

MALİGN MEZOTELYOMADA KANSER BELİRTEÇLERİNİN ROLÜ: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

THE ROLE OF CANCER MARKERS IN MALIGNANT MESOTHELIOMA: A RETROSPECTIVE STUDY

Abdullah Çetin TANRIKULU¹ Abdurrahman ABAKAY¹ Özlem ABAKAY¹
Cengizhan SEZGİ¹ Hadice SELİMOĞLU ŞEN¹ Osman EVLİYAOĞLU²
Mehmet KÜÇÜKÖNER³ Mehmet Ali KAPLAN³ Halide KAYA¹
Mehmet KABAK¹ Abdurrahman ŞENYİĞİT¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır

¹Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, ³Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Anahtar sözcükler: Asbest, Malign Mezotelyoma, onkolojik belirteçler

Key words: Asbestos, Malignant Mesothelioma, oncologic markers

Geliş tarihi: 26 / 03 / 2012

Kabul tarihi: 14 / 05 / 2012

ÖZET

Malign Mezotelyoma (MM) etiyolojisinde çevresel ve mesleki asbest teması olan bir kanser türüdür. Bölgemizde çevresel asbest teması nedeniyle MPM sık görülen bir hastalıktır.

Bu çalışmada temel onkolojik belirteçlerinin MM'daki seviyelerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Üniversite hastanesinde takip edilen toplam 30 MM (20 plevral ve 10 peritoneal) hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu amaçla karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni 15-3 (CA 15-3), karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), karbonhidrat antijeni 72-4 (CA 72-4), karbonhidrat antijeni 125 (CA 125) ve alfa-fetoprotein (AFP) sonuçları dosyalardan alındı.

Hastaların on beşi erkekti ve yaş ortalaması 54.6 ± 13.9 yıldır. On iki hasta Ergani üç hasta ise Çermik ilçesinden başvurmuştu. Yirmi iki hastada (%73) asbest teması pozitif ve ortalama asbest temas süresi 23 yıldır. On yedi hastada epitelyal tip saptandı. Ortalama AFP 2.09±1.53

SUMMARY

Malignant mesothelioma (MM) in the etiology of cancer is a type of environmental and occupational asbestos exposure. MPM due to environmental asbestos exposure is a common disease in our region.

This study aimed to assess the levels of basic oncological markers in MM. A total of 30 MM (20 pleural and 10 peritoneal) patients were evaluated retrospectively in University Hospital.

For this purpose, carcinoembryonic antigen (CEA) and Carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3), Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), Carbohydrate antigen 72-4 (CA 72-4), Carbohydrate antigen 125 (CA 125) and alpha-fetoprotein (AFP), the results were included in the files.

Fifteen patients were male and mean age was 54.6 ± 13.9 years. Twelve patients admitted to the town of Ergani and three Çermik. Twenty-two patients (73%) were positive for asbestos exposure to asbestos and the mean exposure time 23 years. Seventeen patients had epithelial type.

IU/ml, CA125 139.7±476.5 U/ml, CEA 4.99±13.23 ng/ml, CA19-9 10.25±10.63 U/ml, CA153 36.47±26.82 U/ml ve CA 724 1.01±0.25 U/ml olarak bulundu.

Ortalama CA125, CEA ve CA153 düzeyleri laboratuvar normal değerlerine göre yüksek bulundu diğer belirteçlerin seviyesi ise normaldi.

MM oldukça fatal seyreden ve tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bir kanserdir. Hastalığın tanı ve tedavi takibinde belirteçlere ihtiyaç olabilmektedir. Kanser belirteçlerinin hastalıktaki rolü için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

GİRİŞ

Malıgn Mezotelyoma (MM) plevra, perikart, periton yada tunica vaginalisten köken alan bir tümördür. Asbestle güçlü ilişkisi 1960'lı yıllarda saptanmıştır (1). MM etiyojisinde genelde mesleksel ve çevresel asbest teması suçlanmaktadır. MM ülkemizin bazı bölgelerinde özellikle çevresel asbest ve erionit teması nedeniyle sık görülmektedir (2-5).

Tümör belirteçlerinin yeri henüz tam olarak belirlenememiştir. Genellikle tümöre spesifik olmamaları ve benıgn hastalıklarda hatta sağlıklı kişilerde yüksek değerlerde saptanabilmeleri kullanımlarını kısıtlamaktadır (6).

Bu çalışmada, MM hastalarında karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni 15-3 (CA 15-3), karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), karbonhidrat antijeni 72-4 (CA 72-4), karbonhidrat antijeni 125 (CA 125) ve alfa-fetoprotein (AFP) bir tümör belirleyicisi olarak tanı değerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Güneydoğu Anadolu Bölgesi çevresel asbest teması nedeniyle MM sık rastlandığı bir bölgedir. Üniversite hastanesinde takip edilen toplam 30 MM (20 plevral ve 10 peritoneal) hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Mean level of AFP 2.09±1.53 IU/ml, CA125 139.7±476.5 U/ml, CEA 4.99±13.23 ng/ml, CA19-9 10.25±10.63 U/ml, CA153 36.47±26.82 U/ml and CA724 1.01±0.25 U/ml were found.

Mean CA125, CEA and CA153 levels were significantly higher than the laboratory normal values and the normal level was found other markers.

MM is a highly fatal cancer and treatment options are limited. Markers of disease diagnosis and treatment monitoring may be needed. Large series studies are needed for Cancer markers role in disease.

Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyetleri, asbest öyküleri, tanı yöntemleri, MM tipleri, sıvı sitoloji sonuçları gibi demografik verileri alındı.

Ayrıca CEA, CA 15-3, 19-9 CA 19-9, CA 72-4, CA 125 ve AFP sonuçları dosyalardan alındı. Serum ve plevral sıvı AFP, CEA, CA 125, CA 19-9 ve CA 15-3 düzeyleri kemilüminesan enzim immünometrik yöntemle, CA 72-4 RIA yöntemi ile çalışıldı.

BULGULAR

Hastaların on beşi erkekti ve yaş ortalaması 54.6 ± 13.9 yılddı. Yirmi iki hastada (%73) çevresel asbest teması pozitif ve ortalama çevresel asbest temas süresi 23 yılddı. On yedi hastada epitelyal tip MM saptandı. Hastaların en sık başvurduğu merkez 12 hasta (%40) ile bölgemizde asbest kullanımının yaygın olduğu Ergani ilçesiydi.

Hastaların hekime başvurmalarına kadar geçen süre ortalama 5.15 aydı. En sık saptanan semptomlar nefes darlığı 19 hastada (%63.3), kilo kaybı 7 hastada (%23.3) ve göğüs ağrısıydı 11 hastada (%36.6). MM alt tiplerine göre semptom durumu ve asbest temas öyküsü Tablo 1'de verilmiştir. Plevral tipte en sık semptom dispne iken periton tipinde en sık semptom karın ağrısıydı.

Tablo 1. MM alt tiplerinin demografik özellikleri.

Parametre	Plevral MM		Periton MM	
	n	%	n	%
Asbest teması pozitif	15	75	7	70
Dispne	17	85	2	20
Göğüs ağrısı	10	50	1	10
Kilo kaybı	5	25	2	20
Karın ağrısı	1	5	5	50

Tablo 2. Hastaların tümör belirteç düzeyleri.

	Ortalama	±SD	Normal	Plevral MM	Periton MM
AFP IU/ml (n=15)	2.09	1.53	0.5-5.5	1.99	2.29
CA125 U/ml (n=27)	139.67	476.456	<35	45.78	299.29
CEA ng/ml (n=26)	4.99	13.23	<4.3	5.65	3.73
CA19-9 U/ml (n=28)	10.25	10.63	<39	7.3	16.46
CA15-3 U/ml (n=25)	36.47	26.82	<25	32.85	44.13
CA724 U/ml (n=21)	1.01	.25	<6.9	0.97	1.09

Yirmi plevral MM hastasının yedisinde (%35) plevral sıvı sitolojisi pozitif olarak bulundu. Toplam 18 hastaya operatif ve 12 hastaya ise non-operatif yöntemlerle tanı konmuştu.

Hastalarda en sık sağ taraf tulumu (11 hasta) saptandı.

Ortalama AFP 2.09 ± 1.53 IU/ml, CA125 139.7 ± 476.5 U/ml, CEA 4.99 ± 13.23 ng/ml, CA19-9 10.25 ± 10.63 U/ml, CA15-3 36.47 ± 26.82 U/ml ve CA724 1.01 ± 0.25 U/ml olarak bulundu.

Ortalama CA125, CEA ve CA15-3 düzeyleri laboratuvar normal değerlerine göre yüksek bulundu. Diğer belirteçlerin seviyesi ise MM hastalarında normal düzeylerinde saptandı (Tablo 2). Tablo incelendiğinde periton MM hastalarının kanser belirteç seviyelerinin plevral olanlardan yüksek olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Bölgemizde insanlar asbesti daha çok ev sıvasında, yollara döşeme amaçlı ve çatılarda kullanmaktadır. Bu nedenle asbest teması çoğunlukla çevreseldir (7-9). Ayrıca temas doğumdan itibaren başladığı için MM daha erken yaşlarda saptanmaktadır. Bu bölgede daha önce yapılan bir çalışmada ortalama yaş 52.4 olarak saptanmıştır (7). Çalışmamızda hastaların ortalama yaş çevresel temasa uygun şekilde 54.6 olarak bulunmuştur. Ayrıca çevresel asbest temasında kadın ve erkekler aynı düzeyde etkilendikleri için kadın erkek hasta oranları birbirine yakındır. Bizim çalışmamızda eşit çıkmıştır.

Yapılan bir çalışmada MM hastalarında CA 125 düzeyi ortalama olarak 18.8 ± 1.2 U/ml olarak bulunmuştur (10). CA125 iyi bilinen bir tümör belirteçidir (11).

Yapılan başka çalışmalarda da CA125 MM hastalarında özellikle tümör yükü yüksek hastalarda yükseldiği belirtilmiştir (12-14). Yine akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada CA125 düzeyi ortalama 83 ± 14.1 U/ml gibi yüksek bir seviyede saptanmıştır; benign akciğer ve kontrol hastalarından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (15).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda tanı sırasında CA-125 düzeyinin 101.9 U/ml kontrol grubunda 8.5 U/ml olduğu bulunmuştur ve tedavi sonrası progresyonu olan hastalarda CA-125 düzeyi anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (16). Bu çalışmada da CA125 düzeyi çok yüksek bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri hastalarında ortalama CEA seviyesi 7.2 ± 3 (ng/ml) olarak saptanmıştır (15). Plevral sıvılarda yapılan bir çalışmada malign kaynaklı sıvılarda ortalama CEA seviyesi 28.86 ng/ml olarak saptanmıştır (17). Bu çalışmada ortalama CEA seviyesi 4.99 ng/ml idi ve ılımlı olarak yükselmişti. Çeşitli torasik kanserlerin

değerlendirildiği bir çalışmada CEA seviyesi 2.54 olarak saptanmıştır (18).

Yapılan bir çalışmada malign kaynaklı sıvılarda ortalama CA 15-3 seviyesi 108.55 ± 150.43 U/mL olarak saptanmıştır (17). Toraks kanserlerini araştıran bir çalışmada ortalama CA 15-3 seviyesi 23.06 olarak bulunmuştur (18). Bu çalışmada ise CA 15-3 seviyesi 36.47 U/mL olarak saptanmıştır. Bu çalışmada periton MM alt grubunda bulunan hastalarda kanser belirteç seviyelerinin plevral olanlardan yüksek olduğu saptandı. Bu farkın daha iyi anlaşılması için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisi çalışmanın retrospektif olarak yapılmasıdır. İkinci bir kısıtlılığı da tedavi safhalarına göre takiplerinin yapılamamasıdır.

MM hastalarında tümör belirteçlerinin rolü ile ilgili çalışmaların sayısı azdır. Bu hastalarda bu belirteçlerin tanı, prognoz ve tedavi takiplerindeki değerlerinin saptanması için geniş serili ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Indust Med* 1960; 17: 266-71.
2. Emri S, Akbulut H, Zorlu F, et al. Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2001; 33(2-3): 109-14.
3. Barış B, Demir AU, Shehu V, Karakoca Y, Kısacık G, Barış YI. Environmental fibrous zeolite (erionite) exposure and malignant tumors other than mesothelioma. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996; 15: 183-9.
4. Dumortier P, Çöplü L, De Maertelaer V, et al. Assessment of environmental asbestos exposure in Turkey by bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1815-24.
5. Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, Kalyoncu AF, Sahin AA, Baris YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102: 790-6.
6. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-2.
7. Tanrikulu AC, Senyigit A, Dagli CE, Babayigit C, Abakay A. Environmental malignant pleural mesothelioma in Southeast Turkey. *Saudi Med J* 2006; 27(10): 1605-7.
8. Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, Topcu F, Nazaroğlu H, Bilici A, Leblebici IH. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients. *Respiration* 2000; 67(6): 615-22.

9. Senyigit A, Babayigit C, Gokirmak M, Topcu F, Asan E, Coşkunsel M, Işık R, Ertem M. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000; 67(6): 610-4.
10. Creaney J, van Bruggen I, Hof M, Segal A, Musk AW, de Klerk N, Horick N, Skates SJ, Robinson BW. Combined CA125 and mesothelin levels for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2007; 132(4): 1239-46.
11. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, et al. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 179-87.
12. Hedman M, Arnberg H, Wernlund J, et al. Tissue polypeptide antigen (TPA), hyaluronan and CA 125 as serum markers in malignant mesothelioma. *Anticancer Res* 2003; 23: 531-6.
13. Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, et al. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma:report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2003; 13: 2620-6.
14. Simsek H, Kadayifci A, Okan E. Importance of serum CA 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma. *Tumour Biol* 1996; 17: 1-4.
15. Karlıkaya C, Erdoğan S, Akkoçlu A, Oktay G, Güner G, Uçan ES, Çımrın AH. Akciğer Kanserinde Çoklu Tümör Belirleyicisi Analizi. *Toraks Dergisi* 2003; 4(3): 248-59.
16. Kararmaz E, Erbaycu AE, TekgölS, İzmir AG, Balcı G, Özden EP, Kalenci D, Katgı N, Güçlü SZ. Akciğer kanserinde serum ca-125 düzeyi ölçümünün hastalığa ait özellikler ve tedaviye yanıt ile ilişkisi. *İzmir Göğüs Hastalıkları Dergisi* 2010; 24: 2071-8.
17. Borazan A, Bilgiçli N. Malignite Kaynaklı Plevra Sıvılarında CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4 ve AFP Düzeyinin Tanısal Değeri. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 96-101.
18. Koçer B, Yıldırım E, Dural K, Sakıncı Ü. Toraks malignitelerinde tümör belirteçlerinin tanısal değeri ve cerrahi rezeksiyon sonrası takipteki yeri. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2010; 2: 310-6.

Yazışma Adresi:

Dr. Abdurrahman ABAKAY
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, DİYARBAKIR
e-posta : arahmanabakay@hotmail.com
GSM : 0 507 764 38 59
