

원발성 폐암에서 혈장 과립구 자극인자의 암표지자로서의 역할과 의의

원광대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실, ³방사선종양학교실, ⁴영상의학교실, ⁵임상병리학교실, ⁶굿셀라이프, ⁷원광대학교 의과대학 흉부외과학교실

송정섭¹, 김소영¹, 조항정², 이강규³, 신정현¹, 신성남¹, 김 등¹, 박성훈⁴, 이영진⁵, 고창보⁶, 이미경⁷, 최순호⁷, 정종훈¹, 박정현¹, 김휘정¹, 김학렬¹, 정은택¹, 양세훈¹

The Role and Significance of Biomarker for Plasma G-CSF in Patients with Primary Lung Cancer

Jung Sub Song, M.D.¹, So Young Kim, M.D.¹, Hyang Jeong Jo, M.D.², Kang Kyoo Lee, M.D.³, Jeong Hyun Shin, M.D.¹, Seong Nam Shin, M.D.¹, Dong Kim, M.D.¹, Seong Hoon Park, M.D.⁴, Young Jin Lee, M.D.⁵, Chang Bo Ko, Ph.D.⁶, Mi Kung Lee, M.D.⁷, Soon Ho Choi, M.D.⁷, Jong Hoon Jeong, M.D.¹, Jung Hyun Park, M.D.¹, Hui Jung Kim, M.D.¹, Hak Ryul Kim, M.D.¹, Eun Taik Jeong, M.D.¹, Sei Hoon Yang, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, ³Therapeutic Radiology & Oncology, ⁴Radiology, ⁵Clinical Pathology, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, ⁶Good Cell Life, Inc., Seoul, ⁷Department of Thoracic Surgery, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Background: Biomarkers for cancer have several potential clinical uses, including the following: early cancer detection, monitoring for recurrence prognostication, and risk stratification. However, no biomarker has been shown to have adequate sensitivity and specificity. Many investigators have tried to validate biomarkers for the early detection and recurrence of lung cancer. To evaluate plasma G-CSF as such a biomarker, protein levels were measured and were found to correlate with the clinicopathological features of primary lung tumors.

Methods: Between December 2006 and May 2008, 100 patients with histologically-validated primary lung cancer were enrolled into this study. To serve as controls, 127 healthy volunteers were enrolled into this study. Plasma G-CSF levels were measured in lung cancer patients using the sandwich ELISA system (R & D inc.) prior to treatment.

Results: The mean plasma G-CSF levels were 12.2 ± 0.3 pg/mL and 46.0 ± 3.8 pg/mL (mean \pm SE) in the normal and in the cancer groups, respectively. In addition, plasma G-CSF levels were higher in patients with early lung cancer than in healthy volunteers ($p < .001$). Plasma G-CSF levels were higher in patients who were under 65 years old or smokers. Within the cancer group, plasma G-CSF levels were higher in patients with non small cell lung cancer than in patients with small cell lung cancer ($p < .05$). Overall, plasma G-CSF levels were shown to increase dependent upon the type of lung cancer diagnosed. In the order from highest to lowest, the levels of plasma G-CSF tended to decrease in the following order: large cell carcinoma, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and bronchioloalveolar carcinoma. Plasma G-CSF levels tended to be higher in patients with advanced TNM stage than in localized TNM stage (I, II < III, IV). Increased levels were also seen in patients with distant metastasis in the order of bone, adrenal gland involvement.

Conclusion: Plasma G-CSF level were significantly increased in patients with lung cancer, and in especially advanced TNM stage. These results suggest that plasma G-CSF can be used to support the diagnostic process of lung cancer staging and as an indicator of metastasis.

Key Words: Biological markers, Lung neoplasms, Granulocyte colony-stimulating factor, Metastasis

본 연구는 2007년도 원광대학교 교내 연구비 지원에 의해 이루어졌음.

Address for correspondence: Sei Hoon Yang, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University Hospital, 344-2, Shinyong-dong, Iksan 570-711, Korea

Phone: 82-63-859-2582, Fax: 82-63-855-2025

E-mail: yshpul@wonkwang.ac.kr

Received: Jan. 21, 2009

Accepted: Jun. 22, 2009

서론

폐암은 전세계적으로 매년 모든 암환자의 12.4%에 해당하는 13,500,000명이 새로 진단된다. 또한 폐암은 악성

종양과 관련된 사망원인의 17.8%로 주된 사망원인이 된다¹. 폐암 예후는 비소세포 폐암의 경우 병기에 따른 5년 생존율이 4병기 0%에서 수술이 가능한 1병기 50%까지 다양하게 나타난다. 소세포암의 경우 제한병기는 평균 생존 기간이 10~18개월, 확장병기는 7~12개월로 예후가 나쁘다^{2,3}. 따라서 폐암 조기 진단을 위해 객담 도말 세포검사, 저용량 전산화 단층촬영, 형광 기관지내시경 등 많은 방법이 시도되고 있다. 하지만 아직까지는 폐암에 대한 조기진단법이 정립되어 있지 않은 실정이다. 암표지자는 악성종양세포에서 혈액으로 분비되는 다양한 호르몬, 단백질, 효소, 항원 등을 의미한다. 암표지자는 악성 종양 선별검사, 예후 예측, 치료 효과 분석, 재발 조기 발견 등을 시행할 수 있어 여러 악성종양에서 임상적으로 이용하고 있다⁴. 하지만 아직까지 높은 유병률과 사망률을 가진 폐암에서는 이상적인 암표지자가 존재하지 않는다. 최근에 CYFRA 21-1, tissue polypeptide specific antigen (TPS), neuron specific enolase (NSE), 편평세포암항원 그리고 carcinoembryonic antigen (CEA) 등이 암표지자로 연구되고 있다. 하지만 가장 민감도가 높다고 알려진 CYFRA 21-1 마저도 비소세포폐암에서 65.5%로 보고하고 있다. 따라서 아직까지 폐암에서 진단, 예후 그리고 치료 후 재발 판정에 보편적으로 사용되어지는 암표지자는 밝혀져 있지 않다^{5,8}. 최근에 암표지자로서 granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)는 악성 종양의 진행과 더불어 조절 전구세포의 분화 증식을 유발하는 성장인자이다⁹⁻¹¹. 악성 종양은 G-CSF mRNA 발현으로 결합부위에 영향을 주며, 높은 농도의 G-CSF는 비혈액암에서도 암의 활동성과 연관이 있음이 보고 되었다^{12,13}. 최근 Mroczko 등¹⁴은 대장직장암에서 혈청 내 macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) 증가는 병의 진행, 림프절 전이와 관련이 있고 나쁜 예후를 갖는다고 보고 하였다. 특히, 악성 중피종, 폐암, 췌장암, 유방암 환자에서 혈청 내에 G-CSF가 증가하는 경우가 보고 된 바가 있으며, 또한 악성 중피종과 폐암 환자에서 G-CSF의 증가는 병의 급속한 악화와 연관이 있을 것이라 보고 된 바가 있다^{15,16}. 이에 본 연구에서는 혈장 G-CSF가 종양의 진행에 대하여 아직까지 확실하게 보고 된 바가 없어, 원발성 폐암으로 진단 받은 환자의 혈장 내 G-CSF를 측정하여 정상인과 비교하고, G-CSF가 폐암의 진행 및 조직학적 형태에 따른 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 12월부터 2008년 5월까지 본 병원에서 조직학적으로 원발성 폐암으로 확진된 100명의 환자와 건강검진에서 이상 소견이 없는 127명의 정상인을 대조군으로 하였다. 후향적 조사를 하였으며, 환자와 보호자에게 사전 동의서를 취득하였고, 본 병원 임상시험위원회(IRB) 승인을 받았다. 대조군과 폐암환자의 연령에 따른 비교는 연령차이가 너무 커서 시행하지 못했다.

2. 방법

폐암 환자와 정상인 혈장에 존재하는 G-CSF 농도는 Sandwich ELISA (R & D Inc., Minneapolis, MN, USA)법으로 protocol에 따라 작성한 표준 곡선으로 계산하였다. Sandwich ELISA는 캡처항체가 코팅되어 있는 키트를 사용해 혈액을 키트에 떨어트린 후 다시 효소 부착 항체를 처리하여 발색과정을 통해 항원 농도를 측정한다.

1) Receiver operator characteristic (ROC) curve: 혈장 G-CSF 검사가 폐암의 선별검사로서 타당성이 있는지 알기 위해 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 이용한 ROC curve를 확인하였다.

2) 통계학적 방법: 통계학적 방법은 SPSS 12.0 프로그램 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 각 군간의 비교는 독립표본 T 검정과 일원배치 분산 분석을 사용하였다. 정상인과 폐암 환자, 나이, 성별, 원격전이 유무에 따른 혈장 G-CSF 비교는 독립표본 T 검정을 실시하였다. 또한 흡연력, 조직 병리, TNM 병기, 전이 부위에 따른 혈장 G-CSF 비교는 일원배치 분산 분석을 사용하였다.

결 과

1. 정상인 및 폐암환자의 특성

정상인과 폐암환자의 평균 연령은 47세, 69세였고, 양쪽 모두 남녀 비는 남자가 높았다. 비흡연자(평생 100개비 이하 흡연) 및 과거에 흡연(최소 1년 이상 금연)한 경우보다 현재 흡연하고 있는 경우가 많았다. 조직병리학적 분류(WHO classification, 1999)는 비소세포폐암이 소세포 폐암보다 많았으며, 비소세포폐암 중 편평상피암과 선암이 많았다. 비소세포 폐암에서 T병기와 N병기가 증가할수록 예의 수는 증가하였으며, 원격전이는 M0 49예, M1 51예였고, TNM병기는 4기가 제일 많았다. 소세포폐암에

서는 확장병기가 많았다(Table 1). 원격전이 부위는 골 26예, 부신 10예, 간 7예, 뇌 9예, 기타 15예였다.

2. 정상인 및 원발성 폐암 환자에서 혈장 G-CSF 농도

폐암 환자와 정상인의 혈장 G-CSF 농도는 각각 45.98±3.8 pg/mL (mean±SE), 12.23±0.3 pg/mL으로, 정상인에 비해 폐암 환자에게 혈장 농도는 유의하게 증가하였다(p<0.0001). 또한 1병기 비소세포폐암, 재한병기 소세포폐암, 정상인의 혈장 G-CSF 농도를 비교하면 각각 23.95±

8.3 pg/mL, 23.79±6.3 pg/mL, 12.23±0.3 pg/mL로 정상인의 농도보다 두 배 정도 증가하였다(p<0.0001).

3. 폐암 환자의 성별, 나이 및 흡연력에 따른 혈장 G-CSF 농도

성별에 따른 농도는 남자에게 높았고, 65세를 기준으로 한 연령에 의한 농도 차이는 65세 미만에서 높았다. 흡연력에 따른 혈장 농도는 흡연력이 있는 경우 높게 측정되었으나 이 모두 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

4. 조직 병리학적 분류에 따른 혈장 G-CSF 농도

조직병리학적 분류에 따른 혈장 농도는 비소세포폐암 47.95±4.4 pg/mL, 소세포폐암 34.80±3.8 pg/mL으로 유의성 있게 비소세포폐암에서 높았다(p<0.05) (Table 3).

Table 1. Demographics of lung cancer patients

Age (mean, range)	69 (37~87)
Sex (male : female)	79 : 21
Smoking (no.)	
Nonsmoker	21
Ex-smoker	32
Current smoker	47
Histology (no.)	
NSCLC	85
Squamous cell carcinoma	39
Adenocarcinoma	33
Large cell carcinoma	5
Bronchioloalveolar carcinoma	2
Others	6
SCLC	15
Tumor	
T1	7
T2	14
T3	6
T4	58
Lymph node	
N0	11
N1	5
N2	27
N3	42
Metastasis	
M0	49
M1	51
Stage	
NSCLC	
Stage1	4
Stage2	2
Stage3	38
Stage4	41
SCLC	
Limited	5
Extensive	10

NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer.

Table 2. Plasma G-CSF concentration of gender, age, smoking

	Plasma G-CSF concentration (pg/mL)
Gender	
Female	43.08±5.1
Male	46.75±4.6
Age	
≥65	44.55±3.4
<65	50.04±11.2
Smoking	
Nonsmoker	41.58±5.1
Ex-smoker	42.12±4.2
Current smoker	50.58±7.2

p=NS.

Table 3. Plasma G-CSF concentration of histologic types

Histologic type	Plasma G-CSF concentration (pg/mL)
SCLC	34.80±3.8
NSCLC	47.95±4.4*
Large cell carcinoma	56.56±10.9
Squamous cell carcinoma	51.77±8.3
Adenocarcinoma	40.08±3.2
Bronchioloalveolar carcinoma	28.56±11.0

NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer.

*p<0.05.

Table 4. Plasma G-CSF concentration of the lung cancer stage

Stage	Plasma G-CSF concentration (pg/mL)
NSCLC	
I	23.95±8.3*
II	33.10±2.1
III	40.10±5.3
IV	58.30±7.3
SCLC	
Limited	23.79±6.3†
Extensive	40.31±4.0

NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer.

*p=NS, †p=0.062.

Table 5. Plasma G-CSF concentration of metastasis

Metastasis	Plasma G-CSF concentration (pg/mL)
M0	36.8±4.3*
M1	54.8±6.0
Multiple metastasis	66.1±16.8†
Single metastasis	49.6±4.1
Bone	53.2±6.0
Adrenal gland	43.0±14.3
Brain	38.3±2.8
Others	46.1±7.4
Metastasis with bone	60.8±10.7†
Metastasis without bone	48.5±5.0

*p<0.05, †p=NS, ‡p=NS.

비소세포폐암에서는 대세포폐암, 편평상피암, 선암, 세기관지폐포암 순으로 농도는 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다.

5. TNM 병기에 따른 혈장 G-CSF 농도

TNM 병기에 따른 비소세포폐암의 혈장 농도는 병기가 진행할수록 증가하는 경향을 보이나, 통계적 유의성은 없었다. 소세포폐암에서도 마찬가지로 제한병기 23.79±6.3 pg/mL, 확장병기 40.31±4.0 pg/mL로 확장병기에서 통계적 유의성에 근접하게 혈장 농도가 높았다(p=0.062) (Table 4).

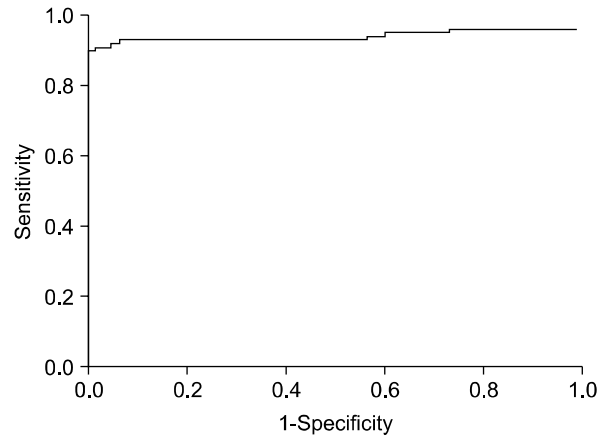


Figure 1. Receiver operator characteristic (ROC) curve for plasma G-CSF concentration. There were ROC curve for plasma G-CSF of lung cancer and normal person. When plasma G-CSF's cut-off value was 21 pg/mL, we determined sensitivity was 90%, and specificity was 99%.

6. 원격전이 유무에 따른 혈장 G-CSF 농도

원격전이에 따른 혈장 농도는 원격전이(+) 36.8±4.3 pg/mL, 원격전이(-) 54.8±6.0 pg/mL로 유의하게 원격전이(+) 시 증가하였다(p<0.05). 단일 전이와 다발성 전이를 비교 시, 단일 전이 49.6±4.1 pg/mL, 다발성 전이 66.1±16.8 pg/mL로 다발성 전이에서 증가하는 경향을 보였다. 단일 전이 중에서는 골, 부신, 뇌 순으로 골전이 시에 혈장 농도가 증가하였다. 또한 골 전이와 골 이외 전이로 비교 시, 골 전이가 있는 경우가 증가하는 양상 보였다(Table 5).

7. 원발성 폐암 환자에서 민감도와 특이도

혈장 G-CSF 농도 21 pg/mL을 양성 값(cut-off point)으로 정하였을 때 민감도와 특이도는 각각 90%와 99%였다 (Figure 1).

고 찰

현재 폐암은 남녀 모두에서 암 사망 1위를 차지하고 있을 정도로 예후가 불량한 암으로 알려져 있다. 폐암 조기 진단을 위한 많은 시도가 이루어지고 있으나, 아직까지 조기진단을 위한 유용한 방법은 정립되지 못하고 있다. Post-genomic era (게놈 프로젝트) 이후에는 영상이나 세

포 검사와 함께, 폐암에서 분비되는 특이 항원을 이용한 혈액학적 선별검사 및 진단을 위한 종양 표지자에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 지금까지 폐암의 종양 표지자로 알려진 것은 편평세포암 항원, CYFRA 21-1, tissue polypeptide specific antigen (TPS), neuron specific enolase (NSE) 그리고 carcinoembryonic antigen (CEA) 등이 있으며, 이들에 대한 폐암 진단 및 예후 예측, 치료 효과 등에 대한 연구가 많이 이루어졌다^{8,17-20}. 하지만 NSE와 CEA는 특이도가 부족하고, 암 이외의 상황에서도 증가하는 양상을 보이고, 편평세포암 항원은 민감도가 33~61% 정도로 낮게 보고되어 졌다²¹. 또한 CYFRA 21-1 역시 좀 더 폐암과 연관성이 있으나, 역시 민감도에서 56~68% 정도로 낮게 측정되었다²².

위에서 언급한 암표지자 외에 혈장 G-CSF는 폐암을 포함한 고형암 세포에서 증가한다고 알려져 있어 암 표지자 가능성을 제시하고 있다. 혈장 내 G-CSF가 비혈액암에서 증가하는 이유는 암세포가 G-CSF 전령RNA와 결합부위의 활성을 증가 시키는 것으로 보고되어진 바는 있으나 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않다^{9,10-13}. 혈장 내 G-CSF는 대장, 직장암 환자에게 증가하는 경향을 보인다. 그리고 대장, 직장암의 병기와도 연관이 있는 것으로 보고되어 졌다. 또한 악성 중피종을 가진 환자에게도 예후와 연관성이 있을 것으로 알려져 있다^{15,23,24}. 폐암과 혈장 G-CSF와의 연관성은 Asano 등²⁵의 보고에 의하면 실험용 쥐에 인간의 폐암 조직을 이식한 경우, 쥐에서 혈장 G-CSF가 증가된다고 보고 하였다. Watari 등²⁶의 보고에 의하면 건강한 성인과 여러 질병을 가진 환자를 대상으로 혈장 내 G-CSF 농도를 측정된 결과 정상인에게는 거의 30 pg/mL 이내로 측정되어 졌으나, 폐암을 가진 환자는 55~207 pg/mL로 높게 측정된 바 있다.

본 연구에서는 정상인과 폐암 환자에서 혈장 G-CSF 농도를 확인하고, 암병기 진행에 있어 예측인자로서 의의가 있는지 확인하고자 하였다. 혈장 G-CSF 농도는 앞선 보고들과 같이 본 연구에서도 정상인보다 폐암환자에게 유의하게 증가하였다. 더욱이 1병기 비소세포 폐암과 정상인에서 농도 비교 시, 두 배 가량 폐암에서 통계적으로 유의하게 증가하는 결과 보였다. 따라서 낮은 병기의 폐암환자에서도 혈장 G-CSF가 진단에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

Mroczko 등²³에 따르면 비소세포폐암에서 혈청 G-CSF 농도가 상승하여 이는 암표지자로서 의의가 있을 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 암표지자로서 의의를 확인하

는 민감도와 특이도는 각각 90%와 99%로 매우 높게 측정되었다. 하지만 폐암에서만 특징적으로 의의가 있는지 알기 위해서는 다른 암 또는 염증성 질환과의 비교가 필요하며, 앞으로 더욱 연구해야 할 제한점이다. 본 연구에서 조직학적으로는 소세포폐암보다는 비소세포폐암인 경우에 혈장 내 G-CSF가 증가하였다. 비소세포폐암 중에서는 세기관지폐포암, 선암, 편평상피암, 대세포암 순으로 증가하는 경향을 보였다. 이 결과는 Hasegawa 등²⁷이 보고한 대세포폐암에서 혈장 G-CSF 농도가 많이 증가한다는 보고와 일치하며, Tsuruta 등²⁸이 보고한 편평상피세포암과 혈장 G-CSF가 연관성이 있다는 보고와는 차이가 있었다.

본 연구에서 비소세포폐암 병기에 따른 혈장 G-CSF 농도는 병기가 진행 할수록 혈장 내 G-CSF가 증가하였다. 그리고 소세포폐암에서도 역시 제한기보다 확장기에 증가하는 경향을 보여, 수술 후 또는 항암요법 및 방사선요법 후 추적 검사상에서 폐암의 진행여부를 혈장에서 G-CSF를 측정함으로써 예측할 수 있으리라 사료된다. 또한 단일 전이 보다는 다발성 전이에서 증가하는 양상을 보여 또한 폐암 전이여부를 판단하는데도 유용하게 사용될 수 있으리라 사료된다.

결론적으로 폐암 환자에게 혈장 G-CSF 농도 측정은 폐암의 진행성 여부 판단에도 유용할 것으로 사료된다. 또한 진행된 폐암에서 G-CSF 농도의 증가 양상은 예후와도 연관성이 있을 것으로 추론되며, 추후에 이와 관련된 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 폐암은 진단 당시에 완치할 수 있는 확률이 적어 예후가 불량한 종양으로 알려져 있어, 폐암 진행을 예측할 수 있는 암 표지자(tumor marker)의 발굴이 필요한 실정이다. 그러나 폐암에서 아직까지 특이적인 항원이 없고 현재까지 알려진 많은 종양관련 항원들의 민감도가 떨어지기 때문에 보편화되지 못하고 있다. 본 연구에서는 원발성 폐암 환자에서 혈장 G-CSF를 측정하고 암의 진행 및 예후와 관련이 있는지 알아보하고자 하였다.

방 법: 원발성 폐암으로 진단된 100명 환자와 건강검진에서 이상 소견이 없는 127명 정상인을 대상으로 하였다.

결 과: 정상인에서 혈장 G-CSF 농도는 12.2±3.6 pg/mL (mean±SD), 폐암환자에서는 46.0±38.0 pg/mL였다(p<0.001). 비소세포폐암에서 G-CSF 농도는 유의하게

소세포폐암보다 높았으며($p < 0.05$), 비소세포 폐암중 대세포 폐암이 가장 높았고, 편평세포암, 선암, 세기관지폐포암 순이었다. G-CSF 농도는 국소형보다는 진행형 비소세포폐암에서 증가하는 경향을 보였다. 또한 타 장기로의 전이가 있을 때 유의하게 증가하였으며($p < 0.05$), 다발성 전이에서는 뇌, 부신, 골 전이 순으로 혈청 G-CSF 농도가 증가하는 경향이였다.

결론: 혈장 G-CSF 농도는 폐암이 진행된 경우, 특히 타 장기로의 전이가 있을 때 유의하게 증가하였다. 그러므로 진행형 폐암의 추적관찰에 이용할 수 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-33S.
3. Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. Expanded Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1991;99:1425-32.
4. Cooper DL. Tumor markers. In: Goldman L, Bennett JC, editors. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2000. p. 1039-42.
5. Müller LC, Gasser R, Huber H, Klingler A, Salzer GM. Neuron-specific enolase (NSE) in small-cell lung cancer: longitudinal tumors marker evaluation. *Lung Cancer* 1992;8:29-36.
6. Akoun GM, Scarna HM, Milleron BJ, Bénichou MP, Herman DP. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy for small-cell lung cancer. *Chest* 1985;87:39-43.
7. Bonomi P, Gale M, Rowland K, Taylor SG 4th, Purl S, Reddy S, et al. Pre-treatment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:247-52.
8. Karnak D, Ulubay G, Kayacan O, Beder S, Ibis E, Oflaz G. Evaluation of Cyfra 21-1: a potential tumor marker for non-small cell lung carcinomas. *Lung* 2001;179:57-65.
9. McDermott RS, Deneux L, Mosseri V, Védrenne J, Clough K, Fourquet A, et al. Circulating macrophage colony stimulating factor as a marker of tumor progression. *Eur Cytokine Netw* 2002;13:121-7.
10. Miyagawa K, Chiba S, Shibuya K, Piao YF, Matsuki S, Yokota J, et al. Frequent expression of receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on human nonhematopoietic tumor cell lines. *J Cell Physiol* 1990;143:483-7.
11. Turner AM, Zsebo KM, Martin F, Jacobsen FW, Bennett LG, Broudy VC. Nonhematopoietic tumor cell lines express stem cell factor and display c-kit receptors. *Blood* 1992;80:374-81.
12. Tani K, Ozawa K, Ogura H, Shimane M, Shirafuji N, Tsuruta T, et al. Expression of granulocyte and granulocyte macrophage colony-stimulating factors by human non-hematopoietic tumor cells. *Growth Factors* 1990;3:325-31.
13. Yee LD, Liu L. The constitutive production of colony stimulating factor 1 by invasive human breast cancer cells. *Anticancer Res* 2000;20:4379-83.
14. Mroczo B, Groblewska M, Wereszczyńska-Siemiakowska U, Okulczyk B, Kedra B, Laszewicz W, et al. Serum macrophage-colony stimulating factor levels in colorectal cancer patients correlate with lymph node metastasis and poor prognosis. *Clin Chim Acta* 2007;380:208-12.
15. Usami N, Uchiyama M, Kawaguchi K, Yasuda A, Ito S, Yokoi K. Granulocyte colony-stimulating factor-producing malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2007;2:257-8.
16. Kobashi Y, Okimoto N, sakamoto K. Squamous cell carcinoma of the lung producing granulocyte colony-stimulating factor and resembling a malignant pleural mesothelioma. *Intern Med* 2004;43:111-6.
17. Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview. *Lung Cancer* 2001;34 Suppl 2:S65-9.
18. Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, Libert P, et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990;65:1552-6.
19. Buccheri G, Ferrigno D. Usefulness of tissue polypeptide antigen in staging, monitoring, and prognosis of lung cancer. *Chest* 1988;93:565-70.
20. Sculier JP, Body JJ, Jacobowitz D, Fruhling J. Value of CEA determination in biological fluids and tissues. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1091-3.
21. Mino N, Iio A, Hamamoto K. Availability of tumor-antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs. *Cancer* 1988;62:730-4.
22. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R, Gries P, Kreisman H, et al. Cyfra 21-1 as a biologic marker

- of non-small cell lung cancer: evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest* 1995;108:163-9.
23. Mroczko B, Szmitkowski M, Okulczyk B. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in colorectal cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:351-5.
 24. Mroczko B, Szmitkowski M. Hematopoietic cytokines as tumor markers. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1347-54.
 25. Asano S, Urabe A, Okabe T, Sato N, Kondo Y. Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* 1977;49:845-52.
 26. Watari K, Asano S, Shirafuji N, Kodo H, Ozawa K, Takaku F, et al. Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in healthy volunteers and patients with various disorders as estimated by enzyme immunoassay. *Blood* 1989;73:117-22.
 27. Hasegawa S, Suda T, Negi K, Hattori Y. Lung large cell carcinoma producing granulocyte-colony stimulating factor. *Ann Thorac Surg* 2007;83:308-10.
 28. Tsuruta N, Yatsunami J, Takayama K, Nakanishi Y, Ichinose Y, Hara N. Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor stimulates tumor invasiveness in squamous cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;82:2173-83.
-