

MALİGN MEZOTELYOMA TANI VE İZLEMİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

TUMOUR MARKERS IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MALIGNANT MESOTHELIOMA

Muzaffer Metintaş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir, Türkiye

e-posta: muzaffermetintas@gmail.com

doi:10.5152/pb.2013.02

Özet

Bugüne değin yapılan çalışmalarda mezotelyoma tanı ve ayırıcı tanısı için "hyaluronan", "osteopontin", "serum mesothelin related peptide", "megakaryocyte potentiating factor" ve "fibulin-3" tümör biyobelirteçleri değerlendirilmiş, hemen bütün çalışmalarda söz konusu bu amaç için belirteçlerin orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllük değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bugüne değin çalışılan belirteçlerin hiç biri mezotelyoma tanı veya ayırıcı tanısında yeterli değerler verememektedir. Örneğin belirteç düzeyinin düşük olduğu hastalarda mezotelyoma tanısı dışlanamamaktadır. Bugün için biyobelirteç seviyeleri mezotelyoma kaygılı hastalarda iki amaç için yararlı olabilir: Hastalarda invaziv işlem gereksinimini belirlemek için karar verdirici bir parametre olarak kullanılabilir. İkinci amaç olarak ilk invaziv işlem sonucu patoloji raporunun fibrinöz plörit olarak rapor edildiği olgularda daha ileri invaziv işlem kararı vermede bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Biyobelirteç, mezotelyoma, tanı

Abstract

When we consider the data obtained from the analysis of tumour markers, including soluble mesothelin related peptide, megakaryocyte potentiating factor, hyaluronan, osteopontin and fibulin -3, in the studies made to date, they had a moderate sensitivity and high specificity for mesothelioma. So we can state that nomarker studied to date has proved to be functionally beneficial for clinics in terms of the diagnosis of mesothelioma or its differential diagnosis. Tumour markers may be beneficial, especially in two ways: Firstly, they may be beneficial in deciding the invasive method indication for obtaining tissue samples for a histopathologic diagnosis of the patients who displayed indefinite clinical and radiological findings. However, perhaps more importantly, in patients whose result of invasive application was reported as fibrinous pleuritis, serum soluble related mesothelin peptide or megakaryocyte potentiating factor, markers may be beneficial in deciding further invasive procedures.

Key words: Biomarker, mesothelioma, diagnosis

Malign mezotelyoma (MM), tatmin edici tedavisi olmayan, malign karakteri güçlü bir tümördür, küresel görülme sıklığı artmaktadır (1-5). Hastalığın erken döneminde klinik yakınma ve bulgular hastalığa özgü değildir ve bu nedenle hastaların önemli bir kısmı tanı aldıklarında ileri evrededir. Dolayısıyla çoğu olguda kemoterapi anti-tümöral tedavi için tek seçenek olmaktadır. Kemoterapi serilerinde MM için ortalama yaşam süresi 13 ay civarında verilmektedir (6,7). Ancak, epitelyal hücre tipine sahip,

nispeten genç yaş, erken evre hastalarda multimodal tedavi ile 5-yıl sağ kalım oranının %46 olduğu, ortalama yaşam süresinin de yaklaşık 29 aya kadar uzadığı bildirilmektedir (8-10). Dolayısıyla MM'li hasta idaresinde erken tanı anahtar rol oynamaktadır (10). Ancak erken tanı bu hastalık için halen kısıtlı oranda hastada mümkün olabilmektedir (5,10,11). Bu noktada MM erken tanısında serum veya plevra sıvısı biyolojik belirteç (tümör belirteçleri) çalışmaları üzerine ciddi bir ilgi vardır (12).

MM'nin metastatik malign plevral hastalık (MMPH)'dan, benign plevral hastalık (BPH)' dan ve benign asbestoz plörezi (BAP)'den ayırımında etkili olabilecek serum tümör belirteçleri belirlenmesine yönelik oldukça kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda *hyaluronan* (HYA), *osteopontin* (OSP), *mesothelin* -diğer tanımlamayla *serum soluble mesothelin related peptide* (SMRP) ve *megakaryocyte potentiating factor* (MPF) söz konusu amaçlara yönelik umut verici belirteçler olarak rapor edilmiştir (12-26).

Bu yazıda söz konusu belirteçlerin MM tanı/ayırıcı tanısı ve diğer bazı kullanım alanlarına yönelik yapılan çalışmaların sonuçları irdelenecek ve MM'da tümör belirteçleri için şimdiki bilgilere göre bir "kullanım alanı önerisi" yapılacaktır.

Yüksek konsantrasyonlarda HYA salınımının MM ve sarkomlar dahil bazı neoplazmlarda saptanabildiği gösterilmiştir (27). HYA, MM'da tümör hücreleri tarafından salınabildiği için kana da plevral aralığa da artmış miktarda geçebilir (28). Yüksek HYA serum seviyelerinin çoğunlukla ileri evre MM hastalarında tayin edildiği bildirilmiştir (28-30).

Grigoriu ve ark. (16) 76 MM hastası, 33 MMPH, 27 BAP olan hastada HYA serum düzeyi için MM'yi ayırmada cut-off değeri 26,5 µg/L alındığında duyarlılık %83, özgüllük %42 olmuş, cut-off değeri 100 µg/L alındığında MM'yi MMPH den ayırmada özgüllük %85'e, BAP'dan ayırmada %95'e çıkmış, ama bu kez duyarlılık çok düşmüştür. Bu kapsamlı çalışmada HYA için en önemli sorunun, MMPH'lı hastaların önemli bir kısmında da cut-off değeri üstünde serum düzeyleri olması, böylece özgüllüğün metastatik plevral sıvılar için önemli şekilde düşmesi olduğu belirtilmiştir. Bazı başka çalışmalarda da HYA için MM tanısında duyarlılığın %40-70 arasında olduğu, özgüllüğün ise duyarlılık yükselmesine koşul olarak düştüğü rapor edilmiştir (16,28,29,31).

Osteopontin, tümör seyri ile ilgili bir glikoprotein olup, hücre-matiks ilişkisini ve bazı hücre-hücre sinyal ilişkilerini düzenlediği, böylece MM dahil olmak üzere değişik tip kanserlerde serum düzeyinin artabileceği belirtilmiştir (13,15,24,32,33). İlk kez Pass ve ark.'ları (15) serum OSP düzeyinin MM'lı hastalarda, asbest temaslı popülasyon ile temasız popülasyondan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiğini ve MM tanısında yararlı bir tümör belirteci olduğunu, serum OSP düzeyinin 48,3 ng/mL cut-off değeri ile MM'lı hastaları asbest temaslı kişilerden ayırmada duyarlılığının %77,6, özgüllüğünün %85,5 olarak saptandığını belirtmişlerdir. Ancak daha sonraki araştırmalar bu kanaati desteklememiş, çalışmalarda farklı

sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin yakın tarihli bir çalışmada MMPH'lı hastaların serum OSP düzeyleri BPH'lı hastaların düzeylerinden düşük olarak saptanmıştır (34). Yine bir başka yakın tarihli ve kapsamlı çalışmada MM'lı hastalar ile MMPH'lı ve BAP'lı hastalar arasında serum OSP düzeyleri farklı bulunmamış, fark sadece MM ile sağlıklı asbest temaslı kişilerin serum düzeyleri arasında saptanmıştır (13). Benzer özellikler 525 kişiden oluşan sağlıklı asbest temaslı kişiler ile asbest teması nedenli hastalığı olan kişiler arasında da saptanmıştır (24). Bu bulgular OSP düzeyinin malign olmayan işlevlerden etkilendiğini ve MM olmayan asbest nedenli benign hastalıklarda da düzeyinin artabileceğini göstermektedir. Bu nedenle MM'nin tanı aşamasında serum OSP düzeyinin diğer plevral malign ve benign patolojilerden ayırımında yeterince etkin olmadığını düşündürmektedir.

Malign mezotelyoma için bilinen en özgün tanısal belirteç *mesothelin*'dir (35). *Mesothelin*, insan *mesothelin geni*'nin kodladığı 69 kDa ağırlığında bir proteindir. Bu ürün 31 kDa N-terminal fragmanı olan *megakaryocyte potentiating factor* (NERC/mesothelin) ve 40 kDa C-terminal fragmanı olan *soluble mesothelin related peptide* (CERC/mesothelin) isimli iki fragmanı oluşturacak şekilde fizyolojik olarak ikiye ayrılır (35). Pasajda bundan sonra *megakaryocyte potentiating factor* (NERC/mesothelin)için "MPF", *mesothelin* genel adıyla anılan *soluble mesothelin related peptide* (CERC/mesothelin) için de "SMRP" veya kısaltması kullanılacaktır.

Bugüne değin yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar bazı yazarlara MM'lı hastaların tanı ve takibinde en umut verici tümör belirtecin SMRP olduğu kanaatini vermiştir (16,22,25,36-38). SMRP, hücre-hücre adezyonlarında, tanımlanmasında ve sinyal iletilerinde rol alır (4,39). SMRP'nin, MM'nin yansira diğer bazı kanserlerde, metastatik adenokanserlerde, pankreas ve over kanserlerinde de sunusunun arttığı gösterilmiştir (36-38,40).

SMRP'in MM için tanı amacıyla yararlı bir tümör belirteci olduğunu tanımlayan ilk yayında, MM hastalarının %84'ünde serum SMRP düzeyi belirlenen cut-off değerine göre artmış olarak saptanırken, diğer malign ve benign plevral hastalığı olanlarda düzey yüksekliği ancak %2 oranında belirlenmiştir (37). Bu sonuçlara göre SMRP'nin MM tanısı için duyarlılığı %84, özgüllüğü ise %100'e yakın olarak verilmiştir (37). Kısa süre sonra Scherpereel ve ark.'ları (22) tarafından MM'yi benign plevral hastalıklardan ayırt etmede SMRP düzeyinin %80 duyarlılık, %82,6 özgüllük değeri taşıdığını, MM'yi MMPH'dan ayırt etmede duyarlılığın %56,3,

özgüllüğün ise ancak %73,3'de kaldığı rapor edilmiştir. Kısa zaman içinde serum veya plevral sıvı SMRP seviyelerinin test edildiği kapsamlı diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alındığı yayınlamıştır (38,40-43). Bu seri çalışmalar sonucu SMRP düzeyi ölçen ELISA tabanlı ticari kitlerin mezotelyoma tanısında kullanımı Amerika Food Drug Administration tarafından onaylanmıştır (22). Ancak Scherpereel and Coworkers'ın çalışmasında (32) MM'nin MMPH'lı hastalardan ayırt edilmesindeki %56,3'lük duyarlılık, %73,3 özgüllük değeri dikkat çekicidir. Grigoriu ve ark'nın (16) çalışmasında serum SMRP düzeyi MM'yi diğer plevral hastalıklardan ayırt etmede %90 özgüllüğe karşılık %40 duyarlılık değeri vermiştir. Bu özgüllük değeri için literatürdeki en yüksek duyarlılık değerinin %70 civarında kaldığına da dikkat çekilmiştir.

Yukarıda konu edilen yayınlarda gözleendiği gibi SMRP seviyesinin MM hastalarının tanısındaki yeterliliğini analiz eden çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllük seviyeleri saptanmaktadır; duyarlılık değerleri %40-%80 aralığında, bu değerlere uygun özgüllük değerleri ise %83-%99 aralığında saptanmıştır (16,22,37,38,42,43). Söz konusu bu farklılıkların nedeni olarak çalışmaların taşıdığı çeşitli kısıtlılıklar ve heterojeniteler gösterilmektedir (36,37,40,42,44).

Çalışmalardaki ortak oldukça bir önemli bulgu da SMRP düzeyinin ancak epitelyal hücre tipine sahip hastalarda artabildiği, sarkomatöz mezotelyoma'da SMRP düzeyinin bir değer taşımadığı gözlemdir (22,36-38). Bu durum önemli bir sorundur ve tanıda duyarlılığın düşmesinin önemli bir başka nedenidir.

SMRP'in MM tanı aşamasındaki kısmi yararlılığı gözlelendikten sonra, MM için oldukça önemli bir konu olan yüksek riskli grupta mezotelyoma erken tanısı için taramalarda yeri bazı çalışmalara konu edilmiştir. Yakın tarihli kapsamlı bir çalışmada sağlıklı asbest temaslı kişilerle asbest temaslı ve asbest nedenli akciğer veya plevral hastalığı olan kişilerin SMRP düzeyleri arasında ikinci grup lehine anlamlı fark saptanmıştır (36). Çalışmada yanlış pozitiflik oranı yüksek bulunmuş, sonuçta söz konusu tarama amacıyla SMRP bakışının yararlılığının olmadığı kanaati belirtilmiştir (36). Nispeten benzer amaçlı bir başka kapsamlı çalışmada da benzer kanaat edinilmiştir (44).

Mesothelin CERC fragmanının bir kısmı yukarıda konu edilen yayınlarda verdiği sonuçlar çalışmalara MPF olarak adlandırılan NERC fragmanının da konu olmasını sağlamıştır. Ancak bu yöndeki çalışma sayısı kısıtlıdır. Shiomi ve ark.'ları (14) serumda "NERC/mesothelin fragmanı"ni tayin etmeye yönelik geliştirdikleri yöntem ile MM hastalarının serumlarında tespit

ettikleri MPF düzeyinin sağlıklı kişiler ile diğer akciğer veya plevra hastalığı olan kişilerin serum düzeyinden daha yüksek olduğunu saptadılar. Aynı grubun, daha sonra gerçekleştirdikleri ve modifiye ettikleri ELISA yöntemini kullandıkları kapsamlı bir çalışmada, serum MPF düzeyinin MM hastalarında çoğunlukla cut-off değeri üstünde seviye verdiği, tanı aşamasında MM'nin ayırımında duyarlılığın %71, özgüllüğün %93 olduğu, epitelyal hücre tipine sahip olguları ayırt etmede ise duyarlılığın %90 özgüllüğün %88 olarak belirlendiği bildirilmiştir (7).

Serum MPF ve SMRP'nin malign ve benign hasta grupları ile kıyaslandığı bir başka çalışmada da, %95 özgüllük değerinde SMRP ve MPF için duyarlılık %64 ve %68 olarak bulunmuştur (44). Onda ve ark.'ları (45) ileri evre MM hastalarında MPF düzeyinin %91 duyarlılık ve %100 özgüllük değerlerine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Bu durum, yani ileri evre vakaların yer aldığı grupta serum biyolojik marker seviyesinin daha yüksek olması beklenen bir durumdur ve aslında seçilen hasta grubuna bağlı bir bias kabul edilebilir.

Serum MPF seviyeleriyle elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri SMRP değerlerine bezer şekilde çalışmalarda farklılıklar gösterebilmektedir. Creaney ve ark.'larının (46) yakın tarihli çalışmasında 66 MM'lı toplam 167 kişilik grupta MM'nin tanısında serum MPF düzeyi %95 özgüllük değeri için %34 duyarlılık değeri vermiştir. Iwahori ve ark.'ları (47) tarafından geliştirilen kısmen özgün bir assay kullanılarak yapılan çalışmada MM ayırımı için duyarlılık değeri %74, özgüllük değeri %89 olarak belirlenmiştir. Hollevoet ve ark.'larının (26) 507 olgu içeren ve aynı assay kullanılan çalışmalarında da MM için duyarlılık %53, özgüllük %99 olarak belirlenmiştir. Çalışmalarda elde edilen farklı duyarlılık ve özgüllük değerlerinin daha önce konu edilen SMRP çalışmalarında sonuçları etkileyen faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığını kabul edebiliriz.

Bugüne değin yapılan çalışmalarda MM'yi diğer plevral hastalıklardan ayırt etmede test edilen tümör belirteçlerinin istenilen duyarlılık ve özgüllük değerlerine kavuşamaması üzerine, bazı çalışmalarda tümör belirteçleri kombine edilerek etkinlikleri incelenmiştir.

Serum ve plevra sıvısında SMRP ve HYA'nın test edildiği Grigoiru'nun çalışmasında SMRP daha başarılı bulunmuş, SMRP için cut-off 50 nM, HYA için 50 µg/L alındığına %95 özgüllük değerine karşılık duyarlılıklar sırasıyla %50-60 arasında bulunmuş, her iki belirtecin kombine edilmesinin MM'yi diğer plevral hastalıklardan ayırt etmede etkinliğinin artmadığı belirtilmiştir (16). Ancak ilginç bir bulgu olarak bir sarkomatöz, bir bifazik MM olgusunda HYA serum düzeyinin yüksek

çıkması dikkat çekici olmuştur. Konuyu inceleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir başka çalışmada SMRP düzeyi için MM/BAP ayırımında duyarlılık %67, özgüllük %95 olarak bulunmuş, aynı değerler serum OSP düzeyi için %20 ve %95 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada her iki belirtecin kombine edilmesi daha etkin sonuçlar vermemiştir (23). Yakın tarihli SMRP, MPF ve osteopontin'in MM'nin asbest nedenli diğer plevral ve akciğer hastalıkları ile sağlıklı kişilere göre ayırt edilmesinde %95 özgüllük değerinde duyarlılık MPF için %34, OSP için %47, SMRP için %73 olarak belirlenmiş, lojistik regresyon modelinde belirteç kombinasyonları artmış değer gösterememiştir (46).

Bütün bu çalışmaların sonuçları bize tanı aşamasında MM'nin tümör belirteçleri ile MMPH'lı hastalardan ayırt edilmesinin yararlı bir çaba olmadığı kanaatini vermektedir. Çünkü her iki grup hastalık için de hem tedavi hem prognoz değerlendirmeleri için kesinlikle histopatolojik tanı gerekmektedir. Bu iki grup hastalığı tanı aşamasında ayırt etmek için herhangi bir biyolojik belirtecin duyarlılığı ve özgüllüğü %100'e yakın olmadıkça daima histopatolojik tanıya ihtiyaç olacaktır. Halbuki MM'nin benign plevral hastalıklardan tanı aşamasındaki ayırımında durum farklıdır. MM'nin BPH ve BAP dan ayırt edilmesinde çalışılan tümör belirteçleri içinde MPF veya SMRP'nin tek başlarına orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllük değerleri ile yararlı olacağını belirtebiliriz. Ancak bu özellik her iki belirteç için de ilkesel olarak şu sonucu vermektedir: *Orta derecede duyarlılık ve yüksek özgüllük değerleri bu belirteçlerin negatif çıkması halinde MM varlığını reddedilemeyeceğini göstermektedir.* Tabii bu durum belirteçlerin klinikte tanı amacıyla kullanılabilirliklerini oldukça düşürmektedir.

Kanaatimize göre, bugün için, serum tümör belirteçlerinin kullanımı iki alanda çok yararlı olabilir. Bunlardan ilkinin şöyle ifade edebiliriz: Tümör belirteçleri plevral patoloji ile başvuran ve müphem klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda tanı amacıyla invaziv işlem endikasyonu koymada yararlı olabilir. İkinci ve belki de daha kullanışlı bir alan da şu olabilir: Plevral hastalığın tanısı için medikal torakoskopi kullanılan serilerde bile alınan doku örneklerinin histopatolojik tanısı olguların yaklaşık %30-35'inde "fibrinous pleuritis" olarak rapor edilmektedir (48,49). Bu bulgu bir tanı değildir ve klinisyen için, bu aşamadan sonra ne yapılması gerektiği konusunda ciddi kafa karışıklığına yol açabilmektedir. Çünkü bu olguların %12-18'i takipte malign çıkmaktadır ve bunların da çok önemli bir kısmını MM'li olgular oluşturmaktadır (48,49). İşte bu noktada MM için BPH'lı hastalara göre nispeten yük-

sek özgüllük gösteren bir tümör belirteci histopatolojik inceleme sonucunun "fibrinous pleuritis" geldiği olgularda "bekle-gör" veya "daha ileri invaziv işlem, örneğin videotorakoskopik cerrahi veya açık akciğer biyopsisi" için karar vermede çok yararlı olabilir. İlk invaziv işlemin histopatolojik inceleme sonucu "fibrinous pleuritis" rapor edilen hastalarda serum SMRP veya MPF düzeyi cut-off değeri üstünde ise, "bekle ve gör" tercih edilmemeli, ileri invaziv işlem yapılmalıdır.

Malign mezotelyoma tanısından öte, tümör belirteçleri hastalarda tedaviye cevabın tayininde, hastalığın nüks etmesinin erken tayininde ve prognozun belirlenmesinde çok yararlı kullanım alanları bulabilirler. Benzer şekilde asbest temaslı riskli gruplarda MM olgularını tarama amacıyla da tümör belirteçleri yararlı olabilir. Araştırmalar ve yeni belirteç geliştirme çalışmaları artık bu amaçlara doğru yönelmelidir.

Kaynaklar

1. Peto J, Decarli A, Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79:666-72. [\[CrossRef\]](#)
2. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:18-25. [\[CrossRef\]](#)
3. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005;92:587-93.
4. Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:469-77. [\[CrossRef\]](#)
5. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591-603. [\[CrossRef\]](#)
6. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44. [\[CrossRef\]](#)
7. Metintas M, Ak G, Erginel S, et al. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer* 2007;55:379-87. [\[CrossRef\]](#)
8. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-63. [\[CrossRef\]](#)
9. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3:499-504. [\[CrossRef\]](#)
10. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:138-46. [\[CrossRef\]](#)
11. Jett J. Screening for lung cancer: who should be screened? *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1511-14. [\[CrossRef\]](#)
12. Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:339-443. [\[CrossRef\]](#)

13. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007;13:2928-35. [\[CrossRef\]](#)
14. Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, et al. Novel ELISA system for detection of N-ERC/mesothelin in the sera of mesothelioma patients. *Cancer Sci* 2006;97:928-32. [\[CrossRef\]](#)
15. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353:1564-73. [\[CrossRef\]](#)
16. Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clin Biochem* 2009;42:1046-50. [\[CrossRef\]](#)
17. Shiomi K, Hagiwara Y, Segawa T, et al. Re-evaluation of plasma osteopontin as a tumor marker for mesothelioma. *Lung Cancer* 2006;54:39. [\[CrossRef\]](#)
18. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591-603. [\[CrossRef\]](#)
19. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1541-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Davies HE, Sadler RS, Bielsa S, et al. Clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:437-44. [\[CrossRef\]](#)
21. Thylén A, Hjerpe A, Martensson G. Hyaluronan content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2001;92:1224-30. [\[CrossRef\]](#)
22. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1155-60. [\[CrossRef\]](#)
23. Creaney J, Yeoman D, Musk AW, et al. Plasma versus serum levels of osteopontin and mesothelin in patients with malignant mesothelioma--which is best? *Lung Cancer* 2011;74:55-60. [\[CrossRef\]](#)
24. Park EK, Thomas PS, Johnson AR, Yates DH. Osteopontin levels in an asbestos-exposed population. *Clin Cancer Res* 2009;15:1362-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007;62:569-76. [\[CrossRef\]](#)
26. Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, et al. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:620-5. [\[CrossRef\]](#)
27. Arai H, Kang KY, Sato H, et al. Significance of the quantification and demonstration of hyaluronic acid in tissue specimens for the diagnosis of pleural mesothelioma. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:529-32.
28. Thylén A, Wallin J, Martensson G. Hyaluronan in serum as an indicator of progressive disease in hyaluronan-producing malignant mesothelioma. *Cancer* 1999;86:2000-5. [\[CrossRef\]](#)
29. Frebourg T, Lerebours G, Delpéch B, et al. Serum hyaluronate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1987;59:2104-47. [\[CrossRef\]](#)
30. Hillerdal G, Lindqvist U, Engström-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991;67:2410-4. [\[CrossRef\]](#)
31. Söderblom T, Pettersson T, Nyberg P, et al. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999;13:519-22. [\[CrossRef\]](#)
32. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, et al. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:4060-6.
33. Wai PY, Kuo PC. The role of Osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res* 2004;121:228-41. [\[CrossRef\]](#)
34. Moschos C, Porfiridis I, Psallidas I, et al. Osteopontin is upregulated in malignant and inflammatory pleural effusions. *Respirology* 2009;14:716-22. [\[CrossRef\]](#)
35. Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:447-53. [\[CrossRef\]](#)
36. Park EK, Sandrini A, Yates DH, et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:832-7. [\[CrossRef\]](#)
37. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003;362:1612-26. [\[CrossRef\]](#)
38. Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, et al. Mesomark: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem* 2007;53:666-72. [\[CrossRef\]](#)
39. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45. [\[CrossRef\]](#)
40. Di Serio F, Fontana A, Loizzi M, et al. Mesothelin family proteins and diagnosis of mesothelioma: analytical evaluation of an automated immunoassay and preliminary clinical results. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:634-8. [\[CrossRef\]](#)
41. Cristaudo A, Foddis R, Vivaldi A, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5076-81. [\[CrossRef\]](#)
42. Park EK, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers for early detection of mesothelioma in asbestos-exposed subjects. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1673-4. [\[CrossRef\]](#)
43. Creaney J, van Bruggen I, Hof M, et al. Combined CA125 and mesothelin levels for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2007;132:1239-46. [\[CrossRef\]](#)
44. Creaney J, Olsen NJ, Brims F, et al. Serum mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2238-46. [\[CrossRef\]](#)
45. Onda M, Nagata S, Ho M, et al. Megakaryocyte potentiation factor cleaved from mesothelin precursor is a useful tumor marker in the serum of patients with mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2006;12:4225-31. [\[CrossRef\]](#)
46. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3:851-7. [\[CrossRef\]](#)
47. Iwahori K, Osaki T, Serada S, et al. Megakaryocyte potentiating factor as a tumor marker of malignant pleural mesothelioma: evaluation in comparison with mesothelin. *Lung Cancer* 2008;62:45-54. [\[CrossRef\]](#)
48. Metintas M, Ak G, Cadirci O, et al. Outcome of patients diagnosed with fibrinous pleuritis after medical thoracoscopy. *Respir Med* 2012;106:1177-83. [\[CrossRef\]](#)
49. Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, et al. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:472-7. [\[CrossRef\]](#)