

---

# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Serum ve Bronş Lavajı Karsinoembriyonik Antijen Ölçümlerinin Tanısal Değerleri

Osman Nuri HATİPOĞLU\*, Tülay TOPAL\*, Tuncay ÇAĞLAR\*

\* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

## ÖZET

Serum ve bronş lavajı karsinoembriyonik antijen (CEA) ölçümlerinin küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) tanısındaki değerini saptamak amacıyla KHDAK'li 29 ve benign akciğer hastalıklı (BAH) 26 hastanın serum ve bronş lavaj örneklerinde CEA düzeylerini karşılaştırdık. KHDAK grubundakilerde hem serum hem de lavaj CEA düzeylerinin BAH grubunda olanlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık ( $p < 0.05$ ). Eşik değerler BAH grubu için %96 özgüllük veren değerlere göre saptandı ve serum CEA için 6.5 ng/mL ve lavaj için ise 80 ng/mL olarak kabul edildi. Bu eşik değerlere göre, KHDAK tanısında serum CEA ölçümlerinin duyarlılığını %38, lavaj CEA ölçümlerinin duyarlılığını ise %24 olarak bulduk. Serum ve lavaj ölçümlerinin birlikteliğinde duyarlılık %52'ye yükselmiştir. Sonuç olarak, KHDAK tanısında hem serum hem de bronş lavajı CEA ölçümlerinin duyarlılıkları yeterli bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, karsinoembriyonik antijen.

## SUMMARY

### **The Diagnostic Values of Serum and Bronchial Washing Carcinoembryonic Antigen Measurements in Nonsmall Cell Lung Cancer**

To evaluate the diagnostic value of the serum and bronchial washing carcinoembryonic antigen (CEA) measurement in nonsmall cell lung cancer (NSCLC), we compared the serum and bronchial washing CEA levels of 26 patients with benign pulmonary disease (BPD) and 29 with NSCLC. We found that, both serum and bronchial washing CEA levels in patients with NSCLC were significantly higher than that of the patients with BPD. The "cut-off" values, defined as 96% specificity for BPD, were set at 6.5 ng/mL for serum CEA and 80 ng/mL for bronchial washing CEA. Using these "cut-off" values, the sensitivities of serum CEA and bronchial washing in detecting NSCLC were 38% and 24%, respectively. When the measurements of serum and bronchial washing CEA were combined, the sensitivity was increased to 52%. In conclusion, the sensitivities of both serum and bronchial washing CEA measurements are not fair enough in detecting NSCLC.

**Key Words:** Lung cancer, carcinoembryonic antigen.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) ilk kez 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından tanımlanmış ve başlangıçta kolorektal kanserlere özgü bir belirleyici olduğu düşünülmüştür (1). Akciğer kanseri hücrelerinin CEA üretip salgılayabilme özelliğinin gösterilmesinden sonra, CEA'nın akciğer kanseri tanı, evreleme, prognoz tahmini ve izlemdeki değeri araştırılmıştır (2-4). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olgularında yararlı belirleyicilerden biri olduğu ileri sürülmüştür (5,6). Maligniteler dışında bazı benign hastalıklarda ve sigara tiryakilerinde de yükselebilmeleri, CEA'nın tanısız değerini olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (7-10). Bronkojenik tümör dokusunun CEA'yı direkt olarak salgılama özelliğinden dolayı bronş lavajı CEA değerleri, serum CEA değerlerine göre daha yüksektir. Akciğer kanseri ve benign akciğer hastalıkları ayırımında bronş lavajı CEA ölçümlerinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (11-13).

Bu çalışmada, serum ve bronş lavajı CEA ölçümünün KHDAK'li olgulardaki tanısız değerini saptamayı amaçladık.

#### MATERYAL ve METOD

Ocak 1996-Ağustos 1996 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve değişik endikasyonlarla bronkoskopi uygulanan yaşları 17-78 arasında değişen 88 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalardan venöz kan örnekleri ve bronş lavajları eş zamanlı olarak alındı. Venöz kan örnekleri 10 cc açlık kanı olarak alındı. Kanlar 3000/dakikalık bir devirde 10-15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bronş lavajları fleksibl fiberoptik bronkoskop kullanılarak, radyolojik bulgulara göre veya endoskopik olarak patolojinin görüldüğü bronş içine 20 cc %0.9'luk sodyum klorid solüsyonu verilip, bunun aspire edilmesi ile elde edildi. Alınan lavaj örnekleri aynı şekilde santrifüj edildikten sonra üstte kalan kısım, serum örnekleri ile birlikte ölçüm yapıncaya kadar -20°C'de saklandı. CEA ölçümleri "Immulite Chemiluminescent Enzyme Immunometric Assay" DPC solid faz yöntemi ile yapıldı.

#### Hasta Özellikleri

Çalışmaya alınan 55'i erkek 88 hastadan 41'ine akciğer kanseri (ortalama yaş= 62.07 ± 9.89), 47'sine ise benign akciğer hastalığı (BAH) (ortalama yaş= 48.87 ± 14.25) tanısı kondu. Kanserli hastaların 29'unda KHDAK, 6'sında küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) tanısı histolojik olarak kondu, 6'sında ise akciğer kanseri tanısı konmasına rağmen hücre tipi belirlenemedi. Tip tayini yapılamayan ve KHAK tanısı konan toplam 12 kanser olgusu değerlendirmeye alınmadı. Yaşları 42-78 arasında değişen (ortalama= 62.41 ± 10.28) KHDAK'li 25'i erkek 29 hastanın hepsinin 10 paket yılı üzerinde sigara içme öyküsü vardı. KHDAK grubunu 23 epidermoid kanser, 5 adenokarsinom, 1 adenoskuamöz karsinom hastaları oluşturuyordu. BAH tanısı konulan 47 hastadan sigara içmeyen veya 10 paket yılından daha az sigara içme öyküsü olan 21 hasta, optimal bir karşılaştırma yapılabilmesi için değerlendirme dışı bırakıldı. Yaşları 31-67 arasında değişen (ortalama= 50.77 ± 11.22) BAH'li 15'i erkek 26 hastanın 4'ünü pnömoni, 13'ünü tüberküloz, 4'ünü sarkoidoz, 4'ünü bronşiektazi, 1'ini ise difüz interstisyel akciğer hastalığı tanımlı hastalar oluşturuyordu.

#### İstatistiksel Analiz

KHAK ve hücre tipi tayin edilemeyen kanser grupları istatistiksel olarak değerlendirme yapmak için yetersiz sayıda olduklarından, KHDAK ile BAH grubu karşılaştırıldı. KHDAK'li olguların hepsi sigara içtiği ve sigaranın CEA üzerine etkisi bilindiği için, BAH tanımlı 21 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Sonuç olarak, KHDAK tanımlı 29 ve BAH tanımlı 26 hasta arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Gruplar arasındaki serum ve lavaj değerlerinin anlamlılık ve farkları Mann-Whitney U testi ile belirlendi. p< 0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. BAH grubunda %96'luk özgüllük veren değerler, eşik değer olarak saptandı ve bu değerlere göre serum ve bronş lavajı CEA değerlerinin KHDAK tanısındaki duyarlılıkları hesaplandı.

#### BULGULAR

KHDAK'li hastaların ortalama serum CEA değeri 44.26 ± 104.49 ng/mL, BAH'li hastaların ise

3.72 ± 5.25 ng/mL (p= 0.047) bulundu. Ortalama lavaj değerleri ise KHDAK için 68.10 ± 108.08 ng/mL, BAH için ise 25.20 ± 59.70 ng/mL idi (p= 0.0008). BAH'li kontrol grubunda serum ve lavaj için %96 özgüllük veren değerler eşik değer olarak kabul edildi (serum için 6.5 ng/mL, lavaj için 80 ng/mL). Serum CEA değeri KHDAK'li 29 hastanın 11'inde 6.5 ng/mL'nin üzerinde, lavaj CEA değeri ise 29 hastanın 7'sinde 80 ng/mL'nin üzerinde bulundu. Bu eşik değerlere göre duyarlılık, serum CEA için %38 (11/29), lavaj CEA için ise %24 (7/29) olarak saptandı. Olguların serum ve lavaj değerleri ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 1'de, her 2 gruptaki serum ve lavaj CEA değerlerinin dağılımları ise sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Bronş lavajı CEA değeri, serum CEA değerinin tanısal olmadığı 4 hastada eşik değerin üzerinde saptanmıştır. Hem serum hem de lavaj ölçümleri birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık %52 (15/29)'ye yükselmiştir.

### TARTIŞMA

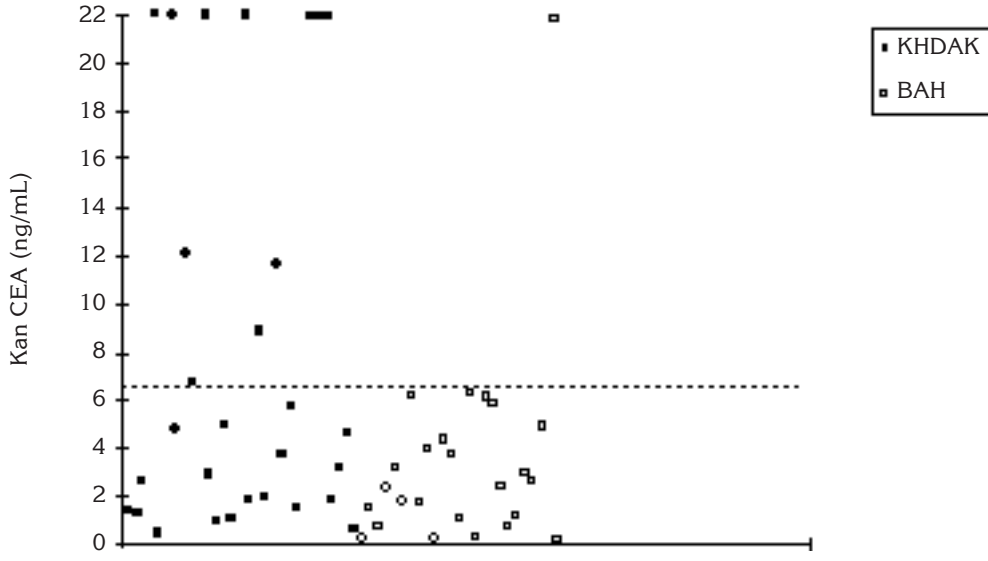
CEA, sağlıklı normaller ve BAH'lilere göre akciğer kanserlilerde, KHAK'lilere göre KHDAK'lilerde, epidermoid ve büyük hücreli karsinomlara göre de adenokarsinomlarda daha değerli sonuçlar veren ve sık kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Yanlış pozitif ve yanlış negatiflik oranlarının yüksek olması malignite taramalarında kullanılmalarını kısıtlamıştır (14). Serum CEA'nın akciğer kanserindeki tanısal duyarlılığını saptamak amacıyla yapılan araştırmalarda %32-68 arasında değişen, farklı sonuçlar bildirilmiştir (15-19). Sonuçları etkileyen faktörler arasında kanser ve

kontrol grubunu oluşturan popülasyon özelliklerinin farklılıkları, kanser grubundaki hücre tipi farklılıkları ve araştırmacıların eşik değer saptama yöntemlerindeki farklılıklar sayılabilir. Bununla birlikte, CEA'nın tedaviye yanıtı değerlendirme ve prognoz tahminindeki değeri pek çok çalışmada kanıtlanmış ve kabul görmüştür. Rubins ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir çalışma, operasyon öncesi serum CEA konsantrasyonlarının yaş, patolojik evre, histolojik tip ve tümör büyüklüğünden bağımsız olarak, anlamlı bir prognostik değere sahip olduğunu ve akciğer kanseri evrelemesinde yardımcı bir test olarak kullanılabileceğini göstermiştir (20). Sadoff, CEA'nın KHDAK'li hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde, özellikle de cerrahi için sınırdan veya kararsız kalınan olgularda sorunu çözümede değerli bir yardımcı test olduğunu ve gereksiz cerrahi rezeksiyonları engelleyebileceğini vurgulamıştır (21). Yoshimasu ve arkadaşları ise cerrahi sonrası seri serum CEA ölçümlerinin erken rekürrensi göstermede yararlı olduğunu vurgulamışlardır (22). Tüm bu çalışmalar, CEA'nın akciğer kanserindeki klinik önemini göstermektedir. CEA ile ilgili en önemli sorun, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarının yüksekliğinden kaynaklanmaktadır.

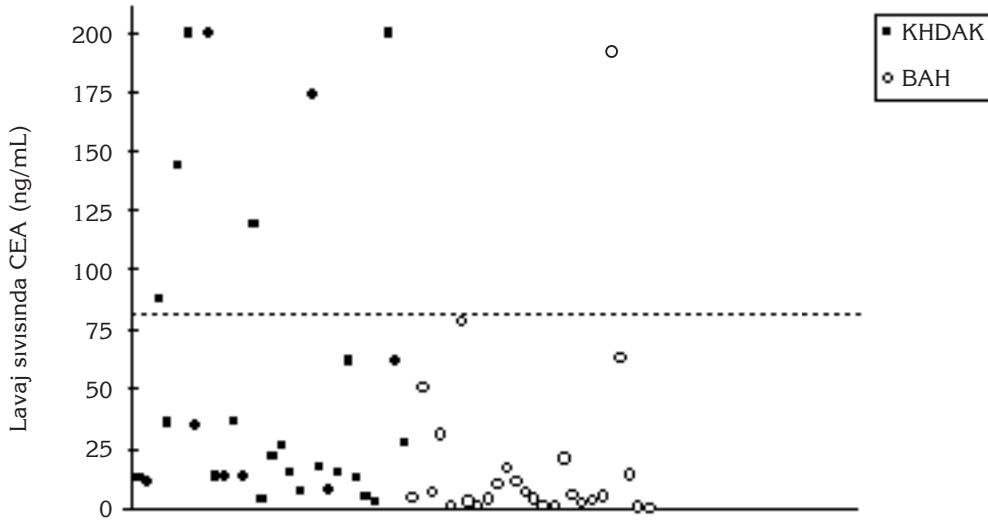
CEA'nın duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmak için lavaj örneklerinde CEA ölçümlerinin tanısal değerini saptamaya yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır (8,13,23-28). Çalışmaların çoğunda bronş lavajı CEA değerleri, akciğer kanserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (23-26). Wesselius ve ar-

**Tablo 1. Olguların serum ve lavaj CEA değerleri.**

	Ortalama (± SD) (ng/mL)	p değeri	Eşik değer	Duyarlılık
Serum		0.0475	6.5	%38
KHDAK (n= 29)	44.26 (± 104.49)			
BAH (n= 26)	3.72 (± 5.24)			
Lavaj		0.0008	80	%24
KHDAK (n= 29)	68.10 (± 108.08)			
BAH (n= 26)	25.20 (± 59.70)			



Şekil 1. KHDAK ve BAH gruplarında serum CEA düzeyleri.



Şekil 2. KHDAK ve BAH gruplarında bronş lavajı CEA düzeyleri.

kadaşları ise lavaj CEA değerlerini malign ve benign akciğer hastalıkları ayırımında yetersiz bulmuşlardır (8). Noge ve arkadaşları, akciğer kanseri tanısında, serum CEA ölçümlerini lavaj CEA ölçümlerinden; de Diego ve arkadaşları ise lavaj CEA ölçümlerini serum CEA ölçümlerinden daha değerli bulmuşlardır (13,27). Sanguinetti ve arkadaşları, BAL örneği ve serum CEA ölçümlerinin duyarlılıklarını araştırmışlar ve BAL örneği CEA ölçümlerinin akciğer kanseri tanısındaki

duyarlılığını (%50) serum CEA ölçümlerinin duyarlılığından (%33) daha yüksek bulmuşlar, ancak bu farkın klinik olarak anlamlı olmadığını vurgulamışlardır (28). Biz CEA düzeylerini KHDAK grubunda hem serum hem de lavaj sıvısında BAH grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. KHDAK tanısında, serum CEA için %38'lik, lavaj CEA için ise %24'lük duyarlılık saptadık. Serum ölçümlerinin tanısal olmadığı sadece 4 hastada, bronş lavajı CEA ölçümü ta-

niya ilave katkı sağlamıştır. Tek başına serum CEA duyarlılığı %38 iken, lavaj CEA ölçümü ile birlikteliğinde duyarlılık %52'ye yükselmiştir. Bu yükseliş, bronş lavajı CEA ölçümünün malignite şüphesinde düzenli kullanılabilirliği için yeterli değildir.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda, hem serum hem de bronş lavajı CEA ölçümlerinin KHDAK tanısı için duyarlılıkları yeterli bulunmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-45.
2. Vincent RG, Chu TM, Lane WW. The value of carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1979; 44: 685-91.
3. Buccheri GF, Violante B, Sartoris AM. Clinical value of multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 2389-96.
4. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G, Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. *Chest* 1990; 97: 639-43.
5. Fischbach W, Jany B. Neuron-specific enolase in the diagnosis and therapy monitoring of lung cancer: A comparison with CEA, TPA, ferritin and calcitonin. *Int J Biol Markers* 1986; 1: 129-36.
6. Niklinski J, Furman M. Clinical tumour markers in lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 129-38.
7. Szklarz E, Gawlikowski W. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the blood serum of patients with bronchogenic carcinoma and selected diseases of the respiratory tract. *Pneumonol Pol* 1989; 57: 217-21.
8. Wesselius LJ, Dark DS, Papiasian CJ. Airway carcinoembryonic antigen concentrations in patients with central lung cancer or chronic bronchitis. *Chest* 1990; 98: 393-7.
9. Merrill WW, Goodman M, Matthay RA, et al. Quantitation of carcinoembryonic antigen in the lung lining fluid of normal smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 29-31.
10. Ohwada A, Takahashi H, Nagaoka I, et al. Effect of cigarette smoke on the mRNA and protein expression of carcinoembryonic antigen (CEA), a possible chemoattractant for neutrophils in human bronchioloalveolar tissues. *Thorax* 1995; 50: 651-7.
11. Zaleska J, Pirozynski M, Kwiek S, et al. Value of determining the concentration of carcinoembryonic antigen in bronchial lavage for diagnosis of lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63: 286-92.
12. Molodyk AA, Krumm AV. Carcinoembryonic antigen in bronchoalveolar lavage fluids in the diagnosis of lung cancer. *Med Radiol* 1986; 31: 51-5.
13. de Diego A, Compte L, Sanchis J, et al. Usefulness of carcinoembryonic antigen determination in bronchoalveolar lavage fluid. A comparative study among patients with peripheral lung cancer, pneumonia, and healthy individuals. *Chest* 1991; 100: 1060-3.
14. Sugarbaker PH. Role of carcinoembryonic antigen assay in the management of cancer. *Adv Immun Cancer Ther* 1985; 1: 167-93.
15. Vincent RG, Chu TM, Fergen TB, Ostrander M. Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1975; 36: 2069-76.
16. Gropp C, Havemann K, Lehmann FG. Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. *Cancer* 1978; 42: 2802-8.
17. Huang MS, Jong SB, Tsai MS, et al. Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA) as tumour markers in bronchogenic carcinoma. *Respir Med* 1997; 91: 135-42.
18. Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, et al. Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. Results of an international multicentre study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 189-99.
19. Bianco A, Marcatili P, D'Auria D, et al. Blood tumour markers in patients with lung cancer. *Ann Ital Med Int* 1996; 11: 114-8.
20. Rubins JB, Dunitz J, Rubins HB, et al. Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 412-6.
21. Sadoff L. The usefulness of carcinoembryonic antigen testing in the overall management of patients with nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 284-6.
22. Yoshimasu T, Miyoshi S, Maebeya S, et al. Analysis of the early postoperative serum carcinoembryonic antigen time-course as a prognostic tool for bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1533-40.
23. Özgül AS, Şipit T, Özkara Ş, Başer Y. Akciğer kanseri olguların bronş lavaj sıvısında karsinoembriyonik antijen (CEA) değerleri. *Solunum Hastalıkları* 1991; 2: 237-45.
24. Blair OM, Goldenberg DM. A correlative study of bronchial cytology, bronchial washing carcinoembryonic antigen, and plasma carcinoembryonic antigen and the diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Acta Cytologia* 1974; 18: 510-3.
25. Canivet B, Krebs BP, Bonet C, et al. Clinical value of the determination of carcinoembryonic antigen in bronchial secretion. *Nouv Presse Med* 1979; 8: 747-50.

26. Macchia V, Mariano A, Cavalcanti M, et al. Tumor markers and lung cancer: Correlation between serum and bronchial secretion levels of CEA, TPA, CanAg CA-50, NSE and ferritin. *Int J Biol Markers* 1987; 2: 151-6.
27. Noge S, Hara N, Ichinose Y, et al. Clinical significance of CEA levels in lung cancer. *Gan No Rinsho* 1985; 31 (Suppl 6): 616-22.
28. Sanguinetti CM, Riccioni G, Marchesani F, et al. Bronchoalveolar lavage fluid level of carcinoembryonic antigen in the diagnosis of peripheral lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 177-82.

**Yazıřma Adresi:**

Dr. Osman Nuri HATİPOĞLU  
Atatürk Bulvanı 1. Murat Mahallesi  
Ayecek Apartmanı Hacılar Ezanı Mevkii  
E-5 Karayolu Üzeri  
P.K. 22020-10, EDİRNE  
e-mail: nhatip@turnet.net.tr