

# Malin Mezotelyomada Tanısal Belirteçler

Doç. Dr. Öner DİKENSÖY

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

e-mail: dicensoy@yahoo.com

Malin mezotelyoma (MM) serozal yüzeylerin oldukça agresif seyirli bir tümördür (1). Bilinen en temel sebebi asbest maruziyetidir (1). Serozal yüzeyler içinde en fazla tuttuğu bölge plevradır (1). MM'nin özellikle önümüzdeki otuz yıl içerisinde artması beklenmektedir (1). Bunun en temel sebebi Kuzey Avrupa ve Amerika'daki mesleki maruziyetler ve ülkemiz de ise çevresel maruziyetin halen devam ediyor olmasıdır. Bir diğer önemli konu ise MM tedavisinde bugün için fayda sağlayan bir modalitenin geliştirilememiş olmasıdır.

Kanser tüm Dünya'da bilim adamlarının ve ilgili araştırma kurumlarının birinci dereceden ilgisini çeken bir hastalıktır. Bilim adamları bir taraftan kanser tedavisinde yeni yöntemler ve ilaçlar üzerinde çalışırken diğer taraftan da kanserin erken teşhis edilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu bağlamda malin plevral efüzyonlarda tümör belirteçlerinin çok sayıda araştırmanın konusu olduğunu görüyoruz (2). Ancak bu güne kadar özellikle malin plevral efüzyonların teşhisinde anlamlı katkı sağlanamamıştır. İdeal bir tümör belirteci

duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek, yaygın ve ucuz olarak ulaşılabilir ve en önemlisi henüz kanserin herhangi bir klinik belirtisi yokken serumda yüksek olarak bulunabilen belirteçtir. İşte MM için son zamanlarda ideal tanımına yakın belirteçlerden bahsedilmektedir. Bu yazıda özellikle en çok umut vaat eden Mezotelinle ilişkili peptidler ve Osteopontin den söz edilecektir.

## Mezotelinle İlişkili Peptidler

Mezotelin 40 kDa ağırlığında olan bir glikoproteindir (1). Fosfatidilinositol ile hücre yüzeyine bağlıdır ve hücre adhezyonu ve muhtemelen de hücrenin hücreyi tanınması ve sinyalizasyonunda rol almaktadır (3). Mezotelin 69 kDa bir proteinin (4) öncüsü olarak sentezlenir ve iki farklı protein oluşturur: Membrana bağlı mezotelin ve (membrane-bound mesothelin) çözünebilir bir protein olan megakaryosit güçlendirici faktör (megakaryocyte potentiating factor). Urwin ve arkadaşları 2000 yılında mezotelin gen promotor bölgesini saptadıklarını yayınladılar (5). Bir monoklonal antikor olan OV569 mezotelini tanıır ve mezotelyoma, over

kanseri ve bazı diğer tümörlerin hücre yüzeyine bağlanır (6). Ancak mezotelyum hariç sağlıklı hücrelere bağlanmaz (6).

Mezotelin ailesinin üçüncü ferdi ise OV569'a bağlanabilme özelliği ile tanınır (6). Çözünabilir mezotelin ile ilişkili proteinler (soluble mesothelin related proteins (SMRP) diye adlandırılan OV569'a bağlanabilen mezotelinlerdir.

SMRP özellikle over kansinomu ve bazı diğer tümörü olan hastaların serumlarında yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (6). Robinson ve arkadaşları MM lı hastaların serumlarında SMRP konsantrasyonunun yüksek olabileceği hipotezini kurarak yaptıkları çalışmada 44 histolojik olarak kanıtlanmış MM hastası ve 68 sağlıklı kontrol olguda ve diğer inflamatuvar ve malin plevral hastalığı olan 160 olguda serum SMRP konsantrasyonlarını çalıştılar (1). Kontrol grubundaki 40 olgunun asbest ile temas öyküsü vardı. MM grubunda 37 (%84) olguda, diğer inflamatuvar ve malin plevral hastalığı olan 160 olgudan ise sadece 3 (%2) olguda SMRP protein konsantrasyonu 1/80 dilüsyonda serumda yüksek bulundu. Asbest maruziyeti olmayan 28 olgunun hiçbirinde SMRP konsantrasyonu yüksek değildi. Asbest maruziyeti olan 40 olgunun ise 7 (%17) tanesinde serum SMRP düzeyi yüksek bulunmuştu ki bu çalışmadan sonraki bir-beş yıl içinde bunlardan üç tanesinde MM, bir diğerinde ise akciğer kanseri teşhis edilmişti. Asbest temas öyküsü olan bu 40 olgu içinde SMRP düzeyleri normal bulunan 33 olgunun hiç birisi takip eden sekiz yılda MM teşhis edilmedi.

Robinson ve arkadaşlarının bu çalışmasını takiben Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) serum mezotelin düzeylerinin MM moniterizasyonunda kullanılabilmesini onayladı (7). Takip eden çalışmalarda plevral SMRP düzeyleride çalışıldı (8). MM olguların çoğunda plevral efüzyon vardır. Henüz yeni yapılan bir çalışmada Creaney ve arkadaşları plevral SMRP düzeylerinin plevral mezotelyomada benin plevral efüzyonlar ve diğer malin efüzyonlara göre yedi kat daha yüksek olduğunu buldular (8). Benzeri şekilde peritoneal

mezotelyomalı olguların asit mayilerinde de diğer asit sebeplerine göre SMRP düzeyi oldukça yüksek bulunmuştu.

### **Mezotelin İdeal Bir Belirteç mi?**

Scherpereel ve arkadaşları 74 MM olgusunu, 35 metastatik plevral karsinom olgusunu ve 28 asbest ile ilişkili benin plevral sıvı olgusunu prospektif olarak incelediler (9). Bu çalışmada ortalama serum SMRP düzeyi MM lı olgularda (2.05 \_ 2.57 nM/L (median \_ interquartile range) metastatik plevral karsinomlu hastalara göre (1.02 \_ 1.79 nM/L) veya benin efüzyonlu olgulara göre (0.55 \_ 0.59 nM/L) daha yüksekti. Sınır düzeyi 0.93 nM/L olarak alındığında bu testin MM olgularını benin olgulardan ayırmada duyarlılığı %80, özgünlüğü ise %82.6, sınır değeri 1.85 nM/L olarak alındığında MM olgularını metastatik plevral karsinomlardan ayırmada duyarlılık %58.3, özgünlük ise %73.3 olarak bulunmuştu.

Diğer taraftan SMRP sarkomatoid tipteki MM olgularında ve özellikle belirgin sarkomatoid komponenti olan bazı mikst tipteki MM olgularında epiteloid tip kadar duyarlı değildir (8,9). SMRP over kansinomu, pankreas kansinomu ve bazı akciğer kansinomları tarafından da anlamlı oranda salgılanmakta ve yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir (7).

Sonuç olarak, SMRP özellikle epiteloid MM'yi diğerlerinden ayırt etmede faydalı olabilecek umut vaat eden ancak yazının ilk başında tarif ettiğimiz gibi ideal belirteç tanımlamasına tam olarak uymayan bir belirteçtir.

### **Osteopontin**

Osteopontin, akciğer, meme, kolorektal, gastrik, meme kanseri ve melanomada bulunan bir glikoproteindir (10). Osteopontin integrin ve CD44 reseptörlerine bağlanarak hücre matris etkileşimlerini ve hücre sinyalizasyonunu gerçekleştirir (11) ve asbestos ile ilişkili karsinogenezde hücre sinyalizasyon yollarında rol oynayan proteinler tarafından regüle edilir (10). Yüksek düzeyleri tümör invazyonu, progresyonu ve metastazları ile de iliş-

kili bulunmuştur (10). İlk olarak Sandhu ve arkadaşları yaptıkları fare çalışmasında osteopontin düzeylerinin asbestos ile ilişkili tümörlerde arttığını gösterdiler (12).

Pass ve arkadaşları 69 asbest maruziyeti olan be-nin olgu, 45 normal ve asbest temas öyküsü olma-yan olgu ve 76 adet cerrahi olarak evrenmiş MM olgusunda serum osteopontin düzeylerine baktılar (10). Asbest teması olan ve olmayan hastalar ara-sında serum osteopontin düzeyleri arasında bir fark bulamadılar. Ancak asbest temas öyküsü olan grupta artmış serum osteopontin düzeyleri pul-moner plaklar ve fibrozis ile ilişkili bulundu. Serum osteopontin düzeyleri MM olan grupta asbest te-mas öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $133 \pm 10$  ng /mL,  $30 \pm 3$  ng /mL,  $p < 0.001$ ).

Sonuç olarak osteopontin asbest öyküsü olup MM olmayanları MM olanlardan ayırmada kulla-nılabilecek umut veren bir belirteç olarak değ-erlendirilebilir. Ancak buda mezotelin gibi ideal belirteç özelliklerini taşımamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma *Lancet* 2003; 362: 1612-6.
2. Gu P, Huang G, Chen Y, Zhu C, Yuan J, Sheng S. Diagnostic utility of pleural fluid carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2007; 21: 398-405.
3. Chang K, Pai LH, Batra JK, Pastan I, Willingham MC. Characterization of the antigen (CAK1) recognized by monoclonal antibody K1 present on ovarian cancers and normal mesothelium. *Cancer Res* 1992; 52: 181-6.
4. Chang K, Pastan I. Molecular cloning and expression of a cDNA encoding a protein detected by the K1 antibody from an ovarian carcinoma (OVCA-3) cell line. *Int J Cancer* 1994; 57: 90-7.
5. Urwin D, Lake RA. Structure of the Mesothelin/MPF gene and characterization of its promoter. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000; 3: 26-32.
6. Scholler N, Fu N, Yang Y, et al. Soluble member (s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11531-6.
7. Lee YC. Hunting for a pleural fluid test for mesothelioma: is soluble mesothelin the answer? *Thorax* 2007; 62: 561-2.
8. 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.
9. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1155-60.
10. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564-73.
11. Wang PY, Kuo PC. The role of osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res* 2004; 121: 228-41.
12. Sandhu H, Dehnen W, Roller M, Abel J, Unfried K. mRNA expression patterns in different stages of asbestos-induced carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1023-9.