

## > ORIGINAL

### Valor predictivo de los parámetros analíticos básicos en la extensión de la enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón

Maribel Botana Rial, Virginia Leiro Fernández, Cristina Represas Represas, Abel Pallarés Sanmartín, Ana Cobas Paz, Alberto Fernández-Villar

Servicio de Neumología. Hospital Xeral de Vigo. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI)  
Grupo de Investigación en Enfermedades Respiratorias e Infecciosas (GIERI). Instituto de Investigación Biomédica de Vigo

#### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** Actualmente, la valoración del pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón (CP) se basa fundamentalmente en los parámetros clínicos, el status performance y la extensión de la enfermedad. La baja supervivencia del CP es debido a que el diagnóstico del tumor se realiza generalmente en fases avanzadas. El objetivo de este trabajo es determinar si un panel de marcadores analíticos de uso habitual podría ser de ayuda para la estadificación del CP.

**MÉTODO:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico citohistológico confirmado de CP entre el 1 de enero del 2005 y el 31 de diciembre del 2008. Se compararon los niveles de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, LDH, proteínas, albúmina, PCR, VSG, fibrinógeno y los marcadores tumorales CEA, NSE, CYFRA 21.1 y SCC según la extensión de la neoplasia en el momento del diagnóstico. Mediante la aplicación de curvas ROC se estudió la validez de cada uno de los parámetros en la predicción de la extensión del tumor en el momento del diagnóstico.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 353 pacientes con CP, 279 (79%) hombres. La mediana de la edad fue de 66 años (RIQ: 57 - 75). Doscientos noventa y tres (83%) pacientes se diagnosticaron de CP no microcítico (CPNM) (88 de carcinoma escamoso, 160 de adenocarcinoma, 45 de otros carcinomas de célula grande) y 60 (17%) pacientes de CP microcítico (CPM). En el grupo de pacientes con CPNM se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con afectación loco-regional frente a los que presentaban enfermedad diseminada en los siguientes parámetros analíticos: leucocitos, hemoglobina, plaquetas, albúmina, fibrinógeno y CYFRA 21.1. Sin embargo, el área bajo la curva en todos estos parámetros fue menor de 0,70. En los pacientes con diagnóstico de CPM, encontramos diferencias significativas entre enfermedad limitada y enfermedad extensa en los niveles de LDH, CYFRA 21.1 y NSE, siendo el área bajo la curva de 0,786, 0,707 y 0,709 respectivamente. Para un punto de corte de 432,5 UI/l, la sensibilidad y especificidad de la LDH para predecir enfermedad extensa fue 71% y 79% respectivamente.

**CONCLUSIONES:** Los parámetros analíticos básicos no han demostrado ser buenos predictores de la extensión del CPNM. En los pacientes con CPM, el valor de la LDH en el momento del diagnóstico puede ser un buen predictor de la extensión.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de pulmón, marcadores analíticos, enfermedad loco-regional, enfermedad diseminada.

**Correspondencia:** Maribel Botana Rial. Unidad de Patología Broncopulmonar Intervencionista (UBPI). Servicio de Neumología. Hospital Xeral de Vigo. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Pizarro 22, 36204. Vigo. Pontevedra. España.

**Correo electrónico:** maria.isabel.botana.rial@sergas.es

## INTRODUCCIÓN

Entre los tumores, el CP (CP) presenta en los países desarrollados las tasas más elevadas de mortalidad<sup>1</sup>. La supervivencia a los 5 años es tan solo del 14%, ya que a pesar de las nuevas técnicas diagnósticas, más del 70% de los pacientes presentan extensión local o a distancia en el momento del diagnóstico<sup>1-2</sup>. Actualmente, la valoración del pronóstico de los pacientes con CP se basa fundamentalmente en parámetros clínicos, el status performance y la extensión de la enfermedad<sup>3-4</sup>. En los últimos años se ha evaluado el papel de determinados marcadores analíticos en el pronóstico del CP<sup>5</sup>. Los reactantes de fase aguda son un grupo heterogéneo de proteínas que se sintetizan en el hígado y cuyo nivel en la circulación aumenta en los procesos inflamatorios o neoplásicos<sup>6</sup>. Algunos estudios han evaluado la utilidad de marcadores bioquímicos como la PCR (proteína C reactiva) y la LDH (lactato deshidrogenasa) al igual que las alteraciones hemostáticas, en el diagnóstico y el pronóstico de pacientes con CP<sup>7-8</sup>. El papel de los marcadores tumorales, solos o en combinación, ha sido dirigido fundamentalmente al diagnóstico del CP<sup>9</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que debido a su baja especificidad este valor es limitado.

Existen pocos trabajos que hayan evaluado de forma conjunta las alteraciones analíticas tradicionales más empleadas en nuestro medio en el estudio de extensión del CP<sup>5,9</sup>. Con estas premisas nos planteamos este estudio con el objetivo de determinar si un panel de marcadores analíticos de uso habitual podría ser de ayuda para la estadificación del CP.

## MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, con componente analítico en el que se incluyeron todos los pacientes con un diagnóstico citohistológico confirmado de CP desde el 1 de enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2008. Para la inclusión de los pacientes la fuente de datos fue el registro de Anatomía Patológica y de la Unidad de Bronoscopias de nuestro centro hospitalario.

A partir de la revisión de la historia clínica, para cada paciente, se obtuvo información de las siguientes varia-

bles: edad, sexo, el tipo histológico de tumor y el estadio en el momento del diagnóstico. Para la clasificación histológica se usaron los criterios de la OMS de 1999<sup>10</sup>. Los tipos histológicos se agruparon en 2 grupos: CP no microcítico (CPNM) y CP microcítico (CPM). Para el estudio de extensión se siguió la clasificación TNM vigente<sup>11-12</sup>. Para relacionar el estadio con las posibles alteraciones analíticas los pacientes se agruparon en 2 grupos: grupo de casos con enfermedad loco-regional que incluía los estadios IA, IB, IIA, IIB, IIIA y IIIB del CPNM y la enfermedad limitada del CPM y grupo de casos con enfermedad diseminada que incluía el estadio IV del CPNM y la enfermedad extensa del CPM.

Se registraron los siguientes parámetros bioquímicos en el momento del diagnóstico: leucocitos, hemoglobina, plaquetas, LDH, proteínas, albúmina, PCR, VSG (velocidad de sedimentación glomerular), fibrinógeno y los marcadores tumorales CEA (antígeno carcinoembrionario), NSE (enolasa específica de las neuronas), CYFRA 21.1, SCC (antígeno de carcinoma de células escamosas).

## Análisis estadístico

El análisis se realizó con el programa Statistical Package for Social Sciences versión 14.0 (SPSS, Chicago, IL, EE:UU). Los resultados globales de expresaron como porcentajes y frecuencias absolutas para las variables cualitativas y como mediana y rango intercuartílico (RIQ) para las numéricas. La comparación de las variables cuantitativas discretas se llevó a cabo mediante la prueba de Mann-Whitney. Se realizaron curvas ROC y se calculó el área bajo la curva (ABC) y su intervalo de confianza (IC) para determinar los puntos de corte más discriminativos y la sensibilidad y especificidad de los marcadores analíticos que mejor podían predecir la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 353 pacientes con diagnóstico citohistológico confirmado de CP, 279 (79%) hombres. La mediana de la edad fue de 66 años (RIQ: 57 - 75). Doscientos noventa y tres (83%) pacientes se diagnosticaron de CPNM (160 adenocarcinomas, 88 car-

cinomas escamosos y 45 con otros carcinomas de célula grande) y 60 (17%) pacientes de CPM. En el grupo de pacientes con CPNM, 160 (54,6%) presentaban enfermedad loco-regional y 133 (45,4%) enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico. En el grupo de casos con CPM, 29 (48,3%) tenían enfermedad loco-regional y 31 (51,7%) enfermedad a distancia. La concentración plasmática de los marcadores analíticos, en función del tipo histológico y la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, se representan en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1.** Concentraciones de los marcadores analíticos en el cáncer de pulmón no microcítico expresadas como mediana y rango intercuartílico (RIQ)

	Enfermedad loco-regional	Enfermedad diseminada	p
Leucocitos (/ul)	8.720 (RIQ: 7.390 - 10.805)	9.600 (RIQ: 7.670 - 12.205)	0,05
Hemoglobina (g/dl)	13,8 (RIQ: 12,5 - 15)	13,4 (RIQ: 12 - 14,3)	0,01
Plaquetas (/ul)	275.500 (RIQ: 217.000 - 345.250)	321.000 (RIQ: 247.250 - 410.500)	0,001
PCR (mg/L)	16,1 (RIQ: 3,2 - 48,2)	23,7 (RIQ: 6 - 91,4)	0,08
LDH (UI/l)	320 (RIQ: 280,5 - 396)	345 (RIQ: 285,5 - 473,5)	0,1
Proteínas (g/dl)	6,9 (RIQ: 6,5 - 7,3)	6,9 (RIQ: 6,3 - 7,3)	0,2
Albumina (g/dl)	3,9 (RIQ: 3,5 - 4,2)	3,7 (RIQ: 3,4 - 4,1)	0,007
VSG (mm/h)	31 (RIQ: 16,7 - 63,2)	48 (RIQ: 21 - 77)	0,05
Fibrinógeno (mg/dl)	502 (RIQ: 417 - 608,5)	564 (RIQ: 433 - 666,8)	0,03
CEA (ng/mL)	6 (RIQ: 3,4 - 13,8)	6,8 (RIQ: 3 - 31,1)	0,2
CYFRA 21.1 (ng/mL)	3 (RIQ: 1,8 - 7,6)	4,6 (RIQ: 3 - 13,1)	0,02
NSE (ng/mL)	10,3 (RIQ: 8,7 - 13,9)	12,6 (RIQ: 9,2 - 21,9)	0,14
SCC (ng/mL)	0,6 (RIQ: 0,3 - 1,5)	0,7 (RIQ: 0,3 - 1,8)	0,8
CA 12,5 (U/mL)	22 (RIQ: 16,1 - 109,7)	34,7 (RIQ: 16,6 - 114,3)	0,6
CA 15,3 (U/mL)	34,7 (RIQ: 15 - 50,2)	34,6 (RIQ: 23,1 - 61,7)	0,5

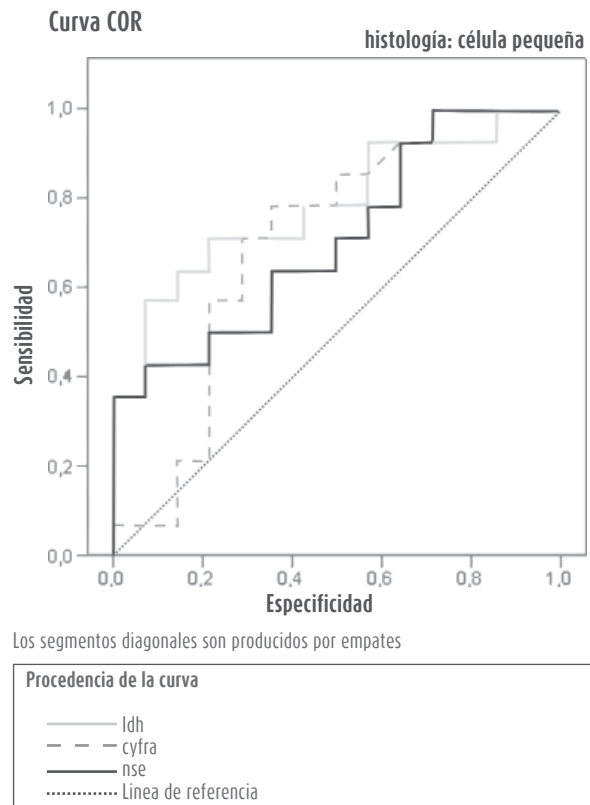
En el grupo de pacientes con CPNM se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con afectación loco-regional frente a los que presentaban enfermedad diseminada en los siguientes parámetros analíticos: leucocitos, hemoglobina, plaquetas, albúmina, fibrinógeno y CYFRA 21.1. Sin embargo, ninguno de estos parámetros demostró ser un buen predictor de enfermedad diseminada, ya que al realizar las curvas ROC y calcular el ABC el resultado en todos estos parámetros fue menor de 0,70. En los pacientes con diagnóstico de CPM encontramos diferencias significativas entre los pacientes con enfermedad limitada y enfermedad extensa en los niveles de LDH, CYFRA 21.1 y NSE, siendo el ABC 0,78 (IC 95%: 0,61 - 0,95), 0,70 (IC 95%: 0,50 - 0,90) y 0,70 (IC 95%: 0,51 - 0,90) respectivamente (Figura 1). La

LDH demostró ser el mejor parámetro para detectar enfermedad a distancia. Para un punto de corte de 432,5 UI/l, la sensibilidad y especificidad de la LDH para predecir enfermedad extensa fue 71% y 79% respectivamente.

**Tabla 2.** Concentraciones de los marcadores analíticos en el cáncer de pulmón microcítico expresadas como mediana y rango intercuartílico (RIQ)

	Enfermedad loco-regional	Enfermedad diseminada	p
Leucocitos (/ul)	8.970 (RIQ: 6.470-10.355)	8.210 (RIQ: 6.740 - 9.990)	0,7
Hemoglobina (g/dl)	13,4 (RIQ: 12,3-14,5)	13,1 (RIQ: 12,2-13,9)	0,2
Plaquetas (/ul)	298.000 (RIQ: 229.500 - 379.500)	273.000 (RIQ: 209.000-381.000)	0,4
PCR (mg/L)	14,9 (RIQ: 4,2 - 46,9)	11,5 (RIQ: 2,8 - 36,2)	0,6
LDH (UI/l)	373 (RIQ: 294 - 459,5)	655 (RIQ: 449 - 1.014)	0,001
Proteínas (g/dl)	6,8 (RIQ: 6,4 - 7,2)	6,9 (RIQ: 6,2 - 7,3)	0,8
Albumina (g/dl)	3,8 (RIQ: 3,5 - 4,1)	3,6 (RIQ: 3,3 - 3,9)	0,2
VSG (mm/h)	44 (RIQ: 17,2 - 78,5)	55 (RIQ: 31,7 - 68,5)	0,6
Fibrinógeno (mg/dl)	545,3 (RIQ: 467 - 677,5)	548 (RIQ: 419 - 609)	0,2
CEA (ng/mL)	3,6 (RIQ: 2,5 - 8,7)	4,7 (RIQ: 2,3 - 17,9)	0,6
CYFRA 21.1 (ng/mL)	2,3 (RIQ: 1,6 - 3,5)	3,6 (RIQ: 2,6 - 6,9)	0,04
NSE (ng/mL)	30,2 (RIQ: 15,5 - 59,3)	49,2 (RIQ: 26,1 - 102,5)	0,04
SCC (ng/mL)	0,3 (RIQ: 0,3 - 0,5)	0,4 (RIQ: 0,3 - 0,6)	0,4

**Figura 1.** Curvas ROC de las concentraciones de LDH, CYFRA 21.1 y NSE en los pacientes con cáncer de pulmón microcítico para diferenciar enfermedad loco-regional y enfermedad extensa.



## DISCUSIÓN

El CP es la causa más frecuente de mortalidad por cáncer a nivel mundial<sup>1</sup>. La elevada mortalidad es atribuible a que el diagnóstico de la enfermedad se realiza habitualmente en fases avanzadas. La supervivencia a los 5 años en el CPNM es aproximadamente del 15%, sin embargo, cuando el tumor se diagnostica en estadio IA la supervivencia a menudo excede del 80%<sup>1</sup>. Aunque la extensión de la enfermedad es el principal factor determinante del pronóstico del CP, la supervivencia también se encuentra ligada al status performance y a otros parámetros clínicos<sup>3,4</sup>.

El desarrollo de marcadores analíticos altamente sensibles y específicos podría ayudar al diagnóstico del cáncer en estadios precoces e incrementar el éxito de la terapia<sup>5</sup>.

Pocos estudios han analizado el valor de los marcadores tumorales en la estadificación y por tanto en el pronóstico del CP, a pesar de que éstos han sido ampliamente estudiados en relación con el diagnóstico temprano de su recurrencia después del tratamiento, en el diagnóstico postoperatorio de metástasis no evidenciadas o de tejido neoplásico residual o para evaluar la respuesta a tratamientos quimioterápicos<sup>7,9</sup>.

A pesar de ello, la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico inicial del CP varía en función de las series y el tipo de marcador tumoral, oscilando desde el 15% hasta el 80% por lo que su determinación no suele recomendarse rutinariamente con este fin. Lombardi y col<sup>12</sup> estudiaron si un panel de marcadores tumorales podría ser de ayuda para discriminar entre sujetos con CP y sujetos con enfermedades pulmonares benignas. Los mejores resultados fueron descritos para CEA en el grupo de pacientes con CPNM y NSE para el CPM. Sin embargo, su utilidad clínica en el estudio de extensión no fue evaluada. Haro y col<sup>13</sup> analizaron la utilidad del CEA y otros marcadores en el estudio de pacientes con hemoptisis. Los niveles del CEA fueron más elevados en los pacientes con CPNM en estadios avanzados. En nuestra serie encontramos diferencias significativas en la determinación de CYFRA 21.1 en los pacientes con CPNM y solo en NSE en los pacientes con CPM. Sin embargo el ABC ROC para todos estos parámetros fue menor de 0,70 lo que hace que su valor como predictor de la extensión de la enfermedad

sea limitado. El SCC es un marcador tumoral asociado al carcinoma escamoso y el CEA y el CYFRA 21.1 son marcadores de elección para el adenocarcinoma. La NSE es el marcador que generalmente está incrementado en el CPM. Las diferencias de resultados que se encuentran entre los trabajos publicados podría explicarse, en parte, por los diferentes tipos histológicos y las diferentes proporciones de individuos con enfermedad metastásica o localizada que se incluyen en los estudios.

Arpin y col<sup>6</sup> describieron niveles elevados de PCR en el momento del diagnóstico del CP; los pacientes con enfermedad extensa tenían niveles más elevados de PCR frente a aquellos con enfermedad limitada (52,3 mg/L frente a 15,8 mg/L respectivamente;  $p = 0,02$ ). Jones JM y col<sup>14</sup> encontraron que los niveles de PCR en los pacientes con CPNM se asociaban con el estadio T patológico con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,04$ ), pero no con el estadio N patológico. Sin embargo, en nuestra serie, no encontramos diferencias entre los niveles de PCR entre enfermedad loco-regional o enfermedad diseminada en los pacientes con CP. Una posible explicación de los diferentes resultados obtenidos, podría ser el no haber considerado la presencia de ciertas entidades como la EPOC o las neumonías que de por sí pueden incrementar los niveles tanto de la PCR como de otros reactantes de fase como la VSG.

Alteraciones hematológicas como la anemia, leucocitosis o trombocitosis son a menudo descritas en pacientes con CP<sup>8,13</sup>. En nuestra serie encontramos diferencias significativas en los pacientes con CPNM entre enfermedad loco-regional frente a la enfermedad diseminada en los niveles de leucocitos, hemoglobina y las plaquetas, sin embargo ninguno de estos parámetros mostró ser un buen predictor de enfermedad diseminada. Los pacientes con CP presentan importantes comorbilidades asociadas ya que en la mayoría de los casos la edad de presentación es por encima de los 65 años. Otras enfermedades asociadas podrían explicar las alteraciones hematológicas encontradas en los pacientes tanto con enfermedad local como con metástasis a distancia.

El grado de activación de la cascada de coagulación y fibrinólisis ha sido correlacionada con la progresión clínica de la enfermedad. Unsal y col<sup>8</sup> estudiaron el significado pronóstico de los parámetros hemostáti-

cos en pacientes con esta enfermedad en un grupo de 38 pacientes con CPNM y 22 con CPM. El grupo de pacientes con enfermedad metastásica tenían niveles más altos de dímero D ( $p < 0,05$ ) frente al grupo de pacientes sin metástasis (I-III). Los pacientes con niveles altos de dímero D y bajos de antitrombina III tenían peor supervivencia. En otros parámetros como el fibrinógeno, las plaquetas, el tiempo de protombina o el tiempo de tromboplastina no existieron diferencias entre los pacientes sin metástasis y los pacientes con metástasis. Aunque los test rutinarios comúnmente revelan alteraciones en los sistemas de coagulación en la mayoría de los pacientes con CP con enfermedad diseminada, ellos fallan al detectar alteraciones en los pacientes con enfermedad localizada. Sin embargo, estudios recientes con marcadores más sensibles han demostrado ser mejores predictores al detectar el estado clínico de hipercoagulabilidad<sup>15</sup>. En nuestro estudio, la determinación de marcadores analíticos básicos de uso habitual no demostró ser un buen predictor de enfermedad metastásica.

La LDH es una enzima glicolítica ubicua la cual cataliza la oxidación reversible de lactato a piruvato. La LDH está ampliamente distribuida en muchos tejidos, especialmente en hígado, corazón, riñón o músculo. Aunque la LDH está también presente en células tumorales del CPM, su nivel excesivamente alto se relaciona tradicionalmente con la afectación metastásica del hígado. De hecho, las metástasis hepáticas están presentes en el momento del diagnóstico en el 25% de los pacientes con CPM. Al igual que otros autores<sup>7</sup>, nosotros describimos que los niveles en suero de LDH están aumentados de forma significativa en pacientes con CPM y enfermedad extensa. Para un punto de corte de 432,5 UI/l, la sensibilidad y especificidad de la LDH para predecir enfermedad extensa fue 76% y 79% respectivamente. En una revisión sistemática en la que se evaluó el papel de los marcadores tumorales frente a otros parámetros analíticos de uso habitual, concluyeron que la LDH podría ser un factor predictor independiente de enfermedad extensa en el CPM<sup>16</sup> por lo que se concluye que los pacientes con niveles altos de LDH en los que no se demuestran metástasis con los estudios iniciales, deberían ser sometidos a pruebas complementarias en busca de enfermedad metastásica.

Las limitaciones fundamentales de este trabajo son las

propias de un estudio retrospectivo así como el no haber considerado la presencia de ciertas entidades que pueden alterar los parámetros analíticos analizados. Sin embargo, aunque no hemos realizado un análisis multivariante de la influencia de potenciales factores confusores como la edad, el sexo o comorbilidad asociada (EPOC, diabetes mellitus, alcoholismo), los valores medios de los parámetros estudiados no diferían de forma significativa en un análisis univariante, por lo que no deberían haber modificado los resultados finales (datos no mostrados).

En conclusión, hemos observado que los parámetros analíticos básicos no han demostrado ser buenos predictores de la extensión del CPNM. En los pacientes con CPM, el valor de la LDH podría contribuir en la predicción de la extensión del CP en el momento del diagnóstico.

#### AGRADECIMIENTOS:

“Estudio realizado gracias al programa de intensificación de la actividad investigadora en el SNS (FIS-ISCIII)”

Ayuda Olympus 2009

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alberg AJ, Ford JG, samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2007;132:29S-55S.
2. M Botana Rial, A Fernández-Villar, C Represas Represas, V Leiro Fernández, M Núñez Fernández, L Piñeiro Amigo. Cáncer de pulmón en el área sur de Galicia. Cambios epidemiológicos y clínicos en la última década. *Pneuma* 2007;9:13-18.
3. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2007;132:149S-160S.
4. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, Mccrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2007;132:178S-201S.
5. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem* 2006;42:1-41.
6. Arpin D, Trillet-Lenoir V, Lasset C, Souquet PJ, Riou R, Yoanidis I, et al. Value of C-reactive protein determination in small cell lung cancer. *Bull cancer* 1999;80:1063-1068.
7. Haro M, Vizcaya M, Jimenez J, Quintanilla ML, Nuñez A, Tornero A. Usefulness of carcinoembryonic antigen and other markers in patients with hemoptysis. *An Med Interna* 2000;17:186-191.
8. Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respiratory Medicine* 2004;98:93-98.
9. Greenberg AK, Sung Lee M. Biomarkers for lung cancer:clinical uses. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:249-255.
10. Travis WD, Colby V., Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd ed. Berlín: Springer-Verlag, 1999.
11. Mountain CF. Revisions in the Internacional System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
12. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G, Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. *Chest* 1990;97:639-644.
13. Haro M, Vizcaya M, Jiménez J, Quintanilla ML, Núñez A, Tornero A. Utilidad del antígeno carcinoembrionario y otros marcadores en los pacientes con hemoptisis. *An Med Interna* 2000;17:186-191.
14. Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, Cran GW, Graham AN. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2006;53:97-101.
15. Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T, Machishi M, Ibata H, Suzuki S. Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. *Chest* 1993;103:196-200.
16. Watine J. Laboratory variables as additional staging parameters in patients with small-cell lung carcinoma. A systematic review. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:931-938.