
Akciğer kanserli olgularda serum “vascular endothelial growth factor (VEGF)” düzeylerinin metastazlar ve diğer tümör belirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi

Dursun Ali SAĞLAM¹, Ahmet ÜRSAVAŞ¹, Mehmet KARADAĞ¹, Arzu YILMAZTEPE ORAL², Funda COŞKUN¹, R. Oktay GÖZÜ¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Akciğer kanserli olgularda serum “vascular endothelial growth factor (VEGF)” düzeylerinin metastazlar ve diğer tümör belirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi

“Vascular endothelial growth factor (VEGF)” anjiyogenezin potent bir mediatörüdür. Yüksek VEGF değerleri ileri evre akciğer kanseri ve kötü prognoz işaretleri olabilir. Biz akciğer kanserinde tümör evresi ile serum VEGF ilişkisini ve ayrıca serum VEGF ile diğer bazı tümör belirteçlerinin korelasyonunu araştırdık. Yeni akciğer kanseri tanısı konulan 40 (31 küçük hücreli dışı, 9 küçük hücreli) olgu ile 25 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Serum VEGF düzeyi akciğer kanserli hastalarda (345.16 ± 159.36 pg/mL) kontrol grubuna (230.36 ± 47.87 pg/mL) göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.001$). ROC analizinde serum VEGF 249.8 pg/mL değerinin (eğri altındaki alan 0.727 ve $p < 0.05$), akciğer kanserini göstermede sensitivitesi %70, spesifitesi %76 olarak saptandı. Serum VEGF ile yaş, cinsiyet, tümörün histolojik tipi, tümör evresi, uzak metastaz varlığı ve metastaz yeri arasında ilişki yoktu. Ayrıca, diğer tümör belirteçleri (NSE, CYFRA 21-1, CEA, CA125, LDH) ile serum VEGF düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Serum VEGF, akciğer kanseri.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ahmet ÜRSAVAŞ, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Görükle 16059
BURSA - TÜRKİYE

e-mail: ahmetursavas@gmail.com

SUMMARY

The evaluation to relationship between serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level, metastases and other tumor markers in patients with lung cancer

Dursun Ali SAĞLAM¹, Ahmet ÜRSAVAŞ¹, Mehmet KARADAĞ¹, Arzu YILMAZTEPE ORAL², Funda COSKUN¹, R. Oktay GÖZÜ¹

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey,

² Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a potent mediator of angiogenesis. Increased expression of VEGF may be associated with advanced stage and poor prognosis in patients with lung cancer. We investigated the relationship between serum VEGF level and lung cancer stage. We also studied the correlation between serum VEGF level and some other tumor markers. Forty newly diagnosed lung cancer (31 non-small cell, 9 small cell) patients and 25 age-matched controls were enrolled in this study. Serum VEGF levels of lung cancer group (345.16 ± 159.36 pg/mL) were significantly higher than that of the control group (230.36 ± 47.87 pg/mL) ($p < 0.001$). The area under the ROC curve was 0.727 ($p < 0.05$) for serum VEGF threshold of 249.8 pg/mL predictive sensitivity and specificity, for lung cancer were respectively 70.0% and 76.0%. There were no significant relationship between serum VEGF level and age, gender, histologic type, lung cancer stage, distant metastases and site of metastases. In addition, there were no correlation between serum VEGF level and other tumor markers (NSE, CYFRA 21-1, CEA, CA125, LDH)

Key Words: Serum VEGF, lung cancer.

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülmesine rağmen, günümüzde sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemidir (1). Karsinogenez çok basamaklı bir süreçte değişik karsinojenlerin (kimyasal, fiziksel ve viral) etkisiyle oluşan genetik ve epigenetik hasarla gerçekleşir. Kanser gelişimini ve metastaz oluşumunu etkileyen çok sayıda etken mevcuttur. Büyüme faktörleri olarak bilinen, anjiyogenetik faktörler kanser gelişiminde önemli rol oynar (2). Risk faktörlerinin varlığında şartlar oluştuktan sonra gelişen karsinogenez sonucu tümörler neovaskülarizasyon olmaksızın ancak 1-2 mm³ boyuta ulaşabilmektedir. Ancak tümörün daha fazla büyümesi için yeni damar yapıları ile desteklenmesi gereklidir (3,4).

Tümöral dokuda yeni damar oluşumu, anjiyogenezi stimüle eden "vascular endothelial growth factor (VEGF)", fibroblast büyüme faktörleri (aFGF, bFGF), anjiyopoetin (Ang1), transforme edici büyüme faktörleri (TGF α ,

TGF β), anjiyogenin, interlökin (IL)-8, hepatosit büyüme faktörü (HGF), timidin fosforilaz (TP), tümör nekroz faktörü (TNF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), α VPs integrin, efrinB2, Tie2 ve koagülasyon faktörleri ile anjiyogenezi inhibe eden FVIII kollajenin, trombospondin, fibronektin, α , β , γ interferon (IFN), anjiyostatin, endostatin, anjiyopoetin-2, IL-12 gibi faktörler arasındaki ince bir denge ile düzenlenmektedir (5,6). Akciğer kanseri gelişiminde bir tek büyüme faktörü değil pek çok faktör ve reseptör etki gösterir. Bununla birlikte VEGF, onkojen ekspresyonu, büyüme faktörleri ve hipoksi ile up-regüle olarak kanserde anjiyogenezi için anahtar rol oynamaktadır (7).

Bu çalışmanın amacı, akciğer kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum VEGF düzeylerini karşılaştırmak, ayrıca akciğer kanserli hastalarda diğer tümör belirteçleri (serum NSE, CYFRA21-1, CEA, CA125 ve LDH) ile VEGF'nin ilişkisini belirlemektir.

MATERYAL ve METOD

Hastalar

Göğüs hastalıkları anabilim dalında, ardışık olarak biyopsi ile akciğer kanseri tanısı konulan 40 hasta ve 25 sağlıklı erişkin prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı ve çalışmaya katılan tüm olgulara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Akciğer dışı herhangi bir malignitesi olanlar ile daha önce akciğer kanseri de dahil herhangi bir nedenle kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik Bilgiler ve Evreleme

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, demografik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları [lökosit, hemoglobin, hematokrit, glikoz, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon] kaydedildi. Hastaların lokal torasik evrelemeleri, adrenalleri ve karaciğeri içine alacak şekilde çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi ve fiberoptik bronkoskopi kullanılarak, "International System for Staging Lung Cancer Adopted by the American Joint Committee on Cancer and the International Union Against Cancer in 1997 (8)" evreleme sistemine göre yapıldı. Kısa aksı 1 cm'nin üzerinde olan lenf nodları patolojik kabul edildi. Primer tümörün bulunduğu lob dışındaki nodüller M1 olarak sınıflandırıldı. Uzak metastaz varlığı açısından, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), batin ultrasonografisi (US) ve kemik sintigrafisi ile değerlendirildi.

Tümör Belirteçleri ve Serum VEGF Ölçümü

Tüm hastaların serum NSE, CYFRA 21-1, CEA, CA125 ve LDH düzeyleri, hiçbir tedavi uygulanmadan alınan serumdan biyokimya anabilim dalı merkez laboratuvarında ölçüldü. Ayrıca, tüm hastalardan alınan 10 cc kan örneği, 3000/dakika devirde 15 dakika santrifüj edilerek, süpernantlar derin dondurucuda -80°C 'de saklandı. Daha sonra toplu halde ELISA yöntemi (Bender Medsystems Human VEGF-A sandviç tipi ELISA kiti, BMS277, Viyana, Avusturya) ile VEGF düzeyleri ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz biyoistatistik anabilim dalında, SPSS 14.0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U, serum VEGF düzeylerini karşılaştırmak için Kruskal-Wallis, VEGF düzeylerinin diğer tümör belirteçleri ile ilişkisini araştırmak için Pearson korelasyon testleri kullanıldı. ROC analizi ile "cut-off" değerleri saptandı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

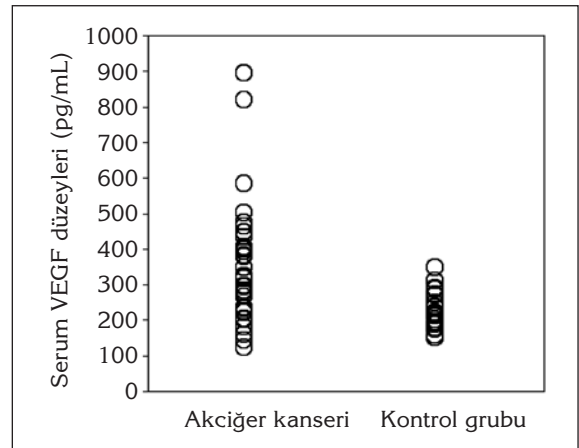
BÜLGÜLAR

Demografik Özellikler

Primer akciğer kanseri tanısı konulan 40 (33 erkek, 7 kadın, yaş ortalaması 59.3 ± 10.1 yıl) olgu ve sağlıklı kontrol grubu olarak 25 (20 erkek, 5 kadın, yaş ortalaması 55.4 ± 10.4 yıl) olgu çalışmaya dahil edildi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Akciğer kanseri tanılı olguların 26 (%65)'sı yassı epitel hücreli karsinom, 5 (%12.5)'i adenokarsinom, 9 (%22.5)'u küçük hücreli karsinomdu.

Serum VEGF Düzeyleri

Serum VEGF düzeyi akciğer kanserli hastalarda (345.16 ± 159.36 pg/mL) kontrol grubuna (230.36 ± 47.87 pg/mL) göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 1). Akciğer kanserli olgular kendi içerisinde değerlendirildiğinde, erkek ve kadın cinsiyet, ayrıca histopato-



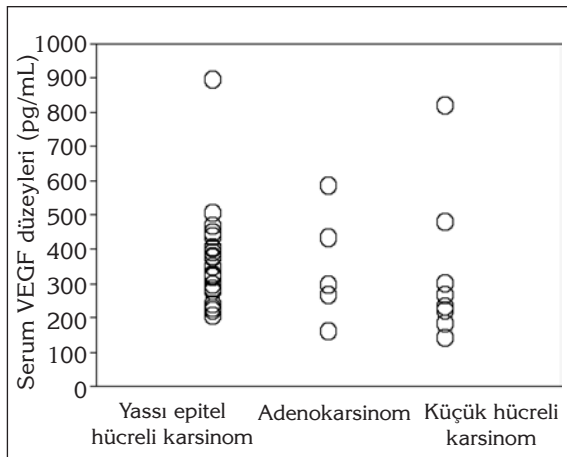
Şekil 1. Akciğer kanserli olgular ve kontrol grubunun serum VEGF düzeyleri.

lojik tip (yassı epitel hücreli karsinom 347.6 ± 146 pg/mL, adenokarsinom 348.7 ± 164.2 pg/mL ve küçük hücreli karsinom 345.1 ± 159.3 pg/mL) serum VEGF düzeyini etkilememektedir (Şekil 2). Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) (347.7 ± 146.2 pg/mL) iki grup olarak karşılaştırıldığında da serum VEGF düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

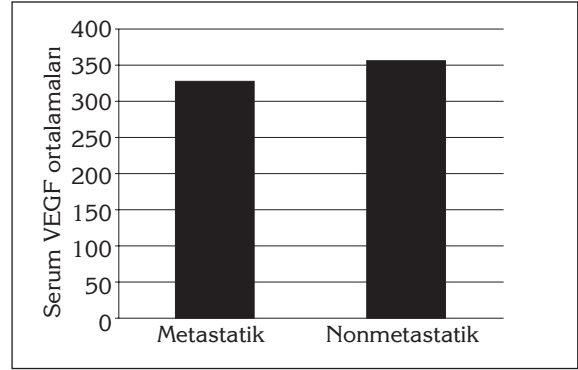
Serum VEGF düzeylerinin akciğer kanserini predikte eden eşik değerini saptamak üzere ROC analizi yapıldı. ROC eğrisi altında kalan alan 0.727 ($p < 0.05$) ve 249.8 pg/mL (sensitivite %70, spesifisite %76) kritik sınır değer olarak saptandı.

Akciğer kanserli olgularda tümör evresi ile serum VEGF düzeylerinin ilişkisi araştırıldı. TNM klasifikasyonuna göre sekiz olgu evre I, bir olgu evre II, altı olgu evre IIIA, yedi olgu evre IIIB ve 18 olgu evre IV olarak değerlendirildi. Tümör evresi ile serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yalnız uzak metastaz dikkate alındığında da M0 (357.9 ± 182.7 pg/mL) ve M1 (329.5 ± 128.5 pg/mL) olguların serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Şekil 3). Olguların beşinde karaciğere, yedisinde kemik, altısında beyin, dördünde sürrenal ve ikisinde karşı akciğere metastaz tespit edildi. Metastaz yerleri ile serum VEGF düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.

Akciğer kanserli olgularda serum VEGF düzey-



Şekil 2. Akciğer kanserli olgularda histolojik tiplere göre serum VEGF düzeyleri.



Şekil 3. Akciğer kanserli olgularda uzak metastaz serum VEGF ilişkisi.

leri ile diğer tümör belirteçleri (NSE, CYFRA 21-1, CEA, CA125, LDH) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

VEGF hem fizyolojik hem de patolojik anjiyogeneze rol oynayan bir büyüme faktörüdür. Retinopatiler, psöriyazis, astım bronşiyale, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, allerjik dermatit, nazal polipler, endometriyoz, artrit, beyin ödemi gibi birçok benign durumda VEGF düzeyinin arttığı ileri sürülmüştür (9). Bununla birlikte VEGF'nin en kapsamlı araştırıldığı durum kanserlerdir. Meme, gastrointestinal sistem, baş-b boyun, malign melanom, böbrek, mesane, over, serviks, santral sinir sistemi, karaciğer kanserleri gibi solid organ tümörleri ve lösemi, lenfoma, multipl miyeloma gibi hematolojik malignitelerde VEGF düzeyinin arttığı gösterilmiştir (10-13).

Akciğer VEGF açısından zengin bir dokuya sahiptir. Akciğerde birçok farklı hücre (bronşiyal mukoza, bronş düz kas hücresi, tip 2 pnömosit, alveoler makrofaj) VEGF üretir ve ona yanıt oluşturur. Akciğer kanserli hastalarda da serum VEGF düzeylerinde artış olduğu ileri sürülmüştür. Kishiro ve arkadaşları tedavi edilmemiş ileri evre akciğer kanseri, tedavi edilmiş akciğer kanseri, benign akciğer hastalığı ve kontrol olguları içeren dört gruplu çalışmalarında, tedavi edilmemiş ileri evre akciğer kanserli hastaların serum VEGF düzeylerini diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (14). Bu çalışmada dikkati çeken bir sonuç da, tedavi almış akciğer kanserli olguların serum VEGF dü-

zeyleri ile sağlıklı kontrol grubunun VEGF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, kemoterapi ile kısmi yanıt alınmış bir olguda üç ay sonra nüks ile birlikte serum VEGF düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular serum VEGF düzeylerinin ileri evre akciğer kanserini erken evreden ayırt etmede, histolojik tipe bakılmaksızın iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Serum VEGF düzeyinin yanı sıra doku ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında da VEGF araştırılmıştır. Baillie ve arkadaşları KHDAK tanılı 81 hastanın tümünde, tümör dokusunda ve komşu akciğer dokusunda VEGF ekspresyonunu göstermişlerdir (15). Ohta ve arkadaşları ise BAL sıvısındaki VEGF konsantrasyonlarını akciğer kanserli hastalarda, kanser dışı akciğer hastalığı olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptamışlardır (16). Bu çalışmada yaş, cinsiyet, lokalizasyon, histoloji ve tümör boyutu VEGF seviyelerini etkilemezken, birçok çalışmanın aksine uzak metastaz ve lenf nodu tutulumu ile BAL VEGF seviyeleri arasında ters ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda da akciğer kanserli grupta serum VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Serum VEGF konsantrasyonları ve tümör dokusunda VEGF ekspresyonu ile tümörün histolojik tipi ve tümör evresi arasındaki ilişki hakkında farklı değerlendirmeler mevcuttur. Kaya ve arkadaşları KHDAK tanısı olan 23'ü operabl, 52'si inoperabl toplam 75 hastada yaptıkları çalışmada, serum VEGF düzeyleri operabl grupta düşük saptanmış, evre ve tümör büyüklüğü ile serum VEGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, histolojik tipler arasında fark bulunmamıştır (17). Yine tümör dokusunda VEGF ekspresyonu ile histolojik tip arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (18). Nakashimo ve arkadaşları ise tümör dokusunda VEGF ekspresyonu ile histolojik tip arasında ilişki saptamamış, ancak VEGF pozitif adenokarsinomlarda lenf nodu metastazını ve hipervasküler tümör sıklığını anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (19). Bu çalışmada sağkalım VEGF pozitif adenokarsinomlarda daha kısa izlenmiştir. Ancak tümörün histolojik tipi ve tümör evresi ile serum VEGF düzeyleri arasında ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Imoto ve arkadaş-

ları VEGF ekspresyonunun adenokarsinomlarda, lenf nodu metastazı olanlarda ve T 3-4 hastalıkta daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (20).

Tümör evresi ile serum ve doku VEGF düzeyleri arasındaki ilişki de tartışmalıdır. Serum VEGF düzeyleri ile tümör boyutu ve evre arasında pozitif korelasyon saptanan çalışmaların yanı sıra, hiçbir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (21-23). Bizim çalışmamızda tümör evresi ile serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla beraber bizim olgularımız arasında düşük evreli olgu sayısı göreceli olarak daha az olduğundan (evre I sekiz; evre II bir olgu), aslında serum VEGF düzeyi ile tümör evresi arasında var olan bir ilişki olgu azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı hale gelmemiş olabilir. Bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için düşük evreli olguların da yeterli oranda yer aldığı daha geniş popülasyonlu çalışmalara gereksinim vardır.

Bazı kanserlerin aksine, akciğer kanseri için organ-spesifik ya da ideal bir tümör belirleyicisi henüz saptanamamıştır. Sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir tümör belirleyicisi veya kombinasyonu akciğer kanserli hastalara daha erken tanı konulmasını sağlayabilir ve tedavi başarısını arttırabilir. Birden fazla tümör belirleyicisinin eşzamanlı kullanılmasının yararlılığı önemli bir inceleme konusudur (24). Bir araştırmada KHAK olan olgularda serum VEGF düzeyleri ile serum LDH seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, ancak serum NSE düzeyleri ile korelasyon saptanamamıştır (25). Mall ve arkadaşları ise KHAK'lı hastalarda yaptıkları serum VEGF seviyelerinin tümör evresi ile serum NSE, LDH ve albumin seviyelerine göre daha iyi korele olduğunu göstermiştir (26). Çalışmamızda serum VEGF ile diğer tümör belirteçleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak; solid tümörlerin büyüme, metastaz yapma ve progresyonunda anjiyogenez şarttır. Anjiyogenez sürecinde şu ana kadar tariflenen anjiyogenik faktörlerden endotel hücrelerine spesifik olan VEGF anahtar rol oynamaktadır. Akciğer kanserli hastalarda VEGF'nin serum konsantrasyonu artış göstermektedir. An-

çak serum VEGF düzeyleri ile cinsiyet, hücre tipi, klinik evre ve uzak metastaz arasında ilişki ve diğer tümör belirteçleri ile korelasyon saptanamamıştır. VEGF üzerinde yapılacak yeni araştırmaların, anti-VEGF üzerine kurulabilecek tedavi modaliteleri için temel oluşturacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bozkurt B, Selçek T, Fırat P ve ark. 1972-2002 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirmesi. *Toraks Dergisi* 2004; 5: 148-53.
2. Köktürk N, Kırıçoğlu CE, Öztürk C. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5: 127-38.
3. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 389-95.
4. Kırıçoğlu CE, Öztürk C, Köktürk N. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde epidermal büyüme faktörü reseptörü ve inhibitörlerinin yeri. *Solunum* 2003; 5: 146-52.
5. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003; 9: 685-93.
6. Yano S, Nishioka Y, Goto H, Sone S. Molecular mechanisms of angiogenesis in non-small lung cancer, and the rapetics targeting related molecules. *Cancer Sci* 2003; 94: 479-85.
7. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005; 69(Suppl 3): 4-10. 2005; 21 Epub
8. Mountain CF. Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
9. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9: 653-60.
10. Ellis LM, Takahashi Y, Liu W, Shaheen RM. Vascular endothelial growth factor in human colon cancer: Biology and therapeutic implications. *The Oncologist* 2000; 5(Suppl): 11-5.
11. Tae K, El-Naggar AK, Yoo E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in head and neck tumorigenesis. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 2821-8.
12. Bamberger ES, Perrett CW. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol Pathol* 2002; 55: 348-59.
13. Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies. *Cancer Research* 1999; 59: 728-33.
14. Kishiro I, Kato S, Fuse D, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in patients with, primary lung cancer. *Respirology* 2000; 7: 93-8.
15. Baillie R, Carlile J, Pendleton N, Schor AM. Prognostic value of vascularity and vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2001; 54: 116-20.
16. Ohta Y, Ohta N, Tamura M, et al. Vascular endothelial growth factor expression in airways of patients with lung cancer. *Chest* 2002; 121: 1624-7.
17. Kaya A, Ciledag A, Eris Gulbay B, et al. The prognostic significance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell cancer patients. *Respiratory Medicine* 2004; 98: 632-6.
18. Morragi AJ, Travis WD, Welsh JA, et al. Nitric oxide synthase cyclooxygenase 2, and vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of non-small cell lung carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 4739-44.
19. Nakashima T, Huang CI, Liu D, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C as prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Med Sci Monit* 2004; 10: 157-65.
20. Imoto H, Osaki T, Taga S, et al. Vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer: Prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1007-14.
21. Matsuyama W, Hashiguchi T, Mizoguchi A, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor dependent on the stage progression of lung cancer. *Chest* 2000; 118: 948-51.
22. Laack E, Köhler A, Kugler C, et al. Pretreatment serum levels of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1550-7.
23. Demirkazık A, Akbulut H, Ülger AF, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Saudi Med* 2004; 24: 473-5.
24. Fukasawa T, Fujisawa T, Yamaguchi Y, et al. Clinical evaluation of serum NSE and CEA in primary lung cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986; 13: 1862-7.
25. Hasegawa Y, Takanashi S, Okudera T, et al. Vascular endothelial growth factor level as a prognostic determinant of small cell lung cancer in Japanese patients. *Internal Medicine* 2005; 44: 26-34.
26. Mall JW, Schwenk W, Philipp AW, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels correlate better with tumour stage in small cell lung cancer than albumin, neuron-specific enolase or lactate dehydrogenase. *Respirology* 2002; 7: 99-102.