

# Malign Mezotelyomada Plevral Sıvı Biyokimyasal Belirteçleri

Uzm. Dr. Füsün ŞAHİN, Doç. Dr. Pınar YILDIZ

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

e-mail: pinary70@yahoo.com

Malign plevral mezotelyoma kötü prognozlu, agresif bir tümördür. Son yıllarda malign tümör ayırımı için hasta serumlarında karsinogenez seyrinde ortaya çıkabilecek bazı maddelerin (biyolojik belirteçler/tümör belirteçleri) saptanması çalışmaları yoğunluk kazanmıştır. Tümöral sürecin doğrudan oluşturduğu plevral boşlukta toplanan sıvı da bu belirteçler için bir kaynak oluşturur. Bu nedenle malign mezotelyomalı (MM) olgular da dahil olmak üzere, plevral sıvının malign nitelikte olduğu düşünülen olgularda, serumun yanısıra plevral sıvıda da belirteç tanımlama, tanımlananların duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemeye yönelik araştırmalar devam etmektedir (1,2). Bu yazıda, MM'da üzerinde çalışılmış sıvı biyokimyasal belirteçlerinin, literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## LAKTAT DEHİDROGENAZ (LDH)

Plevral sıvı LDH düzeyinin eksüdatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı olmadığı, ancak LDH izoenzim analizinin yararlı olduğu düşünülmektedir (3). LDH'nin 5 izoenzimi vardır. Visseral ve paryetal plevra hücrelerinin LDH 4-5 izoenzimlerinden

zengin olduğu ve MM'da bu izoenzimlerin düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (4).

## HYALURONİK ASİT (HYALURONAN)

Özellikle malign mezotelyoma (MM)'lı hastalarda artar. Yüksek plevral sıvı hyaluronik asit seviyelerinin, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da saptanabileceği gösterilmiştir. Bu durum TNF- $\alpha$  ve interlökin-1, gibi proinflamatuvar sitokinlerin lokal üretimine bağlanmıştır (5). 0.2-0.8 mg/dL arasındaki plevral sıvı düzeyleri malignite dahil çeşitli tip eksudalarda saptanırken, 0.8 mg/dL'nin üzerindeki değerler sadece MM'da bulunmuştur (3). Plevral sıvıda CEA düzeyi düşük ve hyaluronik asit düzeyi yüksek ise, MM'ı diğer kanser tiplerinden ayırabileceği bildirilmiştir (6).

## FİBRONEKTİN

Plevral sıvıda ölçülebilen ve tümör belirteci olarak kullanılan bir glikoproteindir. Malign plevral sıvı ve diğer sıvıların ayırımında yardımcı bir parametre olmadığı bildirilmiş (7), ancak yapılan bir çalışmada MM'lı olgularda yüksek fibronektin düzeyi saptanmıştır (8).

### **FERRİTİN**

Malign sıvılarda ferritin düzeyleri yüksek bulunmasına rağmen, bazı çalışmalarda benign-malign sıvı ayrımında yararlı olmadığı saptanmıştır (9,10). Yapılan bir çalışmada en yüksek ferritin düzeylerinin MM'da saptanmış olmasına rağmen, sonuçların bir kısmının akciğer kanserli olgularla örtüştüğü bildirilmiştir (11).

### **CEA (KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN)**

Bugüne kadar en çok çalışılan, plörezerlerin tanı ve prognozunun belirlenmesinde en sık kullanılan belirteçlerdendir. Benign-malign ayrımında CEA için sınır değeri 2.5-20 ng/mL arasında değiştiği bildirilmektedir. MM'nin adenokanser metastazından ayırıcı tanısı için, hem serum hem plevral sıvıda, orta derecede duyarlılık ve özgüllük oranları taşır. Negatif doğrulama (MM dışlama/adenokanser tanıma) yoluyla yardımcı olur. MM'lilerde düşük CEA düzeyleri tespit edilirken, adenokanserlerde artmakta olup bu iki kanser tipinin ayrımında yol gösterici bir parametre olarak görülmektedir (1,12,13). Bir çalışmada CEA pozitifliği 10 ng/mL üzeri kabul edildiğinde, (benign efüzyonlu ve MM'lilerde 10 ng/mL'nin altında bulunmuş) adenokanseri saptamadaki spesifitesi %91.48, sensitivitesi %87.5 olarak bildirilmiştir (14). Başka bir çalışmada plevral CEA'nın 3 ng/mL'den fazla olmasının MM'yi ekarte etmedeki sensitivitesi %100, spesifitesi %77, negatif prediktif değeri %100 olarak rapor edilmiştir (15).

### **CA 19-9 (KARBONHİDRAT ANTİJEN 19-9)**

Malign ve benign plevral sıvı ayrımında duyarlılığı düşük olmasına rağmen (duyarlılık %36, özgüllük %83) akciğer kanserine bağlı plevral sıvılarda, MM'ya bağlı sıvılardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1,16).

### **CA 15-3 (KARBONHİDRAT ANTİJEN 15-3)**

Malign ve benign plevral sıvı ayrımında duyarlılık %80, özgüllük %93 bulunarak yararlı olduğu gözlenmiştir (1). Akciğer kanseri ile MM ayrımında CEA ve CA-19-9'un seviyeleri normalken, CA 15-3

değerinin yüksek saptanması halinde MM'nin öncelikle düşünülmesi önerilmektedir (1,17).

### **SİTOKERATİN 19 (CYFRA 21-1)**

Akciğer kanserleri başta olmak üzere epitelyal tümörlerin hücre stoplazmasından salınmaktadır. Malign ve benign sıvı ayrımında duyarlılık %91, özgüllük %90 bulunarak yararlı bir tümör belirteci olduğu kabul edilmektedir (1). CA 15-3 ve CYFRA 21-1 kombine edildiğinde bu oranlar sırasıyla %100-%83 olarak belirlenmiştir (1). Epidermoid akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek seviyede saptanırken, MM'da da yüksek değerler gösterdiği ve sürvi için iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir (1,18,19). Bir çalışmada tanının kesin olmadığı ya da hasta kliniğinin daha invaziv işlemlere uygun olmadığı durumlarda MM'dan benign ve malign plevral sıvı ayrımı için yararlı bir parametre olarak önerilmiştir (20). CYFRA-21-1 ve CEA kombinasyonu MM ve akciğer kanseri arasındaki ayırıcı tanı için destek sağlayabilir. Yüksek CYFRA 21-1 ve düşük CEA büyük oranda MM tanısını güçlendirir. Tek başına CEA'nın ya da her iki belirtecin de artmış olması MM dışında malign plevral sıvı tanısını destekleyebilir (20). Diğer bir çalışmada CYFRA 21-1'in özellikle küçük hücre dışı akciğer kanserlerindeki plevral sıvıların benign sıvılardan ayrımında yararlı bir tümör belirteci olduğu, CEA ve CYFRA 21-1 kombinasyonunun malign sıvılarda tek başına CEA ya da CYFRA 21-1 kullanımına göre tanıyı arttırdığı (sensitiviteyi %72'ye, spesifiteyi %89'a çıkardığı) bildirilmiştir (21).

### **MEZOTELİN (SOLUBL MEZOTELİN BAĞLI PEPTİD-SMBP)**

SMBP, MM için potansiyel bir belirteçtir. 1.5-1.6 nmol/lit arasındaki cut-off değeri tanısal kararlar için önerilmektedir (22). Hem serum, hem de plevral sıvılarda MM için tanımlayıcı bir belirteçtir (23,24). Plevral sıvı SMBP ölçümü, MM'nin plevral metastazlardan ayrımını daha iyi yapabilir (24). Artmış SMBP seviyeleri MM şüphesini arttırır, ancak negatif değerler hastalığı dışlayamaz (25).

Asbeste maruz olan yüksek riskli kişilerin taranması için yararlı olabilir (23,25). Serum SMBP ölçümü, MM'lılarda benign asbestoz ya da akciğer kanserine göre daha yüksek tespit edilmiştir (23,26). Evre 1 MM'lılarda asbeste maruz kişilerden daha yüksektir. Evre 2-4'te ise evre 1'den daha yüksek bulunmuştur (23). SMBP, epiteloid tip MM için spesifik bir belirteç olarak görünmektedir (27). Sarkomatoid MM'lılarda yalancı negatiflikler yaygındır (25). Ancak bir çalışmada da MM evreleri veya histolojik tipleri arasında SMBP seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır (26). En yüksek SMBP seviyesinin relaps/progresyon gösteren MM'lılarda olduğu gösterilmiştir (26). Böylece SMBP seviyeleri tümörün yayılımının ve hastalığın progresyonunun değerlendirilmesinde yardımcı olabilir (25). Diğer bir çalışmada MM tanısı için CA-125 ve mezotelinin kombine edilmesinin, tek başına mezotelin kullanımından daha fazla sensitiviteyi arttırmadığı gözlenmiş, her iki belirtecin de hastaların izlenmesinde faydalı olduğu belirtilmiştir (28).

### OSTEOPONTİN

MM tanısı için son yıllarda çalışılan belirteçlerden biridir. Serum osteopontini MM'lılarda asbeste maruz olan, sağlıklı kişilerden daha yüksektir (29). Ancak osteopontin MM ile plevral metastatik kanserler ya da asbest maruziyetine bağlı gelişen benign plevral sıvılar arasında ayırım yapamaz (29). Ne plazma, ne de plevral sıvı osteopontini bu durumlarda daha etkili değildir (29). MM tanısı için iyi sensitivitesine rağmen, spesifitesi düşüktür (25,27). Hastalığın izlenmesinde katkısı olabilir (25).

### MPF (MEGAKARYOSİT POTANSİYALİZE EDİCİ FAKTÖR)

Son yıllarda araştırılan belirteçlerdendir. Non-epitelyal MM subtipleri için mezotelinde olduğu gibi MPF sensitivitesi de düşük bulunmuştur (2). Bir çalışmada serum mezotelin, MPF ve osteopontin seviyeleri MM'lılarda artmış olarak saptanmış, ancak osteopontin ve MPF MM'yı diğer malignitelerden ayırt edememiştir (30). Her üç belirtecin

kombine kullanımı, mezotelinin tek başına kullanımından daha üstün bulunmamıştır. Serum mezotelinini MM tanısı için en spesifik belirteç olmaya devam etmektedir (30). Başka bir çalışmada serum MPF ve mezotelin varyantları (Mezotelin gen familyası üyeleri, MSLN) MM'da yüksek bulunmuş, ancak MPF'nin anlamlı olarak MSLN'den daha üstün olduğu bildirilmiştir (31).

### KAYNAKLAR

1. Alataş F, Alataş O, Metintaş M, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung cancer* 2001; 31: 9-16.
2. Greillier L, Baas P, Welch JJ, et al. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma: Current status. *Mol Diagn Ther* 2008; 12: 375-90.
3. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (Ed). *Pleural disease*. Baltimore: Williams-Wilkins; 1995: 36-74.
4. Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, et al. Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. *Cancer* 1984; 54: 507-11.
5. Söderblom T, Pettersson T, Nyberg P, et al. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999; 13: 519-22.
6. Atagi S, Ogawara M, Kawahara M, et al. Utility of hyaluronic acid in pleural fluid for differential diagnosis of pleural effusions: Likelihood ratios for malignant mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 293-7.
7. Delpuech P, Dessch G, Fructus F. Fibronectin is unsuitable as a tumor marker in pleural effusions. *Clin Chem* 1989; 35: 166-8.
8. Emri S, Ustündağ Y, Budak T, et al. Assessment of the value of fibronectin as a tumour marker in malignant pleural mesothelioma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 335-8.
9. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
10. Toubis M, Chondros K, Ferderigos AS, et al. Clinical evaluation of four tumor markers in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1992; 12: 1267-70.
11. Pavasi F, Lotzniker M, Cremaschi P, et al. Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1005-11.

12. Loncar R, Ostojic L, Tabakovic-Loncar V, et al. Diagnostic potential of carcinoembryonic antigen and ferritin in tuberculous and malignant pleural effusion. *Tumori* 1995; 81: 440-4.
13. Faravelli B, D'Amore E, Nosenzo M, et al. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. Diagnostic value in malignant mesothelioma. *Cancer* 1984; 53: 1194-7.
14. Supervia A, Guitart AC, Rubio J, et al. Carcinoembryonic antigen in pleural effusion. Adenocarcinoma versus mesothelioma. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 69-71.
15. Fuhrman C, Duche JC, Chouaid C, et al. Use of tumor markers for differential diagnosis of mesothelioma and secondary pleural malignancies. *Clin Biochem* 2000; 33: 405-10.
16. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, et al. Tumour associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41: 633-43.
17. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, et al. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3 and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996; 78: 736-40.
18. Salama G, Miedouge M, Rouzaud P, et al. Evaluation of pleural CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Br J Cancer* 1998; 77: 472-6.
19. Dejsamritrutai W, Senawong S, Promkiamon B. Diagnostic utility of CYFRA 21-1 in malignant pleural effusion. *Respirology* 2001; 6: 213-6.
20. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001; 119: 1138-42.
21. Lai RS, Chen CC, Lee PC, Lu JY. Evaluation of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) as a tumor marker in malignant pleural effusion. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 421-4.
22. Weber DG, Taeger D, Pesch B, et al. Soluble mesothelin-related peptides (SMRP) - high stability of a potential tumor marker for mesothelioma. *Cancer Biomark* 2007; 3: 287-92.
23. Pass HI, Wali A, Tang N, et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85: 265-72.
24. 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.
25. Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 339-443.
26. Schneider J, Hoffmann H, Dienemann H, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble mesothelin-related proteins in patients with malignant pleural mesothelioma in comparison with benign asbestosis and lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1317-24.
27. Grigoriu BD, Grégoire M, Chahine B, Scherpereel A. New diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma. *Bull Cancer* 2008; 95: 177-84.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.