

MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLARDA CEA VE CA 19-9 DÜZEYLERİ

Dr. Adil ZAMANI*, Dr. Gülden PAŞAOĞLU*, Dr. Gülsüm CAN**, Dr. Faruk ÖZER*,
Dr. Mehmet GÖK*, Dr. Oktay İMECİK*,

* S.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F.Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında 1994-1995 yılları arasında yatırılarak tetkik edilen 89 plevral efüzyonlu ve 25 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Olgular etyolojik tanılarına göre malign ve benign olarak iki gruba ayrıldı. Toplam 89 olgudan 35'i malign, 54'ü benign gruptaydı. Malign grubun yaş ortalaması 64 ± 10.54 olup 24'ü erkek, 11'i kadın benign grubun yaş ortalaması 47.94 ± 15.56 olup 34'ü erkek, 20'si kadındı ve kontrol grubun yaş ortalaması 45.28 ± 11.71 olup 12'si erkek, 13'ü kadındı. Plevral efüzyonlu hastaların serum ve plevral sıvılarında CEA ve CA 19-9 değerleri ve plevral sıvı serum oranları; kontrol grubunda ise bu tümör belirleyicilerinin (TB) serum değerleri ölçülerek malign kaynaklı efüzyonları saptamakta serum ve plevral sıvı değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Malign olgularda CEA'nin serum değerleri benign grup ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$). Plevral sıvı değerleri ve plevral sıvı/serum oranları malign grupta anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.01$). CA19-9'un serum değerleri normal olmasına rağmen plevra sıvı değerleri malign grupta benign grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.005$). Sonuç olarak malign efüzyonları saptamada CEA ve CA19-9'un serum değerlerine bakılmadan sadece plevral sıvı değerlerinin yeterli olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Plevral sıvı, CEA, CA19-9.

SUMMARY

CEA and CA 19-9 In Malignant Pleural Effusions

This study was performed in consecutive 89 patients with pleural effusions and in 25 healthy individuals chosen as a control group. The patients were separated in two groups according to their aetiologies: malignant pleural effusions and benign pleural effusions. In 35 cases, the cause of pleural effusions was malignancy and in other 54 cases there were benign diseases. The levels of CEA and CA 19-9 were measured in serum and pleural fluid of all patients and in sera of control group. We also investigated the relationship between serum and pleural fluid CEA and CA 19-9 concentrations. Mean serum and pleural fluid CEA concentrations was higher in malignant pleural effusions than in benign pleural effusions than in benign pleural effusions and healthy groups ($p < 0.01$ and $p < 0.001$). The levels of CA 19-9 in pleural fluid was higher in malignant pleural effusions than in benign effusions ($p < 0.005$). In conclusion, this study demonstrated that CEA and CA 19-9 pleural fluid levels might be useful in differential diagnosis of malignant pleural effusions.

Key Words: Pleural effusion, CEA, CA 19-9.

GİRİŞ

Plevrada sıvı toplanmasının en sık nedenleri maligniteler ve tüberküloz, pnömoni, dolaşım yetmezliği gibi benign hastalıklardır. Öncelikle malign kaynaklı sıvı toplanmaları benign hastalıklardan ayırmak önemlidir (1).

Maligniteyi gösteren çeşitli biyokimyasal belirleyicilerden bahsedilmekte ve her geçen gün bunlara bir yenisi eklenmektedir. Bu belirleyicilerin tümör hücreleri tarafından kana ve vücut sıvılarına salındığı, dolayısıyla malign sıvıların benignlerden ayırımında yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Tümör belirleyicilerinin (TB) saptanması basit, rahatlıkla uygulanabilen, invaziv olmayan ucuz tetkiklerdir. Bununla birlikte tüm araştırmalara rağmen henüz herhangi bir tümöre spesifik belirleyici bulunamamıştır (2,3,4-8).

Karsinoembriyonik Antijen (CEA), Karbohidrat Antijen 19-9 (CA19-9), Kanser Antijen 125 (CA 125) ve Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3) bu konuda araştırılan tümör belirleyicilerinden sadece birkaçıdır ve malign plevra sıvılarında yüksek bulunarak tanısız değere sahip oldukları gösterilmiştir (1,4).

Biz de bu çalışmada plevral effüzyonlu hastalarda, kanserli hastaların serum ve vücut sıvılarında arttığı gösterilen tümör belirleyicilerinden CEA ve CA 19-9'un serum ve plevral sıvı değerleri ölçülerek malign sıvılarda bu iki değer arasındaki ilişkiyi araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında 1994-1995 yılları arasında yatırılarak tetkik edilen 89 plevral effüzyonlu hasta ve kontrol grubu olarak da 25 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Olgular etyolojik tanılarına göre malign ve benign olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Fizik muayene ve radyolojik inceleme sonucu plevral effüzyon saptanan her hastanın torasentezle alınan plevra sıvısında rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeler yapıldı. Light kriterlerine (9) göre eksüda olarak değerlendirilen olgulara Cope iğnesi kullanılarak pariyetal plevra bi-

yopsisi uygulandı. Ayrıca hastalara tanıya yönelik olarak gerektiğinde toraks ultrasonografisi toraks tomografisi, lenf bezi biyopsisi, transtorakal aspirasyon biyopsisi, bronkoskopiyle bronş biyopsisi ve bronş lavajı, balgam sitolojisi ve torakoskopi yapıldı.

Hastalardan eşzamanlı plevral sıvı ve kan örnekleri, ayrıca kontrol grubunun kan örnekleri saat 10°-12° arasında oturur pozisyonda alındı. Kan örnekleri 20 dakika süreyle oda ısısında pıhtılaştıktan, plevral sıvılar da alındıktan hemen sonra 5000 devirde 5 dakika süreyle santrifüje edildi. Kan örneklerinin serumları ve plevral sıvıların süpernatantları ayrılarak -20°C'de derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü plevral sıvı ve kan örneklerinde CEA ve CA19-9 topluca çalışıldı.

CEA ve CA 19-9 düzeyleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Nükleer Tıp laboratuvarında rutin olarak kullanılan "solid faz kemiluminesan immunoradiometrik ölçüm" metodu ile saptandı. Diagnostic Products Corporation (EURO/DPC-İngiltere) firmasına ait "Immulite" marka kemiluminesan enzim immunoassay kitleri her bir tümör belirleyici antijenine özgü olarak ayrı ayrı hazırlanmıştır. CEA için "Immulite CEA (Cat No: LKCE1)" kiti ve CA19-9 için "Immulite GIMA (Cat No: LKG11)" kiti kullanıldı. Kullanılan standard dilüsyonlarla CEA'nin 550 ng/ml, CA19-9'un 1000 U/ml üzerindeki değerleri okunamadı. Her bir tümör belirleyicisi için sınır değeri kullanılan kitin firması tarafından belirlenmişti. CEA için sınır değeri 0-10 ng/ml ve CA 19-9 için 0-33 U/ml olarak belirlenmişti.

Olguların istatistiksel analizinde SPSS paket istatistik programında (5.0 versiyon) ortalamaların ve standart sapmaların ($m \pm SS$) karşılaştırılmasında bağımsız üç grup arasında ANOVA, bağımsız iki grup arasında Student t testi, standart sapmaların parametrik test varsayımlarını ortadan kaldıracak oranda (>0.20) olduğunda non-parametrik test olan Mann-Withney U testi kullanıldı. Değişkenler arasında ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerin tümünde anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı.

Tablo 1. Olgularda saptanan plörezi nedenleri

Tanı	Olgu Sayısı
A- Maligniteler	35
1- Akciğer CA	20
- Yassı hücreli	1
- Küçük hücreli	4
- Adenokarsinom	4
- Tipi belirlenemeyen	11
2- Mezoteliyoma	10
3- Diğerleri	5
- Kronik myelositik lösemi	1
- Akut myelositik lösemi	1
- Meme CA	1
- Prostat CA	1
- Testis CA	1
B- Benign Hastalık Nedenleri	54
1- Plevra tüberkülozu	21
2- Kronik nonspesifik plörit	8
3- Konjestif kalp yetmezliği	9
4- Parapnömonik efüzyon	5
5- Kronik böbrek yetmezliği	4
6- Pulmoner emboli	4
7- Romatoid plörit	1
8- Nefrotik sendrom	1
9- Ampiyem	1

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 89 hasta malign (n=35) ve benign (n=54) olarak iki gruba ayrıldı. Sırasıyla yaş ortalaması 64.37±10.54, 47.94±15.56 ve kontrol grubunda 45.28±11.71 idi. Kanser grubunda 35 hastanın 24'ü (%68.6) erkek, 11'i (%31.4) kadındı ve bu olguların 21'inde (%60) sigara öyküsü vardı. Benign grupta 54 hastanın 34'ü (%63) erkek ve 20'si (%37.0) kadındı ve bu grupta sigara öyküsü olanların sayısı 28 (%51.9) idi. Kontrol grubunun (n=25) 13'ü (%52) kadın, 12'si (%48) erkekti ve 11 erkekte (% 91.6) sigara öyküsü vardı. Kanser ile yaş arasında istatistiksel olarak korelasyon bulunmadı (p>0.05).

Plevral efüzyonlu hastalar etyolojilerine göre benign ve malign olarak gruplandırılarak her iki grupta serum ve plevral sıvıda CEA ve CA 19-9 düzeyleri ölçüldü (Tablo 1).

Çalışmada incelenen üç tümör belirleyicisinin serum, plevral ve plevral sıvı/serum oranlarının ortalama değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. CEA ve CA 19-9'un serum ve plevral sıvı değerlerinin gruplara göre dağılımı Şekil 1,2,3 ve 4'de gösterilmiştir. Tablo 3'de de malign plevral efüzyonları, benign olanlardan ayırmada iki tümör belirleyicisinin tanısal değerleri görülmektedir.

Tablo 2. Olgulardan elde edilen CEA ve CA 19-9'un serum, plevral sıvı değerleri ve plevral sıvı/serum oranları (Ortalama ±SS)

	Malign Hastalıklar (n=35)	Benign Hastalıklar (n=54)	Kontrol Grubu (n=25)	P değeri	
CEA ng/ml	Serum	54.77±21.55	2.01±0.49	1.72±0.31	<0.01*
	Plevral Sıvı	109.10±33.17	1.29±0.38		<0.01**
	Plevral sıvı/serum	3.11±5.54	0.76±2.37		<0.001**
CA19-9 U/ml	Serum	49.52±17.41	36.63±13.23	28.34±19.66	>0.05*
	Plevral Sıvı	67.41±33.49	17.47±10.11		<0.005**
	Plevral sıvı/serum	1.37±2.02	0.85±3.11		>0.05**

* ANOVA testi

** Mann-Withney U Testi

Tablo 3. CEA ve CA 19-9 'un sınır değerlerine göre sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları

Tümör Belirleyicisi	Sınır değeri	Sensitivite %	Spesifisite %	PPD* %	NPD** %	Doğruluk %	
CEA	0-10 ng/ml	Serum	30.5	100	100	69.7	73.0
		Plevra	41.66	100	100	72.97	77.5
CA 19-9	0-33 U/ml	Serum	25.7	84.9	52.9	63.3	60.6
		Plevra	25.7	92.4	69.2	52.6	65.1

* PPD: Pozitif prediktif değer
** NPD: Negatif prediktif değer

TARTIŞMA

Bu çalışmada tümör belirleyicilerinden (TB) CEA ve CA 19-9 düzeyleri hem malign hem de benign hasta grubunun serum ve plevral sıvılarında ölçülerek aralarındaki ilişki araştırılmıştır.

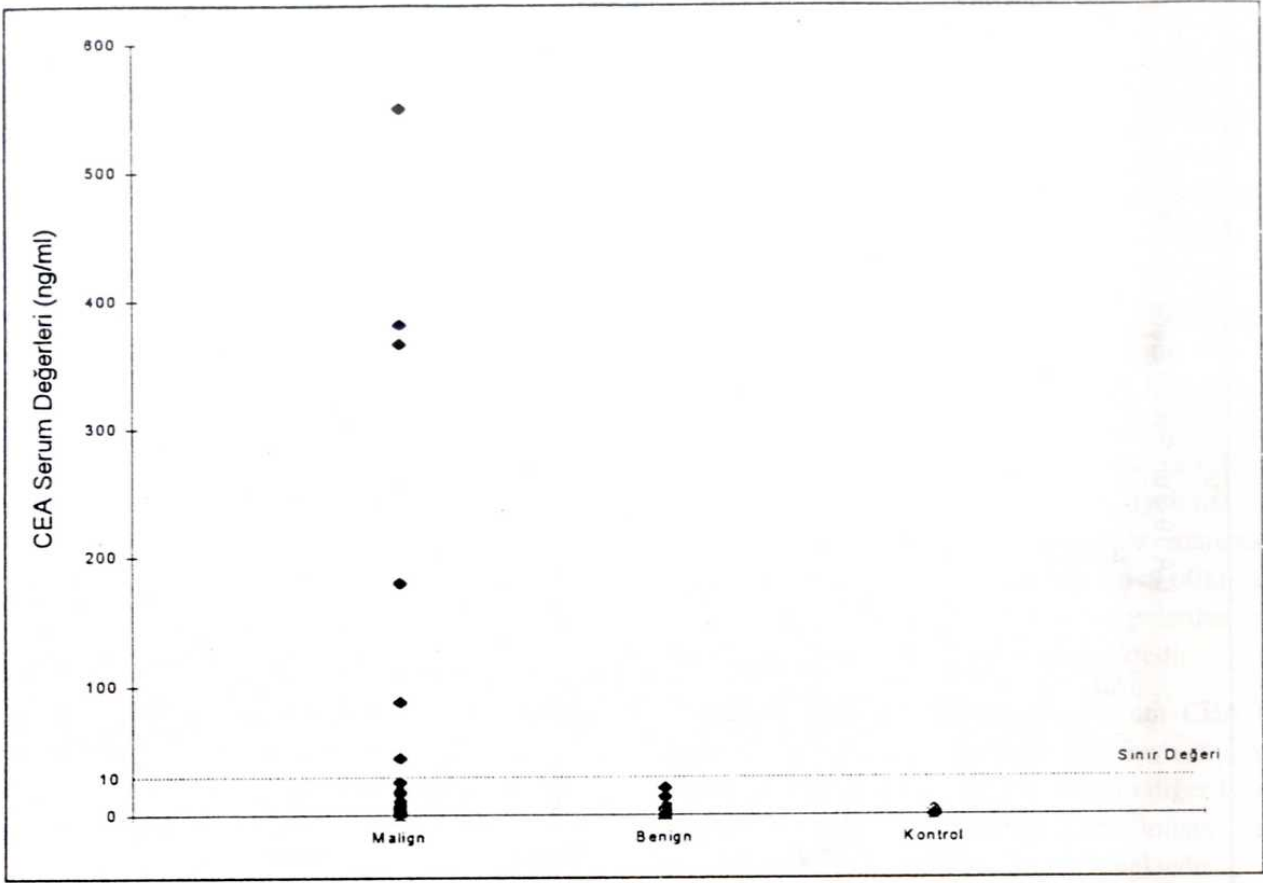
Günümüzde tanı yöntemlerinin oldukça gelişmiş olmasına karşılık halen % 10-39 oranında plevral efüzyonların etyolojisi belirlenememektedir (10). Aynı zamanda plevral sıvılarda bazı TB'lerinin saptamanın sitolojiye destek olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır (4,10-12). TB'lerinin tesbitiyle plevral sıvılarda malign ve benign ayırımının mümkün olduğu belirtilmiş ise de hiçbiri malign sıvıların tanısında yaygın kullanım için yeterli sensitivite ve spesifisiteye sahip değildir (3,4,13).

CEA plevral sıvıların etyolojik tanısında en çok çalışılan belirleyicilerden birisidir. CEA malign ve benign sıvıların ayırımında güvenilir bir belirleyici olup tanısız değeri daha önceki raporlarda gösterilmiştir (3, 14-16). CEA ile ilgili bugünkü verilerin birçoğunda hastalığın tipine ve alınan sınır değerine bağlı olarak sitoloji pozitif olan sıvıların % 36-68'de CEA yüksek bulunmuştur (4). CEA düzeyinin malign ve benign sıvıların ayırım için kesin bir sınır değeri belirlenememiştir (7). Önceki çalışmalarda bu amaçla 2.5-12.5 ng/ml arasında değişen sınır değerleri kullanılmıştır (17). Faravelli ve ark. yapılan bir çalışmada CEA'nin plevral sıvılarda değerini belirten 15 makaleyi özetlemiş ve CEA için sınır değerini 2.5-40 ng/ml arasında değiştirdiğini, malignite için % 27-88 arasında sensitivite ve % 85-100 arasında spesifisite olduğunu belirtmişlerdir

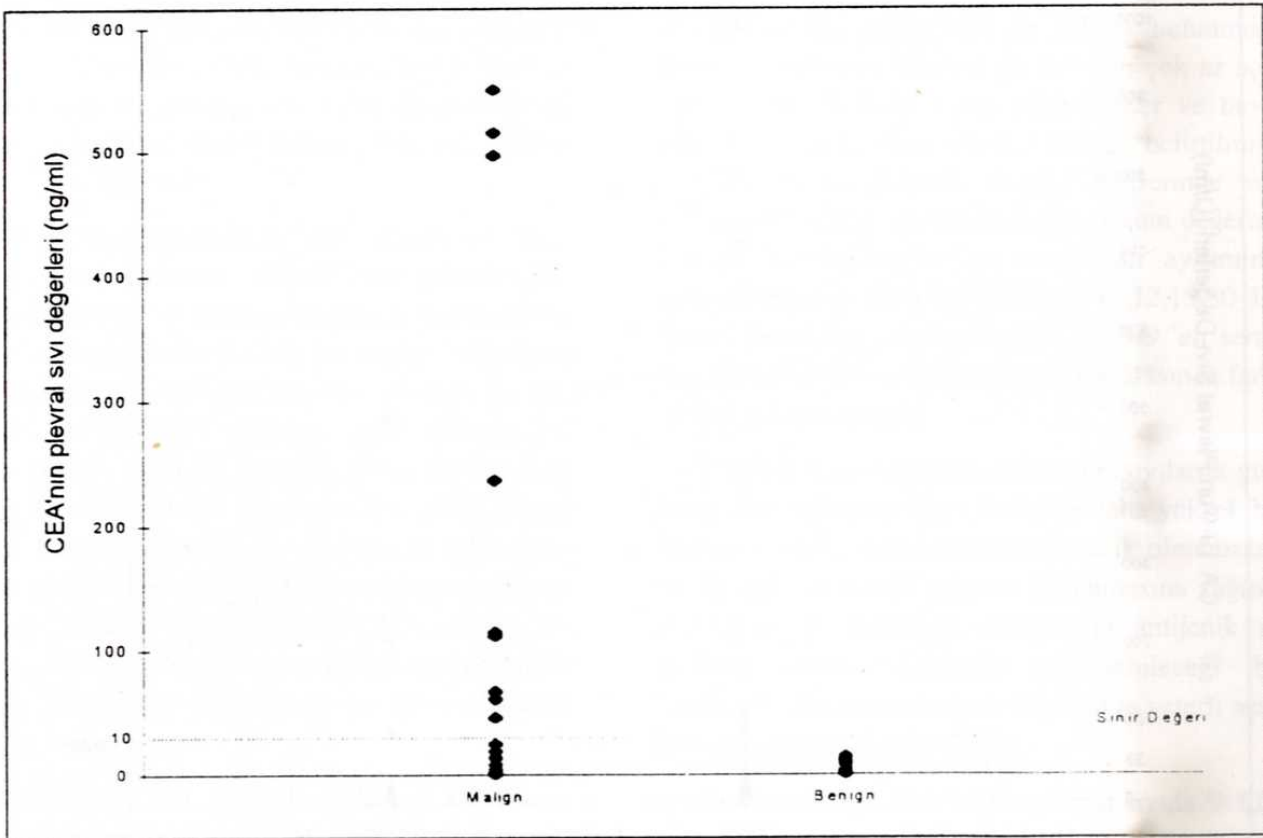
(18). McKenna ve ark. üst sınırı 10 ng/ml olarak aldıklarında sensitiviteyi % 44 ve spesifisiteyi % 85 bulmuşlar ve böylece CEA'nin malignite ayırımında tanısız değerinin düşük olduğunu belirtmişlerdir (17). Pinto ve ark. ise sınır değeri 5 ng/ml olarak aldıklarında kanser tanısı için sensitiviteyi % 68, spesifisiteyi % 99 bulmuşlardır (11). Gandhi ve ark. da plevral sıvıda % 100 spesifisite bildirmişlerdir (19). Bu sensitivite ve spesifisitedeki farklılıklar seçilen hasta grubu ve uygulanan testin sınır değerleri arasındaki farklılıklarla açıklanabilir (16).

Bu çalışmada CEA için sınır değeri 10 ng/ml alındığında serum değerleri için sensitivite % 30.5 ve spesifisite % 100, plevral sıvı değerleri için ise sensitivite % 41.66 ve spesifisite % 100 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler literatürdekilerle uyumludur. Yanlış pozitif sonuçların fazla olması benign grupta inflamatuvar hastalıklı olgu sayısının fazla ve transüdatif efüzyonların daha az olmasıyla açıklanabilir (17). Bizim çalışmamızda inflamatuvar benign hastalıklı olgu sayısı 37 (%41.5) ve transüdatif efüzyon sayısı ise 9'du (%10) ve sensitivitenin düşük olmasını açıklamaktadır.

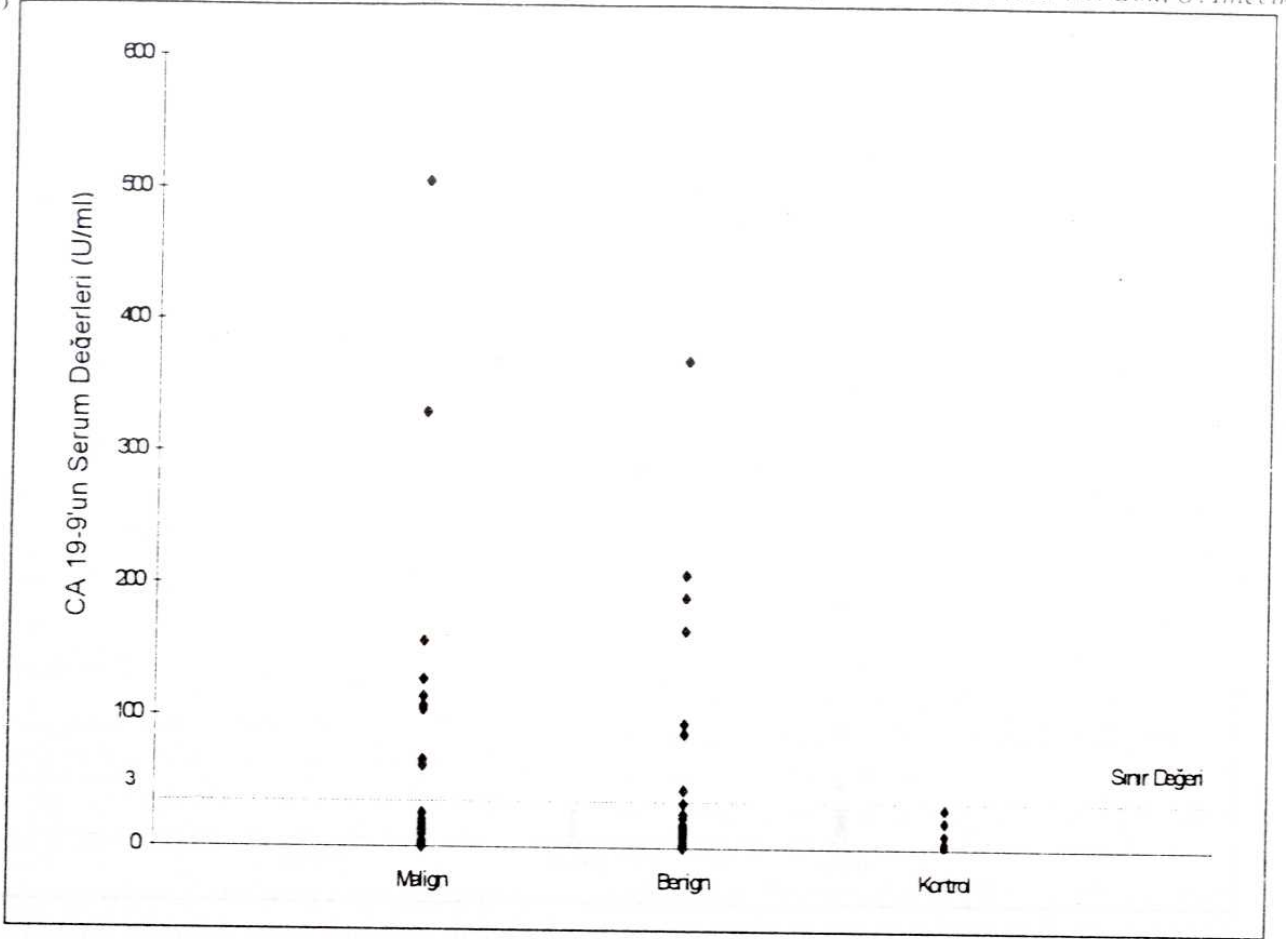
Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada akciğer kanserli hastaların serumunda CEA düzeyinin arttığı gösterilmiştir (5, 20-24). Ancak kanserlerde serumda CEA'nin artış nedeni kesin olarak bilinmemektedir. İleri sürülen nedenler; CEA'nin tümör hücresi tarafından üretimi, dolaşıma geçişi ve karaciğer metastazı veya başka bir nedenle karaciğer hasarı sonucu yıkımının azalmasıdır (25).



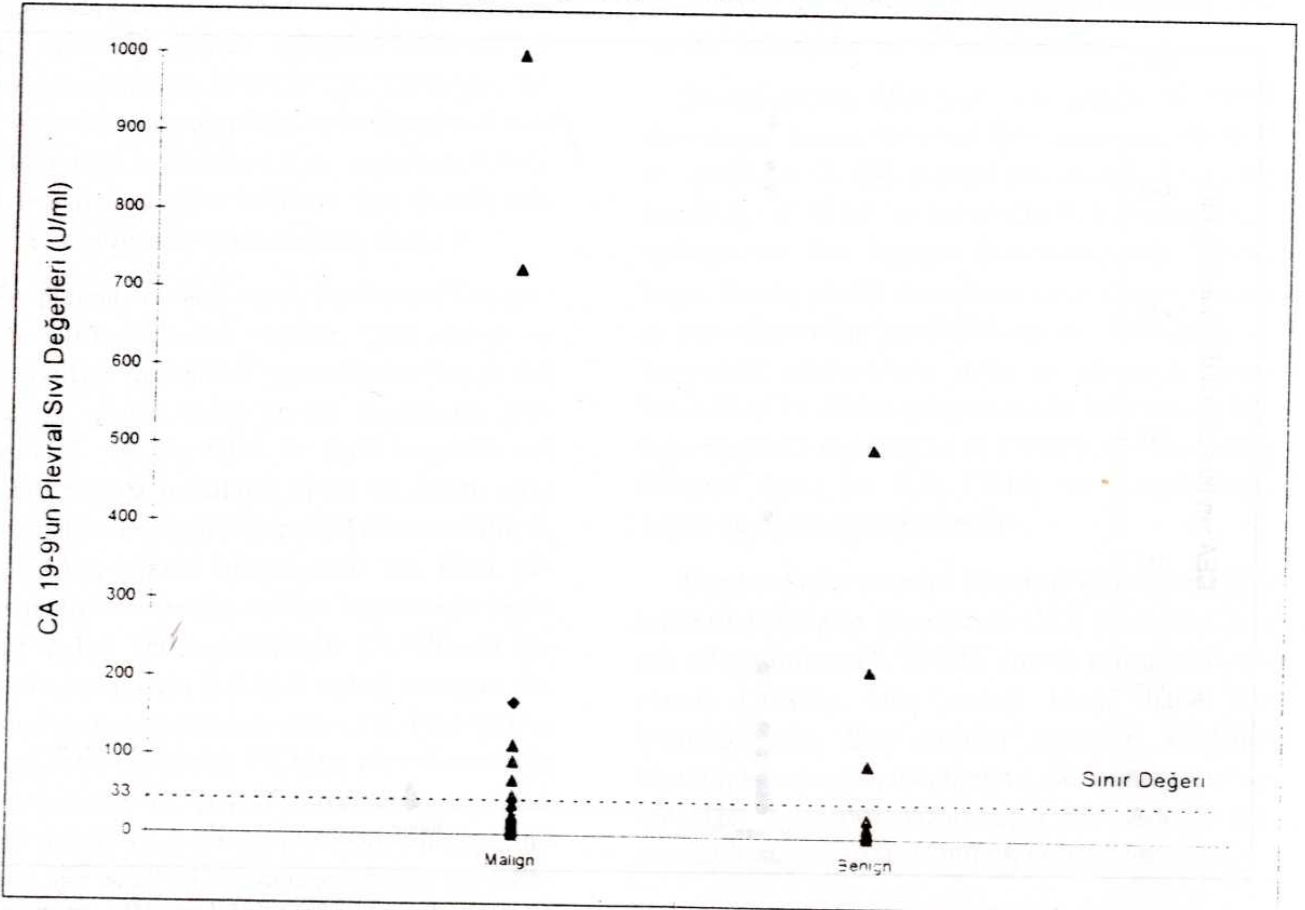
Şekil 1. CEA'nın serum değerlerinin malign, benign ve kontrol gruplarına göre dağılımı (Malign grup, benign ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$)



Şekil 2. CEA'nın plevral sıvı değerlerinin malign ve benign gruplarına göre dağılımı (iki grup karşılaştırıldığında $p < 0.01$).



Şekil 3. CA 19-9'un serum değerlerinin malign, benign ve kontrol gruplarına göre dağılımı (Malign grup, benign ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında $p>0.05$)



Şekil 4. CA 19-9'un plevral sıvı değerlerinin malign ve benign gruplarına göre dağılımı (İki grup karşılaştırıldığında $p<0.005$).

Bazı araştırmacılara göre sigara içmeyenlerde serumda 2.5 ng/ml üzerindeki değerler maligniteyi desteklemektedir. Sigara içenlerin birçoğunda kronik akciğer hasarı vardır ve tümör belirleyicilerinin salınımı artabilir. Bu değişikliklerin malign değişikliklerden ayırt edilmesi gerekmektedir (26). Sigara içenlerde ise serumda 5ng/ml üzerinde artış olması malignite için daha spesifiktir (17). Bu çalışmada malign grubun % 60'ı ve benign grubun % 51.9'u sigara içiyordu. Sigaraya rağmen malign grupta saptanan CEA serum ve plevral sıvı değerleri sınır değerinden çok daha yüksekti ve istatistiksel olarak her ikisinde anlamlıydı ($p<0.01$).

Mezger ve ark. serum ve plevral sıvı CEA seviyelerinde anlamlı ölçüde korelasyon bulmuşlardır (16). Bizim çalışmamızda da plevral sıvı seviyesi serum seviyesiyle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu ve aralarında korelasyon bulunduğu gözlenmiştir ($p<0.001$).

Benign hastalıklarda da CEA değeri yükselebilmektedir. Özellikle inflamatuvar plevra hastalıkları, tüberküloz ve ampiyemde plevral sıvıda yüksek bulunmuştur. Ancak malign sıvılarda benign sıvılara göre CEA düzeyi anlamlı derecede yüksektir (3,17,20,27,28). Bu çalışmada da malign hasta grubunda serum ve plevral sıvı CEA düzeyi benign gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P<0.01$)

Benign hastalıklarda CEA plevral sıvı değerinin yüksek olmasının kesin nedeni bilinmemektedir. Benign inflamatuvar ve malign olaylarda plevra fibrin birikimi, granülasyon dokusu ve malign hücrelerin infiltrasyonu kalınlaşır. Plevral sahadaki bu değişikliklerin lenfatik emilime engel olduğu düşünülmektedir. Lenfatik obstrüksiyonla birlikte lenf drenajı da azalmaktadır. Böylece CEA içeriği artmış malign hücrelerin plevraya yayılmasıyla lokal sentezinin artması veya lenfatiklerle uzaklaştırılmasının azalması sonucu plevral sıvıda CEA düzeyi artacaktır. Bu nedenle plevral sıvı CEA seviyesinin ölçümü maligniteyi belirlemede yardımcı olacaktır (3,7,17).

McKenna ve ark. plevral sıvı/serum CEA oranının malign ve benign sıvıları ayırımında yetersiz olduğunu, inflamatuvar olaylarda plevra ve len-

fatiklerde değişikliklere sekonder olarak plevral sıvı/serum CEA oranının yükseldiğini bildirmişlerdir (17). Buna karşılık Mezger ve ark. malign sıvılarda plevral sıvı/serum CEA oranının 13/1 olarak bildirirken, Nystrom ve ark. da buna benzer sonuçlar bulmuşlar ve bu oranın plevral tümör göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, bu oranın plevraya direkt tümör invazyonu olmadan indirekt olarak gelişen sıvılarda ise düşük olduğunu göstermişlerdir (16,28). Bizim çalışmamızda plevral sıvı/serum oranı benignlerde 0.76 ± 2.3 , malignlerde ise 3.11 ± 5.5 bulunmuştur ve malignlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Dolayısıyla bu oranın malignleri benignlerden ayırımında yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Malign hastalıkların tanısında serum CEA düzeyinin ölçülmesi tanısal olarak kullanışlı olmayıp, plevral sıvı CEA düzeyinin ölçümünün diğer tanısal girişimlere ilave edilebileceği bildirilmiştir (29). Bizim sonuçlarımız da bunu desteklemektedir.

CA 19-9, Lewis kan grubu antijenine karşı spesifik monoklonal antikordur. Sıklıkla pankreas ve gastrointestinal sistem kanserlerinde yükselmekle birlikte akciğer kanserinde de yüksek bulunmuştur. Bronş kanserlerinde kullanımı ile ilgili çok az açıklama vardır. Rölatif olarak adenokanser ve büyük hücreli kanserde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (30-32). Küçük hücreli akciğer kanserinde sensitivitesi % 37'den az bulunmuştur. Serum değerinin malign hastalıkları benign olanlardan ayırımında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (1,12,15,30-32). Ancak bizim bu çalışmamızda CA 19-9'un serum değerlerinin malign ve benign gruplar arasında farklı olmadığı saptanmıştır.

CA19-9 hem benign hem malign sıvılarda yükselmesine rağmen malign sıvılarda daha yüksek bulunmuştur. Seröz membranlarda hastalık olmamasına ya da çok az tümör hücresi bulunmasına rağmen plevral sıvıya salındığı, dolayısıyla antijenik reaksiyon sonucu sıvılarda yüksek olabileceği belirtilmiştir. Ancak bu konuda literatürde yeterli açıklama bulunmamaktadır (4,23).

Ammon ve ark. CA 19-9'u plevral sıvıda % 62.6 oranında yüksek bulurken, plevral sıvı/serum oranında (P/S) % 12.6'lık sensitiviteyle anlamlı fark

saptayamamışlardır (4). Bizim çalışmamızda da P/S oranında fark bulunmamıştır. Mezger ve ark. malign plevral sıvılarda CA 19-9 için sınır değerini 30 U/ml aldıklarında sensitiviteyi % 24, spesifisiteyi % 100 (16); Niwa ve ark. sınır değerini 10 U/ml aldıklarında sensitiviteyi % 58.6, spesifisiteyi % 96.4 (27); Canbakan ve ark. ise sınır değerini 10 U/ml aldıklarında sensitiviteyi % 70 ve spesifisiteyi % 80 olarak bulmuşlardır (10). Bizim çalışmamızda CA 19-9'un malign grupta plevral sıvı değerleri daha yüksek bulunmuştur ($p<0.005$). Sınır değeri 33 U/ml olarak alınmış olup, sensitivite % 25.7, spesifisite % 92.4 bulunmuştur. Böylece CA 19-9'un

plevral sıvı değerinin literatürde belirtildiği gibi malign sıvıların ayırımında yararlı olabileceği gözlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada malign plevral efüzyonlu hastalarda CEA ve CA 19-9'un plevral sıvı değerlerinin yükseldiği ve serum değerlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu tümör belirleyicilerinin plevral sıvı değerleri maligniteleri belirlemede faydalıdır ve serum değerlerine bakılmadan sadece plevral sıvı değerlerinin yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pavesi F, Lotzniker M, Cremaschi P, et al. Detection of malignant effusions by tumor marker evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1003-11.
2. Martinez -Vea A, Gatell JM, Segura F, et al. Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions. *Cancer* 1982; 50: 1783-1788.
3. Toumbis M, Chondros K, Frederigos AS, et al. Clinical evaluation of four tumor markers in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1992; 12: 1267-1270.
4. Ammon A, Effert H, Reil S, et al. Tumor-associated antigens in effusions of malignant and benign origin. *Clin Investig* 1993; 71: 437-444.
5. Gomm SA, Keevil BG, Thatcher N, Hasleton PS, Swindell RS. The value of tumour markers in lung cancer. *Br J Cancer* 1988; 58: 797-804.
6. Helzlsouer KJ. Serologic markers of cancer and their applications in clinical trials. *Cancer Res* 1994; 54: 2011 s-2014s.
7. Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE, et al. Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1978; 88: 631-634.
8. Jager W, Kissing A, Cilaci S, Melsheimer R, Lang N. Is an increase in CA 125 in breast cancer patients an indicator of pleural metastases. *Br J Cancer* 1994; 70: 493-495.
9. Light RW. *Pleural Diseases*. Philadelphia: Lea&Febiger, 1983: 36.
10. Canbakan SÖ, Atıkcın Ş, Çapan N, Erdoğan Y, Başer Y. Plevral sıvıların tanısında Carcinoembryonic antijen (CEA), Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) ve Adenozin deaminase (ADA) ölçümünün değeri. *Solunum Hastalıkları* 1992; 3: 133-134.
11. Pinto MM, Berstein LH, Brogan DA, Criscuolo EM. Carcinoembryonic antigen in effusions. *Acta Cytol* 1987; 31: 113-118.
12. Moriwaki Y, Kohjiro N, Itoh M, et al. Discrimination of tuberculous from carcinomatous pleural effusion by biochemical markers: adenosine deaminase, lysozyme, fibronectin and carcinoembryonic antigen. *Jpn J Med* 1989; 28: 478-484.
13. Pettersson T, Klockars M, Fröseth A. Neuron -specific enolase in the diagnosis of small-cell lung cancer with pleural effusion: a negative report. *Eur Respir J* 1988; 1: 698-700.
14. Vangsted AJ. Serological tumor markers for small cell lung cancer and their therapeutic implications. *APMIS* 1994; 102: 561-580.
15. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 276-291.
16. Mezger J, Permanetter W, Gebes AL, Wilmanns W, Lamerz R. Tumor associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41: 633-43.
17. McKenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980; 78: 587-590.
18. Faravelli B, D'Amore E, Nosenzo M, Betta PG, Donna A. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. *Cancer* 1984; 53: 1194-1197.
19. Gandhi AK, Nayar M, Bihari N, Chandra M. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen assay of pleural and peritoneal effusions in malignancy. *Indian J Med Res* 1989; 90: 22-26.
20. Buccher FD, Bigg G. Serum tumour markers in lung cancer; history, biology and clinical applications. *Eur Respir J* 1994; 7: 186-197.
21. Mizushima Y, Hirata H, Izumi S, et al. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 1990; 47: 43-48.

22. Stahel RA, Martz G. Prognostic and diagnostic usefulness of serum markers in lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 893-894.
23. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G, Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. *Chest* 1990; 97: 639-644.
24. Linnoila RH, Piantadosi S, Ruckdeschel JC. Impact of neuroendocrine differentiation in nonsmall cell lung cancer. *Chest* 1994; 106 (Suppl) : 367S-371S.
25. Goslin RH, O'Brien J, Skarin AT, Zamcheck N. Immunocytochemical staining for CEA in small cell carcinoma of lung predicts clinical usefulness of the plasma assay. *Cancer* 1993; 52: 301-306.
26. Johnson BE, Johnson DH. *Lung Cancer*. New York: Wiley - Liss, 1995: 15.
27. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. *Chest* 1985; 87: 351-355.
28. Nystrom S, Dyce B, Wada J, Bateman JR, Haverback B. Carcinoembryonic antigen titers on effusion fluid. *Arch Intern Med* 1977; 137: 875-879.
29. Klockars M, Lindgren J, Pettersson T, Hellström and Norhagen A. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions: A diagnostic and prognostic indicator. *Eur J Cancer* 1980; 16: 1149-1152.
30. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
31. Rasmuson T, Brojk GR, Damber L, et al. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. *Acta Radiologica Oncology* 1983; 22: 209-214.
32. Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris M, et al. Tumors markers in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 42-50.