlar ile, benign hastalığı olanlar (9.42 ng/ml) arasındaki fark anlamlı idi ( $p < 0.05$ ).

Serum CEA ölçümlerinde akciğer malignitesi olanlar ile (11.28 ng/ml), akciğer dışı malignitesi olanlar (3.72 ng/ml) arasındaki, ayrıca akciğer malignitesi ile benign hastalığı olanlar arasındaki (2.34 ng/ml) anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Plevra CEA ölçümlerinde de akciğer malignitesi olanlar ile (17.73 ng/ml), akciğer dışı malignitesi olanlar (2.92 ng/ml) arasındaki fark, ayrıca akciğer malignitesi ile benign hastalığı olanlar (3.31 ng/ml) arasındaki fark anlamlı idi ( $p < 0.05$ ).

Serum CYFRA 21-1 ölçümlerinde akciğer malignitesi olanlar ile (15.24 ng/ml), benign hastalıkları olanlarda (2.65 ng/ml) anlamlı fark bulundu. Ayrıca akciğer dışı malignitelerle (17.23 ng/ml) benign hastalıkları olanlar arasındaki fark anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Plevral sıvı CYFRA 21-1 ölçümleri yapıldığında, akciğer malignitesi olanlarla (ortalama 41.38 ng/ml), malignite olmayanlar (ortalama 18.95 ng/ml) arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Özellikle küçük hücreli dışı akciğer karsinomu'nda plevral sıvı CYFRA 21-1 düzeyleri yüksek saptandı.

Tablo 11'de akciğer malignitesi ve akciğer dışı malignitede her üç tümör belirtecinin serum ve plevral sıvıdaki düzeylerinin sensitivite ve spesifisite gösterilmektedir.

**Tablo 11:** Akciğer malignitesi ile akciğer dışı malignitede NSE, CEA ve CYFRA 21-1'in serum ve plevral sıvıdaki düzeylerinin sensitivitesi ve spesifisitesi.

	SENSİTİVİTE (%)						SPESİFİSİTE (%)					
	NSE		CEA		CYFRA21-1		NSE		CEA		CYFRA21-1	
	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P
<b>Akciğer malignitesi</b>	64.7	52.9	76.4	82.3	94.1	94.1	86.9	84.8	69.9	75.7	75.7	24.2
<b>Akciğer dışı malignite</b>	53.8	15.4	30.7	15.4	30.7	76.9	70.0	85.0	70.0	70.0	80.0	30.0

S: serum P: plevra

Tüm maligniteler ele alındığında ise tümör belirteçlerinin sensitivite ve spesifisite tablo 12'de gösterilmektedir.

**Tablo 12:** Tüm malignitelerde NSE, CEA ve CYFRA 21-1'in serum ve plevral sıvıdaki düzeylerinin sensitivitesi ve spesifisitesi

	NSE (%)		CEA (%)		CYFRA 21-1(%)	
	Serum	Plevra	Serum	Plevra	Serum	Plevra
<b>SENSİTİVİTE</b>	60.0	36.6	63.3	53.3	66.6	90.0
<b>SPESİFİSİTE</b>	70.0	85.0	70.0	70.0	80.0	30.0

30 malign plevral sıvılı olgunun 13'ünde sıvı sitolojisi pozitifliği Üç malign plevral mezotelyoma olgularının 2'sine tanı sitolojik olarak konarken, 4 meme karsinomlu olgunun 2'sinde, kemik adenokarsinomlu 1 olguda, leiomyosarkomlu 1 olguda metastaz ile uyumlu sitolojik bulgular saptandı Diğer 7 olguda ise plevral sıvılarında malign hücrelerin varlığı tanıtı destekledi

Malign plevral sıvılı olguların % 50'sinde plevra sıvı PH'si 2.5 altında idi

## TARTIŞMA

Akciğer malignitelerinin plevral invazyonu ya da akciğer dışı malignitelerin akciğer ve/veya plevraya metastazları sonucunda oldukça sık olarak plevral sıvı gelişebilmektedir. Plevral sıvıların incelenmesi ile primer hastalık hakkında fikir edinmek mümkün olabilir. Plevral sıvının sitolojik ve biyokimyasal incelemeleri dışında tümör belirteçlerinin düzeylerinin saptanması da tanıya yardımcı olarak kullanılacak bir yöntemdir. Tümör belirteçleri malign hastalıkların tanısında, evrelendirilmesinde ve prognoz tayininde kullanılan yararlı parametrelerdir. Bununla birlikte tümör belirteçlerinin malign ve benign plevral sıvıların ayırımındaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (47). Bugüne kadar serumda ve plevral sıvıda tümör belirteçleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Gold ve Freedman ilk olarak 1965 yılında kolon karsinomunda serumda CEA'nın yükselebileceğini saptamıştır (36). Ardından serum ve plevral sıvıda CEA ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (27,42,50). 1980'li yıllardan itibaren de serumda ve plevral sıvıda NSE düzeyleri ile akciğer malignitesi arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (3,51,52). Serumda CYFRA 21-1 ile ilgili ilk yayın 1992 yılında bildirilmiş ve daha sonra plevral sıvıda da CYFRA 21-1 ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (36,47,53).

Romero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, maligniteli olgularda plevral sıvı CEA ve CYFRA 21-1 düzeylerinin seruma göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ve her iki tümör belirtecinin malignitelere plevral sıvı ve serumdaki seviyelerinin benign hastalıklara oranla yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada benign olgularda plevral

sıvı CEA düzeyleri seruma göre anlamlı olarak düşük iken, CYFRA 21-1 düzeyleri ise bunun aksine plevral sıvıda seruma oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (47) Bizim çalışmamızda ise benign olgularda plevral sıvı CYFRA 21-1 ve CEA düzeyleri ile serum düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda benign hastalıklarda ortalama serum CYFRA 21-1 (2 65 ng/ml) ile plevral sıvı CYFRA 21-1(18 95 ng/ml) düzeyleri arasında oldukça büyük fark görülmesi sadece 5 olgunun plevral sıvılarında değerlerin çok yüksek olmasına ve dolayısıyla standart sapmaların yükselmesine bağlıdır. Bu sonuç çalışmamızdaki benign hastalıkların sayısının azlığına ve dağılım farklılığına bağlı olabilir. Menard ve arkadaşlarının çalışmasında malign plevral sıvı tanısında CEA ve NSE'nin plevral sıvı değerlerinin, serumdakine göre daha ayırıcı olduğu gösterilmiştir (3). Ogushi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akciğer malignitelerinde serum ve plevra sıvısındaki CEA seviyeleri arasında ilişki olduğu saptanmış, ancak plevral sıvıdaki seviyelerin seruma göre biraz daha yüksek olduğu belirtilerek plevral sıvı CEA düzeyi ile sıvı sitolojisinin birlikte değerlendirilmesinin akciğer malignitesi tanısında daha değerli olduğu bildirilmiştir (54). Bizim çalışmamızda akciğer maligniteli olgularda serum ve plevral sıvıda tümör belirteçleri düzeyleri (NSE, CEA, CYFRA 21-1) karşılaştırıldığında, sadece NSE için serum (39.51 ng/ml) ve plevra (24.66 ng/ml) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Diğer tümör belirteçleri için ise serum ve plevra düzeyleri arasındaki farkların anlamsız olduğu saptanmıştır. Bunun yanında akciğer maligniteli olgularda plevral sıvı ve serum CEA ile CYFRA 21-1 düzeyleri benign olanlara göre yüksek saptanmış, ayrıca aradaki fark anlamlı olmamakla beraber plevral sıvı CEA düzeyleri, serum düzeylerine göre daha yüksek bulunmuştur. Akciğer dışı malignitelere ise CYFRA 21-1 için serum

(17.23 ng/ml) ve plevra (27.68 ng/ml) arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) Bunun tersine CEA serum (3.72 ng/ml) ve plevra (2.92 ng/ml) düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) NSE'in serumdaki değeri (15.58 ng/ml), plevradakinden (7.16 ng/ml) yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.08$ )

Serumdaki NSE düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, akciğer malignitesi olanlarda NSE'nin benign hastalığı olanlara göre daha yüksek düzeylere sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,37) Çalışmamızda da serumda NSE ölçümleri açısından değerlendirildiğinde, akciğer malignitesi olanlar (39.57 ng/ml) ile benign hastalığı olanlarda (15.43 ng/ml) anlamlı fark bulunmuş ( $p < 0.05$ ), serum NSE değerlerinin akciğer malignitesi için sensitivitesi %64.7, spesifitesi %86.9 ve tüm maligniteler için sensitivitesi %60.0, spesifitesi %70 olarak saptanmıştır.

Burghuber ve arkadaşlarının çalışmasında KHAK'nda serum NSE düzeyi %78 oranında yüksek iken, küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda bu oran %18 olarak saptanmış ve serum NSE düzeyinin KHAK için spesifik olduğu belirtilmiştir (37). Stieber ve arkadaşlarının çalışmasında da KHAK'nda NSE'in tümör belirteçleri içinde ilk olarak tercih edilmesi gerektiği gösterilmiştir (55). Bizim çalışmamızda ise KHAK'nda serum NSE düzeyi % 75 oranında yüksek bulunur iken, küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda bu oran % 46 olarak saptanmış, ancak hasta sayısı az olduğu için iki grup arasında anlamlılık ölçümü yapılamamıştır Jaques ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KHAK tanısı alan olguların %44'ünde serum CEA seviyeleri 5 ng/ml

üzerinde, %66'sında ise serum NSE seviyeleri 12.5 ng/ml üzerinde saptanmış ve KHAK'da en çok yükselen tümör belirtecinin NSE olduğu belirtilmiştir (56). Bizim çalışmamızda da benzer olarak KHAK tanısı alan olguların %50'sinde serum CEA seviyeleri 5 ng/ml üzerinde, %75'inde ise serum NSE seviyeleri 12.5 ng/ml üzerindedir.

Menard ve arkadaşlarının çalışmasında plevral sıvı NSE ölçümlerinde akciğer malignitesi olanlar (58.5 ng/ml) ile benign hastalığı olanlar (12.5 ng/ml) arasında anlamlı fark bulunmuştur (3). Benzer şekilde Shimokata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da özellikle KHAK'na bağlı gelişen plevral sıvılarda NSE düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (57). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak plevral sıvı NSE ölçümlerinde akciğer malignitesi olanlar (24.66 ng/ml) ile, akciğer dışı malignitesi olanlar (7.16 ng/ml) arasında, ayrıca akciğer malignitesi olanlar ile, benign hastalığı olanlar (9.42 ng/ml) arasındaki fark anlamlı olarak saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Plevral sıvı NSE ölçümlerinde akciğer malignitesi için sensitivite %52.9, spesifitesi %84.8 ve akciğer dışı maligniteler için sensitivite %15.4, tüm maligniteler için spesifite %85 olarak bulunmuştur. Bu da plevral sıvıda NSE yüksekliğinin akciğer malignitesi lehine bir bulgu sayılabileceğini göstermektedir.

Picardo ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer malignitesi olan olgularda serum CEA düzeylerinin, benign akciğer hastalığı olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (58). Benzer şekilde çalışmamızda akciğer malignitesi olan olguların yaklaşık %76'sında serumdaki CEA seviyesi yüksek bulunmuştur ve serumdaki CEA ölçümlerinde akciğer malignitesi olanlar (11.28 ng/ml) ile benign hastalığı olanlar (2.34



ng/ml) arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) Akciğer malignitesi için serumdaki CEA'nın sensitivitesi %76.4, spesifisitesi %69.9, akciğer dışı maligniteler için sensitivite %30.7, spesifisite %70 olarak saptanmıştır. Bu da, serumdaki CEA yüksekliğinin özellikle akciğer malignitesi doğrultusunda yorumlanabileceğini göstermektedir.

Tamura ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer malignitesi ile benign hastalığı olan olgularda plevral sıvı CEA ölçümleri yapıldığında akciğer malignitesi lehine anlamlı fark bulunmuştur (2). Marel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da malign plevral sıvıda CEA düzeyi %50 oranında 10 ng/ml üzerinde bulunmuştur ve spesifisite %90, sensitivite ise %37 olarak saptanmıştır (1). Çalışmamızda plevral sıvı CEA ölçümlerinde akciğer malignitesi olanlar ile (17.73 ng/ml), akciğer dışı malignitesi olanlar (2.92 ng/ml) arasındaki fark, ayrıca akciğer malignitesi ile benign hastalığı olanlar (3.31 ng/ml) arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda CEA cut-off değeri 3 ng/ml olarak alınmış ve akciğer malignitesi için plevral sıvı CEA sensitivitesi %82.3, akciğer dışı malignite için %15.4 ve akciğer malignitesi için spesifite %75.7, tüm maligniteler için spesifisite %70 olarak bulunmuştur. Bu da, plevral sıvıda CEA düzeylerinin malign akciğer hastalıklarının saptanmasında değerli olduğunu, benign hastalıklarda ise düşük düzeylerde saptandığını göstermektedir. Niwa ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise karsinomatöz plevral sıvılardaki CEA düzeyleri tüberküloza göre daha yüksek bulunmuştur (10). Benzer olarak bizim çalışmamızda da, karsinomatöz plevral sıvılardaki CEA düzeyleri ortalama 12.27 ng/ml, tüberkülozda ise ortalama 2.83 ng/ml olarak saptanmıştır. Lirzin ve arkadaşlarının çalışmasında malign plevral sıvılarda CEA düzeyleri benign olanlara göre en az dört misli yüksek bulunmuştur (59).

Çalışmamızda da benzer olarak akciğer malignitesindeki plevral sıvı CEA düzeyleri benign hastalıklara göre yaklaşık dört kat yüksek bulunmuştur Ogushi ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer maligniteli olgularda serum ve plevral sıvı CEA düzeylerinin yüksek bulunduğu ve aralarında ilişki olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada bu hasta grubunda plevral sıvıda CEA seviyelerinin seruma göre daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir (54). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar alınmıştır Özellikle adenokarsinomda yüksek CEA düzeyleri saptanmaktadır Picardo ve arkadaşlarının çalışmasında adenokarsinomlu olguların %87'sinde serum CEA seviyelerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (58) Bizim çalışmamızda da adenokarsinomlularda serum CEA seviyeleri %83 oranında yüksek bulunmuştur. Shijubo ve arkadaşlarının çalışmasında ise 78 adenokarsinom ve 10 malign mezotelyomalı olguda plevral sıvıda CEA çalışılmış ve adenokarsinomlularda ortalama 23.9 ng/ml, mezotelyomada ise 17 ng/ml olarak saptanmıştır ve ayırıcı tanıda CEA'nın faydalı olabileceği belirtilmiştir (27) Benzer olarak başka bir çalışmada da CEA'nın adenokarsinomun, diğer malignitelerden özellikle mezotelyomadan ayırdedilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (42) Çalışmamızda da adenokarsinomda plevral sıvı CEA seviyeleri (23 52 ng/ml), malign mezotelyomadan (6 56 ng/ml) belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu da adenokarsinom ile malign mezotelyoma ayırımında CEA'nın ayırıcı tanıda önemli rol oynayabileceğini göstermektedir Benign hastalıklarda da plevral CEA seviyeleri belli bir oranda yüksek çıkabilmektedir Pachon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada benign plevral sıvıda CEA'nın %9 oranında yüksek olduğu saptanmış ve bu 'false pozitif' değerlerin ampiyemde veya komplike parapnömonik sıvıda olabileceği bildirilmiştir (50) Bizim çalışmamızda da benign hastalıklarda plevral sıvı CEA düzeyleri %30 oranında yüksek

bulunmuş ve özellikle tüberküloz, apse ve pulmoner tromboembolide normalin üzerinde seyredebileceği görülmüştür. Ancak tüberkülozlu olgular ile akciğer malignitesinde plevral sıvı CEA sonuçları karşılaştırıldığında Niwa ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına benzer olarak akciğer malignitelilerde tüberkülozlulara göre anlamlı olarak yüksek değerler elde edilmiştir (10)

Lai ve arkadaşlarının çalışmasında serumdaki CYFRA 21-1 değerlerinin benign akciğer hastalıklarında, akciğer malignitelerine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (34) Huang ve arkadaşlarının çalışmasında da akciğer maligniteli olgularda serum CYFRA 21-1 değerleri (14.99 ng/ml), benign akciğer hastalığı olanlara (1.74 ng/ml) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (60) Bizim çalışmamızda da benign hastalıklarda serumdaki CYFRA 21-1 değerleri (ortalama 2.65 ng/ml) akciğer malignitesi olanlara (ortalama 15.24 ng/ml) göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur Ayrıca akciğer dışı malignitelerle (17.23 ng/ml) benign hastalıklar arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Akciğer maligniteleri için serumdaki CYFRA 21-1'in sensitivitesi %94.1 iken, akciğer dışı maligniteleri için bu değer %30.7 saptanmış, akciğer maligniteleri için spesifite %75.7, tüm maligniteler için spesifisite ise %80 olarak bulunmuştur Buna göre serumdaki CYFRA 21-1 yüksekliği özellikle akciğer malignitesi tanısının desteklenmesinde yol gösterici olarak değerlendirilebilir Molina ve arkadaşlarının çalışmasında benign hastalıklarda %13.1 oranında normal sınırın üzerinde CYFRA 21-1 serum düzeyleri ölçülmüştür (61). Bizim çalışmamızda ise bu oran %25 olarak bulunmuştur. Özellikle ampiyem, akciğer apsesi ve akciğer tüberkülozunda normalin çok üzerinde değerlerin saptanmasının oranı etkilediğini düşünmekteyiz, bu yükseklik

bulunmuş ve özellikle tüberküloz, apse ve pulmoner tromboembolide normalin üzerinde seyredebileceği görülmüştür. Ancak tüberkülozlu olgular ile akciğer malignitesinde plevral sıvı CEA sonuçları karşılaştırıldığında Niwa ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına benzer olarak akciğer malignitelilerde tüberkülozlulara göre anlamlı olarak yüksek değerler elde edilmiştir (10).

Lai ve arkadaşlarının çalışmasında serumdaki CYFRA 21-1 değerlerinin benign akciğer hastalıklarında, akciğer malignitelere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (34) Huang ve arkadaşlarının çalışmasında da akciğer maligniteli olgularda serum CYFRA 21-1 değerleri (14.99 ng/ml), benign akciğer hastalığı olanlara (1.74 ng/ml) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (60). Bizim çalışmamızda da benign hastalıklarda serumdaki CYFRA 21-1 değerleri (ortalama 2.65 ng/ml) akciğer malignitesi olanlara (ortalama 15.24 ng/ml) göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca akciğer dışı malignitelerle (17.23 ng/ml) benign hastalıklar arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Akciğer maligniteleri için serumdaki CYFRA 21-1'in sensitivitesi %94.1 iken, akciğer dışı maligniteleri için bu değer %30.7 saptanmış, akciğer maligniteleri için spesifite %75.7, tüm maligniteler için spesifisite ise %80 olarak bulunmuştur. Buna göre serumdaki CYFRA 21-1 yüksekliği özellikle akciğer malignitesi tanısının desteklenmesinde yol gösterici olarak değerlendirilebilir. Molina ve arkadaşlarının çalışmasında benign hastalıklarda %13.1 oranında normal sınırın üzerinde CYFRA 21-1 serum düzeyleri ölçülmüştür (61). Bizim çalışmamızda ise bu oran %25 olarak bulunmuştur. Özellikle ampiyem, akciğer apsesi ve akciğer tüberkülozunda normalin çok üzerinde değerlerin saptanmasının oranı etkilediğini düşünmekteyiz, bu yükseklik

özellikle plevral sıvılardaki değerlerde daha belirgin olarak saptanmıştır. Rastel ve arkadaşlarının çalışmasında 711 sağlıklı serum donöründe serumdaki CYFRA 21-1 düzeyleri %99,8 oranında 1,2 ng/ml'nin altında saptanmış iken, aynı çalışmada 546 benign akciğer hastalıklı olgularda ise %96 oranında serumdaki CYFRA 21-1 düzeyleri 3,3 ng/ml altında bulunmuştur (44). Bizim çalışmamızda ise benign akciğer hastalıklarında serumdaki CYFRA 21-1 değerleri %80 oranında 3,3 ng/ml altında bulunmuştur. Bu da serumdaki CYFRA 21-1 düzeylerinin normalin altında saptanmasının benign hastalıklar lehine yorumlanabileceğini göstermektedir.

Oremek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serumdaki CYFRA 21-1 düzeylerinin malign ve benign akciğer hastalıkları arasında ayırıcı tanıda, ayrıca akciğer maligniteleri içinde KHAK ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu arasındaki ayırıcı tanıda önemli rol oynadığı saptanmıştır (46). Ortaköylü ve arkadaşlarının çalışmasında da küçük hücreli dışı akciğer karsinomu'lu olgular ile sağlıklı erişkinler karşılaştırıldığında CYFRA 21-1 düzeyleri küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve CYFRA 21-1'in özellikle küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda anlamlı bir tümör belirteci olduğu kanısına varılmıştır (62). Buna benzer olarak diğer çalışmalarda da CYFRA 21-1'in küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda, özellikle yassı hücreli karsinomda sensitif ve spesifik olduğu, tanı ve takipte bu tümör belirtecinden yararlanılabileceği bildirilmektedir (29,45,55). Stieber ve arkadaşları akciğer malignitesinin cinsi bilinmiyor ise, serumda CYFRA 21-1 ve NSE'nin beraber yüksekliğinin benign-malign ayırımında iyi bir gösterge olduğunu, ve özellikle yassı hücreli karsinomda CYFRA 21-1'in değerli olduğunu göstermişlerdir (55). Wieskopf ve

arkadaşlarının çalışmasında serumdaki CYFRA 21-1 değerlerinin ortalaması, KHAK'nda 1 7 ng/ml, küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda 4 3 ng/ml olarak saptanmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlulardan yassı hücreli karsinomda serumdaki CYFRA 21-1 düzeyleri ortalama 6ng/ml olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada serumdaki CYFRA 21-1'in özellikle yassı hücreli karsinomda hem sensitif, hem de spesifik bir tümör belirteci olduğu gösterilmiş ve yassı hücreli karsinomda %83 1 oranında "true pozitif" lik saptanmış ve CYFRA 21-1'in CEA ve NSE'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu belirtilmiştir (29). Bizim çalışmamızda KHAK'nda serumdaki CYFRA 21-1 düzeyi ortalaması 15 84 ng/ml, küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda ise 15 05 ng/ml olarak bulunmuştur. KHAK ile küçük hücreli dışı akciğer karsinomu grupları arasında fark olmayışı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu'lar içinde yassı hücreli karsinomlu olgu sayısının azlığına bağlanabilir. Çünkü iki yassı hücreli karsinomda serumdaki CYFRA 21-1 düzeyleri ortalama 22 90 ng/ml olarak saptanmasına rağmen, sayının az olması nedeniyle tüm küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ortalamasını çok fazla yükseltmemiştir. Çalışmamızda Wieskopf ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak akciğer malignitesi olan olgularda serumdaki CYFRA 21-1'in sensitivitesi %94.1, spesifisitesi ise % 75 7 olarak saptanmış ve bu oranlar CEA ve NSE'ye göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu da özellikle serumda CYFRA 21-1 yüksekliğinin akciğer malignitesi lehine yorumlanabileceğini göstermektedir.

Şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalarda plevral sıvı CYFRA 21-1 düzeylerinin akciğer malignitesinde yüksek olduğu ve akciğer malignitesi ile benign akciğer hastalıklarında ayırıcı tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir. Satoh ve arkadaşları malign ve benign

hastalıklarda plevral sıvıda CEA ve CYFRA 21-1'i karşılaştırdıklarında, CYFRA 21-1'in malign hastalıklarda, benign olanlara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada malign hastalıklarda plevral sıvı CYFRA 21-1 düzeyleri ortalama 84,5 ng/ml iken benign hastalıklarda ise ortalama 13,9 ng/ml olarak bulunmuştur (53). Romero ve arkadaşlarının çalışmasında ise plevral sıvıdaki CYFRA 21-1 düzeylerinin, malign ile benign hastalıkların ayırımında tek başına yeterli olmadığı, serumdaki ve plevral sıvıdaki CYFRA 21-1 düzeylerinin beraber yüksekliğinin daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmektedir (47). Toumbis ve arkadaşlarının çalışmasında ise malign sıvılarda CYFRA 21-1'in (96,1 ng/ml) benign olanlara (26,2 ng/ml) göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ve spesifite % 92, sensitivite ise % 69,6 olarak bulunmuş; özellikle en yüksek sensitivitenin yassı hücreli karşinomda olduğu belirtilmiştir (48). Çalışmamızda plevral sıvıdaki CYFRA 21-1 düzeylerine bakıldığında, akciğer malignitesi olanlarla (ortalama 41,38 ng/ml), benign olanlar (ortalama 18,95 ng/ml) arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Akciğer malignitesi için plevra CYFRA 21-1 sensitivitesi %94,1, akciğer dışı malignite için %76,9 ve akciğer malignitesi için spesifite % 24,2, tüm maligniteler için spesifisite %30,0 olarak bulunmuştur. Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak plevral sıvıda CYFRA 21-1 düzeyinin yüksek olmasının malignite lehine bir bulgu olarak kabul edilebileceğini göstermiştir.

Akciğer malignitesinde plevral sıvı gelişmesi, plevral metastaza ya da lenf akımının tümör hücreleri veya büyümüş lenfadenopati tarafından obstrüksiyonuna bağlı olabilir. Bu yüzden akciğer malignitesi olmasına rağmen, plevral sıvıda her zaman sitolojik olarak tümör hücresi saptanamayabilir. Dolayısıyla sitoloji negatifliği maligniteyi ekarte

ettirmez Bu yüzden plevral sıvıdaki tümör belirteçlerinin düzeyi tanıya ulaşmada katkıda bulunabilir Tamura ve arkadaşları çalışmasında plevral sıvı sitolojisi negatif olan (%26) ve akciğer malignitesi bulunan onüç hastanın dokuzunda (%69) plevral sıvı CEA seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır Akciğer maligniteli olguların %92'sinde ya plevral sıvıda sitoloji pozitifliği, ya plevral sıvı CEA seviyesinde yükseklik ya da her ikisinin birlikte olma durumu saptanmış, plevral sıvı CEA seviyelerinin spesifisitesi %90 olarak ölçülmüştür. Çalışmada sitoloji ve CEA'nın birlikte kullanılması durumunda plevral sıvının ayırıcı tanısında yararlı olabileceği vurgulanmıştır (2) Bizim çalışmamızda da 17 akciğer maligniteli hastanın 8'inde (%47) plevral sıvı sitolojisi negatif iken, bu sekiz hastanın dördünde (% 50) plevral sıvı CEA düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır Akciğer maligniteli olguların %87'sinde ya plevral sıvıda sitoloji pozitifliği ya plevral sıvı CEA seviyesinde yükseklik, ya da her ikisinin de birlikte olma durumu saptanmıştır.



## SONUÇ

Malignite tanısı için kullanılan yöntemler içinde serum ve plevral sıvıda tümör belirteçlerin düzeyleri oldukça önemlidir. Bu belirteçler tek başına tanı koyduracak derecede yeterli olmamakla beraber, diğer parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça yol gösterici oldukları söylenebilir.

Çalışmamızda akciğer malignitesi olan hasta grubunda serumda ve plevral sıvıda NSE ölçümleri yapıldığında bu olgularda, benign akciğer hastalığı bulunanlara oranla değerlerin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Hem serum ve hem de plevral sıvıdaki düzeylerin akciğer maligniteli olgular için sensitivite ve spesifisiteyi yüksek bulunmuştur. KHAK'lu olgu grubunda NSE serum ve plevral sıvı düzeyleri diğer malignitelere oranla daha yüksek bulunmakla beraber, bu gruptaki hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılması mümkün olmamıştır.

CEA düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ise serum ve plevral sıvıdaki düzeylerin akciğer malignitesi bulunan olgularda, benign akciğer hastalığı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu görülmüştür. NSE ve CEA'nin her ikisi için de akciğer malignitesi bulunan grup ile akciğer dışı malignitesi bulunan hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle plevral sıvıda bu tümör belirteçlerinin yüksekliğinin malign akciğer hastalıklarının saptanmasında değerli olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda plevral sıvıda CEA düzeyleri açısından değerlendirildiğinde adenokarsinomlu olgularda malign mezotelyomalı olgulara oranla bu belirtecinin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Adenokarsinom ve malign mezotelyoması bulunan olguların ayırımında

kullanılan immünohistokimyasal yöntemlerin yanısıra bu olguların ayırımında plevral sıvıda CEA düzeylerinin de kullanılabilirleri düşünülmüştür

Serum ve plevral sıvıda CYFRA 21-1 değerlerinin akciğer malignitesi bulunan olgularda benign hastalığı bulunanlara oranla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür

Bazı benign akciğer hastalıklarında da serum ve plevral sıvıda tümör belirteçlerinin düzeylerinde artma olabilmektedir Çalışmamızda, serum ve plevral sıvıda NSE yüksekliği özellikle ampiyem ve akciğer apsesinde saptanmıştır Ayrıca apse, ve pulmoner tromboembolili olgularda plevral sıvıda CEA yüksekliği görülmüştür Bunun yanısıra ampiyem, akciğer apsesi ve tüberkülozlu olgularda serumda ve özellikle plevral sıvıda CYFRA 21-1 değerlerinin çok daha yüksek bulunduğu saptanmıştır

Akciğer malignitelerinin tanısında kullanılan yöntemlerden biri olan sitolojik inceleme her olguda tanı için yeterli olmamaktadır Bu hasta grubunda serum ve plevral sıvıda tümör belirteçlerinin sitoloji ile birlikte değerlendirilmesinin tanıda değerli olabileceği düşünülmüştür

Bu çalışmada serum ve plevral sıvı tümör belirteçlerinin sitoloji ile birlikte değerlendirilmesinin tanıda değerli olmasının yanısıra, benign ve malign plevral hastalıkların ayırımında da kullanılabilirliği, NSE, CEA ve CYFRA 21-1'in serum ve plevrada eşzamanlı olarak kullanımında özellikle akciğer malignitesinin tanısında yardımcı olduğu vurgulanmıştır

## ÖZET

Tümör belirteçleri biyokimyasal ya da immünokimyasal yöntemlerle niceliksel olarak dokularda veya vücut sıvılarında ölçülebilen, tümör tanısı hakkında fikir veren maddeler olup, bunlar tümör ile ilgili antijenler, proteinler, metabolitler ve onkojenlerdir. Bu çalışmada serumda ve plevral sıvıdaki CYFRA 21-1, CEA ve NSE'in benign ve malign plevral sıvı ayırımında tanısasal değeri olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmaya Ekim 1996 ve Eylül 1997 tarihleri arasında hastanemize başvuran eksuda niteliğinde plevral sıvı saptanan 50 olgu alınmıştır. Akciğer malignitesi, akciğer dışı malignite ve benign akciğer hastalığı saptanan bu olgularda serumda ve plevral sıvıda tümör belirteçlerinden NSE, CEA ve CYFRA 21-1 çalışılmıştır. Her üç tümör belirtecinin de akciğer malignitesinde, benign akciğer hastalıklarına göre hem serumda ve hem de plevral sıvıda anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu belirteçlerin akciğer malignitesi tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir. NSE'in KHAK'nda, CEA'in adenokarsinomda, CYFRA 21-1'in yassı hücreli karsinomda daha değerli olduğu gözlenmiş, ancak olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Ayrıca adenokarsinomun malign mezotelyomadan ayırımında plevral sıvı CEA düzeylerinin tanıya yardımcı olabileceği bulunmuştur. Çalışmamızda apse, tüberküloz, ampiyem, pulmoner tromboemboli gibi benign akciğer hastalıklarında da tümör belirteçlerinin yüksek saptanabileceği görülmüştür.

Bu çalışmada serum ve plevral sıvı tümör belirteçlerinin hem benign ve hem malign plevral hastalık ayırımında kullanılabileceği ve hem de malign plevral hastalıklarda sitolojik inceleme ile birlikte kullanılmasının tanıda değerli olduğu vurgulanmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW Diagnosis of pleural effusions: Experience with clinical studies, 1986 to 1990 Chest 1995; 107: 1598-603
- 2- Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H, Naserumo T. Tumour markers in pleural effusion diagnosis Cancer 1988; 61: 298-301
- 3- Menard O, Dousset B, Jacob C, Martinet Y Improvement of the diagnosis of the cause of pleural effusion in patients with lung cancer by simultaneous quantification of Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Neuron-Specific Enolase (NSE) pleural levels Eur J Cancer 1993; 29 A (13):1806-9
- 4- Vladutiu AO, Brason FW, Adler RH Differential diagnosis of pleural effusions: Clinical usefulness of cell marker quantitation Chest 1981; 79: 297-301
- 5- Klockars M, Lindgren J, Pettersson T, Hellstrom PE, Lorchagen A Carcinoembryonic Antigen in pleural effusions. The Lancet 1978; Nov 11: 1057-58
- 6- Basta WR, Vandervoorde JP, Lyons HA The use of pleural fluid CEA levels in the diagnosis of malignant effusions (Abstr.) Am Rev Respir Dis 1976;(Suppl) 113: 118
- 7- Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinermann AE Carcinoembryonic Antigen levels in benign and malignant pleural effusions Ann Intern Med 1978; 88:631-4
- 8- Villena V, Encuentra AL, Sustaeta JE, Escibano PM, Solo BO, Alfaro JE Diagnostic value of CA 72-4, Carcinoembryonic Antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid Cancer 1996; 78(4): 736-40

- 9- Grosser H, Neubauer A, Musch R, Thalmann U, Huhn D, Loddenkemper R. CEA as a tumour marker on the cell surface and in the exudate. Comparison in thoracoscopy examined pleural effusions. *Pneumologie* 1990; 44 (Suppl-1): 529-30
- 10-Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumour markers. *Chest* 1985; 87: 351-5
- 11-Moghadam AF, Stieber P. Sensible use of tumour markers. Basel: Jorgen Hartmann Verlag GmbH. 1993:11-72
- 12-Seaton A, Seaton D, Leich AG. Diseases of the pleura. In Crofton and Douglas's *Respiratory diseases*, 4<sup>th</sup> ed. London: Blackwell scientific publications 1989:1083-1112
- 13-Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *An Intern Med* 1972;77:507-13
- 14-Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 546-49
- 15-Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions. *Chest* 1987; 92:296-302.
- 16-Valdes L, Pose A, Suarez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San Jose E. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991;99:1097-1102
- 17-Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJF. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995;107:1604-9.

- 18- Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990;98:141-44
- 19- Peto J, Seitmen H, Selih U Mesothelioma mortality in asbestos workers: Implications for models of carcinogenesis and assesment *Br J Cancer* 1982;45:124-35.
- 20- Barış Yİ, Artvinli M, Şahin AA, Bilir N, Kalyoncu F, Sebastian P. Non-occupational asbestos related chest diseases in a small Anatolian village *Br J Int Med* 1988;45:841-2
- 21- Barış Yİ, Artvinli M Gürpınar/Şabanözü-Çankırı ve Sarıkaya/Çekerek-Yozgat köylerinde asbest ile ilgili akciğer hastalıkları *Doğa Bilim Dergisi* 1984;8:160-4
- 22- Barış Yİ, Artvinli M, Şahin AA, Kalyoncu F, Sebastian F. An epidemiological study in an Anatolian village environmental exposed to tremolite asbestos *Br J Int Med* 1988; 45:838-40
- 23- Walker R, Richman R, Margolis M Pleural disease In: Fishmann AP,ed *Pulmonary diseases and disorders*, 2<sup>nd</sup> ed Singapore: McGraw-Hill International edition. 1993: 267-89
- 24- Guzman J, Bros KJ, Würtemberger G, Costabel U Immunocytology in malignant pleural mesothelioma: Expression of tumour markers and distribution of lymphocyte subsets. *Chest* 1989; 95:590-5
- 25- Sun NCJ, Edgington TD, Carpentier CN, Mcafee W Terry R, Bateman J Immunohistochemical localisation of Carcinoembryonic Antigen (CEA), CEA-S, and nonspecific cross-reacting antigen (NCA) in carcinomas of lung *Cancer* 1983;52:1632-41.

- 26- Arauzo R, Samsó T, Ríos C, Ordoñez D, Rubio D. Recurrent ascites in peritoneal mesothelioma. Its diagnostic and therapeutic management. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:263-6.
- 27- Shijubo N, Honda Y, Fujishima T, Takahashi H, Kodama T. Lung surfactant protein-A and Carcinoembryonic Antigen in pleural effusions due to lung adenocarcinoma and malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 1995;8:403-6.
- 28- Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD. The pleura. In: *Synopsis of diseases of the chest* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia W B Saunders Company 1994;869-95.
- 29- Wieskopf B, Demangeat C, Prohit A, Stenger R, Gries P. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer: Evaluation of sensitivity, specificity and prognostic role. *Chest* 1995;108:163-9.
- 30- Filens MJ, Van der Valk P, Tadema TM, Huysmans ACLM, Risse EKJ. The contribution of immunocytochemistry in diagnostic cytology: Comparison and evaluation with immunohistology. *Cancer* 1990;65:2704-11.
- 31- Bartter T, Santarelli R, Akers S, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994;106:1209-14.
- 32- Leuallen EC, Carr DT. Pleural effusion: A statistical study of 436 patients. *N Eng J Med* 1955;252:79-83.
- 33- Yoshimasu T, Miyoshi S, Maebeya S, Suzuma T, Bessho T. Analysis of the early postoperative serum Carcinoembryogenic Antigen time-course as a prognostic tool for bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1997; 79:1533-40.

- 34-Lai RS, Hsu HK, Lu JY, Ger LP, Lai NS CYFRA 21-1 enzyme-linked immunosorbent assay: Evaluation as a tumour marker in non-small cell lung cancer. *Chest* 1996;109:995-1000.
- 35-Stamey TA, Yang N, Hay AR. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med*. 1987; 317:909-16.
- 36-Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata in immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439-62.
- 37-Burghuber OC, Worofka B, Scherthaner G, Vetter N, Neumann M. Serum Neuron-Specific Enolase is a useful tumour marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65:1386-90.
- 38-Collazos J, Esteban C, Fernandez A, Genolla J. Measurement of the serum tumor marker Neuron Specific Enolase in patients with benign pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;150:143-5.
- 39-Broniek A, Roginska E, Zych J, Kwiek S. Usefulness of examining levels of Carcinoembryonic Antigen in pleural fluid for establishing the cause of pleural effusion. *Pneumonol Allergol Pol* 1994;62:239-45.
- 40-Buccheri GF, Violante B, Sartoris Am, Ferrigno D, Curcio A. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986;57:2389-96.
- 41-Concannon JP, Dalbow MH, Liebler GA, Blake KE, Weil GS. The Carcinoembryonic Antigen assay in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1974;34:184-92.



- 42- Supervia A, Guitart AC, Rubio J, Cornudella R. Carcinoembryonic Antigen in pleural effusion. Adenocarcinoma versus mesothelioma. *Rev Clin Esp* 1992;190:69-71
- 43- Goslin RH, O'Brien MJ, Skarin AT, Zamcheck N. Immunocytochemical staining for CEA in small cell carcinoma of lung predicts clinical usefulness of the plasma assay. *Cancer* 1983;52:301-6.
- 44- Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F. CYFRA 21-1, sensitive and specific new tumor marker for squamous cell lung cancer: Report of the first European multicenter evaluation. *Eur J Cancer* 1994;30A:601-5
- 45- Sugama Y, Kitamura S, Kawai T, Ohkubo A, Hasegawa S. Clinical usefulness of CYFRA assay in diagnostic lung cancer: Measurement of serum cytokeratin fragment. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:1178-84
- 46- Oremek GM, Seiffert UB, Siekmeier R, Kirsten R. CYFRA 21-1 a new tumor marker of the cytokeratin series in differential diagnosis of lung diseases. *Med Klin* 1995;90:23-6
- 47- Romero S, Fernandez C, Arriero J, Espasa A, Candela A. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17-23
- 48- Toumbis M, Rasidakis A, Passalidou E, Kalomenidis J, Alchanatis M. Evaluation of CYFRA 21-1 in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1996;16(4A):2101-4
- 49- Plebani M, Basso D, Navaglia F, De-Paoli M, Tommasini A. Clinical evaluation of seven tumor markers in lung cancer diagnosis: Can any combination improve the results? *Br J Cancer* 1995;72:170-3

- 50- Pachon EG, Navas IP, Dosda MD, Llopis AM Elevated level of Carcinoembryonic Antigen in nonmalignant pleural effusions. *Chest* 1997;111:643-7
- 51- 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.
- 52- Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJA, Marangos PJ, Bloom S. Neuron Specific Enolase is produced by neuro-endocrine tumors. *Lancet* 1981;1:808-11.
- 53- Satoh H, Sumi M, Yagyu H, Ishikawa H, Suyama T Clinical evaluation of CYFRA 21-1 in malignant pleural fluids. *Oncology* 1995;52:211-4
- 54- Ogushi F, Fukuoka M, Takada M, Tamai S, Sakai N. Carcinoembryonic Antigen (CEA) levels in pleural effusions and sera of lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1984;14: 321-7.
- 55- Stieber P, Hasholzner U, Bodenmüller H, Nagel D, Plassmann LS CYFRA 21-1: A new marker in lung cancer. *Cancer* 1993;72:707-13
- 56- Jaques G, Bepler G, Holle R, Wolf M, Hannich T Diagnostic 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
- 57- Shimokata K, Niwa Y, Yamamoto M, Sasou H, Morishita M Pleural fluid Neuron Specific Enolase A useful diagnostic marker of small cell lung cancer pleurisy. *Chest* 1989;95:602-3
- 58- Picardo AL, Torres AJ, Maestro M, Ortega D, Asenjo JAG. Quantitative analysis of Carcinoembryonic Antigen, squamous cell carcinoma antigen, CA 125, and CA 50 cytosolic content in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994;73:2305-11.

- 59- Lirzin P, Zeitoun P, Vandromme L, Salas H Carcinoembryonic Antigen in ascites and pleural effusions. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:222-7.
- 60- Huang MS, Jong SB, Tsai MS, Lin MS, Chong LR. Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) as tumour markers in broncogenic carcinoma. *Respiratory Medicine* 1997;91:135-42
- 61- Molina R, Agusti C, Filella X, Jo J, Joseph J, Gimenez N. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in malignant and non-malignant diseases. *Tumor Biol* 1994;15:318-25
- 62- Ortaköylü G, Tuncay E, Berkman E, Malik A, Çağlar E. Akciğer kanserlerinde CYFRA 21-1'in tümör belirteci olarak yeri. TUSAD XXIII Ulusal kongresi-1995. *Solunum* 1996;20:487-91.