

AKCİĞER KANSERLERİNDE SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ'IN TANI DEĞERİ

DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM NEURON SPECIFIC ENOLASE IN LUNG CANCERS

Dr.Oğuz KÖKTÜRK, Dr.Nahide GÖKÇORA*, Dr.Türkan TATLICIOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Nükleer Tıp* Anabilim Dalları,
Ankara, Türkiye
Gazi Tıp Dergisi 3 : 191-196, 1992

ÖZET : Çalışmamızda akciğer kanserlerinde serum nöron spesifik enolaz'ın (NSE) bir tümör markeri olarak tanı değeri araştırıldı. Bu amaçla 141 hasta ve 20 sağlıklı olguda serum NSE düzeyleri ölçüldü.

Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) grubu ortalama serum NSE değerinin diğer akciğer kanserleri (NSCLC), nonmalign akciğer hastalıkları, nonpulmoner maligniteler ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($P<0.001$).

SCLC grubunda 35 (% 77.8), NSCLC grubunda 7 (% 15.2), nonmalign akciğer hastalıkları grubunda ise yalnızca 1 (% 4) olguda serum NSE değeri yüksek ($\geq 12.5 \mu\text{g/L}$) bulundu. Nonpulmoner maligniteler ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan tüm olguların serum NSE değerleri normaldi.

Çalışmamızda serum NSE'nin küçük hücreli akciğer kanserlerinin tanısında değerli bir tümör markeri olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler : Nöron Spesifik Enolaz, Akciğer Kanseri.

GİRİŞ

Akciğer kanseri 19. yüzyılda alışılmamış bir tanı ve yalnızca % 1 oranında mortalite nedeni olma-

SUMMARY : We studied the diagnostic value of serum neuron specific enolase (NSE) as a tumor marker for lung cancers. Serum NSE levels were measured in 141 patients and 20 healthy controls.

The mean level of NSE was significantly high in patients with small cell lung cancer (SCLC) when compared to non-small cell lung cancer (NSCLC), nonmalignant lung diseases, nonpulmonary malignancies and healthy controls ($p<0.001$).

Increased levels of serum NSE ($\geq 12.5 \mu\text{g/L}$) were observed in 35 patients (77.8 %) with SCLC, in 7 patients (15.2 %) with NSCLC and in only 1 patient (4 %) with nonmalignant lung disease. All patients with nonpulmonary malignancies and healthy controls had normal serum NSE levels.

These findings indicate that serum NSE is a valuable tumor marker for the diagnosis of small cell lung cancer.

Key Words : Neuron Specific Enolase, Lung Cancer.

sına karşın, günümüzde en yaygın görülen ve en çok ölüme yol açan kanser tipi olmuştur (Frank, 1982; Parkin, 1989).

Tanı konulduğunda olguların büyük bir kısmının tedavi şansını yitirmiş olmaları ve yaşam sürelerinin birkaç ayla sınırlı oluşu nedeniyle hastalığın tanısının erken ve doğru konulması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle akciğer kanseri ile ilgili çalışmaların içinde tümör markerleri önemli bir yer almış ve bazılarının ayırıcı teşhiste ve hastalığın evrelendirilmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (Hansen ve Hansen, 1989; Kaiser ve ark. 1989).

Son yıllarda en çok dikkati çeken tümör markerlerinden biride glikolitik enzim enolazın bir isoenzimi olan nöron spesifik enolazdır (NSE). Bu spesifik enolazın yalnız nöronlarda değil nöroendokrin hücrelerde de lokalize olduğunun saptanmasından sonra, NSE'nin nöroendokrin tümörler için değerli bir marker olduğu gösterilmiştir (Schmechel ve ark. 1978; Tapia ve ark. 1981).

Küçük hücreli akciğer kanseri de nöroendokrin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezi'nin çeşitli kliniklerinde, Temmuz-Aralık 1990 tarihleri arasında yatan 141 hasta ve 20'de sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 161 olgu alındı.

Çeşitli tanısal yöntemlerle küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC), nonpulmoner malignite, nonmalign akciğer hastalığı tanısı almış hastalar ve kontrol grubu olarak sağlıklı kişiler arasından seçimleri rastgele yapılan olgulardan 5 cc kan alınarak serumları ayrıldı ve çalışılacağı güne kadar -20°C'de saklandı. Malignite tanısı almış olgulara kemoterapi başlanmamış olmasına ve alınan kanların özellikle hemolizsiz olmasına dikkat edildi.

Çalışmamızın amacına uygun olarak 5 gruba ayrılan olguların çalışma grupları, yaş ve cinse göre dağılımı tablo 1'de görülmektedir.

Çalışma grupları	Olgu sayısı	Cins E/K	Yaş ort.
SCLC	45	43/2	58.2
NSCLC	46	38/8	58.1
Yassı hücreli	25	24/1	59.4
Adenokarsinom	15	9/6	57.1
Büyük hücreli	5	4/1	57.2
Adenoskuamöz	1	1/0	43
Nonpulmoner maligniteler	25	17/8	43.9
Nonmalign akciğer hastalıkları	25	17/8	43.8
Kontrol (Sağlıklı)	20	10/10	53.6

Tablo - 1 : Olguların çalışma grupları, yaş ve cinse göre dağılımı.

diferensiasyon gösterdiği bilinen en yaygın akciğer kanseridir (Müller ve Müller, 1990). Bu nedenle nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi küçük hücreli akciğer kanserlerinde de NSE düzeylerinin yükseleceği ileri sürülmektedir.

Küçük hücreli karsinomların diğer akciğer kanserlerinden farklı biyolojik davranış göstermesi, radyoterapi ve kemoterapiye en hassas akciğer kanseri olması nedeniyle bu hücre tipinin diğerlerinden kesin ayırımı yapacak böyle bir tümör markerinin varlığı büyük önem taşıyacaktır.

Çalışmamızın amacı, akciğer kanserli olgular-da serum NSE düzeylerini saptamak ve NSE'nin bir tümör markeri olarak tanı değerini belirlemektir.

MATERYAL METOD

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Nonpulmoner maligniteler grubunda, kolon CA, meme CA, multipl myelom, ALL, KML, prostat CA, mesane CA, Non-Hodgkin lenfoma, larenks CA, cervix CA, maxilla CA, nazofarenks CA, sigmoid CA, malign melanom, testis CA, mide CA, Ewing sarkomu, malign teratom, over CA, tiroid CA, pankreas CA, osteosarkom, koriokarsinom, ganglionöroblastom, karaciğer CA olmak üzere hemen tüm sistemlere ait farklı malignite tanısı almış olgular yer aldı.

Nonmalign akciğer hastalıkları grubuna ise, pnömoni, bronş astması, amfizem, kronik bronşit, bronşektazi, kistik akciğer, akciğer absesi, akciğer tüberkülozu, kist hidatik, pulmoner emboli, sarkoidoz, silikosis, KİP, bissinosis, tüberküloz plörezisi, ampiyem, pnömotoraks, KOAH+Kronik kor pulmonale gibi akciğerlerin enfeksiyöz hastalıkların-

dan, obstrüktif ve vasküler hastalıklarına kadar farklı tanısı olan olgular alındı.

Serum NSE düzeylerinin saptanması için Pharmacia firmasının I^{125} ile işaretli RIA (radioimmünassay) prosedürünü esas alan kitleri kullanıldı. Çalışma çift antikor (double antibody) yöntemine uygun olarak kit prosedürüne göre uygulandı.

Sonuçlar $\mu\text{g/L}$ olarak elde edildi ve 12.5 $\mu\text{g/L}$ 'den küçük değerler normal kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde tek yönlü varyans analizi ve Student - t testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma gruplarının ortalama serum NSE değerleri tablo 2'de görülmekte olup SCLC grubu hariç diğer tüm gruplarda ortalama serum NSE değerleri normal sınırlarda bulundu.

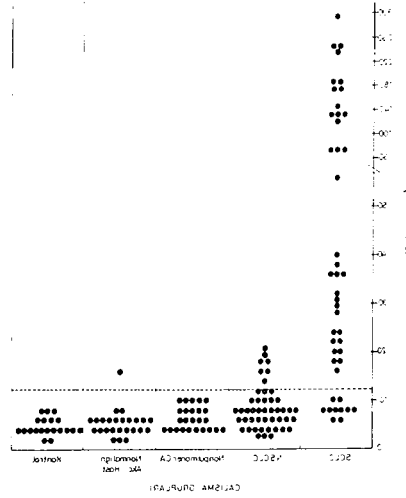
Çalışma grupları	Serum NSE
SCLC	72.35 ± 79.61
NSCLC	8.55 ± 4.58
Yassı hücreli	7.58 ± 3.26
Adenokarsinom	9.19 ± 5.00
Büyük hücreli	12.49 ± 7.12
Adenoskuamöz	3.40 ± -
Nonpulmoner maligniteler	6.49 ± 2.39
Nonmalign akciğer hastalıkları	5.59 ± 2.56
Kontrol (Sağlıklı)	5.07 ± 1.81

Tablo - 2 : Çalışma gruplarının ortalama serum NSE değerleri ($\mu\text{g/L}$).

SCLC grubu ortalama serum NSE değerinin diğer tüm gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). Diğer grupların ortalama serum NSE değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Şekil 1'de tüm olguların serum NSE değerleri gösterilmiş olup SCLC grubunda çeşitli düzeylere dağılan NSE değerleri saptanırken, diğer grupların normalin üstündeki tüm NSE değerlerinin 12.5-25 $\mu\text{g/L}$ diliminde yer aldığı dikkati çekmektedir.

SCLC grubunda normalin üstünde NSE değeri saptanan olgu sayısı 35 (% 77.8) iken, diğer tüm gruplarda NSE yüksekliği saptanan olgu sayısı yalnızca 8'dir (% 6.9) (Tablo 3). Bu 8 olgunun 7'si NSCLC grubunda olup bunların dışındaki tek olgu ise nonmalign akciğer hastalıkları grubunda yer alan KOAH+Kronik kor pulmonale tanısı almış olgudur.



Şekil - 1 : Çalışma gruplarında serum NSE değerleri ($\mu\text{g/L}$).

Çalışma grupları	Olgu sayısı	%
SCLC	35/45	77.8
NSCLC	7/46	15.2
Yassı hücreli	2/25	8
Adenokarsinom	3/15	20
Büyük hücreli	2/5	40
Adenoskuamöz	0/1	0
Nonpulmoner maligniteler	0/25	0
Nonmalign akciğer hastalıkları	1/25	4
Kontrol (Sağlıklı)	0/20	0

Tablo - 3 : Serum NSE değeri normalin üstündeki ($\geq 12.5 \mu\text{g/L}$) olguların dağılımı.

SCLC'de serum NSE'nin tanısal değeri, sensitivitesi % 77.8, spesifitesi % 84.8 olan bir test olarak belirlendi (Tablo 4).

	%
Sensitivite	77.8
Spesifite	84.8
Yalancı pozitiflik	15.2
Yalancı negatiflik	22.2
Pozitif beklenen değer	83.2
Negatif beklenen değer	79.6
Doğruluk	81.3

Tablo - 4 : SCLC'de serum NSE'nin tanısal değeri.

TARTIŞMA

Enolaz karbonhidrat metabolizmasında glikozun piruvata oksidasyonu ile sonlanan Embden-Meyerhof glikolitik yolunun 9. kademesinde, 2-

fosfogliseratın-fosfoenolpiruvata dönüşümünü katalize eden glikolitik enzimdir (Mathews ve Van Holde, 1990). Enolaz dimerik bir enzim olup $\alpha\beta$ ve γ subünitlerinden oluşan 5 isoenzimi vardır. Bunlar $\alpha\alpha$, $\beta\beta$ ve $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$ isoenzimleridir (Royds ve ark. 1984).

Enolazın formunun önceleri yalnızca nöronlarda lokalize olduğu sanılarak bu isoenzime nöron spesifik enolaz ismi verilmişti. Ancak 1978 yılında NSE'nin nöroendokrin, diğer ismiyle APUD sistem hücrelerinde de varlığı gösterildi (Schmechel ve ark. 1978). 1981 yılında ise ilk kez Tapia tarafından 90 nöroendokrin neoplazili (APUDoma) olguda anlamlı derecede yüksek NSE değerleri saptandı ve NSE'nin endokrin-nonendokrin neoplazilerin ayırımında faydalı bir marker olduğu belirtildi.

Bu arada SCLC'ninde APUD (nöroendokrin) sistem hücreleri ile birçok benzer özellikleri olduğu gösterilmişti. Bunlar yüksek miktarda anahtar APUD sistem enzimi L-Dopa dekarboksilaz, nörosekretuar granüller içermeleri, çeşitli hormon ve polipeptidlerin üretimiydi. Böylece NSE ve nöroendokrin diferensiasyon gösterdiği bilinen SCLC arasında ilişki kurularak ilk kez Carney tarafından SCLC'li olgularda yüksek serum NSE değerleri saptandı. Ayrıca hastalığın yaygınlığı ile serum NSE düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirildi (Carney ve ark. 1982).

Carney'in bu bulguları daha sonraki yıllarda birçok araştırma grubu tarafından desteklendi. Johnson (1984), Akoun (1985), Esscher (1985), Kawahara (1987), Harding (1990) ve Burghuber (1990) SCLC'li olgularının % 65-85, ortalama % 75'inde yüksek serum NSE değerleri bulmuşlardır. Aynı değerler yaygın hastalık saptanan olgular için % 81-100, ortalama % 90 gibi oldukça yüksek yüzdelere ulaşmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları literatürle oldukça uyumludur. SCLC grubunda olguların % 77.8'inde yüksek NSE değerleri saptanmıştır. Olgularımızın bir kısmının diğer hastanelerden sağlanması nedeniyle SCLC grubunun tamamında evrelendirme yapılamamıştır. Ancak küçük hücre akciğer kanserlerinin evrelendirilmesinde serum NSE'nin değerinin araştırdığımız bir diğer çalışmamızda, sınırlı hastalık grubunun % 55'inde, yaygın hastalık grubunun ise % 96'sında yüksek serum NSE değerleri bulunmuştur.

SCLC'li hastaların % 20-30'unda serum NSE düzeyleri yükselmemektedir. Bunun nedeni bu tü-

mörlerin NSE içermemeleri veya çok az miktarda içermeleri, tümörün küçük veya hücre turnover'ının yavaş oluşudur (Burghuber ve ark. 1990; Esscher ve ark. 1985). NSE sitoplazmik bir enzimdir ve serumda yüksek NSE düzeylerinin saptanması NSE içeren hücrelerin artmış turnover'ı sonucudur. Malignite ile yüksek NSE düzeyleri arasındaki ilişkide bu şekilde kurulmaktadır. Bilindiği gibi malign tümörol dokularda genellikle anaerobik glikolizin arttığı kabul edilmekte ve bu artışa paralel olarak tümör dokusundaki glikolitik enzimlerin aktiviteleride artmaktadır. Nöroendokrin sistem hücrelerinde lokalize olan NSE'nin bu sistem tümörlerinde yüksek düzeylere ulaşması da bu şekilde açıklanmaktadır (Esscher ve ark. 1985; Fujita ve ark. 1987).

Son yayınlarda akciğer kanserlerinin sınıflandırılmasında nöroendokrin tümörlere özel bir önem verilmektedir (Batandier ve ark. 1987). Tüm akciğer kanserlerinin % 25'ini nöroendokrin karsinomlar oluştururlar. Bu grupta yer alan SCLC, klasik ve atipik karsinoidler içinde en sık görüleni küçük hücreli karsinomdur (Cooper ve ark. 1985; Müller ve Miller, 1990). Birde bunlara, az görülmekle birlikte, büyük hücreli karsinomları da eklemek gerekir. Bazı yayınlarda büyük hücreli karsinomlarında nöroendokrin diferensiasyon gösterebileceği ve hatta SCLC dışında en fazla oranda NSE yüksekliği saptanan hücre tipinin büyük hücreli karsinom olduğu ileri sürülmektedir (Cooper ve ark. 1985; Esscher ve ark. 1984; Hammond ve Sause, 1985).

Carney (1982) NSE'nin SCLC'de tümör markeri olarak değerini ilk kez yayınlarken diğer tip akciğer kanserlerini çalışmalarına almamıştır. Oysa daha sonra yapılan çalışmalarda yalnızca SCLC'li hastalarda değil, özellikle büyük hücreli karsinom olmak üzere diğer tip akciğer kanserlerinde de yüksek serum NSE değerleri bulundu. Cooper (1985), Fujita (1987), Yano (1987), Ariyoshi (1988), Paus (1989) ve Burghuber (1990) NSCLC'li olgularının % 7-25, ortalama % 17'sinde yüksek serum NSE değerleri saptadılar.

Bizim çalışmamızda NSCLC grubunda yüksek NSE değerleri saptanan olgu sayısı yalnızca 7'dir (% 15.2). Bu değerde literatürle oldukça uyumludur. NSCLC grubu içinde en yüksek ortalama serum NSE değeri (12.49 $\mu\text{g/L}$) büyük hücreli karsinom grubunda bulunmuştur. Ayrıca bu gruba yer alan 5 hastanın 2'sinde (% 40) yüksek NSE değerleri saptanmış olup bu açıdanda büyük hücreli karsinom grubu ilk sırada yer almaktadır. Ancak burada

büyük hücreli olgu sayımızın az oluşunda gözönüne almak gerekir.

NSCLC'li hastalarda serum NSE yüksekliğinin nedeni üzerine farklı görüşler mevcuttur. Sheppard bunun NSCLC dokularındaki NSE pozitif sinir ve nöroendokrin hücrelere bağlı olduğunu ileri sürmüşse de, Fujita bunun kanser hücresinden kaynaklandığını yayınlamıştır. Çünkü NSE yalnızca nöronlar ve nöroendokrin hücrelerle bunların tümörlerinde değil, bronş epitel hücreleri ve tip II pnömonositler gibi nonnöroendokrin hücrelerde de bulunmaktadır (Batandier ve ark. 1987; Fujita ve ark. 1987). Bu tümörlerin bazıları muhtemelen nöroendokrin diferensiyasyon göstermekte ve bu nedenle bu hastaların SCLC'li hastalar gibi tedavi edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (Gazdar ve Linnoila, 1988; Paus ve Nustad, 1989).

Bu konu ileri çalışmalara ihtiyaç göstermekle birlikte, serum NSE düzeyi tayininin önemi birkez daha açıkça anlaşılmaktadır. Belkide yakın gelecekte, serum NSE düzeyi yüksek bulunan tüm olgular hücre tipi ne olursa olsun SCLC'li hastalar gibi tedavi edilecektir. Ayrıca NSCLC'li hastalarda yüksek NSE değerlerinin kötü prognozunu gösterdiği saptanması ve nöroendokrin özellikler gösteren büyük hücreli karsinomun SCLC'ye benzer agresif davranış gösterdiğinin yayınlanması da bu görüşümüzü desteklemektedir (Fujita ve ark. 1987; Yano ve ark. 1987).

Çalışmamızda nonpulmoner maligniteler grubuna alınan olguların hepsinde serum NSE değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Cooper (1985), Gerbitz (1986), Mori (1987) ve Burghuber (1990) ise nonpulmoner malignite tanısı almış olgularının % 13-23, ortalama % 19'unda yüksek NSE değerleri saptadılar. Nonpulmoner maligniteler içinde en yüksek NSE değerleri nöroendokrin neoplazilerde (APUDoma) görülmektedir. Serumda yüksek NSE değerleri saptanan malignitelerin başlıcaları; nöroblastoma, tiroid medüller karsinomları, pankreas adacık hücreli tümörleri, NSE'nin lokalize olduğu hücrelerden köken alan beyin tümörleri ve metastatik seminomalardır (Kaiser ve ark. 1989).

Nonmalign akciğer hastalıkları açısından bulgularımız literatürle oldukça uyumludur. Esscher (1985), Akoun (1985), Kawahara (1987), Kaiser (1989) ve Burghuber (1990) nonmalign akciğer hastalıklarında % 0-18, ortalama % 9 oranında yüksek NSE değerleri saptadılar. Bu konuda en geniş serilere sahip olan Esscher (1985) ve Burghuber (1990) NSE yüksekliği saptanan olgularının tama-

mında NSE değerlerinin 13-25 µg/L arasında olduğunu yayınladılar. Bizim çalışmamızda ise KOAH+Kronik Kor Pulmonale tanısı almış yalnızca 1 olguda (% 4) normalin üstünde NSE değeri (15.8 µg/L) bulundu. Hastalığına bağlı polisitemisi olan bu olguda serum NSE yüksekliğinin muhtemelen hemolize bağlı olduğu düşünüldü.

Eritrositlerin anlamlı düzeyde NSE içermeleri nedeniyle, hafif hemolizli serumlarda bile yanlış pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Hemolizsiz serum ortalama NSE değeri 4 µg/L iken, % 2 hemolizli serumlarda bu değer 20 µg/L'nin üzerine çıktığı gösterilmiştir (Anastasiades ve ark. 1987).

Kontrol grubuna alınan 20 sağlıklı olgunun tümünde NSE değerleri normal olup ortalama serum NSE değeride literatürle uyumlu bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda, Esscher (1985) % 1, Akoun (1985) % 3, Cooper (1985) ve Scagliotti (1989) ise % 6 oranında yüksek NSE değerleri bulmuşlar ve sağlıklı olguların ortalama serum NSE değerlerinin genellikle 10 µg/L'nin altında olduğunu yayınlamışlardır.

SCLC'de NSE'nin tanısal değer sensitivitesi % 77.8 ve spesifitesi % 84.8 olan bir test olarak belirlendi ve literatürle uyumlu bulundu. Esscher (1985), Cooper (1985), Scagliotti (1989), Paus (1989) ve Burghuber (1990) aynı değerleri ortalama % 80 ve % 85 olarak belirlediler. Çalışmamızda SCLC grubu dışında NSE yüksekliği saptanan 8 olgunun tamamında NSE düzeyinin 12.5-25 µg/L diliminde yer aldığı dikkati çekmektedir. Normalin üst sınırı 25 µg/L kabul edildiğinde SCLC'li 26 olgu dışında tüm olgular normal NSE değerlerine sahip olmaktadır. Diğer bir deyişle testin sensitivitesi azalmakla birlikte spesifitesi % 100'lere ulaşmaktadır. Ayrıca Esscher (1985), Cooper (1985) ve Harding (1990) normalin üst sınırının 25 µg/L kabul edilmesi ile yaygın hastalığı olan SCLC'li olgularda optimal spesifite sağlanacağını bildirmişlerdir.

Çalışmamızın sonuçları NSE'nin küçük hücreli akciğer kanserlerinde güvenilir bir tümör markeri olduğunu göstermektedir. Bu nedenle akciğer kanserli hastalarda serum NSE tayininin rutin inceleme yöntemleri arasında girmesi gerektiği kanısındayız.

Yazışma Adresi : Dr.Öğuz KÖKTÜRK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Beşevler
06510 ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 4 - 484 10 95

KAYNAKLAR

1. Akoun GM, Scama 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* 87 : 39-43, 1985
2. Anastasiades KD, Mullins RE, Conn RB : Neuron specific enolase. Assessment by ELISA in patients with small cell carcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol* 87 : 245-249, 1987
3. Ariyoshi Y : Evaluation of tumor markers in the management of small cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 15 : 959-965, 1988
4. Batandiler C, Brambilla E, Jacrot M, Morel F, Beriel H, Parmelle B, Brambilla C : Isoenzyme pattern of enolase in the diagnosis of neuroendocrine bronchopulmonary tumors. *Cancer* 60 : 838-843, 1987
5. Burghuber OC, Worofka B, Schemthaler G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, Kuzmits R : Serum neuron specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 65 : 1386-1390, 1990
6. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Minna JD, Gazdar AF : Serum neuron specific enolase : A marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* 1 : 583-585, 1982
7. Cooper EH, Splinter TAW, Brown DA, Muers MF, Peake MD, Pearson SL : Evaluation of radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 52 : 333-338, 1985
8. Esscher T, Steinholtz L, Bergh J, Nou E, Nilsson K, Pahlman S : Neuron specific enolase : a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 40 : 85-90, 1985
9. Frank AL : The epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 3 : 219-228, 1982
10. Fujita K, Hairamoto H, Imaizumi M, Abe T, Kato K : Evaluation of enolase as a tumor marker for lung cancer. *Cancer* 60 : 362-369, 1987
11. Gazdar AF, Linnoila RI : The pathology of lung cancer- Changing concepts and newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 15 : 215-225, 1988
12. Gerbitiz KD, Summer J, Schumacher I, Arnold H, Kraft A, Mross K : Enolase isoenzymes as tumour markers. *J Clin Chem Clin Biochem* 24 : 1009-1016, 1986
13. Hammond ME, Sause WT : Large cell neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer* 56 : 1624-1629, 1985
14. Hansen M, Hansen HH : Tumour markers in the clinical management of patients with small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2 : 700-701, 1989
15. Harding M, McAllister J, Hulks G, Vernon D, Monie R, Paul J, Kaye SB : Neuron specific enolase (NSE) in small cell lung cancer : a tumor marker of prognostic significance. *Br J Cancer* 61 : 605-607, 1990
16. Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT, Hainsworth JD, Welch RV, Hande KR : Potential utility of serum neuron specific enolase levels in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 44 : 5409-5414, 1984
17. Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W : Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clinica Chimica Acta* 183 : 13-31, 1989
18. Kawahara M, Furuse K, Arai R, Tsuruta M, Kodama N, Hayashi S, Kiyota M, Kubota K, Mori T, Yamamoto S : Serum neuron specific enolase (NSE) in patients with small cell lung cancer-comparison with carcinoembryonic antigen (CEA). *Gan To Kagaku Ryoho* 14 : 146-151, 1987
19. Mathews CK, Van Holde KE : Biochemistry (The Benjamin/Cummings Publishing Company, Redwood City-California). 1990, pp. 433-466
20. Müller NL, Miller RR : Neuroendocrine carcinomas of the lung. *Semin Roentgenol* 25 : 96-104, 1990
21. Mori Y, Hoshi H, Jinnouchi S, Harada K, Onoe K, Nagamachi S, Ozawa M, Watanabe K, Tawara Y : Clinical evaluation of serum neuron specific enolase levels in patients with lung cancer. *Radioisotopes* 36 : 78-80, 1987
22. Parkin DM : Trends in lung cancer incidence worldwide. *Chest* 96 (1) (Supply) : 5-8, 1989
23. Paus E, Nustad K : Immunoradiometric assay for α and β enolase (neuron specific enolase), with use of monoclonal antibodies and magnetizable polymer particles. *Clin Chem* 35 : 2034-2038, 1989
24. Rodys JA, Taylor CB, Timperley WR : Enolase isoenzymes as diagnostic markers. *Neuropathol Appl Neurobiol* 11 : 1-16, 1984
25. Scagliotti GV, Piani M, Gatti E, Gozzelino F, Albera C, Pozzi E : Combined measurements of neuron specific enolase and bombesin/gastrin releasing peptide in lung cancer. *Eur Respir J* 2 : 746-750, 1989
26. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M : Neuron specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 276 : 834-836, 1978
27. Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJA, Bloom SR, Marangos PJ, Dermody C, Pearce AGE : Neuron specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. *Lancet* 1 : 808-811, 1981
28. Yano H, Hino M, Nishiwaki Y, Kodama T, Hayashibe A, Kudo H, Inoue Y, Nishiyama Y, Sone Y, Oshima T : Determinations of various tumor markers with special reference to neuron specific enolase in lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 14 : 77-83, 1987