

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE CA-19.9, CA-12.5, CEA, NSE, TPA ve SİYALİK ASİT'İN TÜMÖR BELİRTECİ OLARAK DEĞERİ

Dr. Haşim Dalgıç(*) • Dr. Uğur Atik(**)

ÖZET: Histopatolojik olarak Küçük Hücreli Akciğer Kanseri tanısı almış 25 erkek olguda ve 14 kişilik kontrol grubunda bazı Tümör Belirteçlerinin serum düzeyleri ölçüldü ve bulunan değerlerin klinik taniya katkısı tartışıldı.

SUMMARY: The significance of CA-19.9, CA-12.5, CEA, NSE, TPA and Sialic Acid serum levels observed in small cell cancer of the lung as an activity indicator: Various tumor markers have been measured in 25 patients with histologically proven small cell lung cancer in comparison with 14 normal controls and significance of these markers has been discussed.

GİRİŞ

Klinik Onkoloji uygulamalarında klinisyene tanı, evreleme, tedavinin planlanması ve yürütülmesine yardımcı olmak amacı ile günümüzde birçok Tümör Markeri (TM) analizleri yapılmaktadır.

Araştırmalar erken tanının önemli ve hayati bir sorun olduğunu göstermektedir (1, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 21). Değişik TM'nin birlikte araştırıldığı çalışmalarda tümör dokusunun tipi, yaygınlığı, tedaviye verdiği cevap ile uygun sonuçlar alınması nedeni ile TM analizleri onkoloji merkezlerinde günlük kullanıma girmiştir.

Akciğer kanserinin tanısında halen kullanılan radyodiagnostik yöntemlerin yanında spesifik TM'ların kullanılmasında da önemli ilerlemeler ve yaygınlık gözlenmektedir (3, 11, 19). Bu amaçla değişik TM'ları daha çok tek olarak fakat bazan da çeşitli TM'larının bir araya getirilmesi ile oluşturulan paneller halinde incelenerek, kanserin seyrinde veya tedaviye alınan cevabın değerlendirilmesi açısından klinisyenin görüşüne sunulmuştur.

Araştırmalar Akciğer Kanseri olgularda, Serum LSA, CEA, CA-19.9, Haptoglobulin, Ferritin, NSE gibi TM'leri tek tek ya da ikili üçlü parametreler halinde gözden geçirmişlerdir. (1, 3, 5, 6, 13, 15, 19). Biz bu çalışmada altı ayrı TM'ın Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) olgulardaki değerini ve önemini gözlemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Histopatolojik olarak tanısı konulmuş (KHAK)'li 25 erkek olgunun yaş dağılımı 38-64 idi (AO: 49.6 ± 1.35). Kontrol grubunu, yaşları 20-52 arasında değişen (AO: 30.5 ± 3.2) 14 erkek oluşturdu. Hasta ve kontrol grubundan bir gece açlık sonrası alınan kanların serumları 6 eşit hacime ayrıldı ve -30°C 'da çalışma gününe kadar saklandı. Kan örnekleri hasta grubundan tedavi öncesi alındı.

Bulguların, gruplar arası önemlilik test analizlerinde "Student t test" kullanıldı. Aritmetik ortalamalar standart hataları ile birlikte verildi.

(*) Biyokimya ve Kl. Biyokimya Uzmanı-Halasarkargazi Cad. No: 231/18-Osmanbey/İstanbul.

(**) GATA H.Paşa Eğt. Hst. Biyokimya ve Kl. Biyokimya Servis Şefi.

a) Gereçler

- Otomatik BOSCH derin soğutucu
- Hettich Eba 35 santrifüj
- Su trompu "Clinicon"
- Çeşitli hacimlarda otomatik pipetler EPPENDORF
- MINI-ASSAY TYPE-6-20 Gamma sayıcı
- Kotterman benmari (37°C)
- Polystrene tüpler

b) Yöntemler

1- CA-125 (Cancer Antigen CA-125 (CİS) immunoradiometric assay kit) REF: ELSA-CA-125 (CİS)

CA-125 Çalışma Protokolu

ELSA-Tüpleri	I ¹²⁵ anti CA-125	Standart	Meçhul
Standart	200	100	-
Hasta Serumu	200	-	100

Yavaşça karıştırılır ve 16-24 saat 18-25°C'da inkübe edilir. Kullanılan hacimler mikrolitre'dir.

Bütün tüpler aspire edilir ve iki kez 3 ml distile su ile yıkanır, aspire edilir. Her standart için alınan ortalama sayımlardan NSB çıkarılır ve linear grafik kağıdında kalibrasyon eğrisi çizilip sonuçlar değerlendirilir.

2- CA-19.9 (Immunoradiometrik Assay of Carbohydrate Antigen 19.9) (REF: ELSA-CA-19.9)

CA-19.9 Çalışma Protokolu

ELSA-Tüpleri	Tampon	Standart	Meçhul
Standart	200	100	-
Hasta Serumu	200	-	100
Yavaşça karıştır ve 3 saat 37°C'da inkübe et			
Tüpleri aspire et ve 12 ml distile su ile yıka aspire et			
I ¹²⁵ -anti CA-19.9	300	300	300
3 saat oda ısısında inkübe et, yıkama işlemini tekrarla ve sayım yap.			

Kalibrasyon eğrisi CA-125 yöntemindeki gibidir. Kullanılan hacimler mikrolitredir.

3- CEA (CEA-TER Kit-Code 10664) (Biodata)

CEA Çalışma Protokolü
(Hacımlar mikrolitredir)

Tüpler Reaktifler	Meçhul	NSB	BO	Total	Standart
Hasta serumu	100	-	-	-	-
0-Std.	-	100	100	-	-
Standart	-	-	-	-	100
Distile su	-	100	-	-	-
CEA-Antiserum	100	-	100	-	100
Karıştır. 3-4 saat oda ısısında inkübe et.					
I ¹²⁵ -CEA	100	100	100	100	100
Karıştır ve 20-22 saat oda ısısında inkübe et.					
Rabbit-γ-Globulin	100	100	100	-	100
PEG % 8 (4°C)	1000	1000	1000	-	1000
Karıştır ve 15 dk. 2000 devirde çevir. Total tüp hariç diğer tüpleri dekant et ve sayım yap.					

Semilogoritmik kağıtta standart ve meçhullerin % bağlanma kapasiteleri hesaplanır.

4- TPA (Tissue Polypeptide Antigen TPA IRMA-Prolifigen) Sangtec Medical

TPA Çalışma Protokolü
(Hacımlar mikrolitredir)

Tüpler Reaktifler	Meçhul	NSB	BO	Total	Standart
Hasta serumu	100	-	-	-	-
Dilüent	100	100	100	-	100
Antibody kaplı boncuk	1 adet	-	1 adet	-	1 adet
I ¹²⁵ anti TPA antibody	200	200	200	200	200

17-20 saat oda ısısında inkübe edilir, aspire edilir ve boncukları iki kez serum fizyolojik ile yıkanır. Sayım yapılır ve % bağlanma kapasiteleri hesaplanır.

5- NSE (Pharmacid NSE RIA 50 Radioimmunoassay)

NSE Çalışma Protokolü
(Hacımlar mikrolitredir)

Tüpler Reaktifler	Meçhul	BO	Total	Standart
Hasta serumu	50	-	-	-
Standartlar	-	-	-	50
NSE-I125	50	50	50	50
Antibody	50	50	-	50
Çalkala ve 3 saat oda ısısında inkübe et.				
Dekant Süspansiyonu	2000	2000	-	2000

30 dk. oda ısısında inkübe et. 10 dk. 1500 devirde çevir, dekant et (total hariç) artıkları süzgeç kağıdı ile al ve totalden yaklaşık 12000 sayım alana kadar sayım yap. % bağlanma kapasitesini hesapla ve lin. log. kağıtta çizilen grafikten sonuçları değerlendir.

6- Siyalik Asit (Boehringer Mannheim Cat. No. 784192)

Siyalik Asit Çalışma Protokolü
(Hacımlar mikrolitredir)

Tüpler Reaktifler	Meçhul	Standart	Reaktif Körü
Standart	-	20	-
Distile su	-	-	20
Reaktif-A	500	500	500
Reaktif-B	500	500	500
Karıştır. 20 dk. 37°C'da inkübe et.			
Deterjan	2000	2000	2000
Karıştır ve 550 nm.de reaktif körüne karşı absorbsanları oku.			

BULGULAR

Tablo I'de Hasta ve Kontrol grubunun Serum (TM) düzeylerinin ortalamaları verilmiştir. Yüksek serum (TM) düzeylerinin KHAK'li olgulardaki yüzde dağılımları Tablo II'de gösterilmiştir.

Yüksek düzeydeki (TM)'nin hasta grubu içinde birbirleri ile olan korelasyonları Tablo IIIa ve b'de verilmiştir.

TABLO I: Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum (TM) Düzeyleri

TM	HASTA n: 25	KONTROL n: 14	Student t testi
CA-19.9 (U/ml)	A0:43.51±17.37	A0: 8.92±1.09	p < 0.001
CA-125	A0:76.64±26.35	A0:14.0±2.64	p < 0.001
CEA (ng/ml)	A0:7.3±1.71	A0:1.29±0.41	p < 0.001
SA (mg/dl)	A0:86.32±10.83	A0:55.42±3.45	p < 0.001
TPA (U/L)	A0:78.8±9.12	A0:33.5±4.45	p < 0.001
NSE (µg/L)	A0:27.93±3.86	A0:5.77±1.04	p < 0.001

TABLO II+: KHAK'li Hastalarda Yüksek Serum (TM) Düzeylerinin Yüzde Dağılımları

TM	Toplam Hasta Sayısı	Normalin Üzerinde Bulunanların Sayısı	Yüzde İfadesi
CEA	25	12	% 48
CA-19.9	25	11	% 44
CA-125	25	17	% 68
SSA	25	12	% 48
TPA	25	13	% 52
NSE	25	17	% 68

TABLO III-a: Yüksek Düzeydeki (TM)'nin Birbirleri ile Olan Korelasyonları

Yüksek Bulunan Parametre Sayısı	Hasta Sayısı	Yüzdesi
0	3	12
1	2	8
2	5	20
3	5	20
4	2	8
5	-	-
6	8	32

TABLO III-b: Yüksek Düzeydeki (TB)'nin Birbirleri ile Olan Korelasyonları

Yüksek Bulunan Parametre Sayısı	TÜMÖR MARKERLARIN FREKANSI					
	CEA	CA-19.9	CA-125	SSA	TPA	NSE
6 TM	8	8	8	8	8	8
5 TM	0	0	0	0	0	0
4 TM	1	0	2	1	2	2
3 TM	2	0	4	2	2	5
2 TM	1	1	4	1	1	2
1 TB	0	2	0	0	0	0

TARTIŞMA

TM'lerin kanserin erken tanısında olduğu kadar, klinik evrenin belirlenmesinde, klinik bulguların takibinde ve tedavinin planlanmasında yararlı olduğu kesinlik kazanmıştır. Erken tanıda herbirinin henüz tek başına yetersiz gibi görüldüğü TM'lerin, primer tümörün veya metastazların meydana getirdiği tümör yükünü belirleyen bir gösterge, klinisyene son derece faydalı olmaktadır.

Bir organizmada kanserin başlaması ile klinik belirti ve bulguların ortaya çıkışına kadar geçen süre henüz belirlenmiş değildir. Bu nedenle birçok araştırma üniteleri tek ya da birkaç TM'lerle erken teşhise katkıda bulunmak için yoğun çalışmalar yapmaktadırlar (4, 8, 9, 14). Monoklonal Antikor teknolojisiyle kazanılan mesafeye rağmen henüz hemen başlangıçta tümörü belirleyecek bir Belirteç'in varlığı bildirilmemiştir.

Günümüzde klinik onkologlar TM'ni genellikle şu amaçlarla kullanmaktadırlar.

- Diğer laboratuvar tetkikleri ile birlikte erken tanı.
- Tümör yaygınlığı ile klinik bulgulardaki oransal değişiklikleri gözlemek için.
- Nüks riskinin takibi için
- Cerrahi, ışın, sitostatikler, immün cevap düzenleyiciler ve hormonlarla yapılacak tedavinin planlanmasında,
- Tedaviye alınan cevabın kontrolü şeklinde özetlenebilir.

TM olarak anılan yapılar Onkofetal veya doku duyarlı antijenler, glikoproteinler, hormonlar ya da bazı enzimlerdir.

Araştırmacılar bu yapıların kanser tiplerine göre özgünlükleri olduğunu bildirmişlerdir (1, 3, 5, 6, 13, 15, 16).

CEA'nın gastrointestinal sistem kanserlerinde (4, 18), glikolitik bir enzim olan NSE'in nöroendokrin tümörlerde, nöroblastoma ve KHAK'de (3, 14, 19), CA-19.9'un yine gastrointestinal tümörler arasında özellikle pankreas ve kolorektal kanserlerde (5, 9, 16), CA-15.3'ün meme, CA-125'in over, prostat, TPA'nın over, sindirim sistemi ve akciğer kanserli olgularda yüksek düzeylere ulaştıkları bilinmektedir (1, 8, 12, 15, 20). Lipide Bağlı Siyalik asit ile yapılan çalışmalarda bu yapının özellikle mesane tümörleri ve kolorektal kanserlerde yüksek değerlere ulaştığı gözlemiştir (2, 6, 7). Yine bu çalışmalardan alınan sonuçlara göre TM'lerin organa veya dokuya duyarlı olmalarına karşın her zaman önemli yükseklikler gözlenmediğini göstermektedir (1, 6, 21). Bu nedenle araştırmacılar ve klinisyenler çeşitli kanserli olguların evrelerini ve prognozu izleyebilmek için birkaç TM parametresinin birlikte izlenip değerlendirilmesinin daha doğru olacağını bildirmişlerdir (6).

Akcığer kanserli olgularda daha öncede bazı TM'lerinin değerleri gözlenmiştir. Ancak konuyla ilgili çok parametrelili çalışmalar sayıca az olduğu için bu çalışmada 25 KHAK'li olguda 6 değişik parametrenin değişimleri incelenmiştir.

Bulgularımız, kanserli olguların Serum TM düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek

olduğunu göstermektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Tablo I'deki bu görünüm KHAK'li olgularda tüm TM'lerinin herbirinin iyi bir parametre olarak kullanılabileceği gibi yanlış bir izlenim verebilir.

Ancak KHAK tanısı almış hastalarımızın bir kısmında serum TM düzeyleri normal sınırlar içerisinde kalırken bir kısmında bazı parametrelerde önemli yükseklikler saptanmıştır. İstatistiksel çalışmalar grup olarak yapıldığından, bazı olgulardaki tümör aktivasyonuna bağlı olarak elde edilen son derece yüksek düzeyler genel ortalamaları yükseltmiştir.

Tablo III-d'inde incelendiğinde 25 KHAK'li olgunun % 32'sinde (8/25) altı, % 8'inde (2/25) dört, % 20'sinde (5/25) üç, % 20'sinde (5/25) iki ve % 8'inde (2/25) sadece bir parametrenin KHAK'li olgularda yükseldiği ve % 12'sinde (3/25) hiçbir TM'nin normal sınırlar üzerine çıkmadığı görülmektedir.

Tablo II'deki bulgulara göre TM'den CA-125 ve NSE'in % 68 (17/25) ile hasta grubunda en fazla yükselen TM'ler olduklarını görmekteyiz.

FLEISHER ve ark. 13'ü epidermoid, 12'si adenokanser olan 25 olguda yaptıkları çalışmada, adeno tipinde CEA'yı % 58, LSA'yı % 66 ve TSA'yı % 41 oranında yüksek bulurken, epidermoid tipte CEA'yı % 23, LSA'yı % 84 ve TSA'yı ise % 46 oranında yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (10).

Krolkowski ve ark. çeşitli akciğer kanseri tiplerinde serum siyalik asit düzeylerini araştırmışlar ve kontrol grubuna göre yüksek düzeyler elde etmişlerdir. Ancak hücre tipine göre bir farklılık gözlememişlerdir (11).

Bizim çalışma grubumuzu oluşturan 25 KHAK'li olguda, CEA % 48, SA % 48 oranında yüksek bulunmuştur.

Topuz ve ark. akciğer kanserlerinde CEA'nın % 30-35, LSA'nın % 75-85 arasında değerli olduklarını bildirmişlerdir (19). Bulgularımız bu çalışmacıların CEA bulguları ile korelasyon içindedir. Ancak siyalik asit yüzdeleri Lipid Bağlı Siyalik Asit kadar değer kazanmamaktadır.

1965'de ilk kez GOLD tarafından kolon kanserlerindeki değeri tartışılan bir glikoprotein olan CEA'nın, özellikle endodermal orijinli pankreatik ve hepatik tümörlerde yüksek değerler kazandığı bildirilmiştir (4). Akciğer, meme ve prostat kanserlerinde de yükseldiği bilinen CEA'nın bazı iltihabi hastalıklarda mesela infeksiyonlarda da yalancı yüksekliklerine rastlanmaktadır (4).

25 KHAK'li olgunun 12'sinde serum düzeyleri yüksek bulunan CEA'nın 8 olguda diğer TM'nin tümü ile birlikte yükselmesi anlamlıdır. Tanısı konulduğunda % 80-85 oranında metastaz yaptığı kabul edilen KHAK'li hastalarda TM'lerin birçoğunun yükselmesinin sebebi metastaz olabilir. Bu nedenle yaygın metastazı olan olgulardaki önemli yükseklikler CEA'nın bir TM olarak değil de, tanısı diğer tekniklerle konmuş kanserli olgularda tedavinin gözlenmesi amacı ile takip edilmesinin daha uygun olacağı görüşündeyiz.

Monoklonal bir (TM) olarak özellikle kolon ve mide kanserlerinde % 80'e varan değeri olan CA-19.9'un akciğer kanserlerindeki değeri % 30 civarındadır (6). Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 44'ünde yüksek bulunan CA-19.9 düzeylerinin diğer (TM)leri ile olan korelasyonu ilgi çekicidir. 8 olguda (TM)'lerin hepsi ile ortak yükselirken iki olguda diğer dört (TM) ile birlikte ve dörder olguda üç ve iki (TM) ile müşterek yükselirken, iki olguda tek başına yükseklik göstermiştir. İki ve üç (TM)'nin müşterek yükseldiği olgularımızda CA-19.9'da, CA-125 ve NSE çoğunlukla iştirak etmektedir (Tablo III-b).

Sialik Asidin (TM) olarak kolorektal ve prostat kanserlerindeki önemi bilinmektedir. Akciğer Kanserinin Küçük Hücreli tipinde % 85'e varan düzeylerde yüksek değerler bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda Serbest Siyalik Asit'in değeri gözlenmiş ve diğer (TM)'lerle olan korelasyonu aşağıda özetlenmiştir.

Tablo III-b'de görüldüğü gibi SSA 8 olguda diğer (TM)'lerin hepsi ile birlikte yükseklik göstermiştir. Sadece 1 olguda, CA-125 ile, 2 olguda CA-125 ve NSE ile, 1 olguda da CA-125, NSE ve TPA ile birlikte yükselmiştir. Bu nedenle SSA'nın tek başına (TM) olarak kullanılmasının önemli bir değeri olmadığı düşüncesindeyiz.

CA-125 özellikle Over tümörlerinde serum düzeyleri artış gösteren bir (TM)'dir (6, 8, 12, 13). İleri evre meme kanserlerinde de değeri olduğu vurgulanmıştır (6).

Son yıllarda hibridoma teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak yaygın bir biçimde kullanım alanı bulan CA-125 bizim çalışmamızda hastalarımızın % 68'inde normalin üzerinde bulunmuştur. Tek başına hiçbir olguda serum değeri yüksek bulunmazken 4 olguda, SSA, NSE, CEA ya da CE-19.9'dan biri ile müşterek yükselmiş, yine 4 olguda diğer (TM)'lerden ikisi ile normal değerlerin üzerinde düzeylere yükselmiştir. NSE bu olguların hepsinde CA-125'e eşlik etmiştir (Tablo III-b).

NSE'in serum düzeyleri hasta grubumuzun % 68'inde yüksek bulunmuştur. İki olguda CA-125 ve CA-19.9 ile birlikte yükselirken 5 olguda diğer iki (TM) ile birlikte ve özellikle CA-125 ile müşterek yükselmiştir. Periferik sinir dokusunda ve nöronlarda bulunan ve yine glikolitik bir enzim olan (14) NSE'nin KHAK'lerinde anlamlı artışı Topuz ve ark. tarafından da gösterilmiştir (19). Bu çalışmada CA-125 ile birlikte görülen yükselmeler dikkati çekmektedir.

TPA bildiği gibi tümör progresyonu ile yakından ilgilidir. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın % 52'sinde serum düzeyleri yüksek bulunmuş ancak 13 hastanın 8'inde diğer (TM)'nin tamamı ile birlikte yükseklik gözlenmiştir.

Bulgularımız göstermektedir ki, KHAK tanısı almış olgularda TM olarak bilinen ve bizim kullandığımız altı parametreden herhangi birisinin tek başına bir belirteç olarak kullanılması değer taşımaktan uzaktır.

Üç olgumuzda hiçbir TM'nin anlamlı bir değere ulaşmamış olması tümör yükü veya aktivasyonunun düşük olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Hatta daha iyimser bir bakışla survisi uzun, ümit verici olgular olarak düşünülebilir. Yinede tedavi süresince TM'leri ile takibi, zaman içinde gelişebilecek değişikliklerin erken yakalanması açısından önem taşır.

O zaman erken tanı için değil ancak remisyon ve progresyonların değerlendirilmesinde onkologlar hangi TM ile KHAK'ni takip etsinler? sorusuna cevap vermek gerekir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturan ve tanı konulduğunda % 80-85 metastaz yaptığı kabul edilen (19) KHAK'li olgularda bu soruya cevap vermek son derece güç gibi görünmektedir.

Gerçekten çalışma grubumuzdaki olguların % 32'sinde tüm parametrelerin önemli yükseliklere ulaşması bu vakaların ileri evrelerde ya da metastazlı olgular olduğunun önemli bir işaretidir. Akciğer kanseri histopatolojisine özgün bir TM bulunmadığı gözönüne alınacak olursa, tanısı diğer tekniklerle konulmuş hastalarda klinik evrenin durumuna ışık tutmak amacı ile TM olarak SA, CEA, CA-19.9, CA-125 ve NSE değerlerinin gözden geçirilmesinde fayda vardır sanıyoruz. TM'den bir ya da en fazla ikisinden alınacak yüksek değerler tümör yükü ve metastazı hakkında hasta lehinde bulgular olabilecektir kanısındayız. Daha fazla sayıda TM'deki artış ise klinik evrenin ilerlemiş olduğunu gösterebilir. Bu nedenle Biyokimyasal analizlerin dışındaki tekniklerle tanıları konmuş KHAK'li olgularda diğer bazı kanser tiplerinde de olduğu gibi başlangıçta çok sayılı parametrelerle tarama testleri uygulayıp, tedavi nüks ya da remisyon ile değişiklik gösteren parametre ile hastaların takip edilmesi düşünülebilir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuç KHAK'li olgularda hastaların takibi için en az CA-19.9, CA-125 ve NSE'nin TM olarak kullanılması gerektiği şeklinde özetlenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Bast, R. C., Klug, T. L.: A R/A using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N. Engl. J. Med., 309: 883-87, (1983).
- 2- Boehringer Mannheim. Cat No: 784 192: Colorimetric assay for the enzymatic determination of Sialic Acid in Serum.
- 3- Carney, D. N., Marangos, P. J.: Serum NSE, a marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. The Lancet, Marc, 13: 583-86, (1982).
- 4- CEA. Biodata, Serona Diagnostics Ltd. 263-269, City Road. EC IV-IGX, London, May, (1983).
- 5- Delvillano, B.: Radioimmunometric Assay for a Monoclonal Antibody defined Tumor Markers CA-19.9. Clin. Chem., 29: 549-552, (1983).
- 6- Dinçol, K., Topuz, E., Onat, H., Bilge, N., Töre, G., Aldemir, O., Kınay, M.: Meme Kanserinde

- CEA, CA-19.9, CA-125, LSA ve PEP'un Değeri: Türk Onkoloji Dergisi, Cilt 2, Sayı: 1, (244), (1987).
- 7- Dunzendorfer, V., Katopodis, N., Dnistrian, A. M., Stock, C. C., Schwartz, M. K., Whitmore, W. F.: Plasma Lipid-bound sialic acid in patients with prostate and bladder cancer: Investigative, Urology, 19: 194, (1981).
 - 8- ELSA-CA-125 Company ORIS INDUSTRIE S.A-B.P. No: 21, Avril, (1987).
 - 9- ELSA-CA-19.9. Company ORIS Industrie S. A. B. P. 21, Decembre, (1983).
 - 10- Dnistrian, A., Bhalla, R., Stankievic, R., Schwartz, M. K., Nagasaki, F., Martini, N.: Biochemical Markers in lung cancer: Clin. Chem., 29: (67): 1231, (1983).
 - 11- Krolkowski, F. J., Reuter, K., Waalkes, T. P., Sieber, S. M., Adamson, R. H.: Serum Sialic Acid Levels in lung Cancer Patients. Pharmacology, 14: 47-51, (1976).
 - 12- Mastropaolo, W., Fernandez, Z., Miller, L. E.: Pronounced Increases in the Concentration of an Ovarian Tumor Marker, CA-125 in serum of a healthy subject during menstruation. Clin. Chem., 32 (11): 2110-11, (1986).
 - 13- Niloff, J. M., King, T. L., Schaetzel, E., Zurawski, R. V., Knapp, R. C., Bast, R. C.: Evaluation of Serum CA-125 in Carcinomas of the fallopian Tube endometrium and endocervix. Am. J. Obstet Gynecol., 148: 1057, (1984).
 - 14- NSE RIA 50, Directions for use, Pharmacia, S-75182, Uppsala-Sweden, (1983).
 - 15- Peter, A., Bagley, C. M., Smith, M. R.: CA-125 Use as a tumor marker with mixed mesodermal tumors of the female genital tract. Cancer, 58: 2625, (1986).
 - 16- Sakahara, H., Endo, K., Nakajima, K.: Serum CA-19.9 concentrations and Computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. Cancer, 57: 1324, (1986).
 - 17- Sears, H., Herlyn, J., Delvillano, B., Steplewski, Z., Koprowski, H.: A Clinical Evaluation of Patients with colorectal cancer. Clinical Immunology, 2: 141, (1982).
 - 18- Steward, A. M., Dixon, D., Zamcheck, N., Aisenberg, A.: CEA in breast cancer patients: Serum Levels and disease progress: Cancer, 33: 1246, (1974).
 - 19- Topuz, E., Aldemir, O., Dinçol, K., Onat, H., Töre, G., Kinay, M.: Akciğer Kanseri Hastalarında NSE'nin Bir Tümör İşaretleyicisi olarak değeri. Türk Onkoloji Dergisi, Cilt 2, Sayı 2: (334), (1987).
 - 20- TPA IRMA, Instructions for use. Sangtec Medical, Sweden Nov. (1986).
 - 21- Waldmann, T. A., Herberman R. B.: Tumor Markers in diagnosis and in monitoring therapy. Cancer Medicine. Edit: J. A. Holland, E. Frei, 2nd edition led and febriger, Philadelphia, s. 1078-1080 (1982).