

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MALİGN PLEVRAL PATOLOJİLİ HASTALARDA SERUM  
BELİRTEÇLERİNİN TANI VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Sertaç ARSLAN

Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2012



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MALİGN PLEVRAL PATOLOJİLİ HASTALARDA SERUM  
BELİRTEÇLERİNİN TANI VE PROGNOTİK DEĞERİ

Dr. Sertaç ARSLAN

Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ

ESKİŞEHİR  
2012

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sertaç ARSLAN'a ait 'Malign Plevral Patolojili Hastalarda Serum Belirteçlerinin Tanı ve Prognostik Değeri' adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Muzaffer METİNTAŞ Göğüs Hastalıkları A.D.
Üye	Prof. Dr. Füsun ALATAŞ Göğüs Hastalıkları A.D.
Üye	Doç.Dr.Hüseyin YILDIRIM Göğüs Hastalıkları A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr. Muzaffer METİNTAŞ'a, Prof.Dr. M. Sinan ERGİNEL'e, Prof.Dr. Emel KURT'a, Prof.Dr. Füsun ALATAŞ'a, Prof.Dr. İrfan UÇGUN'a, Doç.Dr. Hüseyin YILDIRIM'a, Yard.Doç.Dr. Güntülü AK'a, tezimin istatistik çalışmalarının kurgu ve uygulamasında yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Selma METİNTAŞ'a, tez için gerekli biyokimyasal analizlerin gerçekleştirilmesinde yardımcı olan Karolinska Enstitüsü Patoloji Bölümü Araştırma Laboratuvarı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Anders Hjerpe'ye, Doç.Dr. Katalin Dobra'ya ve doktora öğrencisi Filip Mundt'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Arslan, S. Malign plevral patolojili hastalarda serum belirteçlerinin tanı ve prognostik değeri, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.**

Malign Mezotelyoma asbest teması ile ilişkili, mezotel hücre örtüsünden kaynaklanan hızlı seyirli bir tümördür. MM erken tanısında yardımcı olacak, prognoz hakkında bilgi verebilecek ve tedavi yanıtını değerlendirmede yardımcı olabilecek tümör belirteçlerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda Ocak 2004–Aralık 2009 arasında plevral sıvı nedeniyle tetkik ve tedavi edilen 230 hastadan tanı anında elde edilen serum örneklerinde Hyaluronan (HYA), N-ERC/mezotelin (NERC), C-ERC/mezotelin (CERC), Osteopontin (OPN) ve Sindekan-1 (SDC1) düzeyleri incelenerek, mezotelyoma esas alınmak üzere malign plevral patolojilerin ayırıcı tanısında sağladıkları katkı araştırılmıştır. Çalışmamızda mezotelyoma hastalarının %67'sinde CERC, %71'inde NERC, %74'ünde HYA yüksek bulunurken, diğer kanserlerin plevral tutulumunda hem CERC hem de NERC %39 oranında yüksek bulundu. Benign hastalıklarda ise CERC %26, NERC %18 yüksek bulundu. HYA düzeyleri diğer malignitelerde ve benign hastalıklarda hastaların %50'den fazlasında yüksek bulundu. Çalışmamızda en başarılı görünen biyobelirteçler NERC ve CERC idi. Özgüllük ve duyarlılık sırasıyla; MM ile diğer tüm hastaları ayırmada CERC için %65,7 ve %67, NERC için %70 ve %71,4 olarak saptandı. MM ile diğer kanserleri ayırmada sırasıyla CERC için %60,8 ve %65,9, NERC için %60,8 ve %71,4, mezotelyomayı benign hastalıklardan ayırmada sırasıyla CERC için %73,9 ve %67, NERC için %81,5 ve %71,4 olarak saptandı. Belirteçlerin kombine edilmesinin mezotelyoma tanısına ek katkısı saptanmadı. MM hastalarında başlangıçtaki ortalama serum biyobelirteç düzeyleri iyi prognozlu hastalarla kötü prognozlu hastalar arasında karşılaştırıldı, ancak arada anlamlı fark saptanmadı. Mezotelyoma ve diğer malign plevral patolojilerin erken tanı ve ayırıcı tanısında mevcut belirteçlerle yapılacak yeni, kapsamlı ve prospektif çalışmalara ve üzerinde çalışılacak yeni biyobelirteçlere gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Malign Plevral Patoloji, Malign Mezotelyoma, Hyaluronan, N-ERC/mezotelin, C - ERC/mezotelin, Osteopontin, Sindekan-1

## ABSTRACT

**Arslan, S. Importance of Serum Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Patients with Malignant Pleural Pathologies, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Chest Diseases and Tuberculosis, Eskisehir, 2012.** Malignant Mesothelioma is an aggressive tumor arising from the mesothelium, which is associated with previous asbestos exposure. Tumor markers which help to achieve early diagnosis, help to assess treatment response and also give information about estimated prognosis are needed. Two hundred and thirty pleurisy patients who were admitted to Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Chest Diseases and Tuberculosis Department between January 2004-December 2009 were included in this study. Serum levels of Hyaluronan (HYA), N-ERC/mesothelin (NERC), C-ERC/mesothelin (CERC), Osteopontin (OPN) and Syndecan-1 (SDC1) at the time of diagnosis of patients were evaluated to find out whether those biomarkers were helpful to differentiate malignant mesothelioma from other malignant diseases invading pleura and from benign diseases of the pleura. Of mesothelioma patients; 67% had elevated serum CERC levels, 71% had elevated NERC, 74% had elevated HYA levels. 39% of other malignancies had elevated CERC and NERC levels. CERC was found elevated at 26% of benign conditions, NERC was found elevated at 18%. HYA was found elevated more than 50% of other malignancies and benign diseases. Specificity and sensitivity were found; 65,7% and 67% respectively for CERC; 70% and 71,4% respectively for NERC to distinguish MM from all other patients. To distinguish MM from other malignancies; they were found 60,8% and 65,9% respectively for CERC; 60,8% and 71,4% respectively for NERC. To distinguish MM from benign diseases; they were found 73,9% and 67% respectively for CERC; 81,5% and 71,4% respectively for NERC. No significant improvement was detected with combined biomarkers for the diagnosis of MM. No significant difference was found between the biomarkers at diagnosis as a prognostic measure. More studies with biomarkers are needed for early diagnosis of mesothelioma and for differential diagnosis of mesothelioma from other malignant pleural diseases.

**Key Words:** Malignant Mesothelioma, Hyaluronan, N-ERC/mesothelin, C-ERC/mesothelin, Osteopontin, Syndecan-1

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plevra Anatomisi	3
2.2. Plevra Histolojisi ve Embryolojisi	3
2.3. Plevra Fizyolojisi	3
2.4. Plevral Sıvı Oluşum Mekanizmaları	4
2.5. Klinik	5
2.6. Plevral Sıvı Görüntüleme Yöntemleri	5
2.7. Tanı	8
2.7.1. İnvaziv Tanı Yöntemleri	12
2.7.2. Yeni Yöntemler – Biyokimyasal Belirteçler	13
2.8. Malign Mezotelyoma	13
2.8.1. Tümör Belirteçleri	15
2.8.2. Serum Tümör Belirteçleri	16
2.8.3. Evreleme	20
2.8.4. Prognoz	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	69



## SİMGELER ve KISALTMALAR

ADA	Adenozin deaminaz
AFP	Alfa feto protein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	Area under the curve
BAP	Benign Asbest Plörezi
BT	Bilgisayarlı tomografi
°C	Celcius degree (derece santigrat)
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CEA	Carcinoembryogenic antigen
CERC	C-ERC/Mezotelin
DNA	Deoksiribo nükleik asit
dL	Desilitre
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERC	Expressed in renal carcinoma gen
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDG	Fluorodeoxyglucose
G	Gram
$\gamma$ -IFN	Gamma-interferon
HCG	Human koryonik gonadotropin
HYA	Hyaluronan / Hyaluronik Asit
IUCC	International Union Against Cancer
IU	Internasyonel Ünite
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
LDH	Laktat dehidrogenaz
LR	Likelihoods ratio
M	Metastaz

ml	Mililitre
MM	Malign mezotelyoma
MPF	Megakaryocyte potentiation factor
MPM	Malign Plevral Mezotelyoma
MR	Manyetik rezonans
N	Nod
N-ERC	N-ERC/Mezotelin
ng	Nanogram
NM / nmol	Nanomol
NSE	Nöron spesifik enolaz
NPV	Negatif prediktif değer
OPN	Osteopontin
PA	Posteroanterior
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PPV	Pozitif prediktif değer
PSA	Prostat spesifik antijen
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
rpm	Round per minute (dakikada devir sayısı)
SD	Standart sapma
SDC1	Sindekan-1
SMRP	Soluble mesothelin related Peptide
T	Tümör
TB	Tüberküloz
WT-1	Wilm's Tümör 1 gen
$\mu\text{m}$	Mikrometre

## ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Hyaluranon düzeylerinin gruplarda dağılımı	29
4.2. N-ERC Mezotelin düzeylerinin gruplarda dağılımı	29
4.3. C-ERC Mezotelin düzeylerinin gruplarda dağılımı	30
4.4. Osteopontin düzeylerinin gruplarda dağılımı	30
4.5. Sindekan1 düzeylerinin gruplarda dağılımı	31
4.6. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada NERC etkinliğini gösteren ROC eğrisi	33
4.7. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada CERC etkinliğini gösteren ROC eğrisi	34
4.8. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada SDC1 etkinliğini gösteren ROC eğrisi	34
4.9. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada HYA etkinliğini gösteren ROC eğrisi	35
4.10. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada OPN etkinliğini gösteren ROC eğrisi	35
4.11. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada CERC + OPN + SDC1 etkinliğini gösteren ROC eğrisi	36
4.12. MM hastalarını (n = 91) diğer malign hastalıklardan (n = 74) ayırmada biomarker düzeylerinin etkinliğini gösteren ROC eğrileri	38
4.13. MM hastalarını (n = 91) benign hastalıklardan (n = 65) ayırmada biomarker düzeylerinin etkinliğini gösteren ROC eğrileri	40
4.14. MM hastalarını (n = 91) benign hastalıklardan (n = 65) ayırmada biomarkerların ve logistik regresyon yöntemiyle elde edilmiş biomarker kombinasyonlarının etkinliğini gösteren ROC eğrileri	43

## TABLOLAR

	Sayfa
4.1. Hastaların gruplara göre dağılımı	27
4.2. Demografik özellikler	28
4.3. Hasta gruplarında biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması	32
4.4. MM grubu (Grup 1) ile Grup 2+3'ü ayırmada elde edilen biyobelirteç düzeyleri için cut-off (kestirim) değerleri, AUC (eğri altında kalan alan) değerleri; ve buna göre ortaya çıkan duyarlılık ve özgüllük değerleri	37
4.5. MM grubu ile diğer malign hastalıklar grubunda elde edilen biyobelirteç düzeyleri, cut-off (kestirim) değerleri, AUC (eğri altında kalan alan) değerleri; ve buna göre elde edilen duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri	39
4.6. MM grubu ile diğer malign hastalıklar grubunda elde edilen biyobelirteç düzeyleri, cut-off (kestirim) değerleri, AUC (eğri altında kalan alan) değerleri; ve buna göre elde edilen duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri	41
4.7. MM-Benign hastalık ayırımında %85, %90, %95 ve %98 özgüllük değerlerine karşılık gelen duyarlılık değerleri	42
4.8. MM grubunu benign hastalıklar grubundan ayırmada biyobelirteçlerin ve biyobelirteç kombinasyonlarının AUC değerleri	43
4.9. Hasta gruplarında biyobelirteç düzeyleri kestirim değerlerinden yüksek ya da düşük bulunan hasta oranları	44
4.10. Grup 1'deki hastaların biyobelirteç düzeyleri yönünden kendi içinde karşılaştırılması	45
4.11. Grup 2'deki hastaların biyobelirteç düzeyleri yönünden kendi içinde karşılaştırılması	46

	Sayfa
4.12. Grup 3'teki hastaların biyobelirteç düzeyleri yönünden kendi içinde karşılaştırılması	47
4.13. BAP tanılı hastalarla MM tanılı hastaların biyobelirteç düzeyleri yönünden karşılaştırılması	48
4.14. MM hastalarında iyi prognozu (>12 ay hayatta kalım) belirlemede çalışılan biyobelirteçlerin kestirim değerleri, AUC değerleri, duyarlılık ve özgüllük değerleri	49
4.15. Prognozu bilinen MM hastalarında 12 aydan kısa yaşayanlar ve 12 aydan uzun yaşayanların başlangıçtaki ortalama biyobelirteç değerleri açısından karşılaştırılması	50

## 1. GİRİŞ

Malign mezotelyoma (MM), asbest'in endüstriyel değeri yüksek bir ürün olması nedeniyle 20. yüzyıldaki hızlı ve yaygın sanayileşme sürecinde çok çeşitli alanlarda kullanılmasına bağlı olarak görülme sıklığı belirgin olarak artmış bir malign tümördür (1). En sık plevradan köken alır, ancak daha nadiren periton ve perikart kaynaklı da olabilir (1).

Asbestin dünyada kullanımı giderek azalmakla birlikte, özellikle az gelişmiş ya da gelişmekte olan bazı ülkelerde kullanımı devam etmektedir. Öte yandan, doğada, bazı bölgelerdeki toprak örtüsünde asbest liflerinin karışık halde bulunabilmesi nedeniyle ülkemizin bazı bölgelerinde çevresel asbest teması sorunu vardır. Bu durum söz konusu bölgeler için önemli bir halk sağlığı sorunudur (2,3).

Malign mezotelyoma plevral tutulum yapan birçok hastalık gibi başlangıçta sadece plevral sıvı kliniği ile ortaya çıkabilir. Plevral sıvıların ayırıcı tanısında pek çok tanısal yöntem mevcut olmakla birlikte; yine de plevral sıvı nedenlerinin birbirinden ayrımı ve doğru tanıyı saptayabilmek her zaman kolay olmayabilir.

MM'da da bu nedenlerle erken tanı çoğunlukla zordur. MM kötü seyirli bir tümör olup, asbestle ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış bir malignite olduğundan, plevral sıvısı olan asbest temaslı kişilerde klinik ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Bu grup kişilerde, MM gelişme riski yüksek hastaları belirleyebilecek etkili tanı yöntemleri geliştirilebilirse, hastalığı erken evrede saptayıp, tedavi başarısını arttırabilme şansı doğabilir.

MM ile diğer plevral sıvı nedenlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek, erken tanı imkanı sağlayacak ve hastalığın moleküler patofizyolojik süreci ile ilişki göstererek hastalığın prognozu hakkında bilgi verecek ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılacak bazı araçlar tümör belirteçleri olup, bu konudaki arayışlar artarak devam etmektedir.

Bu çalışmada, daha önce MM ön planda olmak üzere malign plevral patolojilerin tanısında değerlendirilmiş tümör belirteçleri olan N-ERC/Mezotelin (NERC), C-ERC/Mezotelin (CERC), Hyaluronan (HYA), Osteopontin (OPN) ile, daha önce bu amaçlarla araştırılmamış, ancak hastalığın patofizyolojik mekanizmaları ile ilişkili olabileceği ortaya konmuş biyolojik belirteçler olan Sindekan 1 (SDC1)'in serum düzeylerinin kendi başlarına ve kombinasyonlar

halinde incelenmesi, MM'yi diğer pleural sıvı nedenlerinden ayırmadaki etkinliklerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi, hastaların prognozu ile ilişkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Plevra Anatomisi

Plevra; akciğerler, diafragma, mediasten, perikard ve kostaları saran seröz bir zarıdır. Paryetal ve visseral plevra olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Visseral plevra akciğerleri kaplar. Paryetal plevra hemitoraksı iç yüzden sarar (4).

Paryetal ve visseral plevra arasında pleval boşluk bulunur. Pleval boşluk yaklaşık 10-20 µm genişliğindedir. Bu boşlukta yaklaşık 0,1-0,2 ml/kg sıvı mevcuttur. Pleval sıvı paryetal ve visseral plevra yapraklarının birbiri üzerinde kaymasını sağlar. Berrak, renksiz görünümündedir. Pleval sıvıda normalde 1,5 g/dL'den az protein, yaklaşık 1500 hücre/ml kan hücresi mevcuttur (büyük kısmı monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi, polimorfonükleer lökosit). Pleval sıvıda normal şartlarda eritrosit bulunmaz (5).

### 2.2. Plevra Histolojisi ve Embriyolojisi

Pleval boşluk mezotel hücreleri ile döşelidir ve primitif çöломik kaviteden gelişmiştir (6). Mezotel hücrelerinin oluşturduğu örtüye mezotelyum adı verilir. Mezotelyum insanda embriyolojik olarak 14. günde çöломik kaviteleri döşeyen kübik hücrelerin uzun yassı hücrelere farklılaşması sonucu mezodermden gelişir (7).

Paryetal ve visseral plevrayı döşeyen mezotel hücreleri 6-12 mikron çapa sahiptir. Hücreler pleomorfiktir ve kolumnar, yassı ya da küboidal şekil gösterebilirler. Bütün alanlarda tek tabaka halinde sıralanırlar. Ovoid nükleusa sahip olup organelden zengindir. Makrofaj hücrelerine dönüşüp fagositoz yapabilme özelliği kazanabilirler. Elektron mikroskopuyla incelendiğinde yassılaştı ve kabarık oldukları görülür. Pleval yüzeyde diffüz olarak mikrovilluslerin varlığı elektron mikroskopuyla gösterilebilir. Mikrovillusların fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir (8, 9).

### 2.3. Plevra Fizyolojisi

Paryetal plevra yüzeyinde 2-12 µm büyüklüğünde açıklıklar vardır; bu açıklıklara mezotelyal stomata adı verilir. Pleval sıvı drenajı kostal yüzeyden parasternal ve paravertebral lenf nodlarına, mediastinal yüzeyden trakeobronşiyal



lenf nodlarına stomatalar aracılığıyla sağlanır. Paryetal plevranın aksine visseral plevrada stomatalar bulunmaz ( 10).

Paryetal plevradaki bağ dokuda ağrı lifleri vardır. Visseral plevrada ağrı lifleri bulunmaz. Bu nedenle paryetal plevradan ağrı algılanabilirken visseral plevra için bu durum söz konusu değildir. Kostal plevra ve diyafragmatik plevranın periferik bölümü interkostal sinirler tarafından innerve edilir. Diyafragmanın merkezi kısmı ise frenik sinir tarafından innerve edilir (10).

#### **2.4. Plevral Sıvı Oluşum Mekanizmaları**

Plevral efüzyon, plevral boşlukta normalde bulunandan daha fazla sıvı birikmesidir. Normalde sıvı, paryetal plevranın kapillerlerinden plevral boşluğa sabit bir hızla (0,01 ml/kg/saat) sızar ve paryetal plevrada bulunan lenfatikler aracılığıyla belli bir hızla (0,2 ml/kg/saat) geri emilir. Bunun sonucunda plevral boşlukta kayganlığı sağlayacak kadar sıvı kalmış olur (11).

Plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine etki eden hidrostatik ve onkotik basınçlar, membranın kalınlığı ve vasküler sistemin plevral membrana uzaklığı etkili olur (4, 12).

Plevral sıvının oluşumunda artış ya da emiliminde azalma plevral alanda aşırı plevral sıvı birikimine neden olur. Plevral sıvının oluşumu hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki denge ile ilişkilidir (4, 6, 13).

Plevral boşlukta fazla miktarda sıvı birikimi birkaç mekanizma ile ortaya çıkabilir. Pulmoner venöz basınçta ve sistemik venöz basınçta meydana gelecek bir artış plevral sıvı yapımında artış ile sonuçlanır. Bu durumda sıvı oluşumunu belirleyen ana faktör pulmoner kapiller kama basıncıdır. Vasküler permeabilitenin değişmediği durumlarda, hidrostatik basınç artışı protein oranı düşük plevral sıvı birikimine neden olur (13).

Serum albumin seviyelerinin düşük olduğu durumlarda dolaşımdaki onkotik basınç azalır. Bunun neticesinde hem paryetal hem de visseral plevradan plevral boşluğa düşük protein içerikli sıvı geçişi gerçekleşir.

Normalde plevral alanda basınç negatif değerdedir. Zaten negatif olan basınç değerinin daha da azalarak daha negatif hale gelmesi (örn. atelektazi) basınç farkını artırır; sonuç olarak plevral sıvı artışı ortaya çıkar.

Kapiller damar duvarı geçirgenliğinde herhangi bir nedene bağlı artış gelişirse, damar dışına sıvı ve protein geçişi artar. Plevral dokuda meydana gelen inflamasyon, infeksiyon gibi patolojiler plevral kapiller sistemi de etkileyerek permeabilite artışı ortaya çıkarır.

Paryetal plevrada bulunan stomalardan mediastinal lenf nodlarına dek lenfatik drenaj sisteminin herhangi bir yerinde tıkanıklık oluşması plevral boşluğun lenfatik drenajının bozulmasına yol açar. Bunun neticesinde plevrada sıvı toplanır. Plevral sıvı geri emilimini en çok azaltan neden paryetal plevra lenfatiklerinin obstrüksiyonudur. Özellikle malign plevral efüzyonlarda sıvı oluşumunun en önemli nedenlerinden birinin lenfatik obstrüksiyon olduğu düşünülmektedir (14).

Periton boşluğunda sıvı birikimine neden olan durumlarda sıvı, diyafragmatik lenfatikler veya konjenital diyafragmatik defektler yoluyla plevral boşluğa geçebilir. Plevra içi basınç karın içi basınçtan düşük olduğundan sıvı karından toraksa doğru hareket eder (13).

## **2.5. Klinik**

Plevral efüzyona bağlı semptomlar genelde plevral efüzyona neden olan hastalıkla ilgilidir. Hastaların bir kısmında sıvıya bağlı şikayet olmayabilir. Plevral efüzyonda plöretik ağrı, nefes darlığı ve öksürük sık görülür (15). Fizik muayenede – özellikle sıvı miktarı az ise - bulgu saptanmayabilir. Az miktarda plevral sıvıda plevral yapraklarda inflamasyon varsa frotman saptanabilir. Orta miktarda plevral sıvıda, sıvılı taraf solunuma az katılır, ilgili alanda vibrasyon torasik alınmaz, perküsyonda matite mevcuttur ve ilgili alanda oskültasyonda solunum sesleri alınmaz. Çok miktarda plevral sıvı bulunan hastada nefes darlığı belirgindir ve ilgili hemitoraks solunuma katılmaz. Palpasyonla sıvılı tarafta vibrasyon torasik alınmaz, perküsyonda matite saptanır, oskültasyonda ise solunum sesleri işitilmez (16).

## **2.6. Plevral Sıvı Görüntüleme Yöntemleri**

Serbest plevra sıvısı hastanın pozisyonuna göre yer değiştirir. Plevral sıvı dik pozisyondaki hastada öncelikle akciğerin alt yüzü ile diyafragma arasındaki infrapulmoner alanda birikir. Plevral efüzyonların radyolojik görünümü, tetkik esnasında hastanın pozisyonuna, sıvının serbest veya lokule olmasına ve sıvı miktarına göre değişiklik gösterir. Plevral efüzyonların saptanmasında kullanılan

görüntüleme yöntemleri arasında konvansiyonel radyografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi yer alır.

İlk başvurulması gereken görüntüleme yöntemi posteroanterior (PA) ve lateral göğüs radyografisidir. İlave olarak lateral dekubitus pozisyonunda radyografiler özellikle az miktarda plevra sıvısı olan vakaların tanısında yararlıdır (17). PA radyografilerde ilk bulgu kostofrenik sinuslerin küntleşmesidir. Plevral sıvı miktarı arttıkça hemidiyafragma ve sinüslerin konturları silinir. Plevral sıvı büyük oranda X-ışınının geçişine izin vermediği için standart akciğer grafilerinde radyopak görünür. Masif plevra sıvısı kalp konturunda silinme ve mediastenine karşı tarafa itilmesine sebep olur. Masif plevra sıvısı olmasına rağmen akciğer parankiminde kollaps gelişmişse mediasten diğer tarafa itilmez ve orta hatta izlenebilir. Bu durum genelde santral hava yollarında tıkayıcı lezyon olduğunda gözlenir. Plevral MM ve plevranın malign tümörlere bağlı tutulumunda da masif sıvı olmasına rağmen mediasten orta hatta izlenebilir (18).

Konvansiyonel radyografilerde saptanan bulguları doğrulamak veya saptanamayan olası bulguları ortaya koymak için ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilebilir. Ultrasonografi X ışını içermez, noninvaziftir ve kolaylıkla uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir. Plevral boşlukta serbest veya lokulasyon gösteren sıvının saptanmasında, sıvı ile pleval kalınlaşmanın ayrımında, az miktarda pleval sıvının saptanması, lokule-ankiste sıvı saptanması, pnömotoraks şüphesi olan durumlarda; ayrıca torasentez, sıvı drenajı, tüp yerleştirilmesi ve pleval biyopsisi sırasında girişim için uygun lokalizasyonun saptanmasında faydalıdır (19, 20).

Bilgisayarlı tomografi (BT), pleval sıvı tanı ve ayırıcı tanısı, patolojik değişikliklerin komşu yapılarla ilişkisinin değerlendirilmesi ve ek patolojik bulguların saptanması açısından önemli katkı sağlar. Toraks BT lezyona yönelik iğne biyopsi işlemi sırasında lokalizasyon için kullanılabilir. Plevra hastalıklarında BT incelemesinin amacı, pleval ve parankim tutulumunu ortaya koymaktır. BT mediastinal pleval da dahil olmak üzere plevranın tüm kısımlarını değerlendirmeye fırsat verir (19).

Toraks BT göğüs duvarı, kostalar ve mediastinal yapıların invazyonunun değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Normal yağ planlarının kaybı,

mediastinal yağa aşık yayılım ve mediastinal yapıların yüzde ellisinden fazlasını çevreleyen tümör varlığı tümör invazyonunun göstergesidir (21). Ancak, intratorasik lenf nodu tutulumunu değerlendirmede yararı sınırlıdır (22,23).

Bazı klinisyenler potansiyel olarak rezektabl hastalığı olan seçilmiş hastalarda hastalığın lokal yayılımının değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans (MR)'in kullanımını önermektedir. MR tetkiki; plevra tümörlerinde, özellikle MM'de göğüs duvarı ve diyafragma gibi komşu yapılara lokal yayılımının değerlendirilmesinde tercih edilebilecek görüntüleme yöntemidir. Plevra sıvıları T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi (hipointens), T2 ağırlıklı görüntülerde ise yüksek sinyal intensitesi (hiperintens) ortaya koyarlar (19,24). Özellikle koronal MR MM'nin diafram boyunca intraperitoneal kaviteye yayılımını gösterebilir (25).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) taramasında artmış *fluorodeoxyglucose* (FDG) tutulumu malign plevral mezotelyoma ile benign plevral hastalıkları ayırmada ve buna ek olarak mediastinal lenf nodlarında olabilecek bir patolojik tutulumu da saptamada yararlı olabilir (26,27).

PET-BT tetkikinde *18-fluorodeoxyglucose* kullanılır ve toraks dışındaki hastalığı yakalamada avantajları vardır. Ancak, mediastinal lenf nodlarını değerlendirmede yalnız başına PET kullanıldığında önemli oranda yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik mevcuttur (26,28).

Bir seride MM tanılı 24 hastanın 22'sinde (%91) FDG tutulumu artmış bulunurken benign plevral hastalığa sahip 4 hastanın hiçbirinde patolojik tutulum saptanmamıştır (26). Benzer olarak bir başka yayında MM tanılı 17 hastanın 15'inde artmış FDG tutulumu saptanırken benign plevral hastalığı olan 14 hastada tutulum saptanmamıştır (27).

İlk hasta değerlendirmesinde en güvenilir görüntüleme yöntemi entegre PET-BT gibi görünmektedir (29-31).

Bu yaklaşımla ilgili sonuçlar üç ayrı seride gösterilmiştir:

- Bir seride, BT ile T4 veya M1 dışı hastalık olarak değerlendirilen 42 hasta PET- BT ile değerlendirilmiş ve 12 hasta (%29) T4 lezyon varlığı veya uzak metastaz saptanarak inoperabl kabul edilmişlerdir (Sırasıyla % 29 ve % 14) (29).
- Başka bir seride, potansiyel olarak rezektabl MM (Evre II/III) olan 54 hasta PET-BT ile değerlendirilmiştir. Görüntüleme bulgularını konfirme etmek için

52 hastaya cerrahi uygulanmış, uzak metastazı olan 2 hasta da takip edilmiştir (30). Hem evre II hem de evre III hastaların değerlendirmesinde PET/BT; BT, MRI veya tek başına PET'ten daha kesin doğru sonuç vermektedir.

- Üçüncü bir seride PET-BT 35 MM hastasında BT ile karşılaştırılmıştır (31). Otuzbeş hastanın 14'ünde PET-BT bulgularına dayanarak çoğunlukla primer tümörün evresinde artış olmasından dolayı, cerrahi rezeksiyondan vazgeçilmiştir.

## 2.7. Tanı

Muayene ve radyolojik değerlendirme ile plevral sıvı saptanan bir olguda verilmesi gereken ilk karar tanısal torasentez endikasyonunun olup olmadığıdır. Plevral sıvılı bir hastada iki durumda torasentez endikasyonu yoktur:

1. Plevral sıvının kalp yetmezliğine bağlı olduğunu gösteren tipik radyolojik (bilateral plevral sıvı, kardiyotorasik indekste artış) ve klinik bulguların varlığı.
2. Az miktarda sıvı (lateral dekubit grafide 10 mm'den az kalınlıkta).

Plevral sıvının kalp yetmezliğine bağlı olduğu düşünülen ancak yan ağrısı, ateş veya atipik radyolojik bulguların (asimetrik bilateral sıvı veya tek taraflı çok miktarda sıvı) eşlik ettiği hastalarda tanısal torasentez yapılmalıdır (13, 32).

Torasentezle alınan sıvının transuda - eksuda ayrımının yapılması gerekir. Transuda - eksuda ayrımı plevral sıvı ve serumda laktat dehidrogenaz (LDH) ve protein düzeylerinin karşılaştırılması ile yapılır. Light kriterleri olarak bilinen kriterler bu ayrımın yapılabilmesine olanak sağlar (9). Light kriterlerinden en az birinin saptanması sıvının eksuda olduğunu, hiç birinin saptanmaması ise transuda olduğunu gösterir. Light Kriterleri:

1. Plevral sıvı protein değeri / Serum protein değeri  $> 0,5$
2. Plevral sıvı LDH değeri / Serum LDH değeri  $> 0,6$
3. Plevral sıvı LDH değerinin serum LDH değeri için laboratuvar üst sınırının  $2/3$ 'ünden yüksek olması.

Klinik olarak transuda beklenen, fakat Light kriterlerine göre eksuda niteliğinde plevral sıvı tespit edilen hastada serum ve plevral sıvı albümin düzeyleri de incelenmelidir. Serum ve plevral sıvı albümin değerleri arasındaki fark  $1,2$  gr/dL'nin üzerinde ise sıvı transuda olarak kabul edilir (9, 33).

Eksuda niteliğinde plevral sıvılarda; sıvıya neden olan hastalığın tanısını ortaya koyabilmek için sıvıya yönelik ek testler yapılması gerekir. Sıvı transuda ise neden büyük oranda sistemik bir hastalığa bağlıdır ve sıvıya yönelik ek tanısal testlere gerek yoktur.

Transudatif Plevral Efüzyon Nedenleri;

- 1- Konjestif kalp yetmezliği
- 2- Siroz
- 3- Pulmoner emboli
- 4- Glomerülonefrit
- 5- Periton diyalizi
- 6- Nefrotik sendrom
- 7- Miksödem
- 8- Atelektazi
- 9- Pulmoner tromboemboli
- 10- Sarkoidozis

Eksudatif Plevral Efüzyon Nedenleri;

- 1- Neoplastik hastalıklar
  - a) Metastatik kanserler
  - b) MM
- 2- Enfeksiyöz nedenler
  - a) Bakteriyal enfeksiyonlar
  - b) Tüberküloz
  - c) Mantar enfeksiyonları
  - d) Parazitik enfestasyonlar
  - e) Viral enfeksiyonlar
- 3- Pulmoner emboli
- 4- Gastrointestinal hastalıklar
  - a) Pankreatit
  - b) Subfrenik abse
  - c) İntrahepatik abse
  - d) Özefagus perforasyonu
- 5- Kollajen vasküler hastalıklar

- a) Romatoid artrit
- b) Sistemik lupus eritematozis
- c) İlaça bağılı lupus
- d) Sjögren sendromu
- e) Wegener granülomatozisi

#### 6- İlaça bağılı plevral hastalıklar

- a) Nitrofurantoin
- b) Metotreksat
- c) Praktolol
- d) Bromokriptin

#### 7- Diğer hastalıklar ve durumlar

- a) Asbeste maruz kalma
- b) Postperikardiyektomi ve postmiyokardiyal infarktüs sendromu
- c) Meigs sendromu
- d) Sarkoidozis
- e) Üremi
- f) Hapsolmuş akciğer
- g) Radyasyon tedavisi

#### 8- Hemotoraks

#### 9- Şilotoraks

Normal plevra sıvısı açık sarı renkte ve berraktır. Transuda vasfında sıvılar çoğunlukla açık sarı renkli, berrak, akışkan ve kokusuzdur. Sıvıda protein miktarı arttıkça renk koyulaşır. Eksuda vasfında plevral sıvı çoğunlukla bulanık, bazen kanlı, visközdür ve zaman zaman koagüle olabilir. Ampiyem sıvısı ise opak ve visközdür. Şilöz efüzyonlar ise süt beyaz rengindedir. Plevral sıvılar görünümlerine göre seröz, fibrinöz, hemorajik, şilöz, psödoşilöz, ampiyem veya hemotoraks olarak nitelendirilir. Kanlı görünümü olan bir sıvıda öncelikle hematokrit sayımı yapılmalıdır. Sıvının hematokrit değeri periferik kandaki hematokrit değerinin %50'sinden fazla ise hemotoraks olduğu anlaşılır. Hematokrit değeri %1'in üzerinde olan hemorajik sıvılarda muhtemel üç tanı ön plana çıkar; bunlar malignite, pulmoner emboli ve travmadır. Plevral sıvı bulanık, süt görünümünde ise sıvının lipit analizi ayırıcı tanıyı sağlar. Şilotoraksta, sıvıda kolesterol kristali yoktur ve trigliserid

düzeyleri yüksektir ( $>110$  mg/dL), psödoşilotoraksta ise kolesterol düzeyi yüksektir ( $>200$  mg/dL), kolesterol kristalleri görülebilir ve trigliserid düzeyi genellikle yüksek değildir (4, 9).

Plevra sıvısında hücre sayımı etiyoloji açısından fikir verebilir. Nötrofil hakimiyeti plevrayı etkileyen akut bir inflamasyondan söz edilebilir. Mononükleer hücre hakimiyeti olan plevral efüzyonda ise plevrayı tutan kronik olaylar akla gelmelidir. Bunların arasında malignite, pulmoner emboli, koroner arter bypass cerrahisi ve tüberküloz en sık görülen 4 klinik tablodur (34).

Plevra sıvısında glukozun belirgin olarak düşük saptanması ( $< 60$  mg/dL) temel olarak dört hastalığı akla getirir. Bu hastalıklar komplike hale gelmiş parapnömonik plörezi, malignite, tüberküloz ve romatoid artrit ile ilişkili plörezilerdir. En düşük plevral sıvı glukoz düzeyleri ( $<30$  mg/dL) romatoid plörezi ve ampiyemde saptanır. Plevra sıvısında düşük glukoz düzeyine sahip olguların birçoğunda aynı zamanda düşük pH ve artmış LDH düzeyleri saptanabilir (16).

Plevral sıvıda amilaz düzeyinin yüksek bulunması özellikle üç hastalığı akla getirir. Bu hastalıklar özefagus perforasyonu, pankreatit ve malign plevral sıvıdır. Özefagus perforasyonu ve pankreatit durumlarında plevral sıvı amilaz düzeyleri normal değerlerin 10-20 katına yükselebilir (16).

Eksuda vasfında plevral efüzyon saptanan olgularda plevral sıvı örneğinde gram boyama, bakteri ve mikobakteri kültürleri mutlaka yapılmalıdır. Plevral sıvı kültürünün duyarlılığı % 10-35 arasındadır. Plevral sıvı yatak başında direkt olarak besiyerine ekilirse pozitiflik oranı artabilir (35).

Tüberküloz plörezi de plevral boşluktaki inflamasyon akciğerdeki primer tüberküloz enfeksiyonu ile ilişkilidir. Ülkemizde tüberküloz sık görülen bir enfeksiyon hastalığı olduğundan plevral efüzyonlu bir hastada tüberkülozdan şüpheleniliyorsa bu açıdan da inceleme yapılmalıdır. Günümüzde plevral sıvıda adozin deaminaz (ADA), gamma-interferon ( $\gamma$ -IFN) ve mikobakteriyel deoksiribonükleik asit (DNA) için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi yardımcı ek tetkiklerle tüberküloz tanısı koymak nispeten daha kolaydır. Torasentez ile alınan plevral sıvı örneği lenfositten zengin, mezotel hücresi yönünden fakir ve plevral sıvı ADA düzeyi  $>50$  U/L ise olgunun tüberküloz olma ihtimali yüksektir. Yüksek ADA düzeyleri ampiyem ve romatoid artrit de bulunabilir (36).



Plevral sıvıda malign hücrelerin görülmesi paryetal veya visseral plevraya tümör invazyonu olduğunu gösterir. Plevral malignite şüphesi olan durumlarda plevral sıvı sitolojisi hızlı ve etkili bir tanı yöntemidir. Malignitelere tanı pozitifliği %40-87 arasında değişmekle birlikte; tecrübeli patolog, tümör yaygınlığı, tümörün plevral boşluk içine büyümesi ve sitoloji örneğinin en az üç kez tekrarlanması sitoloji pozitifliğini artırır (37).

### 2.7.1. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Kapalı plevra biyopsisi özel bir iğne yardımıyla paryetal plevradan doku örneği alınmasıdır. Eksuda niteliğinde plevral efüzyonu olan hastalarda uygulanır. Özellikle tüberküloz plörezi ve malign plevral sıvı şüphesi yüksek olan hastalarda uygulanabilir. Tüberküloz tanısında bildirilen başarı oranı yüksek bulunmuştur. En sık kullanılan iğneler Ramel ve Abrams biyopsi iğneleridir. Bazı yayınlarda tru-cut biyopsi iğnelerinin başarı oranlarının Ramel ya da Abrams biyopsi iğnelere eşdeğer ya da daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (38, 39).

Torakotomi plevral sıvının boşaltılması, plevranın incelenmesi ve biyopsi için en başarılı yöntem olmakla birlikte morbiditesi ve mortalitesi torakoskopiye göre oldukça yüksektir. Plevral sıvı olgularında torakotomi ile açık biyopsinin tercih edildiği durumlar arasında torakoskopinin yapılamadığı (yoğun plevral yapışıklık varlığı ya da interkostal aralıkların endoskopik cihazların geçemeyeceği kadar dar olduğu durumlar) ya da dekortikasyon gibi tedavi yöntemlerinin de uygulanması düşünülen olgular mevcuttur (40).

Medikal torakoskopi, diğer bir deyişle plöroskopi plevral aralığın endoskopik olarak incelenmesidir. Torakoskopi plevra hastalıklarına yönelik tanısal bir işlem ve bazı durumlarda tedavi yöntemidir. Öncesinde uygulanmış olan daha az invaziv yöntemlerle tanı konamamış plevral efüzyonlarda doku tanısına olanak sağlayan bir ileri tetkik yöntemi olarak kullanılır. Plevral boşluğun gözle muayenesine imkan vermesi ve görerek biyopsi örneği alınmasını sağlaması nedeniyle tanı şansını artıran bir yöntemdir. Torakoskopi, plevra yapraklarının, diyafragmanın, akciğerin ve perikardın bir kısmı ile mediastinal alanın doğrudan görülebilmesine olanak sağlar. İşlem sırasında gerek görülürse plevral boşluktaki sıvının boşaltılması, uygun lezyonlardan biyopsi örnekleri alınması, plöredezis uygulanması ve uygun vakalarda

plevra yaprakları arasında oluşmuş olan yapışıklıkların açılmasına olanak sağlar (41-43).

Medikal torakoskopi plevral sıvı etiyolojisini aydınlatmada %95-98 tanı oranına sahiptir. Tüberküloz plörezide torakoskopinin tanı oranı kapalı plevra biyopsisinden yüksektir. Tüberküloz kültür pozitifliği de kapalı plevra biyopsisinden yüksek tanı oranına sahiptir. Malign mezotelyomada torakoskopik biyopsi ile tanı oranı % 92-98 bulunmuştur. Benign ve malign plevral patolojiler birlikte değerlendirildiğinde genel olarak torakoskopinin tanı duyarlılığı %69-90, özgüllüğü %85-100 olarak bildirilmektedir. Nadiren plevral yapışıklıklara bağlı olarak, akciğerin kollabe olmaması ve torakoskopun gereken şekilde hareket ettirilememesi nedeniyle işlem başarısız olabilir. Torakoskopi diğer yöntemlere göre daha invaziv bir işlem olmasına karşın, mortalite ve morbidite oranları kapalı plevra biyopsisi ya da transtorasik biyopsiye göre daha düşük olan bir yöntemdir (44).

### **2.7.2. Yeni Yöntemler – Biyokimyasal Belirteçler**

Tümör belirteçlerinin malign plevral sıvı tanısında yeri konusunda yapılmış az sayıda yayın mevcut olmakla birlikte bu konuda yayınlar son yıllarda artmakta ve tanı oranını arttırmak için birçok tümör belirteci araştırılmaktadır. Bununla birlikte; tümör belirteçlerinin ayırıcı tanıdaki rolleri henüz tam olarak ortaya konamamıştır.

Mevcut bilgi birikimine göre tümör belirteçlerinin malign sıvılarda benignlere göre daha yüksek seviyede saptanması beklenmektedir; ancak tanı sürecinde rutin uygulamaya girmiş belirteçler henüz mevcut değildir ve sıvıya neden olan hastalıklara özgün belirteçler henüz ortaya konamamıştır (45).

### **2.8. Malign Mezotelyoma**

Malign mezotelyoma, başta plevra olmak üzere periton, perikard ve tunika vajinalis gibi seröz membranların mezotelyal yüzeylerinden köken alan mezotelyal örtünün primer malign tümörüdür (46).

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) sıklıkla 5-7. dekatta ortaya çıkar. Daha erken yaşta tanı konan hastaların büyük çoğunluğu çocukluk çağında asbest maruziyeti öyküsü olan bireylerdir.

MPM'de en sık hastaneye başvuru şikayetleri dispne ve göğüs ağrısıdır. Tanı sırasında sık rastlanan fizik muayene bulguları hastalık tarafında perküsyonla matite-

submatite, palpasyonla göğüs duvarında kitle ve açıklığı hastalık tarafına bakan skolyoz olarak sayılabilir (46,47).

Vakaların çoğunda başlangıçta radyografik olarak unilateral pleural efüzyon saptanır (48). Hastaların %60'ında lezyon sağda, %5'inde ise bilateraldir. MM nadiren pleural efüzyon olmadan pleural kitle ya da kalınlaşmayla da ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda pleural plak ve/veya kalsifikasyon bulunmakla birlikte yalnızca yaklaşık %20'sinde asbestozise ait radyolojik bulgular saptanır. Çoğu hastada unilateral akciğer hacim kaybı mevcuttur (48).

MPM, genellikle zor tanı konulan, doğru tanı öncesi birçok değerlendirme ve testlere gereksinim duyulan bir hastalıktır. Histopatolojik değerlendirmeye dayalı kesin tanı konulması önemlidir.

MPM, ayırıcı tanısı hem benign hem de malign durumları içerir. Bunlar arasında kronik ampiyem gibi inflamatuvar reaksiyonlar bulunur; pleural efüzyonla birlikte yoğun viseral ve paryetal kalınlaşma yapabilir. Epitelyal MPM'nin makroskopik olarak ve histolojik olarak plevranın metastatik hastalıklarından ayrılması zordur. En sık rastlanan primer odaklar akciğer, meme, mide, böbrek, over, timus ve prostattır. Mikst tip MPM histolojik olarak sarkomatoid karsinom ve sinovyal sarkoma benzeyebilir (49).

Kapalı pleura biyopsisi genellikle pleural malignite tanısı koydurabilmekle birlikte MM ile akciğer adenokarsinomunu ayırmak için yeterli miktarda doku sağlamayabilir. Kapalı pleura biyopsisi histolojik alt tip belirlenmesinde yeterli olmayabilir (50). Torakoskopik ya da açık cerrahi ile elde edilen biyopsinin tanıya ulaşma başarısı daha yüksektir (48).

Tanısal işlem yapılmış MM hastalarının yaklaşık %10'unda biyopsi yerinde tümör hücreleriyle ekim meydana gelir ve göğüs duvarında hastalık rekürrensine neden olur. Biyopsi yerinde semptomatik rekürrens meydana gelen hastalara lokal radyoterapi uygulanır. Bu komplikasyonun biyopsi ya da operasyon alanına profilaktik radyoterapi uygulanarak önlenilebileceği iddia edilmektedir (49).

Eşzamanlı bronkoskopi yapılması, MM'da endobronşial lezyon beklenmediğinden, MM ile metastatik akciğer adenokarsinomu ayırımında önemli olabilir.

MM ile akciğer adenokarsinomu ayırımında gelişmekte olan yöntemlerden biri de gen ekspresyon profili kullanımınıdır. Bu yöntemde normal akciğer ya da adenokarsinom dokusunda olmayıp MM dokusunda eksprese edilen genler ortaya konarak tanıya ulaşılmaya çalışılmaktadır (51).

### 2.8.1. Tümör Belirteçleri

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 yapmaktadır. Bu bağlamda malign plevral efüzyonlarda tümör belirteçlerinin çok sayıda araştırmanın konusu olduğu görülmektedir (52).

MPM hastaları, daha önce de değinildiği gibi özellikle de tanı zorluğu nedeniyle, değerlendirilmesi ve uygun şekilde tedavi edilmesi zor hasta grubudur. Semptomlar sinsi başlangıçlıdır ve hastalığa özgün değildir. Plevranın anatomik özellikleri nedeniyle görüntüleme yöntemlerinin tanıya katkısı sınırlıdır. Torasentez, bu hastalarda nadiren uygun tanıyı ortaya koyar (53). Perkutan plevra biyopsileri tanısal bir alternatifidir; ancak genelde küçük, az miktarda doku örneği elde edilebilir; bu nedenle genelde torakoskopi gibi daha invaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulur (54). Tüm bu nedenlere bağlı olarak hastalığın ilk bulgusundan itibaren MPM tanısı konulmasına kadar uzunca bir süre geçmektedir (55). Tanısal başarı oranını artırmak ve tanısal süreci kısaltmak için, MPM tanısında yeni yardımcı yöntemler aranmaktadır. Bu noktada tanı için bilgi verebilecek tümör biyolojisiyle ilgili özgün belirteçlerin ortaya konması tanı, ayırıcı tanı ve patogenezele olan ilişkileri nedeniyle hastalığın klinik takibi için de yararlı olacaktır.

Öte yandan, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) faz 2 prospektif çalışmalarına dahil edilmiş 204 MPM hastasının retrospektif analizine göre performans durumu, cinsiyet, histolojik tip, histolojik tanının kesinliği ve lökosit hücre sayısı en önemli prognostik faktörlerdir (56). *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) çalışma grubu 337 MPM tanılı hastanın verilerini yeniden değerlendirmiş ve kötü performans skoru, 75 yaşından büyük olmak, göğüs ağrısı, plevral tutulumun yaygınlığı, epitelyal dışı histoloji, LDH > 500 IU/L, trombosit sayısının >400.000/ $\mu$ L olmasını kötü prognozla ilişkili bulmuştur

(57). Bahsedilen prognostik skorlara ek olarak tanı anında prognoz açısından bilgi verebilecek tümör biyolojisiyle ilgili özgün belirteçlerin ortaya konması bu yönden de bilgi verme şansı nedeniyle yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, MPM'lı hastalar için klinisyenlerin ve araştırmacıların biyobelirteç ihtiyacı hissetmeleri anlaşılabilir. Bu noktada biyobelirteçler, biyolojik sürecin, patojenik sürecin ya da tedaviye karşı farmakolojik yanıtın değerlendirilmesine olanak sağlamalı ve objektif olarak ölçülebilir olmalıdırlar (58).

MPM için ideal biyobelirteç, asemptomatik olsa bile hastaları saptamalı, ayrıca MPM hastalarını benign plevral hastalıklardan ve metastatik plevral patolojilerden ayırt edebilmede yararlı olmalıdır. Ayrıca uygun biyobelirteç mümkün olduğunca noninvaziv yöntemlerle elde edilebilir -kan örneği ya da plevral sıvı örneği gibi- ve ölçülebilir olmalıdır. Son olarak ideal bir biyobelirtecine kabul edilebilir bir maliyeti olmalıdır.

MPM tanısında tümör belirteçlerinin rolü henüz kesinleşmiş değildir. Yukarıda da belirtildiği gibi, hakkında en çok çalışma yapılan belirteçler arasında mezotelin ve osteopontin bulunmaktadır.

### **2.8.2. Serum Tümör Belirteçleri**

MPM için optimum serum tümör belirteci, yukarıda da kısmen değinildiği gibi asbest temaslı hastalarda MPM gelişimini öngörebilecek, MPM'yi benign plevral hastalıklardan ve metastatik kanserlerden ayırabilecek, MPM'nin tüm patolojik subtipleri için uygun, hastalık prognozu ve tedavi yanıtını değerlendirebilmek için hastalık yaygınlığı ile korelasyon gösterecek özellikte olmalıdır (59). Birçok çalışmada ön plana çıkan biyobelirteçler soluble mesothelin related peptide (SMRP); megakaryocyte potentiation factor (MPF) ve osteopontindir (60-67).

#### **Mezotelin, Soluble Mesothelin Related Peptide, N-ERC/Mezothelin**

Mezotelin normal mezotelyal hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen bir glikoproteindir ve MM'da yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (68, 69). Soluble mesothelin-related peptidlerin (SMRP) mezotelinin yıkıma uğramış bir parçası ya da mezotelinin anormal bir varyantı olduğu düşünülmekte; bu nedenle membranlara bağlanamayıp serumda bulunduğu belirtilmektedir.

MPM için bilinen en özgün tanısal belirteç mezotelindir. Mezotelin normal mezotel hücreleri yüzeyinde bulunan bir diferansiyasyon antijenidir (70). İnsan mezotelin geninin kodladığı birincil ürün, 69 kDa prekürsör bir protein olan mezotelindir. Bu ürün 31 kDa N-terminal fragmanı olan megakaryocyte potentiating factor (MPF / N-ERC Mezotelin) ve 40 kDa C-terminal fragmanını oluşturacak şekilde fizyolojik olarak ikiye ayrılır (70). C-terminal fragman dolaşımında bulunabilir ve soluble mesothelin related peptide (SMRP / C-ERC Mezotelin) adını alır. SMRP için ticari bir kit olan Mesomark®(Fujirebio Diagnostics, Malvern, PA, USA) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) MM sürveyansı için onay almıştır (71).

Serum SMRP seviyeleri MM tanılı hastalarda akciğer kanserine göre daha yüksek bulunmuştur (61). Yüksek SMRP düzeyleri hastalık yaygınlığı ile ilişkili bulunmuş olup, yüksek düzeyde saptanması kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (62).

SMRP cerrahi rezeksiyon sonrası ya da tedaviye yanıt alındığında düşüş gösterdiğinden tedavi monitorizasyonunda yararlı olabilir (63).

Shiomi K. ve ark. 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında, mezotelinin 31 kDa N-terminal fragmanı olan kısmının (MPF) dolaşıma sekrete edilmiş halini önceki metotlara göre daha başarılı şekilde tespit edebilecek iki antikor içeren yeni bir sandviç ELISA metodu (tavşan poliklonal anti ERC/mezotelin antikor-282 ve fare monoklonal antikor 7E7) geliştirdiklerini belirtmişlerdir (72). Shiomi K. ve ark. 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında ise daha önce kendi geliştirdikleri yöntemle serumda çalışılan N-ERC/mezotelin düzeylerinin, literatürde önceden ortaya konmuş olan C-ERC/mezotelin fragmanını saptayan (SMRP ve soluble mesothelin) metotlara göre MM saptamada daha başarılı olabileceğini iddia etmişlerdir (73).

SMRP ölçümünün muhtemel değeri, 44 MM hastasının %84'ünde yüksek bulunduğu; sağlıklı ya da benign plevral lezyonu olan ya da diğer kanseri olan hastalardan oluşan 160 kişilik kontrol grubunda ise sadece üç kişide (%2) yüksek bulunduğu bir çalışma ile ortaya çıkmıştır (60).

Serum SMRP düzeyinin potansiyel yararı başka çalışmalar tarafından da ortaya konmuştur (74). Serum SMRP'nin sarkomatöz tip MM ile diğer akciğer lezyonlarını ayırmada sınırlı faydası vardır (62, 75-78).

SMRP plevral sıvıda da ölçülebilir (78-80). Elliiki MPM hastasının 84 benign plevral efüzyonlu hastadan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada plevral efüzyonda SMRP düzey ölçümünün duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %67 ve %98 bulunmuştur (79). Bununla birlikte plevra ve peritonda artmış SMRP düzeyleri özellikle over kanseri ve pankreas kanseri gibi diğer malignitelere de artmış olarak saptanmıştır.

MM şüphesi olan bir hastada serum, plevral efüzyon ya da asit sıvısında artmış SMRP düzeyleri kendi başına histolojik tanının yerini alabilecek güvenilirlikte değildir (81). SMRP ölçümü ticari olarak mevcut kitlerle yapılabilmekle birlikte günümüzde esas olarak tanı almış hastaların takibinde kullanılmaktadır.

### **Osteopontin**

Osteopontin hücre-matriks ilişkilerini ve hücre sinyalizasyonunu integrinlere ve CD44 reseptörlerine bağlanarak düzenleyen bir glikoproteindir (65). Birçok kanser tipinde yüksek miktarda eksprese edilir. Serum osteopontin seviyeleri MM tanılı hastalarda asbest ilişkili benign hastalıklara göre daha yüksek bulunmuştur.(65). Yüzdoksan hastada yapılan bir çalışmada osteopontin düzeyleri MM tanılı hastalarda, asbest ilişkili benign plevral hastalığı olanlara ve asbest teması olmayan gruba kıyasla yüksek bulunmuştur (65). Plevral sıvıda bakılan osteopontin düzeylerinin MM tanısında yararlı olabileceği de belirtilmektedir (82,83). Bir çalışmada MM şüphesi olan hastalarda osteopontinin tanısal değerinin mezoteline nazaran daha düşük olduğu belirtilmiştir (76).

Osteopontin seviyeleri epitelyal ve sarkomatoid tip MPM'de yükseldiği gibi diğer bazı malign hastalıklar ve malign olmayan durumlarda da yüksek bulunabilmektedir (65,66).

### **Hyaluronan**

Hyaluronik asit (Hyaluronan / HYA) yüksek molekül ağırlıklı bir glikozaminoglikandır. Ekstraselüler matriksin temel bileşenlerinden biridir. Birçok yayında MM hastalarının plevral sıvı örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunduğu belirtilmiştir (84). Hyaluronik asit MM'li olguların plevral sıvısında artmış viskoziteden sorumlu tutulmaktadır. Ancak hyaluronik asit'in diğer malign hastalıklarda ve inflamatuvar olaylarda da arttığı bildirilmektedir. Bir çalışmada

plevral sıvıda CEA düzeyi düşük ve hyaluronik asit düzeyi yüksekse MM'yi diğer kanser tiplerinden ayırabileceği bildirilmiştir (85).

Malign mezotelyomada dolaşımdaki HYA düzeylerinin de arttığı bildirilmiştir (86,87). Ancak bu artış plevral sıvıdaki HYA artışı ile eş zamanlı bulunmamıştır (88,89). Serum HYA düzeylerinin MPM için bir belirteç olarak duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %65 ve %85 olarak bildirilmiştir (88).

### **Sindekan 1 (CD 138)**

Sindekan ve glipikanlar hücre ile ilişkili heparan sulfatların büyük bölümünü oluşturur. Sindekan ailesinin dört üyesi bulunur; Sindekan 1-4. Hücreler bu proteoglikanları çeşitli kombinasyonlar ve oranlarda üretirler (90). Sindekan 1 epitel hücrelerindeki major proteoglikanlardan biridir; fibroblastlarda minör düzeyde bulunan bir komponenttir ve mezenşimde ise yalnızca belli belirsiz tespit edilebilir. Sindekan 2 ise mezenşimal hücrelerde yoğunlaşır; hücrelerde sindekan 1 ile ters orantılı miktarlarda bulunur (91, 92). Sindekan 3 asıl olarak nöral dokularda bulunurken sindekan 4 fokal bir adezyon molekülü şeklinde yaygın olarak bulunur (93).

Hücrelerde sindekan 1 ekspresyonunun epitelyal diferansiasyon ile arttığı iddia edilmekte; buna göre daha az diferansiye olmuş hücrelerde ve malign transformasyon durumunda üretiminin baskılandığı belirtilmektedir (94, 95, 96). Bu bilgiler ışığında Sindekan 1'in epitelyal tümörlerde prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (97).

Sindekan 1 büyüme faktörleri ve matriks moleküllerini de içeren birçok moleküle bağlanarak intrasitoplazmik sinyal iletimine neden olur ve neticede hücrenin proliferasyonu, şekilsel organizasyonu ve hücre diferansiasyonunun durumunu etkiler (98). Diğer yandan sindekan 1 doku remodellingi olan ve aktif anjiogenez olan dokularda yüksek düzeyde eksprese olur ve büyümeyi baskılar. Sindekan 1 molekülünün bir kısmı, deney farelerinden elde edilen meme tümörü hücre kültürlerinde tümör baskılayıcı etki ortaya çıkarır (95).

MM tümör hücrelerinde sindekan 1 ekspresyonunu araştıran bir yayında; epitelyal tip MM'da sindekan 1 yüksek düzeyde eksprese olurken sarkomatoid diferansiyon gösteren MM'da sindekan 1 ekspresyonu azalmış ya da tamamen kaybolmuş bulundu (99). Buna göre sindekan 1'in MMda önemli bir prognostik



gösterge olabileceği ve sindekan 1 ekspresyonunun ortadan kalkmasının epitelyal – mezenkimal transformasyonda önemli olabileceği belirtilmiştir (99).

### 2.8.3. Evreleme

Malign mezotelyomanın evrelemesi radyolojik olarak ve/veya cerrahi olarak yapılır. Rezektabl MM olan hastaların değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri geniş bir kullanım alanına sahiptir. Mevcut seçenekler; BT, MR, PET ve entegre PET/BT'dir. Görüntüleme yöntemlerinden plevra hastalıklarına yaklaşımda bahsedilmiştir.

Cerrahi evreleme, görüntüleme yöntemleri sonrasında hala ekstraplevral pnömonektomi yapılmasının düşünüldüğü durumlarda önerilmektedir. Yüzonsekiz hastadan oluşan bir seride cerrahi evreleme, subdiaframatik tutulumu değerlendirmek için laparoskopik peritoneal lavaj ve ardından mediastinoskopi ile yapılmıştır (100). Bu yaklaşımla 16 hastada uygun olmayan bir müdahale önlenmiştir (%14).

Başka pek çok çalışma da kliniğe yardımcı olacak bilgiler sağlamaktadır.

- Geçmiş çalışmalar mediastinal nodal invazyonun kötü prognozla ilişkisini gösterdiğinden, mediastinoskopi MM tanı ve evrelemesinde önemli bir rol oynamaktadır (101).
- Solunum fonksiyon testleri akciğerin tümörle çevrilmesi ve/veya göğüs duvarı tutulumu sonucunda oluşan restriktif özellik gösterirler.

TNM Evreleme Sistemi; Tümör (T), nod (N), metastaz (M) evreleme sistemidir ve plevranın malign mezotelyomasının evrelemesinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu sistem hem *International Union Against Cancer* (UICC) hem de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) tarafından kullanılmaktadır.

Her ne kadar radyolojik evreleme kullanılsa da; hastaların önemli bir kısmında doğru evreleme operasyonla mümkün olabilmektedir.

### 2.8.4. Prognoz

Pek çok çalışma hayatta kalım süresi üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmıştır (46, 56, 57, 102-105).

Tanı anında aşağıdaki faktörlerin varlığı kötü prognoz göstergesidir:

- Trombositoz, lökositoz veya anemi

- Sebebi bilinmeyen ateş
- Sarkomatöz veya mikst histoloji
- 65 üzeri yaş
- Kötü performans skoru
- Erkek cinsiyet

Tanı anında aşağıdaki faktörlerin varlığı iyi prognoz göstergesidir:

- Epitelyal histoloji
- Evre I hastalık
- 65 altı yaş
- 0 ile 1 arası performans skoru (ECOG)
- Göğüs ağrısı yokluğu
- Tanı öncesi 6 aydan daha uzun süre semptomların varlığı

*The Cancer and Leukemia Group B (CALGB)* ve *The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* tarafından oluşturulmuş prognostik skorlama sistemleri var olan en kullanışlı klinik prognostik skorlama şemalarıdır.

### **CALBG İndeksi**

CALGB klinik özelliklerin ilerlemiş hastalık nedeniyle kemoterapi alan 337 hastanın sağ kalımı üzerine etkisini 10 yıllık bir süre içinde ardışık faz II çalışmalarla değerlendirmiştir (57). Çok değişkenli analizlerde plevral tutulum (peritoneal ve perikardial tutulumla kıyaslandığında), 500 IU/L üzerinde serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, kötü performans skoru, göğüs ağrısı, 400.000/mikroL üzerinde platelet sayısı, nonepitelyal histoloji ve 75 üzeri yaş kötü prognoz göstergeleri olarak saptanmıştır. Median sürvi süreleri 1.4 ile 13.9 ay arasında değişen 6 ayrı prognostik subgrup oluşturulmuştur. Genel median sürvi 7 aydır. Bu prognostik şema daha sonra bir faz II Amerikan çalışması ve bağımsız bir Avrupa veri kurulu tarafından doğrulanmıştır (103, 106).

### **EORTC İndeksi**

Benzer şekilde, EORTC 9 yıl boyunca ardışık 5 faz 2 çalışmaya katılmış 204 yetişkinin bilgilerini derlemiştir (56). Beş faktör dikkate alındığında (kötü performans skoru, yüksek beyaz küre sayısı, erkek cinsiyet, sarkomatöz subtip ve

tanının kesinliği), survi oranları sırasıyla %40 ve %12 olan iyi ve kötü prognozlu iki grup oluşturulmuştur. Çalışmaya katılma süresinden itibaren ortalama sürvi 8.4 aydır.

Malign mezotelyomanın morbidite ve mortalitesinin nedeni amansız lokal invazyonudur. Tümör plevral boşluğu oblitere ettikçe ve plevral sıvının yerini aldıkça nefes darlığı ve göğüs ağrısı gelişir. Tümör yayıldıkça, deoksijene kan etkilenen akciğerde şant mekanizmasına uğrayarak yorgunluk, dispne ve oksijen desteğine dirençli hipoksemiye neden olur. Önemli torasik yapıların lokal invazyonu aşığıdaki komplikasyonların birine veya daha fazlasına neden olabilir (46, 47, 49, 107).

- Disfaji
- Ses kısıklığı
- Kord kompresyonu
- Brakial pleksopati
- Horner sendromu
- Superior vena kava sendromu

Alışılmadık olsa da, metastaz karşı akciğere, beyine ve diğer ekstratorasik organlara olabilir. Özellikle torasik hastalığın agresif primer tedavisi sonrası uzamış sürviyi olan hastalarda abdominal kaviteye yayılım ve primer peritoneal mezotelyomaya benzer şekilde bir karın içi yayılım olabilir. Böyle hastalarda karaciğer ve diğer organların tutulumu nadir olsa da barsak obstrüksiyonu major problem olabilir.

Malign mezotelyoması olan hastaların median hayatta kalım süresi 6 ile 18 ay arasındadır ve günümüzde var olan tedavilerle anlamlı düzeyde bir değişiklik göstermemektedir. Lokalize hastalık için agresif multimodal terapi uygulanan bazı hastalarda uzun süreli sağkalım sağlanır (101).

Etkilenmiş hastaların çoğunluğu lokal yayılım ve solunum yetmezliğiyle kaybedilirken; diafram altına tümör yayılımı ince barsak obstrüksiyonu nedeniyle ölüme yol açabilir. Kalp ve perikard invazyonu nedeniyle hastalar aritmi, kalp yetmezliği veya strok nedeniyle de kaybedilebilirler (46, 47, 49, 107).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2004 – Aralık 2009 yılları arasında plevral sıvı nedeniyle ileri tetkik ve tedavi edilen hastalardan MM şüphesiyle serum örnekleri elde edilen, tedavi uygulanan ve takibi yapılan hastalar değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-85 yaş arasında olmak
- Plevral sıvı ya da plevral patoloji şüphesiyle ileri tetkik yapılmış olması
- Hastanın işlem öncesi yazılı onayının alınmış olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük, 85 yaşından büyük olmak
- Plevral sıvı ya da patolojiye yönelik ileri tetkik yapılamamış olması
- Hastanın yazılı onayı olmaması, olarak belirlendi.

Çalışmada, kliniğimize başvurusunda plevral sıvı saptanan hastalardan takip sürecinde MM şüphesi oluşanlar ile MM için ayırıcı tanı yapılması gerekenlerin serum örnekleri alınarak -80 °C'de saklandı. Kan örnekleri rutin venöz kan örnekleme şeklinde alındıktan sonra oda ısısında 2 saat bekletilerek pıhtılaşması sağlandı. Ardından 1200 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum -80 °C'de saklandı.

Hastaların kesin tanıları esas olarak MM konusunda deneyimli bir patolog tarafından incelenen plevra biyopsisi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile konuldu. Tanı sürecinde hasta anamnezi, klinik ve radyolojik bulgular da dikkate alındı.

Takip sürecinde tanıları kesinleşen hastalar MM, diğer malign plevral hastalıklar ve benign plevral hastalıklar olarak 3 ana gruba ayrıldı.

Tanıları kesinleşen 230 olgunun epidemiyolojik özellikleri belirlendi; bulgular yaş, cins, sigara kullanımı, asbest teması ve asbest temas süresi olarak kaydedildi. Asbest temashlı olguların tümü çevresel temashlı idi. Olguların yerleşim yeri kayıtları incelenerek bölgesel asbest haritasından kontrol edildi.

Tanı öncesinde elde edilen ve -80 °C’de saklanan serum örnekleri; N-ERC/mezotelin, C-ERC/mezotelin, hyaluronan, sindekan-1 ve osteopontin düzeyleri belirlenmek üzere kuru buz içerisinde donmuş halde muhafaza edilerek Karolinska Enstitüsü, Patoloji Departmanı, LABMED Bölümü, İsveç’e gönderildi.

Olgulardan elde edilen serum örneklerinde N-ERC/mezotelin, C-ERC/mezotelin, hyaluronan, sindekan-1 ve osteopontin düzeyleri Karolinska Enstitüsü, Patoloji Departmanı, LABMED Bölümü, İsveç’te Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) yöntemiyle belirlendi. Tüm serum örnekleri pre-optimizasyon deneyleri neticesinde 1:10 oranında dilüe edildi. Serum örnekleri, hasta tanılarında haberdar olmayan araştırmacılar tarafından çift örnek halinde analiz edildi. İnsan N-ERC/mezotelin (kod no. 99666/7-16 assay) ve Osteopontin (kod no. 27158) ELISA kitleri Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd., Japan kurumundan satın alındı. C-ERC/mezotelin ELISA kiti FDI Fujirebio Diagnostics, Inc. şirketi tarafından üretildi (MESOMARK™). Hyaluronan ELISA kiti (Ref. 029-001) Corgenix firmasından satın alındı. Sindekan-1 (kod no. 950.640.096) ELISA kiti Diaclone tarafından üretildi. Analizler üretici firmaların kullanım yönergeleri uyarınca; Bio-Tek Instruments Inc, Vermont, USA firması tarafından üretilmiş olan hassas TM XS Microplate Numune İşleyici kullanılarak gerçekleştirildi. C-ERC/mezotelin düzeyleri ilgili test kiti sebebiyle nanomolar olarak; diğer tüm belirteçler ise ng/ml olarak tespit edildi.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 05.11.2010 tarih ve 2010/280 sıra numarası ile onay alındı. Çalışmaya katılan kişilerin kimlikleri gizli tutulmaktadır.

### **3.1 İstatistiksel Analiz**

Hastalar MM, diğer malign hastalıklar ve benign hastalıklar olmak üzere 3 ana tanı grubu altında gruplandırıldılar. Bu tanı grupları daha sonra kendi içinde hücre tipine göre alt gruplara ayrıldı. Buna göre MM grubu; Epitelyal tip MM ve Diğer MM alt gruplarına ayrıldı. Diğer Malign Hastalıklar grubu; Bronş Karsinomu ve diğer organ kanserleri olarak; Benign hastalıklar grubu ise Benign Asbest Plörezi (BAP) ve diğer benign nedenler şeklinde alt gruplara ayrıldı.

Çalışmanın verileri ‘SPSS for Windows, Version 13.0’ paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışmanın verileri, ortalama değer  $\pm$  standart sapma

( $\pm$ SD), sayı ve yüzde değerler ile verildi. Frekansların karşılaştırılmasında  $X^2$  testi, ortalamaların karşılaştırılmasında t testi veya One-Way ANOVA testi kullanıldı. Kan parametre değer ölçümleri açısından fark olup olmadığını analiz etmek için öncelikle dağılımların normal dağılıma uygunlukları analiz edildi. Analizde Kolmogorof-Smirnov normal dağılıma uygunluk testi ve beraberinde normal dağılıma uygunluk grafikleri yapıldı.

Çalışılan biyobelirteç değerlerinin hiçbiri normal dağılım göstermediğinden normal dağılıma yaklaştırmak için logaritmik dönüşüm sağlandı. Verilere, yeniden normal dağılım uygunluk testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U test, ikiden fazla grup karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis testleri yapıldı. Kruskal Wallis testinde farkı yapan grupları belirlemede Bonferroni düzeltmesi ile Wilcoxon işaretli sıralar (Signed Ranks) testi kullanıldı.

Malign mezotelyomayı benign gruptan veya diğer malignite grubundan ayırmada tanı belirteçlerinden olan HYA, NERC (MPF), CERC (SMRP), OPN ve SDC1 için kestirim değerlerinin belirlenmesinde ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi yapıldı. Eğri altındaki alan (area under the curve (AUC)) ve standart sapması hesaplandı. Kestirim güçlerinin karşılaştırılmasında DeLong ve arkadaşlarının metodu kullanıldı (108).

Prognoz değerlendirmesinde, MM tanılı hastalardan takipte prognoz durumu belirlenebilmiş olanlar 12 aydan uzun yaşayanlar (iyi prognoz) ve 12 aydan kısa yaşayanlar (kötü prognoz) olarak ikiye ayrıldı. İyi prognozlu ve kötü prognozlu hastalar tanı anındaki biyobelirteç düzeyleri yönünden karşılaştırıldı.

Belirlenen kestirim değerlerinin her biri için duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, Pozitif test sonucunun Olabilirlik Oranı ve Negatif test sonucunun Olabilirlik Oranı ve %95 güven aralıkları hesaplanmasında aşağıdaki tanımlamalar esas alındı (109):

Duyarlılık; yöntemin gerçek hastalar içinden hasta ayırt edebilme yeteneğidir. Gerçek pozitiflerin, gerçek pozitif ve yalancı negatif toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

Özgüllük; yöntemin gerçek sağlamlar içinden sağlam ayırt edebilme yeteneğidir. Gerçek negatiflerin, gerçek negatif ve yalancı pozitif toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

Pozitif kestirim değeri; testin pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür. Gerçek pozitiflerin, gerçek pozitif ve yalancı pozitif toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

Negatif kestirim değeri; testin negatif (sağlıklı) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür. Gerçek negatiflerin, gerçek negatif ve yalancı negatif toplamına bölünüp yüzle çarpılmasıyla elde edildi.

Pozitif test sonucunun Olabilirlik Oranı (LR: Likelihoods ratio, odds oranı): Hastalar arasında pozitif test sonucu elde etme göre değerinin, sağlamlar içinde pozitif test sonucu elde etme göre değerine oranıdır. Bu değer testin 'hastalık tanısı' koymadaki doğruluk oranını vermektedir.

Negatif test sonucunun Olabilirlik Oranı (-LR: Likelihoods ratio): Tamı testinin, her doğru negatif sonuca karşılık kaç tane yanlış negatif sonuç verdiğini yansıtır.

Biyobelirteç kombinasyonlarının kestirim gücünü karşılaştırmada öncelikle biyobelirteçlerin doğal logaritmaları alındı ve daha sonra benign gruba göre belirteçlerin standardizasyonu sağlandı. Logistik regresyon analizi ile MM belirlemede her bir belirtecin Ağırlık Değeri ( $\beta$ ) alındı. Her bir belirteç logistik regresyon katsayısı ile çarpıldı ve kombine belirteç değerine eklendi. Yeni değişkenin AUC, Cut-off değerleri ve kestirim değerleri hesaplandı.

Ayrıca farklı biyobelirteçler arasında korelasyonu hesaplamak için Pearson's korelasyon katsayısı hesaplandı (log skala üzerinden).

İstatistiki değerlendirmede elde edilen p değerinin 0.05 değerlerinden küçük olması anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya tanıları kesinleşen 230 olgu dahil edildi. Olgular üç ana grupta toplandı. Bu gruplar 91 (%39,6) hastadan oluşan malign mezotelyoma grubu, 74 (%32,2) hastadan oluşan diğer malign hastalıklar grubu ve 65 (%28,2) hastadan oluşan benign plevral sıvılı hastalar grubu idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre dağılımı.

	n	%
<b>Malign MM</b>	<b>91</b>	<b>39,6</b>
Epitelyal MM	65	
Mikst MM	13	
Sarkomatöz MM	9	
MM (hücre tipi belirsiz)	4	
<b>Diğer Malign Hastalıklar</b>	<b>74</b>	<b>32,2</b>
Akciğer Kanseri	39	
Meme Kanseri	11	
Mide Kanseri	4	
Diğer kanser	20	
<b>Benign Plevral Sıvı</b>	<b>65</b>	<b>28,2</b>
Benign Asbest Plörezi	22	
TB Plörezi	24	
Diğer nedenler	19	
<b>Toplam</b>	<b>230</b>	<b>100</b>

Grup 1’de ortalama yaş  $63,27 \pm 10,28$  yıl, Grup 2’de  $60,61 \pm 11,31$  yıl, Grup 3’te ise  $55,91 \pm 16,80$  yıl olarak belirlendi.

Malign mezotelyoma grubunda (Grup 1) asbest temas süresi Grup 2 ve Grup 3’teki hastalardan daha uzun bulundu ( $p < 0.005$ ) (Tablo 4.2).

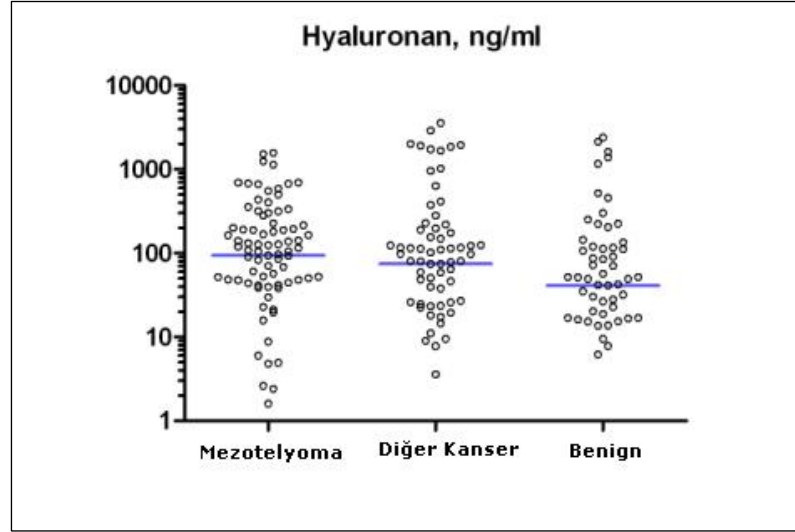


Tablo 4.2. Hastaların gruplara göre demografik özellikler.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
<b>Vaka sayısı</b>	91	74	65
<b>Yaş (yıl)</b>			
X±SD	63,27±10,28	60,61±11,31	55,91±16,80
Median (Min-Max)	65 (32-83)	61 (34-85)	59 (19-81)
<b>Cins n(%)</b>			
Erkek	47 (33,1)	44 (31,0)	51 (35,9)
Kadın	44 (50,0)	30 (34,1)	14 (15,9)
<b>Sigara n(%)</b>			
İçen	31 (34,1)	48 (64,9)	51 (78,5)
İçmeyen	60 (65,9)	26 (35,1)	14 (21,5)
<b>Asbest teması n(%)</b>			
Var	88 (96,7)	40 (54,1)	41 (63,1)
Yok	3 (3,3)	34 (45,9)	24 (36,9)
<b>Asbest temas süresi (yıl)</b>			
X±SD	39,02±20,46	25,75±17,65	29,22±18,48
Median (Min-Max)	36,50 (5-81)	19 (5-60)	25 (7-81)

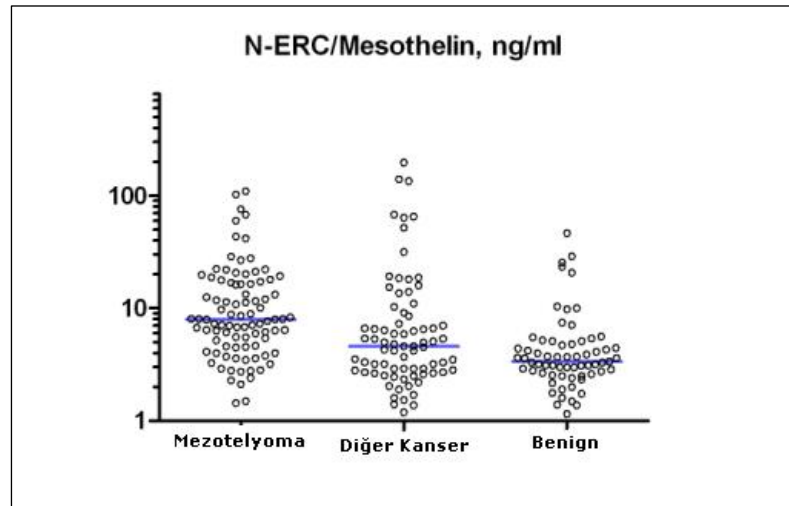
Hastaların serum örneklerinde çalışılan Hyaluronan (HYA), N-ERC Mezotelin (NERC), C-ERC Mezotelin (CERC), Osteopontin (OPN) ve Sindekan-1 (SDC1) düzeyleri saptanarak hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

HYA düzeyleri Grup 1’de ölçülemeyen değerlerle 1572,3 ng/ml arasında (ortalama HYA=203,4; SD±311,5), Grup 2’de ölçülemeyen değerlerle 3563,0 ng/ml arasında (ortalama HYA=335,6; SD±707,5), Grup 3’te ise yine ölçülemeyen değerlerle 2388,1 ng/ml arasında (ortalama HYA=198,7; SD±476,4) saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hyaluronan düzeylerinin gruplarda dağılımı.

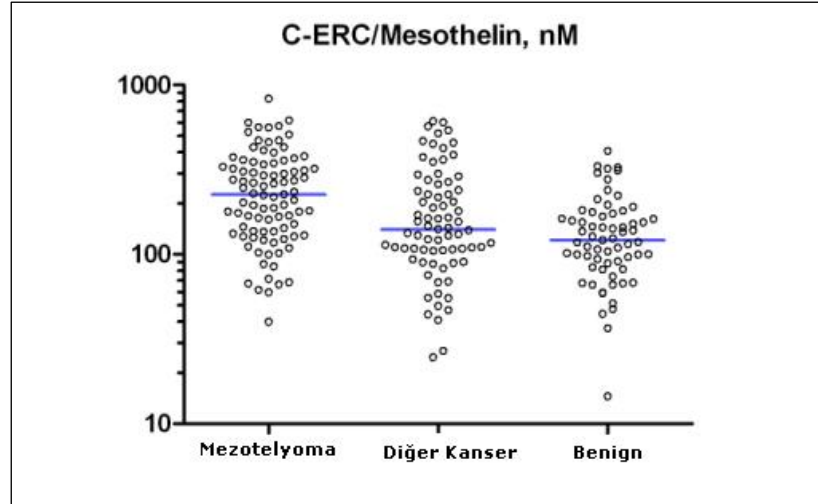
NERC düzeyleri Grup 1’de 1,4 ng/ml ile 108,9 ng/ml arasında (ortalama NERC=14,3; SD±19,0), Grup 2’de 1,2 ng/ml ile 195,7 ng/ml arasında (ortalama NERC=15,2; SD±32,9), Grup 3’te ise 1,2 ng/ml ile 46,3 ng/ml arasında (ortalama NERC=5,4; SD±6,9) saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. N-ERC Mezotelin düzeylerinin gruplarda dağılımı.

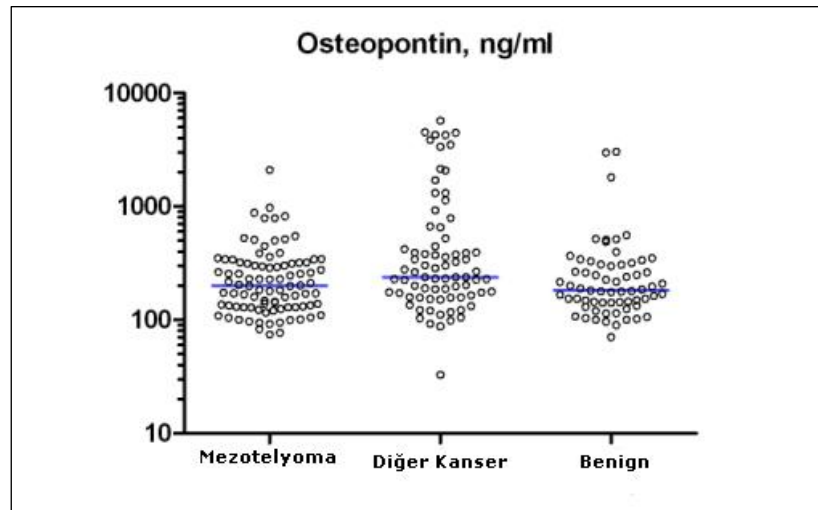
CERC düzeyleri Grup 1’de 40,1 NM ile 829,7 NM arasında (ortalama CERC=254,6; SD±153,5), Grup 2’de 6,4 NM ile 611,2 NM arasında (ortalama

CERC=193,7; SD±148,6), Grup 3'te ise 14,6 NM ile 331,6 NM arasında (ortalama CERC=138,1; SD±74,4) saptandı (Şekil 4.3).



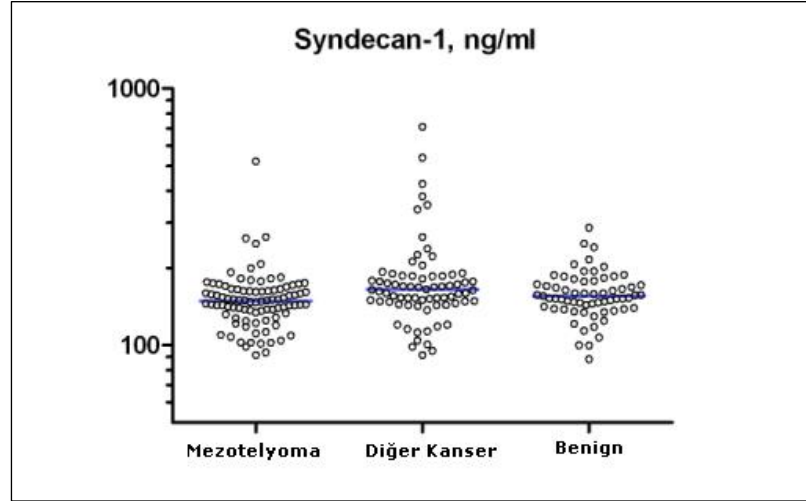
Şekil 4.3. C-ERC Mezotelin düzeylerinin gruplarda dağılımı.

OPN düzeyleri Grup 1'de 74,3 ng/ml ile 2090,2 ng/ml arasında (ortalama OPN=274,8; SD±265,7), Grup 2'de 32,9 ng/ml ile 5718,0 ng/ml arasında (ortalama OPN=803,1; SD±1295,7), Grup 3'te ise 70,6 ng/ml ile 3026,3 ng/ml arasında (ortalama OPN=329,5; SD±531,0) saptandı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Osteopontin düzeylerinin gruplarda dağılımı.

SDC1 düzeyleri Grup 1'de 91,7 ng/ml ile 520,2 ng/ml arasında (ortalama SDC1=154,0; SD±50,2), Grup 2'de 91,7 ng/ml ile 2910,8 ng/ml arasında (ortalama SDC1=251,7; SD±374,5), Grup 3'te ise 88,2 ng/ml ile 1686,2 ng/ml arasında (ortalama SDC1=182,6; SD±192,4) saptandı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Sindekan 1 düzeylerinin gruplarda dağılımı.

Elde edilen biyobelirteç düzeyleri normal dağılıma yaklaştırmak için logaritmik dönüşümleri elde edildikten sonra gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta gruplarında biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması.

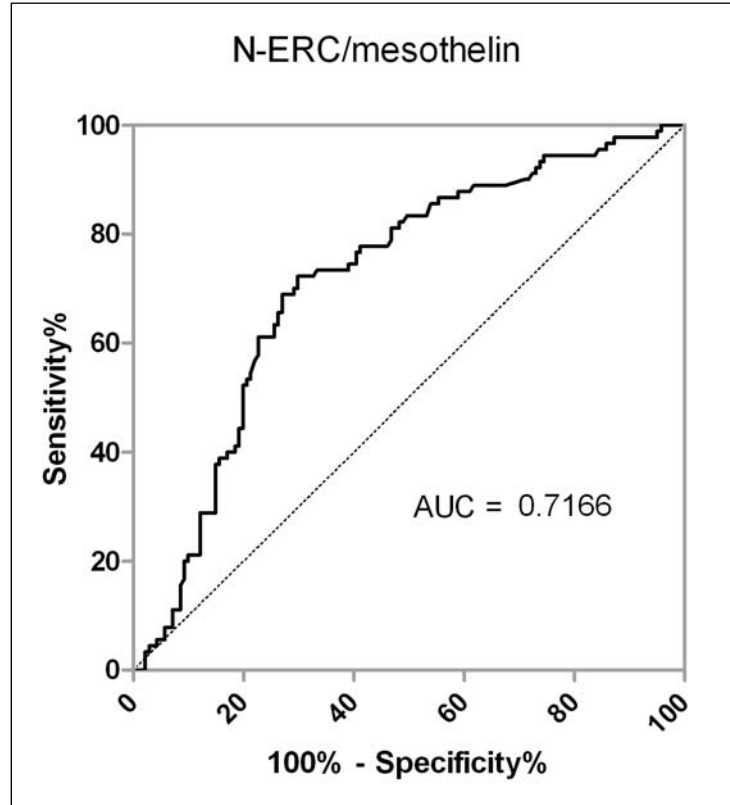
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P*
<b>Vaka sayısı</b>	91	74	65	
<b>HYA</b>				
X±SD	2,00±0,64	2,02±0,71	1,81±0,69	p=0.058
Median (min-Max)	2,06 (0,20-3,20)	1,99 (0,56-3,55)	1,72 (-0,17-3,38)	
<b>NERC</b>				
X±SD	0,95±0,40	0,77±0,49	0,59±0,30	<b>p=0.000</b>
Median (min-Max)	0,90 (0,16-2,04)	0,66 (0,08-2,29)	0,53 (0,06-1,67)	
<b>CERC</b>				
X±SD	2,32± 0,27	2,16±0,36	2,08± 0,25	<b>p=0.000</b>
Median (min-Max)	2,35 (1,60-2,92)	2,15 (0,81-2,79)	2,08 (1,16-2,52)	
<b>OPN</b>				
X±SD	2,33±0,28	2,55±0,50	2,34±0,32	<b>p=0.008</b>
Median (min-Max)	2,30 (1,87-3,32)	2,38 (1,52-3,76)	2,26 (1,85-3,48)	
<b>SDC1</b>				
X±SD	2,17±0,11	2,27±0,25	2,21±0,16	<b>p=0.003</b>
Median (min-Max)	2,17 (1,96- 2,72)	2,21 (1,96- 3,46)	2,19 (1,95-3,23 )	

\*: Normal dağılıma yaklaştırmak için logaritmik dönüşüm sağlandı. HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1

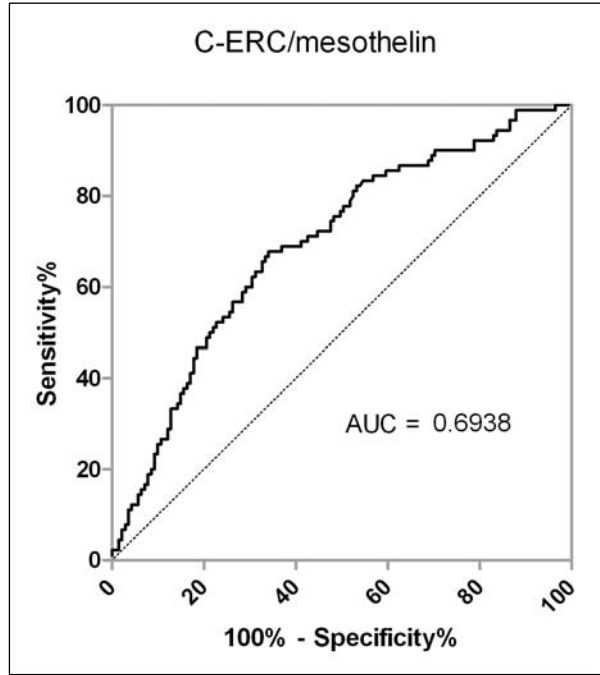
HYA değerleri karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. NERC ve CERC'in ortalama değerleri MM grubunda, diğer malign hastalıklar grubuna (Grup 2) ve benign plevral sıvılı hastalar (Grup 3) grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p değerleri NERC için sırasıyla p=0.000, p=0.000; CERC için sırasıyla p=0.002, p=0.000). OPN ortalama değerleri Grup 2'de hem Grup 1 hem de Grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (p değerleri sırasıyla p=0.007, p=0.008); Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. SDC1 ortalama değeri Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.001), diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Biyobelirteçlerin MM tanılı hasta grubunu (Grup 1) çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalardan (Grup 2 ve Grup 3) ayırt etmede etkinliğini ortaya koyan ROC

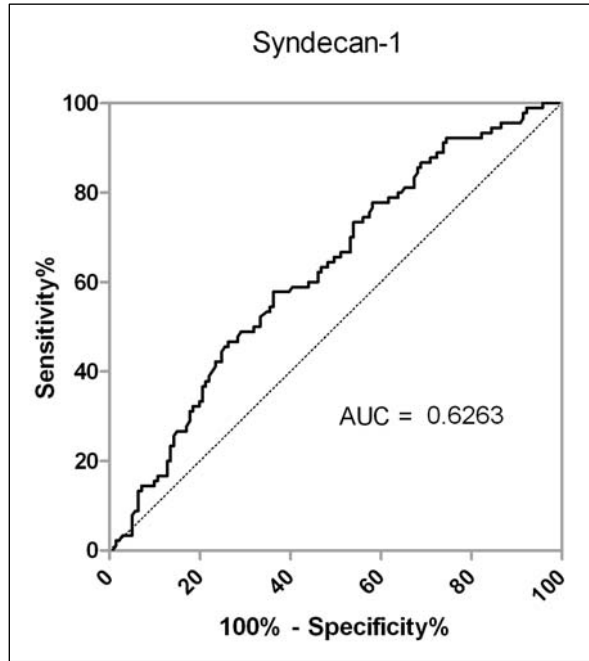
analizlerinin sonucunda; AUC değerleri NERC için 0.716 (%95 CI, 0.643-0.779) (Şekil 4.6), CERC için 0,694 (%95 CI, 0.620-0.759) (Şekil 4.7), SDC1 için 0,626 (%95 CI, 0.554-0.699) (Şekil 4.8), HYA için 0,575 (%95 CI, 0.501-0.652) (Şekil 4.9), OPN için 0,560 (%95 CI, 0.487-0.637) (Şekil 4.10) saptandı.



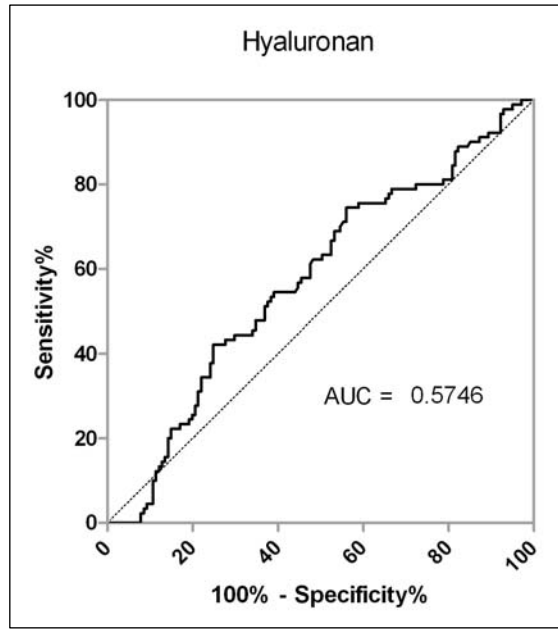
Şekil 4.6. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada NERC etkinliğini gösteren ROC eğrisi.



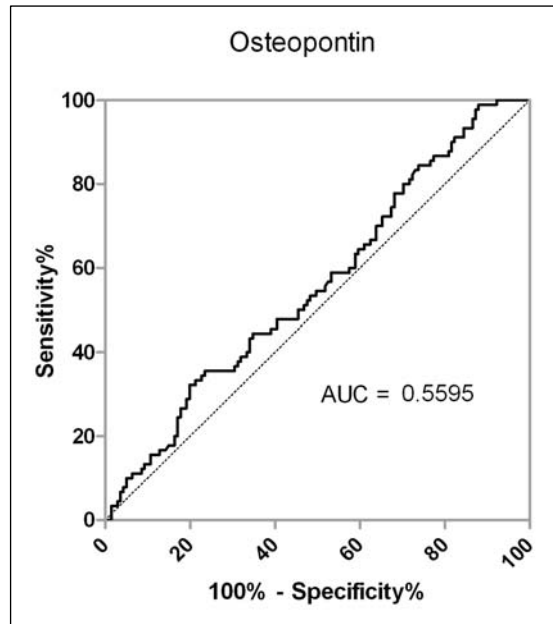
Şekil 4.7. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada CERC etkinliğini gösteren ROC eğrisi.



Şekil 4.8. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada SDC1 etkinliğini gösteren ROC eğrisi.



Şekil 4.9. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada HYA etkinliğini gösteren ROC eğrisi.

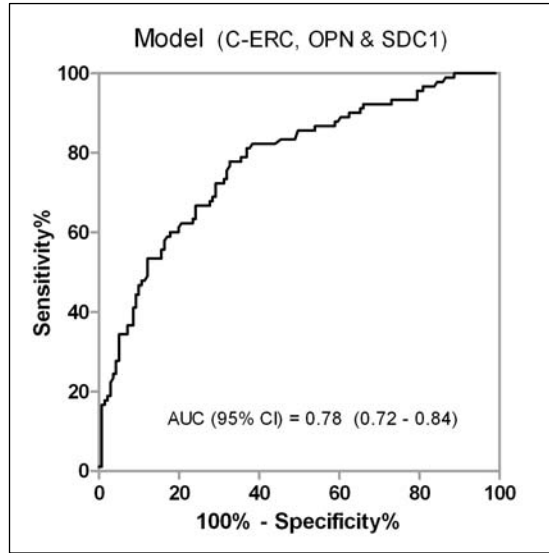


Şekil 4.10. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada OPN etkinliğini gösteren ROC eğrisi.

Grup 1'i çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalardan (Grup 2 ve Grup 3) ayırt etmede; CERC + OPN + SDC1 biyobelirteçlerinin logistik regresyon modeli



kullanılarak kombine edilmesi sonucu oluşan ROC eğrisine göre bu üçlü kombinasyon modelin AUC değeri 0,780 (%95 CI, 0,720-0,840) saptandı (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Grup 1'i (n=91) Grup 2+3'ten (n=139) ayırmada CERC + OPN + SDC1 etkinliğini gösteren ROC eğrisi.

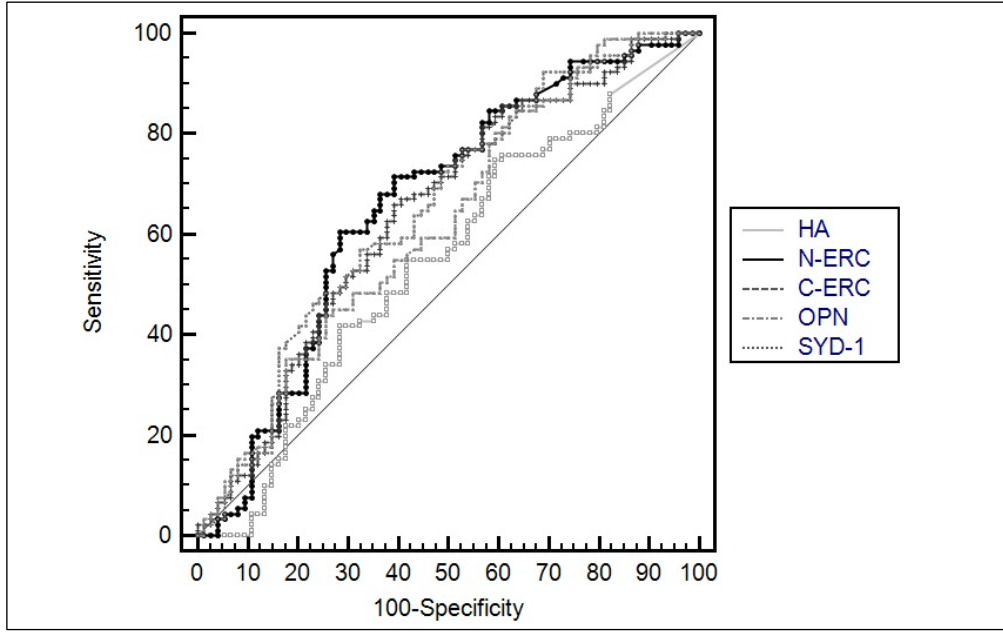
Tablo 4.4'te; serum örneklerinde biyobelirteç düzeylerine göre MM'yı diğer tüm hastalardan ayırmada elde edilen özgüllük ve duyarlılık değerleri görülmektedir. Yalnızca ROC eğrilerinde umut veren AUC değerleri ( $AUC > 0,600$ ) saptanan biyobelirteçler için duyarlılık ve özgüllükle birlikte uygun cut-off (kestirim değeri) değerlerine tabloda yer verilmiştir.

Tablo 4.4. Grup 1 ile Grup 2+3'ü ayırmada elde edilen biyobelirteç düzeyleri için cut-off (kestirim) değerleri, AUC (eğri altında kalan alan) değerleri; ve buna göre ortaya çıkan duyarlılık ve özgüllük değerleri.

	HYA (ng/ml)	NERC (ng/ml)	CERC (NM)	OPN (ng/ml)	SDC1 (ng/ml)	Model (CERC-OPN-SDC1)
Cut-off	-	>5,4	>163,6	-	≤151,6	-
AUC	0.575 0.501-0.652	0.716 0.643-0.779	0.694 0.620-0.759	0.560 0.487-0.637	0.626 0.554-0.699	0.780 0.716-0.839
Duyarlılık (%)	-	71.4	67.0	-	57.8	77.8
Özgüllük (%)	-	70.0	65.7	-	63.8	67.4
LR	-	2.38	1.96	-	1.6	2.38

HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1

Biyobelirteçlerin MM grubu ile diğer malign hastalıklar grubunu ayırtmede etkinliğini ortaya koymak için elde edilen ROC eğrilerine (Şekil 4.12) göre AUC değerleri NERC için 0,660 (%95 CI, 0,582–0,732), SDC1 için 0,651 (%95 CI, 0,573–0,723), CERC için 0,644 (%95 CI, 0,565–0,716), OPN için 0,622 (%95 CI, 0,544–0,697), HYA için 0,545 (%95 CI, 0,466–0,622) olarak saptandı (Tablo 4.5). AUC değerleri karşılaştırıldığında yalnızca NERC ile HYA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.01). NERC ile diğer biyobelirteçler arasında ya da diğer biyobelirteçler kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4.12. MM hastalarını (n = 91) diğer malign hastalıklardan (n = 74) ayırmada biyobelirteç düzeylerinin etkinliğini gösteren ROC eğrileri

Tablo 4.5'teki bulgulara göre; serum örneklerinde NERC düzeyi için cut-off değeri 5,4 ng/ml olarak belirlendiğinde MM'yi diğer kanserlerden ayırmada duyarlılık %71,4 iken özgüllük değeri %60,8'dir (Tablo 4.5).

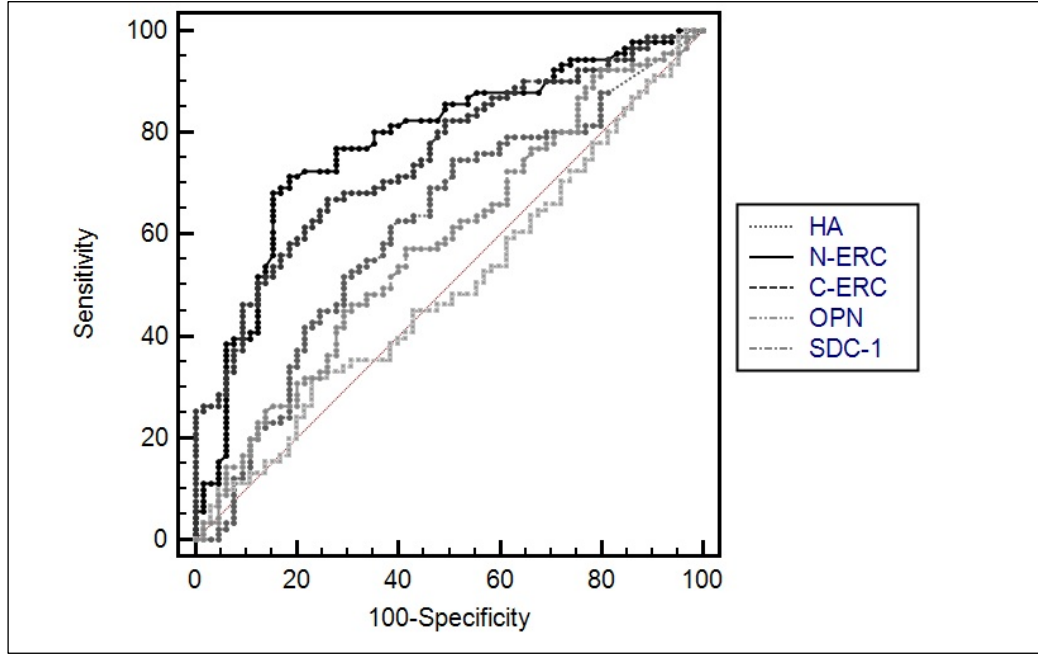
Tablo 4.5. MM grubu ile diğer malign hastalıklar grubunda elde edilen biyobelirteç düzeyleri, cut-off (kestirim) değerleri, AUC (eğri altında kalan alan) değerleri ile buna göre elde edilen duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri.

	HYA (ng/ml)	NERC (ng/ml)	CERC (NM)	OPN (ng/ml)	SDC1 (ng/ml)
Cut-off	>37,9	>5,4	>164,69	≤349,53	≤151,51
AUC	0,545 0,466-0,622	0,660 0,582-0,732	0,644 0,565-0,716	0,622 0,544-0,697	0,651 0,573-0,723
Duyarlılık(%)	74,7 64,5-83,3	71,4 61,0-80,4	65,9 55,3-75,5	83,5 74,3-90,5	57,1 46,3-67,5
Özgüllük(%)	40,5 29,3-52,6	60,8 48,8-72,0	60,8 48,8-72,0	37,8 26,8-49,9	67,6 55,7-78,0
PPV	60,7 51,0-69,8	69,1 58,8-78,3	67,4 56,7-77,0	62,3 53,1-70,9	68,4 56,7-78,7
NPV	56,6 42,1-70,3	63,4 51,0-74,6	59,2 47,3-70,4	65,1 48,9-79,1	56,2 45,3-66,7
+LR	1,3 0,9-1,7	1,8 1,5-2,3	1,7 1,3-2,1	1,3 1,0-1,8	1,8 1,4-2,2
-LR	0,6 0,4-0,9	0,5 0,3-0,7	0,6 0,4-0,8	0,4 0,3-0,7	0,6 0,4-1,0

HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1; AUC=Area Under the Curve(Eğri Altında Kalan Alan); PPV=Pozitif Prediktif Değer; NPV=Negatif Prediktif Değer; LR=Likelihood Ratio

Biyobelirteçlerin MM grubu ile benign hastalıklar grubunu ayırt etmede etkinliğini ortaya koymak için elde edilen ROC eğrilerine (Şekil 4.13) göre AUC değerleri NERC için 0,779 (%95 CI, 0,705-0,841), CERC için 0,750 (%95 CI, 0,675-0,816), HYA için 0,614 (%95 CI, 0,533-0,691), SDC1 için 0,583 (%95 CI, 0,501-0,661), OPN için 0,494 (%95 CI, 0,413-0,575) olarak saptandı (Tablo 4.6). NERC biyobelirteci için AUC değeri -CERC hariç- diğer tüm biyobelirteçlerden anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). CERC biyobelirteci için de AUC değeri -NERC hariç- diğer tüm biyobelirteçlerden anlamlı şekilde daha yüksek bulundu

( $p < 0.05$ ). NERC ile CERC biyobelirteçlerinin AUC değerleri karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.28$ ). HYA, OPN ve SDC1 biyobelirteçlerinin AUC değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4.13. MM hastalarını ( $n = 91$ ) benign hastalıklardan ( $n = 65$ ) ayırmada biyobelirteç düzeylerinin etkinliğini gösteren ROC eğrileri

MM grubu ile benign hastalıklar grubu biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ortaya çıkan duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.6. MM grubu ile benign hastalıklar grubunda elde edilen biyobelirteç düzeyleri, cut-off (kestirim) değerleri, AUC (eğri altında kalan alan) değerleri; ve buna göre elde edilen duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri.

	HYA (ng/ml)	NERC (ng/ml)	CERC (NM)	OPN (ng/ml)	SDC1 (ng/ml)
Cut-off	>35,04	>5,39	>162,72	≤139,1	≤144,2
AUC	0,614 0,533-0,691	0,779 0,705-0,814	0,750 0,675-0,816	0,494 0,413-0,575	0,583 0,501-0,661
Duyarlılık	74,7 64,5-83,3	71,4 61,0-80,4	67,0 56,4-76,5	31,9 22,5-42,5	45,1 34,6-55,8
Özgüllük	49,2 36,6-61,9	81,5 70,0-90,1	73,9 61,5-84,0	76,9 64,8-86,5	70,8 58,2-81,4
PPV	67,3 57,2-76,4	84,4 74,4-91,7	78,2 67,3-86,8	65,9 49,9-79,7	68,3 54,9-79,8
NPV	58,2 44,1-71,3	67,1 55,5-77,3	61,5 49,8-72,3	44,6 35,2-54,3	47,9 37,6-58,4
+LR	1,5 1,1-1,9	3,9 3,3-4,6	2,6 2,1-3,1	1,4 1,0-1,9	1,5 1,2-2,0
-LR	0,5 0,3-0,8	0,4 0,2-0,6	0,5 0,3-0,7	0,9 0,6-1,4	0,8 0,5-1,2

HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1; AUC=Area Under the Curve(Eğri Altında Kalan Alan); PPV=Pozitif Prediktif Değer; NPV=Negatif Prediktif Değer; LR=Likelihood Ratio

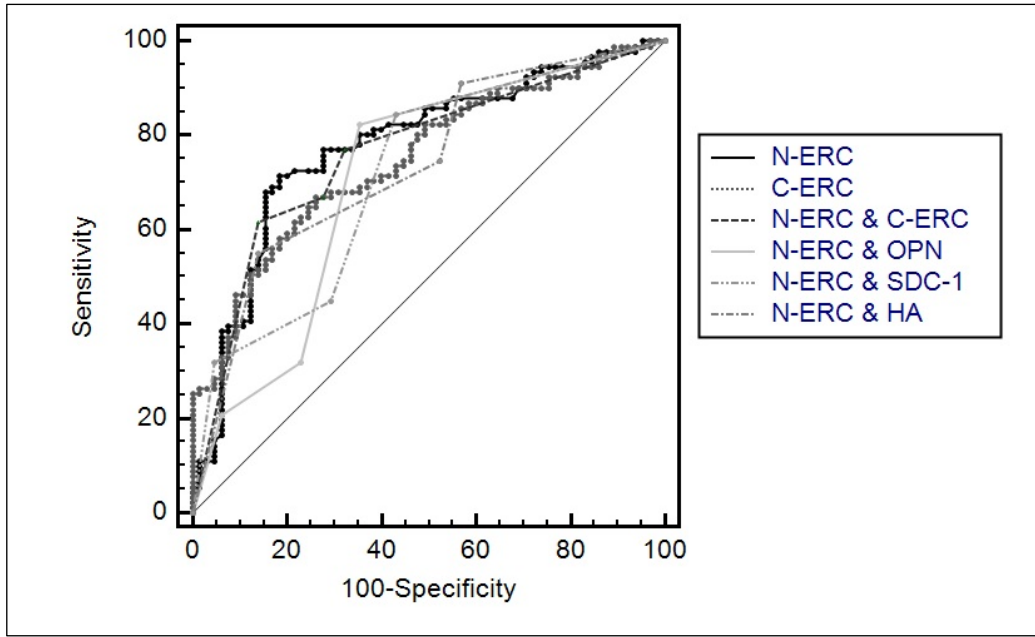
MM ile benign hastalık ayırımında oluşan ROC eğrilerinden %85, %90, %95 ve %98 özgüllük değerlerine karşılık gelen duyarlılık değerleri elde edildi (Tablo 4.7). Bu çalışmada, %85 spesifisite değerinde NERC belirtecinin duyarlılığı %68 iken, CERC belirtecinin duyarlılığı %54 saptandı.

Tablo 4.7. MM-Benign Hastalık ayırımında %85, %90, %95 ve %98 özgüllük değerlerine karşılık gelen duyarlılık değerleri.

	Duyarlılık Hesaplamaları			
	%85 Özgüllük	%90 Özgüllük	%95 Özgüllük	%98 Özgüllük
<b>HYA</b>	% 23	%18	% 1	% 0
<b>NERC</b>	% 68	% 41	% 15	% 11
<b>CERC</b>	% 54	% 46	% 29	% 25
<b>OPN</b>	% 16	% 10	% 5	% 0
<b>SDC1</b>	% 8	% 7	% 4	% 1

HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1

MM grubu ile benign hastalıklar grubunu ayırt etmede biyobelirteçlerin logistik regresyon modeli kullanılarak kombine edilmesi sonucu oluşan ROC eğrilerine (Şekil 4.14) göre AUC değerleri NERC+CERC için 0,764 (%95 CI, 0,689-0,828), HYA+NERC için 0,738 (%95 CI, 0,661-0,805), NERC+SDC1 için 0,717 (%95 CI, 0,640-0,786), NERC+OPN için 0,711 (%95 CI, 0,633-0,780) saptandı. Buna göre kendi başına NERC için elde edilen AUC değerine ulaşan herhangi bir biyobelirteç kombinasyonu saptanmadı (Tablo 4.8). Bununla birlikte Tablo 4.8'de ortaya konmuş olan AUC değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında NERC, CERC, NERC&CERC, NERC&OPN, NERC&SDC1, NERC&HYA arasında Grup 1 ile Grup 3'ü birbirinden ayırmada anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4.14. MM hastalarını (n = 91) benign hastalıklardan (n = 65) ayırmada biyobelirteçlerin ve logistik regresyon yöntemiyle elde edilmiş biyobelirteç kombinasyonlarının etkinliğini gösteren ROC eğrileri.

Tablo 4.8. MM grubunu Benign Hastalıklar grubundan ayırmada biyobelirteçlerin ve biyobelirteç kombinasyonlarının AUC değerleri.

	AUC	95% CI
<b>N-ERC</b>	0,779	0,705 - 0,841
<b>C-ERC</b>	0,750	0,675 - 0,816
<b>N-ERC + C-ERC</b>	0,764	0,689 - 0,828
<b>N-ERC + OPN</b>	0,711	0,633 - 0,780
<b>N-ERC + SDC1</b>	0,717	0,640 - 0,786
<b>HYA + N-ERC</b>	0,738	0,661 - 0,805

HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1; AUC=Area Under the Curve(Eğri Altında Kalan Alan); CI=Confidence Interval (Güven Aralığı)

Çalışmadaki hasta gruplarında biyobelirteç düzeyleri kestirim değerlerinden yüksek ya da düşük bulunan hastaların oranı Tablo 4.9'da görülebilir.



Tablo 4.9. Hasta gruplarında biyobelirteç düzeyleri kestirim değerlerinden yüksek ya da düşük bulunan hasta oranları.

	MM	Diğer malign plevral patolojiler	Benign plevral patolojiler
NERC (>kestirim)			
n (%)	65/91 (%71)	29/74 (%39)	12/65 (%18)
CERC (>kestirim)			
n (%)	61/91 (%67)	29/74 (%39)	17/65 (%26)
HYA (>kestirim)			
n (%)	68/91 (%74)	44/74 (%59)	33/65 (%51)
OPN (<kestirim)			
n (%)	76/91 (%84)	46/74 (%62)	15/65 (%23)
SDC1 (<kestirim)			
n (%)	52/91 (%57)	24/74 (%32)	19/65 (%29)

HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1

Elde edilen biyobelirteç seviyelerinin gruplardaki dağılımı, üç ana grubun her birinin kendi alt gruplarının karşılaştırılması esasına dayanarak alt grup analizine tabi tutuldu. Biyobelirteç düzeylerini normal dağılıma yaklaştırmak için logaritmik dönüşümleri elde edildi. Grup 1'de Epitelyal tip MM hastalarıyla diğer hücre tipindeki MM hastalarının serum biyobelirteç seviyeleri karşılaştırıldı (Tablo 4.10). Ortalama NERC düzeyleri Epitelyal tip MM hastalarında diğer MM hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Grup 1'deki hastaların biyobelirteç düzeyleri yönünden kendi içinde karşılaştırılması.

	Epitelyal tip Malign MM	Diğer MM	P*
<b>Vaka sayısı</b>	65	26	
<b>HYA</b>			
X±SD	2,02±0,64	1,94±0,63	p=0,771
Median (min-Max)	2,07 (0,42-3,20)	2,03 (0,20-3,06)	
<b>NERC</b>			
X±SD	1,01±0,41	0,78±0,30	<b>p=0,005</b>
Median (min-Max)	0,95 (0,16-2,04)	0,79 (0,18-1,34)	
<b>CERC</b>			
X±SD	2,35±0,27	2,25±0,28	p= 0,077
Median (min-Max)	2,42 (1,78-2,79)	2,23 (1,60-2,92)	
<b>OPN</b>			
X±SD	2,35±0,29	2,28±0,23	p=0,399
Median (min-Max)	2,30 (1,89-3,32)	2,24 (1,87-2,74)	
<b>SDC1</b>			
X±SD	2,17±0,11	2,18±0,09	p=0,332
Median (min-Max)	2,16 (1,97-2,72)	2,18 (1,96-2,42)	

\*: Mann-Whitney-U testi yapıldı. HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1.

Grup 2'de akciğer kanserli hastalarla diğer organ kanserli hastaların serum biyobelirteç seviyeleri karşılaştırıldı (Tablo 4.11). Ortalama NERC ve CERC düzeyleri akciğer kanserli hastalarda diğer organ kanserlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; ortalama OPN düzeyleri diğer kanserlerde akciğer kanserine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Grup 2'deki hastaların biyobelirteç düzeyleri yönünden kendi içinde karşılaştırılması.

	Akciğer CA	Diğer Organ CA	P*
<b>Vaka sayısı</b>	39	35	
<b>HYA</b>			
X±SD	2,08±0,61	2,00 ±0,74	p=0,998
Median (min-Max)	2,03 (0,68-3,55)	2,05 (0,56-3,46)	
<b>NERC</b>			
X±SD	0,92±0,46	0,69±0,47	<b>p=0,004</b>
Median (min-Max)	0,86 (0,16-2,29)	0,62 (0,08-1,83)	
<b>CERC</b>			
X±SD	2,28±0,32	2,10±0,37	<b>p=0,008</b>
Median (min-Max)	2,34 (0,81-2,79)	2,09 (1,39-2,76)	
<b>OPN</b>			
X±SD	2,41±0,44	2,61±0,45	<b>p=0,010</b>
Median (min-Max)	2,31 (1,52-3,76)	2,53 (1,97-3,65)	
<b>SDC1</b>			
X±SD	2,23±0,21	2,25±0,22	p=0,597
Median (min-Max)	2,20 (1,98-3,46)	2,19 (1,96-3,15)	

\*: Mann-Whitney-U testi yapıldı. CA=Kanser; HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1.

Grup 3'te benign asbest plörezi tanılı hastalarla diğer benign nedenlere bağlı plevral sıvılı hastaların serum biyobelirteç seviyeleri karşılaştırıldı (Tablo 4.12). Ortalama NERC ve CERC düzeyleri BAP tanılı hastalarda diğer benign hastalıklara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Grup 3'teki hastaların biyobelirteç düzeyleri yönünden kendi içinde karşılaştırılması.

	BAP	Diğer Benign Nedenler	P*
<b>Vaka sayısı</b>	22	43	
<b>HYA</b>			
X±SD	2,01±0,58	1,84±0,74	p=0,552
Median (min-Max)	1,98 (0,68-3,33)	1,72 (-0,17-3,38)	
<b>NERC</b>			
X±SD	0,86±0,42	0,60±0,32	<b>p=0,001</b>
Median (min-Max)	085 (0,14-2,04)	0,52 (0,06-1,67)	
<b>CERC</b>			
X±SD	2,25±0,30	2,09±0,25	<b>p=0,005</b>
Median (min-Max)	2,27 (1,56-2,79)	2,11 (1,16-2,51)	
<b>OPN</b>			
X±SD	2,34±0,32	2,34±0,32	p=0,993
Median (min-Max)	2,28 (1,85-3,47)	2,25 (1,95-3,48)	
<b>SDC1</b>			
X±SD	2,17±0,11	2,23±0,18	p=0,126
Median (min-Max)	2,18 (1,95-2,72)	2,20 (2,00-3,23)	

\*: Mann-Whitney-U testi yapıldı. BAP=Benign Asbest Plörezi; HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1.

Malign MM tanılı hastalarda elde edilen biyobelirteç düzeyleri BAP tanılı hastalarda elde edilen biyobelirteç düzeyleriyle karşılaştırıldı (Tablo 4.13). Ortalama NERC, CERC ve HYA düzeyleri MM tanılı hastalarda BAP tanılı hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu; ortalama OPN ve SDC1 düzeyleri için anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. BAP tanılı hastalarla MM tanılı hastaların biyobelirteç düzeyleri yönünden karşılaştırılması.

	BAP	MM	P*
<b>Vaka sayısı</b>	22	91	
<b>HYA</b>			
X±SD	1,73±0,56	2,00±0,64	<b>p=0,026</b>
Median (Min-Max)	1.66 (0,98-3,33)	2,06 (0,20-3,20)	
<b>NERC</b>			
X±SD	0,55±0,27	0,95±0,40	<b>p=0,000</b>
Median (Min-Max)	0,55 (0,14-1,32)	0,90 (0,16-2,04)	
<b>CERC</b>			
X±SD	2,05±0,25	2,32±0,27	<b>p=0,000</b>
Median (Min-Max)	2,08 (1,56-2,52)	2,35 (1,60-2,92)	
<b>OPN</b>			
X±SD	2,34±0,33	2,33±0,28	p=0,919
Median (Min-Max)	2,28 (1,85-3,47)	2,30 (1,87-3,32)	
<b>SDC1</b>			
X±SD	2,17±0,11	2,17±0,11	p=0,521
Median (Min-Max)	2,18 (1,95-2,72)	2,17 (1,96-2,72)	

\*: Mann-Whitney-U testi yapıldı. BAP=Benign Asbest Plörezi; MM=Malign MM; HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1.

Hayatta kalım süreleri bilinen MM tanılı hastaların başlangıçtaki biyobelirteç seviyeleri değerlendirildiğinde ortaya çıkan AUC değerleri Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Tablo 4.14'teki biyobelirteçler için elde edilen AUC değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.14. MM hastalarında iyi prognozu (>12 ay hayatta kalım) belirlemede çalışılan biyobelirteçlerin kestirim değerleri, AUC değerleri, duyarlılık ve özgüllük değerleri.

	HYA	NERC	CERC	OPN	SDC1
Cut-off	≤137,8 *	≤6,3 *	≤209,2 *	≤173,2 *	≤162,8 *
AUC	0,590 0,474 - 0,698	0,523 0,408 - 0,636	0,561 0,445 - 0,671	0,594 0,478 - 0,702	0,621 0,505 - 0,727
Duyarlılık	82,76 64,2 - 94,2	44,83 26,4 - 64,3	55,17 35,7 - 73,6	58,62 38,9 - 76,5	93,10 77,2 - 99,2
Özgüllük	45,10 31,1 - 59,7	72,55 58,3 - 84,1	62,75 48,1 - 75,9	64,71 50,1 - 77,6	33,33 20,8 - 47,9
PPV	46,2 32,2 - 60,5	48,1 28,7 - 68,1	45,7 28,6 - 63,6	48,6 31,1 - 66,3	44,3 31,4 - 57,7
NPV	82,1 63,1 - 93,9	69,8 55,5 - 81,8	71,1 55,7 - 83,6	73,3 58,1 - 85,4	89,5 66,9 - 98,7
+LR	1,51 1,1 - 2,1	1,63 1,1 - 2,5	1,48 1,0 - 2,2	1,66 1,2 - 2,4	1,40 0,9 - 2,1
-LR	0,38 0,2 - 0,9	0,76 0,4 - 1,3	0,71 0,4 - 1,2	0,64 0,4 - 1,1	0,21 0,05 - 0,8

HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1; AUC=Area Under the Curve(Eğri Altında Kalan Alan); PPV=Pozitif Prediktif Değer; NPV=Negatif Prediktif Değer; LR=Likelihood Ratio

MM hastaları hayatta kalım sürelerine göre 12 aydan kısa ve uzun yaşayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu hastaların tanı anında bakılan biyobelirteç düzeylerinin logaritmaları kendi aralarında karşılaştırıldı. Biyobelirteç düzeyleri açısından iyi prognozlu grup ile kötü prognozlu grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Prognozu bilinen MM hastalarında 12 aydan kısa yaşayanlar ve 12 aydan uzun yaşayanların başlangıçtaki ortalama biyobelirteç değerleri açısından karşılaştırılması.

	<b>Kötü prognoz (&lt;12 ay)</b>	<b>İyi prognoz (&gt;12 ay)</b>	<b>P*</b>
<b>Vaka sayısı</b>	51	29	
<b>logHYA</b>			
X±SD	1,98±0,71	1,98±0,56	p=0.639
Median (min-Max)	2,08 (0,20-3,20)	1,97 (0,42-3,10)	
<b>logNERC</b>			
X±SD	0,98±0,40	0,94±0,40	p=0.734
Median (min-Max)	0,92 (0,18-2,01)	0,86 (0,16-2,04)	
<b>logCERC</b>			
X±SD	2,36±0,27	2,32±0,27	p=0.370
Median (min-Max)	2,42 (1,60-2,78)	2,31 (1,82- 2,92)	
<b>logOPN</b>			
X±SD	2,37±0,30	2,27±0,23	p=0.166
Median (min-Max)	2,36 (1,87-3,32)	2,22 (1,96- 2,94)	
<b>logSDC1</b>			
X±SD	2,19±0,12	2,14±0,08	p=0.074
Median (min-Max)	2,18 (2,01-2,72)	2,15 (1,96- 2,25)	

Log=logaritma; HYA=Hyaluronan; NERC=N-ERC/mezotelin; CERC=C-ERC/mezotelin; OPN=Osteopontin; SDC1=Sindekan 1

## 5. TARTIŞMA

Tümör belirteçleri vücutta kanser dokusu ile birlikte bulunan ya da miktarı kanserle birlikte anlamlı olarak artan, klasik olarak kanda bulunan maddelerdir. Zaman içinde, idrar veya diğer bazı vücut sıvılarında da tümör belirteç seviyeleri belirlenmeye çalışılmış, tümöral dokuda veya başka bazı dokularda da belirlenebilen belirteçler gösterilmiştir (110,111). MM için de plevral sıvıda ölçülecek tümör belirteçlerine yönelik arayışlar devam etmektedir, ancak olağan kullanıma girmiş plevral sıvı tümör belirteci henüz mevcut değildir.

Tümör belirteçleri çoğunlukla protein yapısındadır. Kanser hücrelerinin kendisi tarafından üretilenler ya da kanser durumunda ona yanıt olarak değişik vücut yapıları tarafından üretilenler (110). Tümör belirteçlerinin kendi başına kanserin varlığına işaret edebilmesi genel olarak nadir bir durumdur. Birçok belirteç kanser hücreleri tarafından yapılmakla birlikte normal hücreler tarafından da üretilen maddelerdir. Diğer yandan tüm kanser hastalarında tümör belirteçlerinin düzeyi yüksek bulunamayabilir. Bundan ötürü klinik kullanımda olan tümör belirteçlerinin sayısı fazla değildir (110).

Tümör belirteçleri klinikte birkaç şekilde kullanılır ya da kullanılacağı düşünülmektedir. Bunlar riskli grupta kanser taraması, erken tanı, tanıya destek, prognoz ve tedaviye cevap analizi, nüksü saptamadır.

Tümör belirteçlerinin hastalık için belirlenmiş riskli grupta, hastaları tarama amacıyla kullanılabilmesi en önemli beklentilerden birisidir.

Tümör belirteçlerinin bir başka önemli yarar beklenen kullanım yeri de erken tanıdır. Erken evrede hastalığı saptayabilmek, henüz yayılım ihtimali daha düşükken ve teorik olarak tedavi başarısının daha yüksek olabileceği anda tanı konulmasını sağlayabilir. Günümüzde bu amaçla en yaygın olarak kullanılan tümör belirteci prostat spesifik antijen (PSA)'dir. Prostat kanserli hastalarda genelde yüksek saptanmakla birlikte; kanser olmayan bazı hastalarda da yüksek saptanabilir ve bazı prostat kanser vakalarında normal düzeylerde olabilir (111).

Kanser tanısında tümör belirteçleri, bugün için esas olarak yardımcı tetkikler olarak kullanılırlar. Kanser kesin tanısı için gerekli olan tetkik biyopsi olmakla birlikte, tümör belirteçleri kanser ihtimalini belirleyerek yardımcı tetkik olarak ya da yaygın hastalık durumunda kanserin ilk kaynaklandığı dokuya dair bilgi vererek



uygun tedavinin verilmesine yardımcı olabilirler. Örnek olarak yaygın batın içi tümörü olan bir hastada CA125'in yüksek bulunması over kanserine işaret ederek tedavinin bu yönde yoğunlaştırılmasına olanak sağlayabilir (110).

Bazı kanser türlerinde, hatta aynı kanser türünde bile hastalığın gidişatı ve prognoz farklı özellikler gösterebilmektedir. Bazen bir tümör belirteci hastalığın davranışı ve gidişatı konusunda tahminde bulunmaya yardımcı olabilir. Örneğin testiküler kanserde *human koryonik gonadotropin* (HCG) ve *alfa fetoprotein* (AFP) düzeylerinin yüksek oluşu daha agresif bir hastalığın ve kötü prognozun göstergesidir (110).

Tümör belirteçleri tedavi almakta olan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Ayrıca tedavisi tamamlanmış takip hastalarında, hastalık nüksünün takibi için de kullanılabilir. Tedavi sonrası takip için kullanılan belirteçler arasında PSA, HCG, AFP, CA125, CEA (karsinoembriyonik antijen) sayılabilir (110, 111).

Tümör belirteci fikrinin ortaya çıktığı ilk dönemlerde, adeta bir rüya gibi “sadece bir kan testi yapılarak kanseri en erken evrede yakalayıp milyonlarca hastanın ölmesinin engellenmesi” amaçlanmıştı. Ama bu ideal pratik olarak mümkün değildi. Bu idealin mümkün olmamasının nedenleri arasında: Belirteç olarak kullanılan maddenin hemen her insanda az da olsa belli miktarda bulunması, belirteç düzeylerinin ortamda büyük miktarda kanser hücresi bulunduğunda (tümör yükü) yüksek bulunmaya eğilimli olması, bazı hastalarda ilgili kanser olmasına rağmen tümör belirtecinin düşük olabilmesi, tümör belirteci düzeyinin yüksek olduğu bazı durumlarda nedenin kanser olmayabileceği gerçeği (benign jinekolojik nedenlere bağlı CA 125 yüksekliği veya sigara içenlerde CEA yüksekliği gibi) sayılabilir (110).

Sıklıkla kullanılan tümör belirteçleri arasında hepatoselüler karsinom için AFP, kronik myeloid lösemi için bcr-abl, multiple myelom, kronik lenfositik lösemi ve bazı lenfomalar için beta-2-mikroglobulin, meme kanserinde CA15-3 ve CA27.29, epitelyal over kanseri için CA125, over kanseri, pankreas kanseri ve mide kanseri için CA72-4, kolorektal kanser ve pankreas kanseri için CA19-9, kolorektal kanser prognozunun belirlenmesinde CEA, testis/over kanserlerinde ve koryokarsinomada HCG, prostat kanserinde PSA sayılabilir (111-113).

Akciğer kanserinde tarama testi olarak kullanılabilir bir tümör belirteci mevcut değildir. Diğer birçok belirteçle birlikte, küçük hücreli dışı karsinomda karsinoembriyjenik antijen (CEA), küçük hücreli karsinomda ise nöron spesifik enolaz (NSE) yüksek bulunabilecek belirteçlerdir. Ancak akciğer kanseri akciğer radyografisi ve diğer görüntüleme yöntemleri ile tespiti ve takibi nispeten kolay olan bir tümör olduğundan, takipte tümör belirteçlerinin değil, görüntüleme yöntemlerinin kullanımı yaygındır. Akciğer kanserinde (özellikle adenokarsinom), kanserli doku *epidermal growth factor receptor (EGFR)*'deki defekt yönünden incelenerek erlotinib ve gefitinib gibi bazı kemoterapötik ajanların yararı açısından incelenebilir (110).

Plevral sıvıda tümör belirteçlerine yönelik literatürde birçok çalışma vardır ve bu çalışmaların bir kısmı halen devam etmektedir. Plevral sıvıda çalışılan tümör belirteçleri ile MM tanısında elde edilebilecek gelişmelere yönelik kliniğimizin de içinde bulunduğu çok merkezli bir çalışma halen devam etmektedir ve yayın aşamasındadır.

MM'yı diğer kanserlerin plevra tutulumu, benign plevral hastalıklar ve sağlıklı kişilerden ayırmak için serum belirteçleri çalışılması fikri ortaya çıktığından beri, zaman içinde bu amaca yönelik olarak incelenmiş bazı belirteçler mevcuttur. Halen birçok merkezde çeşitli genomik ve proteomik çalışmaları ile yeni biyobelirteçler araştırılmakta ve MM'nin erken tanısında yardımcı olabilecek yeni aday belirteçler bulunmaya çalışılmaktadır.

Literatürde mevcut olan bazı serum belirteçleri MM tanısına yaptıkları katkı açısından belli bir yere gelmiş olmakla birlikte, eski ve yeni bazı belirteçlerle karşılaştırılarak bir tümör belirteci olarak yararlılıklarının incelenmesi gerekmektedir.

MM için ön plana çıkan serum tümör belirteçleri arasında SMRP / C-ERC Mezotelin (CERC), MPF / N-ERC Mezotelin (NERC), Osteopontin (OPN) ve Hyaluronan (HYA) belirteçleri bu çalışmada değerlendirilmiş; bunlara ek olarak Sindekan-1 (SDC1) düzeyleri değerlendirmeye alınmıştır.

ERC/mezotelin proteini normal mezotel hücrelerinde bulunur. Literatürdeki çalışmalar mezotelden kaynaklanan bir tümör olan MM'nin yüksek oranda ERC/mezotelin ekspresyonu edeceği hipotezini ortaya atmıştır. ERC/mezotelin

molekülünün hücre adezyonunda görevli olduğu sanılmaktadır (114). ERC/mezotelin MM ve over kanseri gibi agresif peritoniyal yayılım ve lokal invazyon gösteren tümörlerde yüksek oranda eksprese edildiğinden, invazyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (114). ERC/mezotelin'i tespit etmek için geliştirilmiş ELISA metotları mevcuttur (115,116). İnsan mezotelin geni tam uzunlukta kodlandığında ortaya çıkan prekürsör proteinin furin benzeri proteazlarla fizyolojik yıkımı neticesinde iki ürün ortaya çıkar: membrana bağlı kalan 40 kDa C-terminal fragmanı (SMRP/C-ERC mezotelin) ve kan dolaşımına sekrete edilen 31 kDa N-terminal fragmanı (MPF/N-ERC mezotelin) (117).

Robinson ve ark. 44 MM, 68 sağlıklı kontrol (40/68 asbest teması mevcut), 160 diğer nedenlere bağlı plörezi hastasında (inflamatuvar ve diğer malign nedenler) serum C-ERC/mezotelin düzeylerini saptamışlardır. Bu çalışmada 44 MM hastasının %84'ünde artmış CERC düzeyleri saptanırken; 160 hastalık diğer akciğer hastalıkları ve malign hastalıklar grubunun %2'sinde artmış CERC düzeyleri saptamışlardır (60). Bizim çalışmamızda 91 MM hastasının 61'inde (%67) artmış CERC düzeyleri saptanırken, 65 MM hastasında (%71) artmış NERC düzeyleri saptandı. Bununla birlikte diğer kanser hastalıklarına bağlı plevral tutulum hastalarında hem CERC hem de NERC için yüksek bulunma oranı %39 olarak saptandı. Benign hastalıklarda CERC %26 oranında yüksek bulunurken NERC %18 oranında yüksek bulundu. HYA için MM hastalarında yüksek saptanma oranı %74 olmakla birlikte; diğer kanserlerde ve benign hastalıklarda %50'nin üzerinde oranda yüksek bulunması dezavantajdır.

Aynı grubun diğer bir çalışmasında ise 48 MM hastasında bakılan serum CERC düzeyleri değerlendirilmiş ve MM tanısında serum CERC için özgüllük %95 iken duyarlılık %83 olarak bulunmuştur (118). Çalışmamızda MM ile diğer tüm hastaları ayırmada CERC için özgüllük %65.7 iken duyarlılık %67.0 saptandı. MM'yı diğer kanserlerden ayırmada CERC için özgüllük %60.8 duyarlılık %65,9, MM'yı benign hastalıklardan ayırmada özgüllük %73.9 duyarlılık %67.0 saptandı. Çalışmamızda en başarılı bulunan iki belirteçten (NERC ve CERC) biri olan NERC için MM'yı diğer tüm hastalardan ayırmada özgüllük %70 iken duyarlılık %71.4 bulundu. NERC için MM ile diğer kanserler ayırımında özgüllük %60.8, duyarlılık

%71.4 saptanırken, MM'yi benign hastalıklardan ayırmada özgüllük %81.5, duyarlılık %71.4 olarak saptandı.

Aynı ELISA kiti (Mesomark; Fujirebio Diagnostic, Malvern, PA, USA) kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ortalama serum CERC düzeyleri MM'da ( $2.05 \pm 2.57$  nmol/L,  $n = 28$ ), plevral metastazlar ( $1.02 \pm 1.79$  nmol/L,  $n = 35$ ) veya plevranın benign lezyonlarından ( $0.55 \pm 0.59$  nmol/L,  $n = 28$ ) daha yüksek bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda da ortalama CERC düzeyleri MM hastalarında, plevral metastazlar ve benign hastalıklardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Buna ek olarak NERC düzeyleri de MM hastalarında diğer hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (bkz. Tablo 4.3).

Beyer ve ark. Mesomark (C-ERC/Mezotelin) ile ilgili klinik çalışmaları değerlendirdiği derlemesinde, 409 sağlıklı birey, 177 malignite dışı hastalık, 500 kanser hastasında (88/500 hasta MM) çalışılan CERC düzeylerini değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunda CERC düzeyleri MM hastalarının serum örneklerinde anlamlı olarak daha yüksek ( $7.5$  nmol/L; %95 CI =  $2.8-12.1$  nmol/L;  $n = 88$ ) bulunmuştur. CERC düzeyleri, MM hastalarının %52'sinde (bizim çalışmamızda %67), benign asbest plörezi hastalarının (BAP) ise %5'inde yüksek bulunmuştur (119). Çalışmamızda CERC düzeyleri benign hasta grubunun %26'sında kestirim değerinden daha yüksek bulundu. MM hastalarının ortalama CERC düzeyleri BAP tanılı hastaların ortalama CERC düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (bkz Tablo 4.12).

Çalışmamızda CERC düzeyleri MM grubunda ortalama  $254,6$  nmol ( $SD \pm 153,5$ ), plevral tutulum yapan diğer malign hastalıklar grubunda ortalama  $193,7$  nmol ( $SD \pm 148,6$ ), benign hastalıklar grubunda ise ortalama  $138,1$  nmol ( $SD \pm 74,4$ ) saptandı. MM grubunda elde edilen ortalama serum CERC düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Biyobelirteçlerin MM tanılı hasta grubunu (Grup 1), çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalardan (Grup 2 ve Grup 3) ayırt etmede etkinliğini ortaya koyan ROC analizlerinin sonucunda CERC için AUC değeri  $0,694$  (%95 CI,  $0.620-0.759$ ) saptanmıştır, buna göre yukarıda da belirtildiği gibi kestirim değeri  $>163,6$  nmol alındığında özgüllük %65,7 iken, duyarlılık %67,0'dir. Serum CERC düzeyi için MM hastalarını plevranın diğer malign hastalıklara bağlı tutulumundan ayırmada

AUC değeri 0,644 (%95 CI, 0,565–0,716) olarak saptandı. Buna göre kestirim değeri >164,7 nmol iken özgüllük %60,8; duyarlılık %65,9'tur. Biyobelirteçlerin MM grubu ile benign hastalıklar grubunu ayırt etmede etkinliğini ortaya koymak için elde edilen ROC eğrisine göre CERC için AUC değeri 0,750 (%95 CI, 0,675-0,816) saptanmış olup, kestirim değeri >162,7 nmol iken, özgüllük %73,9; duyarlılık %67,0 olarak saptandı. CERC için AUC değeri -NERC hariç- diğer tüm biyobelirteçlerden anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). CERC biyobelirtecinin MM ile benign hastalıkları ayırmada %95 özgüllük değerinde duyarlılığı -bu çalışmada denenen tüm belirteçler arasında en iyisi olmakla birlikte- yalnızca %29 olarak saptandı.

Epitelyal tip MM hastalarında elde edilen ortalama CERC düzeyleri diğer hücre tipindeki MM hastalarıyla karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmadı. Ortalama CERC düzeyleri akciğer kaynaklı karsinomların plevral tutulumunda, diğer kanserlerin plevral tutulumuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürde asbest temasını ve asbest temas süresini göstermede bazı biyobelirteçlerin daha başarılı olduğu belirtilmektedir (65,66). Bu nedenle çalışmamızda asbest temaslı BAP hastalarının biyobelirteç düzeyleri diğer benign nedenlere bağlı plevral tutulum hastalarının belirteç düzeyleri ile karşılaştırıldı. Buna göre BAP hastalarının ortalama CERC düzeyleri diğer benign plevral sıvı nedenlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. MM hastaları ile BAP tanılı hastalar karşılaştırıldığında ise MM grubunda ortalama CERC düzeyi BAP grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Yüksek CERC düzeyleri, artmış tümör yükü ile ilişkili olduğundan kötü prognoz göstergesidir (63). Çalışmamızda MM hasta grubunda 12 aydan uzun yaşayanlar ve 12 aydan kısa yaşayanlar ortalama serum CERC düzeyleri yönünden karşılaştırıldı, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Asbest temaslı kişilerde serum CERC düzeylerini prospektif olarak değerlendiren ilk çalışmada yüksek yanlış - pozitiflik oranı saptanmıştır. Test edilen 538 asbest temaslı hasta arasında MM gelişen olgu saptanmamıştır (120). Bu konuda yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mezotelin prekürsör proteinin fizyolojik bölünmesi sonucu ortaya çıkan ikinci ürün, kan dolaşımına sekrete edilen 31 kDa N-terminal fragmanıdır (MPF/N-

ERC mezotelin). Shiomi ve ark. N-ERC/mezotelini dolaşımında saptamayı sağlayan yeni bir sandviç ELISA metodu geliştirmişlerdir (72). MM hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında 56 MM hastasının 51'inde (%91) serum NERC düzeylerini yüksek bulmuşlardır (72). Daha önceki satırlarda da belirtildiği gibi, çalışmamızda NERC düzeyleri MM hastalarının %71'inde, benign hasta grubunun ise %18'inde yüksek bulunmuştur. Ortalama NERC düzeyleri de MM hastalarında diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Otuzdokuz MM, 201 asbest ilişkili hastalık, 45 akciğer kanseri ve 102 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı çalışmada; MM hastalarının NERC düzeylerinin median değerleri diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak NERC düzeylerinin özellikle epitelyal tip MM histolojisinde yüksek bulunduğu belirtilmiştir (73). Çalışmamızda epitelyal tip MM hastalarında elde edilen ortalama NERC düzeyleri diğer hücre tipindeki mezotelyoma olgularında anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Bizim çalışmamızda ortalama NERC düzeyleri Grup 1'de 14,3 ng/ml (SD±19,0), Grup 2'de 15,2 ng/ml (SD±32,9), Grup 3'te ise 5,4ng/ml (SD±6,9) saptandı. Bununla birlikte gruplar arası karşılaştırma için belirteç düzeylerini normal dağılıma yaklaştırmak amacıyla değerlerin logaritması alındığında; yukarıda da belirtildiği gibi ortalama serum NERC değerleri MM grubunda, diğer malign hastalıklar grubuna ve benign plevral sıvılı hastalar grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0.000, p=0.000).

Biyobelirteçlerin, MM tanılı hasta grubunu çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalardan ayırt etmede etkinliğini ortaya koyan ROC analizlerinin sonucunda NERC için AUC değeri 0.716 (%95 CI, 0.643-0.779) bulunmuştur. NERC için kestirim değeri >5,4 ng/ml olarak belirlendiğinde mezotelyomayı diğer tüm hastalıklardan ayırmada özgüllük %70 iken, duyarlılık %71,4 olarak bulunmuştur. Biyobelirteçlerin MM grubu ile diğer malign hastalıklar grubunu ayırdetmede etkinliğini ortaya koymak için elde edilen ROC eğrilerine göre NERC için AUC değeri 0,660 (%95 CI, 0,582–0,732)'dir. Serum örneklerinde NERC düzeyi için kestirim değeri >5,4 ng/ml olarak belirlendiğinde MM'yi diğer kanserlerden (Grup 2) ayırmada özgüllük %60,8 iken duyarlılık %71,4'tür. MM grubu ile benign hastalıklar grubunu ayırt etmek için gerçekleştirilen ROC analizine göre NERC için AUC değeri

0,779 (%95 CI, 0,705-0,841)'dur. NERC için AUC değeri -CERC hariç- diğer tüm biyobelirteçlerden anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). NERC ile CERC biyobelirteçlerinin AUC değerleri karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.28$ ). Serum örneklerinde NERC düzeyi için kestirim değeri  $>5,39$  ng/ml olarak belirlendiğinde MM'yi benign hastalıklardan ayırmada duyarlılık %71,4 iken özgüllük değeri %81,5 olarak saptandı.

MM ile benign hastalık ayırımında serumda bakılan NERC için %95 özgüllük değerinde elde edilen duyarlılık %15 seviyesinde kalmıştır.

Ortalama serum NERC düzeyleri epitelyal tip MM hastalarında diğer hücre tipindeki MM hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Akciğer kanserli hasta grubunda ortalama serum NERC düzeyleri diğer kanserlere bağlı plevral tutulum hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. BAP tanılı hasta grubunda da ortalama NERC düzeyleri diğer benign nedenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. BAP ile MM tanılı hastalar karşılaştırıldığında ise ortalama serum NERC düzeyleri MM hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Serum NERC düzeyi için  $\leq 6,3$  ng/ml kestirim olarak belirlendiğinde iyi prognozu (yaşam süresi  $> 12$  ay) göstermede özgüllük %72,6 iken duyarlılık %44,8 saptandı. İyi prognozlu ve kötü prognozlu hastalar başlangıçtaki serum NERC düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Osteopontin seviyelerinin gastrointestinal sistem, larinks, meme, prostat ve akciğer kanserlerinde, ayrıca interstisyel akciğer hastalıkları ve tüberküloz gibi bazı benign torasik hastalıklarda da yükseldiği bilinmektedir (65,121-123). Bizim çalışmamızda da büyük çoğunluğunu akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserinin oluşturduğu grup 2'de ortalama OPN düzeyleri MM ve benign hastalıklar gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Grigoriu ve ark. 96 MM hastasının serum OPN değerlerini 43 plevral karsinom metastazı hastası ve 33 asbest temasına bağlı benign plevra hastasıyla karşılaştırmışlar ve üç grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır (76). Bizim çalışmamızda da BAP hastalarının ortalama OPN seviyeleri ile MM hastalarında saptanan ortalama OPN seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. OPN için mevcut düşük özgüllük değeri tanısal bir belirteç olarak klinik güvenilirliğini kısıtlamaktadır (124).

Park ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada asbestozis ve diffüz plevral kalınlaşma hastalarında ortalama serum OPN düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (66).

Bir başka çalışmada ise MM hastalarında, asbeste bağlı benign plevral hastalıklara kıyasla daha yüksek OPN seviyeleri saptanmış; bununla birlikte asbest ilişkili plevral hastalıklarda da serum OPN düzeyleri normale göre artmış bulunmuştur. Buna ek olarak artmış OPN düzeyleri asbeste bağlı interstisyel fibrotik değişikliklerle ilişkili bulunmuş, ancak plevral plaklarla ilişkisi gösterilememiştir (65).

Pass ve ark. MM tanılı hastalarla asbest temaslı benign plevral hastalığı olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada MM hastalarında osteopontin düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (65). Osteopontin değerleri hem epiteloïd hem de sarkomatoid subtiplerde artmış bulunmuş olup; aynı zamanda başka maligniteler ve malign olmayan durumlarda da artmış olduğu belirlenmiştir. Serum osteopontin düzeyinin asbest maruziyetinin süresini gösterdiği düşünülmektedir (65, 66). Çalışmamızda BAP hastaları ile diğer benign nedenlerin karşılaştırılmasında OPN düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Creaney ve ark. yaptıkları çalışmada osteopontinin MM tanısında %95 özgüllük için duyarlılık değerini %47 bulmuşlardır (67). Bizim çalışmamızda MM ile benign hastalıkları ayırmada OPN için %95 özgüllük değerine karşılık gelen duyarlılık değeri %5'tir.

Park ve ark. serum osteopontin düzeylerini 525 erkek hastada değerlendirdikleri çalışmalarında (asbestozis (n=23), silikozis (n=20), difüz plevral kalınlaşma (n=110), asbestozis ve difüz plevral kalınlaşma (n=13), plevral plaklar (n=142) ve asbest maruziyet öyküsü olan sağlıklı bireyler) ortalama osteopontin değerleri 6 grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Asbest maruziyet öyküsü olan sağlıklı bireylerin osteopontin değerleri, asbestozis hastaları ( $p<0.001$ ) ve difüz plevral kalınlaşması olan hastalardan ( $p<0.001$ ) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Asbest maruziyet öyküsü olan sağlıklı bireylerin (n=217) osteopontin değerleri ile asbest ilişkili hastalıkları olan hastaların hepsinin (n=288) ortalama osteopontin değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.0001$ ) (66).



Çalışmamızda ortalama OPN düzeyleri Grup 1'de 274,8 ng/ml (SD±265,7), Grup 2'de 803,1 ng/ml (SD±1295,7), Grup 3'te ise 329,5 ng/ml (SD±531,0) saptandı. Yukarıda da belirtildiği gibi ortalama OPN değerleri Grup 2'de hem Grup 1 hem de Grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla p=0.007, p=0.008); Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı.

MM tanılı hasta grubunu çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalardan ayırt etmede OPN için AUC değeri 0,560 (%95 CI, 0.487-0.637) olarak saptandı. MM hastaları ile diğer malign hastalıkları ayırdetmede OPN için AUC değeri 0,622 (%95 CI, 0,544–0,697); buna göre kestirim değeri  $\leq 349,53$  ng/ml alındığında elde edilen özgüllük değeri %37.8 iken duyarlılık değeri %83.5 olarak saptandı. MM hastaları ile benign plevral hastalıkları ayırdetmede OPN için AUC değeri 0,494 (%95 CI, 0,413-0,575), buna göre kestirim değeri ise  $\leq 139.1$  ng/ml olarak alındığında elde edilen özgüllük değeri %76.9 iken duyarlılık değeri %31.9 olarak saptandı.

Epitelyal MM ile diğer MM hücre tipleri karşılaştırıldığında, ortalama OPN düzeyleri açısından aralarında fark saptanmadı. Akciğer kanserine bağlı plevral tutulumu olan hastalarda ortalama OPN düzeyleri plevral tutulum yapan diğer kansellere göre anlamlı olarak düşük bulundu. BAP hastaları ile diğer benign plevral hastalıklar arasında; ayrıca yine BAP hastaları ile MM hastaları arasında ortalama OPN düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Osteopontin çalışmalarındaki endişe test edilen örnekle ilgilidir. Serum osteopontin düzeyi ile yapılan çalışmalarda, bu proteinin yine serumda bulunan trombin tarafından yıkıma uğrayabileceği endişesi ortaya çıkmıştır (67). Dolayısıyla elde edilen sonuçlar osteopontin için gerçekte kanda bulunan düzeyleri yansıtmıyor olabilir yargısına varılmıştır (67). Çalışmamız toplam 5 yıllık bir süreçte toplanan serum örneklerinin ELISA testlerine tabi tutulması esasına dayanmaktadır. Bu nedenle -80C°'de saklanmış da olsa bekleyen serum örneklerinde osteopontin için literatürde bahsedilen yıkım olayı gerçekleşmiş olabilir. Bunun sonucunda da MM hastalarında beklenen yüksek serum osteopontin düzeyleri saptanamamış olabilir. Bilindiği kadarıyla çalışmamızda değerlendirilen diğer serum belirteçleri ile ilgili literatürde belirtilen benzer bir durum söz konusu değildir.

Serum OPN düzeyi için  $\leq 173.2$  ng/ml kestirim olarak belirlendiğinde iyi prognozu (yaşam süresi > 12 ay) göstermede özgüllüğü %64.7 iken duyarlılığı

%58.6 saptandı. İyi prognozlu ve kötü prognozlu hastalar başlangıçtaki serum OPN düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Thylen ve ark. yaptıkları çalışmada dolaşımda artmış HYA seviyelerinin mezotelyoma dokusundan HYA mobilizasyonuna bağlı olabileceğini bildirmişler, aynı çalışmada MM hastalarında plevral efüzyonda HYA seviyelerini artmış bulmuşlardır (125). Bu da romatoid aritri olan hastalarda periferik dolaşımda artmış HYA düzeyleri ile benzer bir bulgu olabilir (126,127) Thylen ve ark. yaptıkları çalışmada plevral sıvıya artmış miktarda HYA salgılayan mezotelyomalarda, ortalama tümör yükü artışına dolaşımdaki HYA artışının eşlik ettiğini göstermişlerdir ( $P = 0.01$ ). Buna göre HYA sentezleyen mezotelyomalarda tümör yükü takibinin dolaşımdaki HYA ölçümüyle mümkün olabileceği belirtilmiştir (125).

Hillerdal ve ark. yaptıkları bir çalışmada serum HYA değerlerinin plevral sıvıdan çok daha düşük olduğunu ve plevral sıvı değerlerinden bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle de plevral sıvıda artmış HYA düzeyi mezotelyomaya özgün değildir ve diğer malign veya benign durumlarda da rastlanabilen bir bulgudur ve düşük değerleri MM'yı dışlatmaz (89).

Arai ve ark. yaptıkları çalışmada en yüksek HYA değeri ve en yüksek ortalama HYA değerini benign hastalık grubunda bulmuşlardır. Yüksek konsantrasyonlarda HYA, sarkomlar ve diğer neoplazmlarda da tespit edilebildiğinden MM'ya özgün bir bulgu olmadığı bildirilmiştir (128). Bizim çalışmamızda MM, plevral metastaz ve benign plevral patolojili hastaların ortalama HYA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hyaluronan karaciğer endotel hücrelerinde katabolize edildiğinden düzeyi karaciğer fonksiyonlarına da bağımlıdır. Fraser ve ark. yaptıkları çalışmada bu polisakkaridin, 2-5 dakika yarı ömürle hızlı bir döngüye sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu da plevral sıvıdaki seviyelerle serumdaki seviyeler arasındaki uyumsuzluğun nedeni olabilir (129).

Dahl ve ark. yaptıkları çalışmada MM hastalarında plevral sıvı ve serum HYA konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon göstermişler; en yüksek HYA değerlerine progresif hastalığı olan hastalarda rastlandığını bildirmişlerdir (88).

Grigoriu ve ark. 76 MM hastası, 33 plevraya karsinom metastazı olan hasta ve 27 asbest ilişkili benign plevral efüzyonu olan hastada serum ve plevral sıvı mezotelin ve hyaluronik asit düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, HYA için kestirim değeri 100 µg/L kabul edildiğinde metastaz grubunda %24.2, MM grubunda %26.3, benign plevral patoloji grubunda ise <%1 hastanın pozitif olduğunu saptamışlardır. MM'ye karşı metastaz veya benign patoloji grubu için ROC eğrisi altındaki alan sadece 0.617 iken mezotelin için bu değeri 0.755 bulmuşlardır. Plevral sıvıda her iki belirteç de benzer tanısal değere sahip bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda serum HYA düzeyleri MM hastalarında %74, plevral metastazlı hastalarda %59 ve benign plevral patolojili hastalarda %51 oranında kestirim değerinden yüksek saptandı. Ancak, yukarıda da belirtildiği gibi gruplar arasında ortalama HYA değerleri için anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda HYA için MM'dan diğer tüm hastaları ayırmada AUC değeri 0.575 iken, CERC için bu değer 0.694 olarak saptandı. MM ile plevral metastaz yapan diğer kanserleri ayırmada HYA için AUC değeri 0.545 iken bu değer CERC için 0.644; NERC için 0.660'tır (NERC ile HYA arasında anlamlı fark var, CERC ile HYA arasında anlamlı fark yok). MM benign plevral tutulum ayırımında HYA için AUC değeri 0.614 iken bu değer CERC için 0.750; NERC için 0.779 saptandı (her ikisi de anlamlı olarak HYA'dan yüksek değerlere sahipti).

Bizim çalışmamızda ortalama serum HYA düzeyleri Grup 1'de 203,4 ng/ml (SD±311,5), Grup 2'de 335,6 ng/ml (SD±707,5), Grup 3'te ise 198,7 ng/ml (SD±476,4) saptandı. Ortalama serum HYA düzeyleri için gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Biyobelirteçlerin MM tanımlı hasta grubunu çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalardan ayırt etmede etkinliğini ortaya koyan ROC analizlerinin sonucunda, HYA için AUC değeri 0,575 (%95 CI, 0.501-0.652) olarak saptandı. MM grubu ile diğer malign hastalıklar grubunu ayırdetmede elde edilen ROC eğrilerine göre HYA için AUC değeri 0,545 (%95 CI, 0,466–0,622) olarak bulundu. MM ile diğer kanserler için AUC değerleri karşılaştırıldığında, HYA belirteci NERC'e göre anlamlı olarak daha başarısız bulundu (p=0.001), ancak diğer belirteçlerle arasında anlamlı fark saptanmadı. HYA için MM ile diğer kanserleri ayırmada kestirim değeri >37,9 ng/ml iken, özgüllük %40.5, duyarlılık ise %74.7 olarak saptandı. MM grubu

ile benign hastalıklar grubunu ayırt etmede elde edilen ROC eğrilerine göre HYA için AUC değeri 0,614 (%95 CI, 0,533-0,691)'dür. HYA için kestirim değeri >35.0 ng/ml iken, özgüllük %49.2, duyarlılık %74.7 olarak bulundu. Alt grup analizlerinde, ortalama serum HYA değerleri yönünden karşılaştırıldığında, epitelyal tip MM ile diğer hücre tipindeki mezotelyomalarda, akciğer kanserleri ile diğer kanserler arasında ve BAP ile diğer benign plevral patoloji nedenleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak ortalama HYA değerleri, MM hastalarında BAP hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Bu çalışmada serum HYA düzeyi için  $\leq 137,8$  ng/ml kestirim olarak belirlendiğinde iyi prognozu (yaşam süresi > 12 ay) göstermede özgüllüğü %45,1 iken duyarlılığı %82,8 olarak saptandı. İyi prognoz seyri olan ile kötü prognoz seyri olan hastalar başlangıçtaki serum HYA düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Kumar-Singh S. ve ark. yaptıkları çalışmada sindekan-1'in epitelyal tip MM ve bifazik MM'ların epitelyal komponentinde güçlü şekilde eksprese edildiği, sarkomatoid MM'da ekspresyonun azaldığı veya kaybolduğu, sindekan-1 ekspresyonunun WT-1 immüno-ekspresyonu ile ilişkili olduğu, bunun da sindekan-1'in mezotelyoma hücrelerinin diferansiasyon dereceleriyle ilişkili olabileceği ve sindekan-1 pozitif tümörlerin daha uzun sağ kalımla ilişkili olduğu ( $p=0.02$ ) gösterilmiştir (99). Buna dayanarak SDC1'in epitelyal diferansiasyonun bozulduğu tümöral durumlarda düşük seviyelerde saptanması beklenebilir.

MM'da genel eğilim sindekan-1 ekspresyonunun kaybı yönündedir. Sindekan-1 kaybının daha kötü prognoz göstergesi olup olmadığının değerlendirildiği bir çalışmada Sindekan-1 ekspresyonunun daha kötü prognozu olan sarkomatoid MM'larda azalmış olduğu saptanmıştır. Bu çalışma aynı zamanda sindekan-1'in epitelyal fenotipin teyit edilmesinde de rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Sindekan-1'in epitelyal tip MM ve bifazik MM'ların epitelyal komponentinde güçlü şekilde eksprese edildiği, ekspresyonun sarkomatoid diferansiasyonda azaldığı veya yok olduğu, sindekan-1 ekspresyon kaybının daha kısa sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (99). Çalışmamızda 12 aydan uzun süre yaşamış olan MM hastaları ile 12 aydan kısa süre yaşamış olan hastaların başlangıçta bakılan ortalama serum SDC1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sağı ve ark. yaptıkları çalışmada plevral efüzyonların hücre-blok preparatlarında CD138 (SDC1) ekspresyonunu ve plevral karsinom-MM ayırımındaki rolünü incelemiş ve sonuçta CD 138'in özellikle akciğer, meme ve overlerden kaynaklanan karsinomların immünohistokimyasal/histopatolojik tanısında değerli olduğunu göstermişlerdir (131). Çalışmamızda ortalama serum SDC1 düzeyleri plevral tutulum yapan diğer malignitelere hem MM'lardan hem de benign nedenlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bilindiği kadarıyla serum Sindekan-1 düzeylerinin MM tanısında etkinliğini gösteren bir yayın henüz yoktur.

Bizim çalışmamızda ortalama SDC1 düzeyleri Grup 1'de 154,0 ng/ml (SD±50,2), Grup 2'de 251,7 ng/ml (SD±374,5), Grup 3'te ise 182,6 ng/ml (SD±192,4) saptandı. Ortalama SDC1 değeri Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.001); Grup 3'te ise Grup 1'den daha yüksek olmasına rağmen, aralarında anlamlı fark saptanmadı.

MM tanılı hasta grubunu çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalardan ayırt etmede SDC1 için ROC analizlerinin sonucunda SDC1 için AUC değeri 0,626 (%95 CI, 0,554-0,699) saptandı. Kestirim değeri ≤151,6 ng/ml olduğunda özgüllük değeri %63,8 iken, duyarlılık değeri %57,8 idi.

MM grubu ile diğer malign hastalıklar grubunu ayırdetmede elde edilen ROC eğrilerine göre SDC1 için AUC değeri 0,651 (%95 CI, 0,573-0,723) bulundu. Kestirim değeri ≤151,1 ng/ml iken, özgüllük %67,6, duyarlılık %57,1 idi.

MM grubu ile benign hastalıklar grubunu ayırt etmek için elde edilen ROC eğrilerine göre ise SDC1 için AUC değeri 0,583 (%95 CI, 0,501-0,661) olarak bulundu. Kestirim değeri ≤144,2 ng/ml alındığında özgüllük %70,8, duyarlılık ise %45,1 olarak belirlendi.

Epitelyal tip MM hastaları ile diğer hücre tipindeki MM'lar arasında ortalama SDC1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde akciğer kanserleri ile diğer organ kanserleri arasında ve BAP ile diğer benign plevral tutulum nedenleri arasında da ortalama serum SDC1 düzeyleri yönünden anlamlı fark saptanmadı. Son olarak BAP ile MM tanılı hastalar arasında da ortalama serum SDC1 düzeyleri yönünden anlamlı fark saptanmadı.

SDC1 için ≤162,8 ng/ml kestirim değerinde iyi prognozu (yaşam süresi > 12 ay) göstermede AUC değeri 0,621 (%95 CI, 0,505 - 0,727) olarak saptandı. Bununla

ilişkili duyarlılık %93,1 iken, özgüllük %33,3 olarak belirlendi. İyi prognozlu ve kötü prognozlu hastalar başlangıçtaki serum SDC1 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Creaney ve ark. yaptıkları çalışmada %95 özgüllük değerinde, MM tanısında duyarlılık değerini MPF (NERC) için %34, osteopontin için %47 ve SMRP (CERC) için %73 olarak bulmuş, bu 3 biyobelirtecin kombinasyonunun duyarlılığı artırmadığını bildirmişlerdir (67). Bizim çalışmamızda ise MM tanısında %95 özgüllük değeri için duyarlılık değerleri CERC, NERC ve OPN için sırasıyla %29, %15 ve %5'tir.

MM hastalarını diğer tüm hastalardan ayırt etmede; CERC + OPN + SDC1 biyobelirteçlerinin logistik regresyon modeli kullanılarak kombine edilmesi sonucu ortaya çıkan üçlü kombinasyon modelin AUC değeri 0,780 (%95 CI, 0,720-0,840) saptandı. Bu model için elde edilen özgüllük %67.4 iken duyarlılık %77.8'dir. MM tanısında bu kombinasyon modeli yüksek değerlere sahip olmakla birlikte; kendi başlarına en iyi değerleri veren CERC ya da NERC belirteçlerine göre anlamlı olarak daha başarılı bulunmadı.

MM grubu ile benign hastalıklar grubunu ayırt etmede biyobelirteçlerin kombine edilmesi sonucu elde edilen AUC değerleri NERC+CERC için 0,764 (%95 CI, 0,689-0,828), HYA+NERC için 0,738 (%95 CI, 0,661-0,805), NERC+SDC1 için 0,717 (%95 CI, 0,640-0,786), NERC+OPN için 0,711 (%95 CI, 0,633-0,780) saptandı. Buna göre kendi başına NERC için elde edilen AUC değerine ulaşan herhangi bir biyobelirteç kombinasyonu saptanmadı. NERC+CERC kombinasyonunun AUC değeri sadece CERC için elde edilenden daha yüksektir ancak aralarında anlamlı fark yoktur.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, MM'da C-ERC/mezotelin hastaların %67'sinde yüksek bulunurken, N-ERC/mezotelin MM hastalarının %71'inde yüksek bulundu. Bununla birlikte diğer kanserlerin plevral tutulumunda hem CERC hem de NERC için yüksek bulunma oranı %39 olarak saptandı. Benign hastalıklarda CERC %26 oranında yüksek bulunurken NERC %18 oranında yüksek bulundu. Her iki belirteç düzeyi MM hastalarında, plevral metastazlı hastalar ve benign plevral hastalığı olanlardan anlamlı olarak daha yüksek idi.
2. MM ile diğer tüm hastaları ayırmada CERC için özgüllük değeri %65.7 iken duyarlılık değeri %67.0 olarak saptandı. MM' yı diğer kanserlerden ayırmada CERC için özgüllük %60.8, duyarlılık %65,9 idi. MM'yı benign hastalıklardan ayırmada ise özgüllük %73.9 duyarlılık % 67.0 olarak saptandı.
3. NERC için MM'yı diğer tüm hastalardan ayırmada özgüllük %70 iken, duyarlılık %71.4 olarak bulundu. NERC için MM ile diğer kanserler ayırımında özgüllük %60.8, duyarlılık %71.4 idi. MM'yı benign hastalıklardan ayırmada özgüllük %81.5, duyarlılık %71.4 olarak saptandı.
4. Çalışmamızda büyük çoğunluğunu akciğer kanseri, meme kanseri ve mide kanserinin oluşturduğu plevral metastaz hastalarında ortalama OPN düzeyleri MM ve benign hastalıklara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
5. MM hastaları ile diğer malign hastalıkları ayırdetmede OPN için özgüllük %37.8 iken, duyarlılık %83.5 olarak saptandı. MM hastaları ile benign plevral hastalıkları ayırdetmede OPN için özgüllük %76.9 iken, duyarlılık %31.9 olarak saptandı.
6. Hyaluronan düzeyleri MM hastalarının %74'ünde yüksek bulunmakla birlikte, diğer plevral kanserlerde ve benign hastalıklarda %50'nin üzerinde yüksek bulundu, hastaların ortalama HYA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
7. MM hastaları ile diğer malign hastalıkları ayırdetmede HYA için özgüllük %40.5, duyarlılık %74.7 olarak saptandı. MM hastaları ile benign hastalıkları ayırt etmede HYA için özgüllük %49.2, duyarlılık %74.7 idi.

8. Çalışmamızda ortalama serum SDC1 düzeyleri plevral tutulum yapan diğer malignitelerde hem MM'lardan hem de benign plevral sıvı nedenlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
9. MM tanılı hastaları çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalardan ayırt etmede SDC1 için özgüllük %63,8 iken duyarlılık %57,8 idi. MM hastaları ile diğer malign hastalıkları ayırdetmede özgüllük %67.6; duyarlılık %57.1 olarak saptandı. MM hastaları ile benign hastalıkları ayırt etmede özgüllük %70.8; duyarlılık %45.1 idi.
10. Çalışmamızda epitelyal tip MM hastalarında elde edilen ortalama NERC düzeyleri diğer hücre tipindeki MM'lardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
11. Epitelyal tip MM hastalarının ortalama CERC düzeyleri diğer hücre tipindeki MM hastalarıyla karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmadı.
12. Çalışmamızda, ortalama CERC ve NERC düzeyleri akciğer kaynaklı karsinomların plevral tutulumunda, diğer kanserlerin plevral tutulumuna oranla anlamlı olarak yüksek bulunurken, OPN düzeyleri ise tersine anlamlı olarak düşük bulundu.
13. Çalışmamızda asbest temaslı BAP hastalarının ortalama CERC ve NERC düzeyleri diğer benign plevral sıvı nedenlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
14. MM hastalarının ortalama CERC, NERC ve HYA düzeyleri BAP tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
15. MM hasta grubunda 12 aydan uzun yaşayanlar ve 12 aydan kısa yaşayanlar başlangıçtaki ortalama serum belirteç düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında çalışılan herhangi bir belirteç için (CERC, NERC, HYA, OPN, SDC1) anlamlı fark saptanmadı.
16. MM hastalarını diğer tüm hastalardan ayırt etmede; CERC + OPN + SDC1 biyobelirteçlerinin kombine edilmesi sonucu ortaya çıkan üçlü kombinasyon model için elde edilen özgüllük değeri %67.4 iken, duyarlılık değeri %77.8 olarak saptandı. MM tanısında bu kombinasyon modeli nispeten yüksek özgüllük ve duyarlılık değerlerine sahip olmakla birlikte, kendi başlarına en iyi



değerleri veren CERC ya da NERC belirteçlerine göre anlamlı olarak daha başarılı bulunmadı.

17. Çalışmamızda ortaya konan biyobelirteç kombinasyonlarının MM tanısına - kendi başlarına diğer biyobelirteçlerin sağladığına ek olarak- katkısı saptanmamıştır.

Malign Mezotelyoma tanısı tüm çabalara rağmen zaman zaman zor olmakta ve nispeten geç kalınabilmektedir. Biyobelirteç çalışmaları ile umut veren bazı yeni belirteçler tartışılmış olunmakla birlikte, henüz tanıda belirgin avantaj sağlayan bir belirteç ortaya konulamamıştır. En başarılı sonuçları veren belirteç olan C-ERC/mezotelin / SMRP (Mesomark) ile yapılmış asbest temaslıların prospektif olarak takip edildiği çalışmada “yüksek yanlış pozitiflik oranıyla” beklenenden uzak bir sonuç ortaya konulmuştur.

Eskiden beri çalışılan belirteçlere ek olarak, N-ERC/mezotelin gibi yeni çalışılan bazı belirteçlerin de nisepten iyi sonuçlar vermesi MM erken tanısında biyobelirteç kullanımı için yeni bir heyecan meydana getirmiştir. Çalışmamızda N-ERC/mezotelin ile C-ERC/mezotelin en başarılı bulunan belirteçler olmakla birlikte birbirlerine üstünlükleri gösterilememiş olup ikisinin kombine edilmesi de tanı başarısını anlamlı olarak artırmamaktadır. Hem bu belirtecin hem de umut veren diğerlerinin ileri çalışmalarla değerlendirilmesi gerekir.

MM erken tanısında üzerinde çalışılacak yeni biyobelirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Hem hastalığın patofizyolojik mekanizmalarını daha iyi şekilde aydınlatmayı sağlaması hem de buna bağlı olarak tedavide yönelinecek hedefleri daha iyi şekilde ortaya koyması açısından özellikle genomik ve proteomik çalışmalarının da yön vermesiyle ortaya çıkacak yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
2. Barış YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 414-417.
3. Metintaş M, Gibbs AR, Harmancı E, et al. Malignant localized fibrous tumor of the pleura occurring in a person environmentally exposed to tremolite asbestos. *Respiration* 1997; 64: 236-239.
4. Light RW. *Pleural diseases* (3rd Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1995; 1-345.
5. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 184-234.
6. Jones JSP. The pleura in health and disease. *Lung.* 2002; 179: 397-413.
7. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology.* 2002; 7: 171-91.
8. Graudio E. Surface morphology of the human pleura scanning electron microscopic study. *Chest.* 1988; 92: 149-153.
9. Light RW. Diagnostic principles in pleural diseases. *Eur Respir J.* 1997; 10: 476-481.
10. Kinasevitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* (3rd ed). New York, McGraw-Hill Book Company, 1998; 1389-1409.
11. Kayacan O. Plevra hastalıkları. Editör: Üstün U. *Göğüs Hastalıkları.* Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık, 2009; 357-368.
12. Weinberger SE. Pulmonary anatomy and physiology. In: Weinberger SE (Ed). *Principles of Pulmonary Medicine.* 3rd. Ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1998: 1-20.
13. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 1997; 10: 219-225.

14. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995; 108: 299–301.
15. Metintaş M. Plevra hastalıkları. Editör: Özlü T. Akciğer hastalıkları temel bilgiler. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık, 2008: 127-182.
16. Metintaş M. Plevra ve hastalıkları. Editörler: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010: 1919-2016.
17. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, et al. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *Am J Roentgenol.* 1987; 148: 681-683.
18. Liberson M. Diagnostic significance of the mediastinal profile in massive unilateral pleural effusions. *Am Rev Respir Dis.* 1963; 88: 176-180.
19. Ödev K. Plevra hastalıkları. Editör: Ödev K. Toraks Radyolojisi. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2005: 281-306.
20. Küçükusta AR. Radyolojik incelemeler. Editör: Küçükusta AR. Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2001: 115-196.
21. Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 961-966.
22. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 1039-1047.
23. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, et al. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 26-35.
24. Harris GN, Rozenshtein A, Schiff MJ. Benign fibrous mesothelioma of the pleura: MR imaging findings. *Am J Roentgenol.* 1995; 165: 1143-1144.
25. Miller WT, Geftter WB. Asbestos-related chest diseases: Plain radiographic findings. *Seminars in Roentgenology.* 1992; 27(2): 102-120.

26. Bénard F, Sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998; 114(3): 713-722.
27. Yildirim H, Metintas M, Entok E et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(12): 1480-1484.
28. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 11-16.
29. Sørensen JB, Ravn J, Loft A, et al. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1090-1096.
30. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 2008; 43: 737-744.
31. Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, et al. Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 244-248.
32. Loddemkemper R, Antony VB. *Pleural Diseases, European Respiratory Monograph Vol 7*. Sheffield: ERS Journals Ltd; 2002.
33. Metintaş M, Alataş F, Alataş Ö, et al. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase and uric acid. *Clinica Chimica Acta* 1997; 264: 149-162.

34. Noppen M, Waele MD, Li R, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1023-1026.
35. Arman D. İMMünolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme. Editör: Gözü O. *Plevra Hastalıkları.* İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2003: 66-75.
36. Karnak D, Acıcan T. Tüberkülozun patogenezi ve tanısı. Editör: Üstün U. *Göğüs Hastalıkları.* Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık, 2009: 233-240.
37. Memiş L. Sitolojik ve histopatolojik değerlendirme. Editör: Gözü O. *Plevra Hastalıkları.* İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2003: 76-83.
38. Fraser RS. Göğüs Hastalıklarında tanı yöntemleri. Editör: Türктаş H, *Synopsis of Disease of the Chest.* Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 161-187.
39. Metintaş M, Özdemir N, Işıksay S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Asist Tomog* 1995; 19: 370-374.
40. Broaddus VC, Light RW: General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 2001-2002.
41. Tassi GF, Davies RJO, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. *Eur Respir J* 2006; 28: 1051-1059.
42. Maskell NA. Medical thoracoscopy indications. *International Pleural Newsletter* 2004; 2: 14-15.
43. Panadero FR, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006; 28: 409-421.
44. Metintaş M. Medikal (tanısal) torakoskopi/plöroskopi. *TTD Plevra Bülteni* 2007; 1: 3-24.
45. Alataş F, Alataş Ö, 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* 2000; 31: 9-16.

46. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest*. 1993; 103(4 Suppl): 373-376.
47. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc*. 1988; 63(12): 1234-1244.
48. British Thoracic Society Standards of Care CoMMittee. Statement on malignant mesothelioma in the United Kingdom. *Thorax*. 2001; 56(4): 250-265.
49. Testa JR, Pass HI, Carbone M. Benign and malignant mesothelioma. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th Ed, 2001. 1937-2001.
50. Bueno R, Reblando J, Glickman J et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78(5): 1774-1776.
51. Holloway AJ, Diyagama DS, Opeskin K et al. A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusions. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(17): 5129-5135.
52. Gu P, Huang G, Chen Y et al. 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.
53. Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, et al. The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 1997; 111 (1): 105-109.
54. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. *Cancer* 1993 15; 72 (2): 389-393.
55. Neragi-Miandoab S. Multimodality approach in management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 (1): 14-19.
56. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 145-152.

57. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113 (3): 723-731.
58. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: suMMary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials* 2001; 22 (5): 485-502.
59. Scherpereel A, Lee YCG. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 339–343.
60. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612–1616.
61. Pass HI, Wall A, Tang N, et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2008; 1: 265–272.
62. Cristaudo A, Foddis R, Vivaldi A, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 17: 5076–5081.
63. Grigoriu BD, Chahine B, Vachani A, et al. Kinetics of soluble mesothelin in patients with malignant pleural mesothelioma during treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 950–954.
64. 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: 4225–4231.
65. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564–1573.
66. Park E-K, Thomas PS, Johnson AR, et al. Osteopontin levels in a asbestos-exposed population. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1362–1366.
67. 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: 851–857.
68. Chang K, Pai LH, Pass H et al. Monoclonal antibody K1 reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1992; 16(3): 259-268.
  69. Ordóñez NG. Value of mesothelin iMMunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Mod Pathol.* 2003; 16(3): 192-197.
  70. Hassan R, Bera T, Pastan I. Mesothelin: a new target for iMMunotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(12 Pt 1): 3937-3942.
  71. Greillier L, Baas P, Welch JJ, et al. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma – Current status. *Mol Diag Ther* 2008; 12 (6): 375-390.
  72. Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, et al. Novel ELISA system for detection of NERC/mesothelin in the sera of mesothelioma patients. *Cancer Sci* 2006; 97: 928-932.
  73. Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K, et al. Sensitive and specific new enzyme-linked iMMunosorbent assay for N-ERC/Mesothelin increases its potential as a useful serum tumor marker for mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1431-1437.
  74. Metintas S, Metintas M, Ucgun I et al. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest* 2002; 122: 2224-2229.
  75. 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: 447-453.
  76. 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: 2928-2935.
  77. 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: 1317-1324.
78. 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: 1155-1160.
  79. Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62: 569-576.
  80. 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; 180:437-444.
  81. Lee YC. Hunting for a pleural fluid test for mesothelioma: is soluble mesothelin the answer? *Thorax* 2007; 62: 561-562.
  82. Hiraki A, Aoe K, Ueoka H. Asbestos exposure and serum osteopontin. *N Engl J Med* 2006; 354: 304-305.
  83. Muñoz A, Barceló R, López-Vivanco G. Malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2006; 354: 305-307.
  84. Nurminen M, Dejmek A, Martensson G, et al. Clinical utility of liquid-chromatographic analysis of effusions for hyaluronate content. *Clin Chem* 1994; 40: 777-780.
  85. Alatas F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal degerlendirme. Çavdar T, Ekim N (Ed). *Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 48-65.*
  86. Frebourg T, Lerebours G, Delpech B, et al. Serum hyaluronate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1987; 59: 2104-2107.
  87. Dahl IM, Laurent T. Concentration of hyaluronan in the serum of untreated cancer patients with special reference to patients with mesothelioma. *Cancer* 1988; 62: 326-330.

88. Dahl IM, Solheim OP, Erikstein B, et al. A longitudinal study of the hyaluronan level in the serum of patients with malignant mesothelioma under treatment. *Cancer* 1989; 64: 68–73.
89. Hillerdahl G, Lindqvist U, Engström-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991; 76: 2410–2414.
90. Lories V, Cassiman JJ, van den Berghe H, et al. Differential expression of cell surface heparan sulfate proteoglycans in human mammary epithelial cells and lung fibroblasts. *J Biol Chem* 1992; 267: 1116–1122.
91. David G, Bai XM, van der Schueren B, et al. Spatial and temporal changes in the expression of fibroglycan (syndecan-2) during mouse embryonic development. *Development* 1993; 119: 841–854.
92. Mali M, Jaakkola P, Arvilommi AM, et al. Sequence of human syndecan indicates a novel gene family of integral membrane proteoglycans. *J Biol Chem* 1990; 265: 6884–6889.
93. Woods A, Couchman JR. Syndecan-4 heparan sulfate proteoglycan is a selectively enriched and widespread focal adhesion component. *J Cell Sci* 1992; 313: 87–96.
94. Liebersbach BF, Sanderson RD. Expression of syndecan-1 inhibits cell invasion into type I collagen. *J Biol Chem* 1994; 269(31): 20013–20019.
95. Mali M, Andtfolk H, Miettinen HM, et al. Suppression of tumor cell growth by syndecan-1 ectodomain. *J Biol Chem* 1994; 269(45): 27795–27798.
96. Inki P, Larjava H, Haapasalmi K, et al. Expression of syndecan-1 is induced by differentiation and suppressed by malignant transformation of human keratinocytes. *Eur J Cell Biol* 1994; 63: 43–51.
97. Pulkkinen JO, Penttinen M, Jalkanen M, et al. Syndecan-1: A new prognostic marker in laryngeal cancer. *Acta Oto-Laryngol* 1997; 117(2): 312–315.
98. Rapraeger A, Bernfield M. Cell surface proteoglycan of mammary epithelial cells. Protease releases a heparan sulfate-rich ectodomain from a putative membrane-anchored domain. *J Biol Chem* 1985; 260: 4103–4109.

99. Kumar-Shing S, Jacobs W, Dhaene K, et al. Syndecan-1 expression in malignant mesothelioma: Correlation with cell differentiation, WT1 expression and clinical outcome. *J Pathol* 1998; 186: 300–305.
100. Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, et al. Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1988-1992.
101. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Liptay MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: who benefits? *Chest* 1995; 107: 345-350.
102. Antman K, Shemin R, Ryan L, et al. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades, 1965-1985. *J Clin Oncol* 1988; 6: 147-153.
103. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731-735.
104. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 957-965.
105. Balduyck B, Trousse D, Nakas A, et al. Therapeutic surgery for nonepithelioid malignant pleural mesothelioma: is it really worthwhile? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 907-911.
106. Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ, et al. Phase II trial of a single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 274-281.
107. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321-343.
108. 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: 837-845.

109. Şenocak MŞ: Temel Kavramlar ve Klinik Biyoistatistik. Nobel Tıp Kitabevleri, 2009, İstanbul.
110. Hayes DF. Biomarkers. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 774-780.
111. Lee P, Pincus MR, McPherson RA. Diagnosis and management of cancer using serologic tumor markers. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: 1353-1366.
112. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 5287-5312.
113. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24: 5313-5327.
114. Yamashita Y, Yokoyama M, Kobayashi E, et al. Mapping and determination of the cDNA sequence of the Erc gene preferentially expressed in renal cell carcinoma in the Tsc2 gene mutant (Eker) rat model. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 134-140.
115. Maeda M, Hino O. Molecular tumor markers for asbestos-related mesothelioma: serum diagnostic markers. *Pathol Int* 2006; 56: 649-654.
116. Maeda M, Hino O. Blood test for asbestos-related mesothelioma. *Oncology* 2006; 71: 26-31.
117. Chang K, Pastan I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 136-140.
118. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Soluble mesothelin related protein: a blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49: 109-111.

119. Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, et al. MESOMARK™: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem* 2007; 53: 666–672.
120. Park E-K, 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: 832–837.
121. Kim JH, Skates SJ, Uede T, et al. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 2002; 287(13): 1671-1679.
122. 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(12): 4060-4066.
123. Koguchi Y, Kawakami K, Uezu K, et al. High plasma osteopontin level and its relationship with interleukin-12 mediated type 1 T helper cell response in tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(10): 1355-1359.
124. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000; 19: 615–622
125. Thylen A, Wallin J, Martensson G. Hyaluronan in serum as an indicator of progressive disease in hyaluronan-producing malignant mesothelioma. *Cancer* 1999; 86: 2000–2005.
126. Lindvist U, Engström-Laurent A, Laurent U, et al. The diurnal variation of serum hyaluronan in health and disease. *Scand J Lab Invest* 1988; 48: 765–770.
127. Engström-Laurent A, Hallgren R. Circulating hyaluronic acid levels varies with physical activity in health and rheumatoid arthritis: relation to synovitis mass and morning stiffness. *Arthr Rheum* 1987; 30: 1333–1338.
128. 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: 529-532.
129. Fraser JRE, Laurent TG, Engstrom-Laurent A, et al. Elimination of hyaluronic acid from the blood stream in the human. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984; 11: 17-25.

130. Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clinical Biochemistry* 2009; 42: 1046–1050.
131. Saqi A, Yun SS, Yu HG, et al. Utility of CD138 (Syndecan-1) in distinguishing carcinomas from mesotheliomas. *Diagn Cytopathol* 2005; 33: 65–70.

