Tıp Araştırmaları Dergisi: 2012: 10 (3): 80 -87

T A D

ARAŞTIRMA

Plevral efüzyonların ayırıcı tanısında tümör belirteçlerinin rolü

Ayten İşlek, Hülya Günbatar, Bünyamin Sertoğullarından, Orhan Altınöz, Bülent Özbay

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet

Amaç: **Plevral efüzyonların ayırıcı tanısında tümör belirteçlerinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır..**
Gereç ve Yöntem: **Bu çalışmada yaş ortalaması 52.85±2.15 olan 80 plevral efüzyonlu hastanın plevral sıvı ve serum CEA, CA-19-9, CA15-3 değerleri ölçülerek bu belirteçlerin plevral efüzyondaki rolü araştırıldı. Plevral efüzyonlu olgular malign ve benign olmak üzere 2 gruba ayrıldı.**
Bulgular: **Benign plevral efüzyonlarda (n=57) ortalama plevral effüzyon (P) CEA (CEA-P) 2.85±1.22, Serum (S) CEA (CEA-S) 4.17±1.09, malign efüzyonlarda (n=23) ise CEA-P 66.92±26.23, CEA-S 28.05±11.43 bulundu.**
İki grup CEA-P ve CEA-S düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).
Benign plevral efüzyonlarda ortalama CA19-9-P 11.82± 6.23, CA19-9-S 15.93± 3.60, malign efüzyonlarda ise CA19-9–P 24.26± 9.04, CA19-9-S 33.32±18.66 bulundu.
İki grup CA19-9-P ve CA19-9-S düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05).
Benign plevral efüzyonlarda ortalama CA15-3–P 18.73± 2.28, CA15-3-S 33.15± 3.25, malign efüzyonlarda ise CA15-3-P 105.84± 25.02, CA15-3-S 97.90± 22.86 bulundu.
İki grup CA15-3-P, CA15-3-S düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).
Tümör belirteçlerinden plevral sıvı değerlerinin spesifitesi en yüksek olan CEA-P (%98), diğerleri sırasıyla CA19-9-P (%96), CA15-3-P (%92), sensitiviteleri ise CEA-P (%39), CA15-3-P (%32), CA19-9-P (%21) saptandı.
Sonuç: **CEA ve CA15-3'ün malign ve benign plevral efüzyonların ayrımında diğer tanısal yöntemlerle birlikte kullanılabileceği, tümör belirteçlerinin tek ya da onların kombinasyonunun plevral sitolojiye ilave edilmesinin tanıyı arttırabileceği sonucuna varıldı.**

Anahtar kelimeler: Plevral effüzyon, tümör belirteçleri, ayırıcı tanı

Bu çalışma Toraks Derneği 9. Yıllık Kongresi'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Bülent Özbay
YYÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
65200, Van
Tel: 432 2150474 – 1050
Cep: 0 505 3831213
e-mail: drbulentozbay@hotmail.com

Diagnostic role of tumor markers in the differential diagnosis of pleural effusions

Abstract

Objective: **The role of tumour markers analyzed in pleural effusion.**
Methods: **In this study, it was investigated pleural fluid and serum CEA, CA-19-9, CA15-3 values were measured in 80 patients with pleural effusions which their mean age were 52.85±2.15 and, the role of these determinants in pleural effusions.The cases were devided into two groups as malign and benign.**
Results: **In benign pleural effusions (n=57) mean P (pleural effusion) CEA 2.85±1.22, S (Serum) CEA 4.17±1.09, in malign effusions (n=23) CEA-P 66.92±26.23, CEA-S 28.05±11.43 were found.**

There was a statistically differences between two groups P and S CEA levels (p<0.05).
In benign pleural effusions, mean CA19-9-P and CA19-9-S were found as 11.82± 6.23; 15.93± 3.60; in maling effusions CA19-9 –P, CA19-9-S were found as 24.26± 9.04, 33.32±18.66, respectively.
There was not statistically differences between two groups P, S CA19-9 levels (p>0.05).
In benign pleural effusions, mean CA15-3 –P is 18.73± 2.28; CA15-3-S is 33.15± 3.25; in maling effusions CA15-3-P is 105.84± 25.02, and CA15-3-S is 97.90± 22.86.
There was a statistically differences between two groups P, S CA15-3 levels (p<0.05).
Of the tumor markers, the highest specifity of pleural fluid values is CEA-P (98%), the others are CA19-9-P(%96), CA15-3-P(%92), respectively; their sensitivity are CEA-P(39%), CA15-3-P(32%), and CA19-9 P(21).
Conclusion: **CEA and CA15-3 could be used to determine the differences between malign and benign pleural effusions together with the other diagnostic methods and, if tumor markers can be added to the pleural sitology as single or their combinations, the diagnosis could raise.**

Key words: Pleural effusion, tumor markers, differential diagnosis

Günümüzde plevral sıvının hücre içeriğini, biyokimyasal özelliklerini tanımlayan birçok yöntem ve birçok değişik biyopsi prosedürü olmasına karşılık tanı olguların ancak %75 'inde elde edilebilmektedir. Yaklaşık son 20 yıldır plevra sıvısında biyokimyasal ve immüno-histokimyasal tümör belirteci çalışmaları birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir.

Bu nedenlerle, günümüzde daha az invaziv ve daha ucuz yöntemlerle plevral efüzyonların natürü değerlendirilebilir mi? sorusuna cevap aranmıştır. Tümör belirteçlerinin (TB) saptanması basit, rahatlıkla uygulanabilen, invaziv olmayan ucuz tetkiklerdir. Ancak, plevral sıvıların ayırıcı tanısında tümör belirteçlerinin rolü tam olarak ortaya konulamamıştır.

Biz de çalışmamızda, plevral efüzyonlu hastalarda, tümör belirteçlerinden CEA, CA 19-9, CA 15-3' nin serum ve plevra değerleri ölçülerek, bunların plevral efüzyondaki rolünü araştırmayı amaçladık.

Tablo 1. Tümör belirteçlerinin benign ve malign gruptaki ortalama değerleri

		Malign Hastalıklar (n=23)	Benign Hastalıklar (n=57)	Kontrol Grubu (n=20)	P Değeri
CEA	Serum Plevral sıvı	28.05±11.43 66.92±26.23	4.17±1.09 2.85±1.22	1.630± 0.247	0.002* 0.000*
CA 19-9	Serum Plevral sıvı	33.32±18.66 24.26± 9.04	15.93± 3.60 11.82± 6.23	4.144 ± 0.812	0.186 0.278
CA 15-3	Serum Plevral sıvı	97.90± 22.86 105.84± 25.02	33.15± 3.25 18.73± 2.28	22.980± 2.545	0.000* 0.000*

*Malign ve benign ortalama arasındaki fark p<0.05 düzeyinde anlamlı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaş ortalaması 52.85±2.15 (46-63) olan 80 plevral efüzyonlu olgu ile yaş ortalaması 28.70±1.55 (24-33) olan 20 sağlıklı birey alındı. Plevral efüzyonlu hastalar etyolojilerine göre benign (n=57) ve malign (n=23) olarak 2 gruba ayrıldı. Kan örneklerinin serumları ve plevra sıvılarının süpernatanları ayrılarak CEA, CA19-9, CA15-3 çalışılmak üzere üniversitemiz Biyokimya AD Hormon laboratuarına gönderildi.

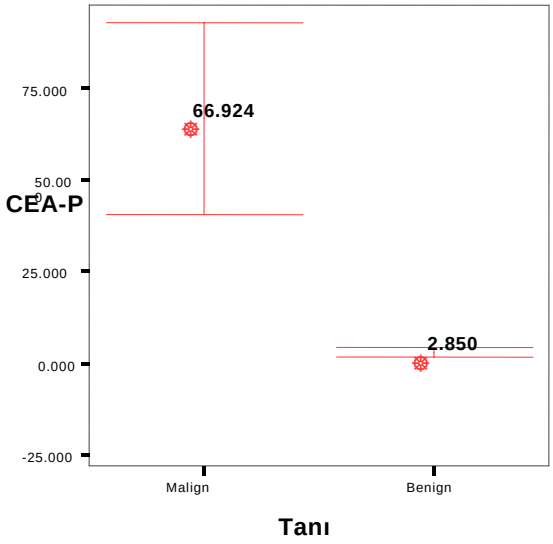
Tümör belirteçlerinin düzeyleri Hormon Laboratuvarında rutin olarak kullanılan 'solid faz, two-site sequential chemiluminescent immunometric assay' metodu ile saptandı. CEA için sınır değeri 0.20-5.20 ng/ml, CA 19-9 için 2.50-33 U/ml, CA 15-3 için 7.50-53 U/ml olarak belirtilmişti.

Tablo 2. CEA, CA15-3, CA19-9 'un sınır değerlerine göre sensitivite, spesifitesi

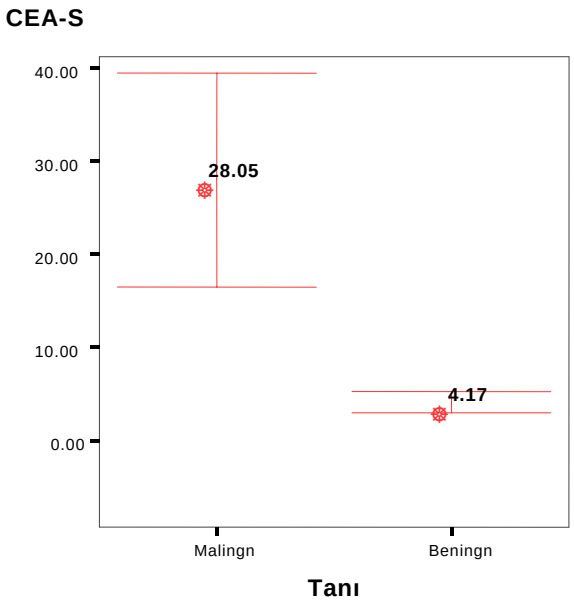
	CEA-P	CA15-3-P	CA19-9-P
Sınır değeri	0.20-5.20	7.5-53	2.5-33
Sensitivite	%39	%32	%21
Spesifite	%98	%92	%96
	CEA-S	CA15-3-S	CA19-9-S
Sensitivite	%1	%96	%64
Spesifite	%019	%13	%46

Bulgular

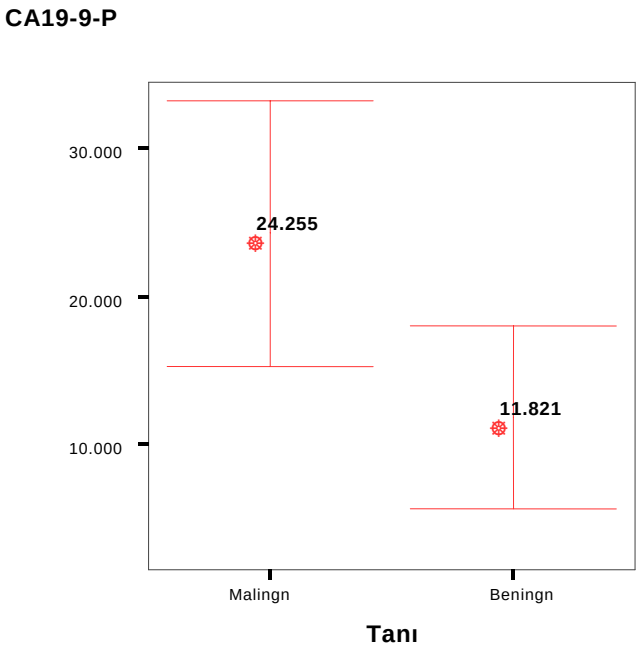
Tümör belirteçlerinin benign ve malign gruptaki ortalama değerleri tablo 1 de izlenmektedir. CEA, CA15-3, CA19-9'un sınır değerlerine göre sensitivite, spesifitesi tablo 2 de izlenmektedir. Malign ve benign grupta CEA'nın plevral sıvı ortalama değeri (p=0.000*) şekil 1 de görülmektedir. Malign ve benign grupta CEA serum ortalama değerleri (p=0.002*) şekil 2 de görülmektedir. Malign ve benign grupta CA19-9 plevral sıvı ortalama değerleri (p=0.278) şekil 3 de görülmektedir. Malign ve benign grupta CA19-9 serum ortalama değerleri (p=0.186) şekil 4 de izlenmektedir. Malign ve benign grupta CA15-3 plevral sıvı ortalama değerleri (p=0.000) şekil 5 de izlenmektedir. Malign ve benign grupta CA15-3 serum ortalama değerleri (p=0.000*) şekil 6 da görülmektedir. CEA-P, CA15-3-P, CA19-9-P'un sınır değerlerine göre sensitivite, spesifitesi şekil 7 de izlenmektedir. CEA-S, CA15-3-S, CA19-9-S 'un sınır değerlerine göre sensitivite, spesifitesi şekil 8 de izlenmektedir.



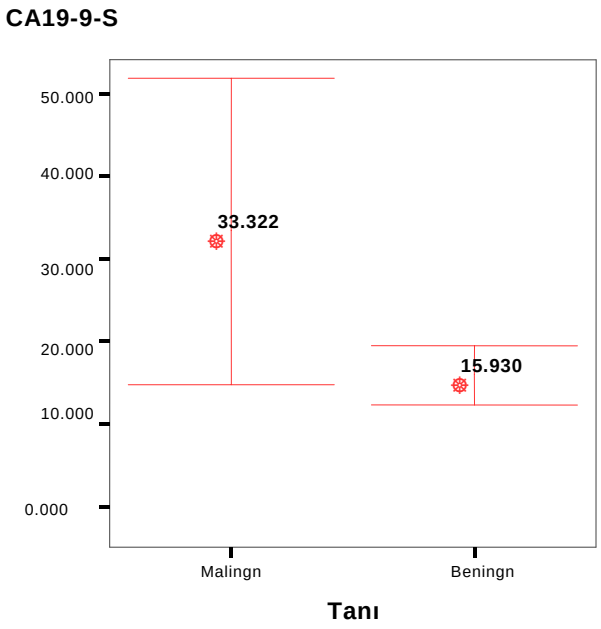
Şekil 1. Malign ve benign grupta CEA 'nın plevral sıvı ortalama değeri (p=0.000*)



Şekil 2. Malign ve benign grupta CEA serum ortalama değerleri(p=0.002*)



Şekil 3. Malign ve benign grupta CA19-9 plevral sıvı ortalama değerleri(p=0.278)



Şekil 4. Malign ve benign grupta CA19-9 serum ortalama değerleri(p=0.186)

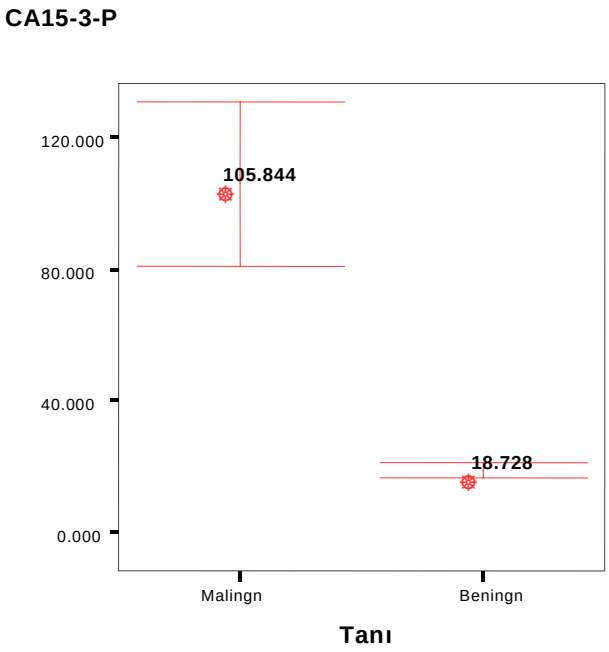
Tartışma

Eksüdatif plevral efüzyonun en yaygın nedenlerinden biri malignitedir. Bir plevra sıvısının malign olup olmadığının gösterilmesi hastanın tedavi ve prognozunun belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Plevral sıvının sitolojik incelemesi malign efüzyonların yaklaşık %40'ında tümör hücrelerinin saptanmasına olanak sağlamadığından bu hastalara tanı koymak için son birkaç yılda çeşitli tümör belirteçleri üzerinde çalışılmıştır.

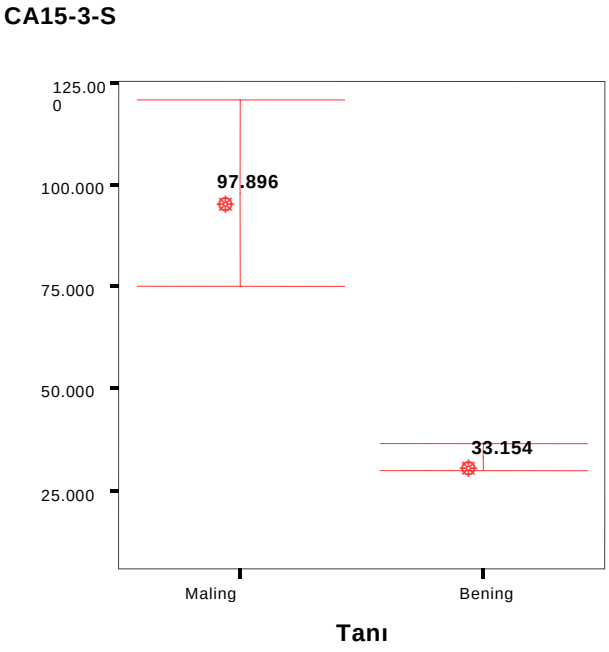
Bunların bazıları, CEA, CA15-3, CA72.4, CA19-9, müsin like karsinoma ilişkili antijen

(MCA) ya da CYFRA 21-1 gibi cut-off değerleri ile yüksek spesifite, orta sensitiviteye sahip tümör belirteçleridir. Herhangi bir tümör belirtecinin tek yada onların kombinasyonunun plevral sitolojiye ilave edilmesi tanıyı arttırır (1,2,3,4,5,6).

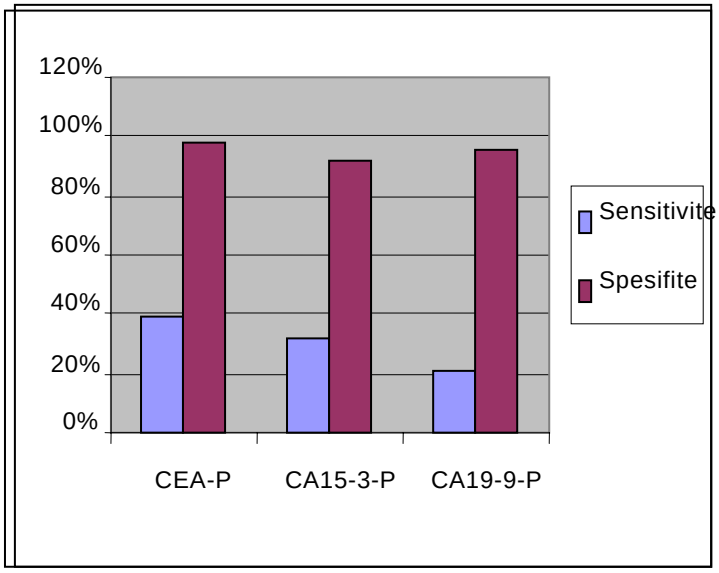
Spesifik tümör belirteçlerinin efüzyondaki yüksek seviyeleri, sitoloji negatif malign plevral efüzyonların natürü hakkında bir bilgi verebilir (7).



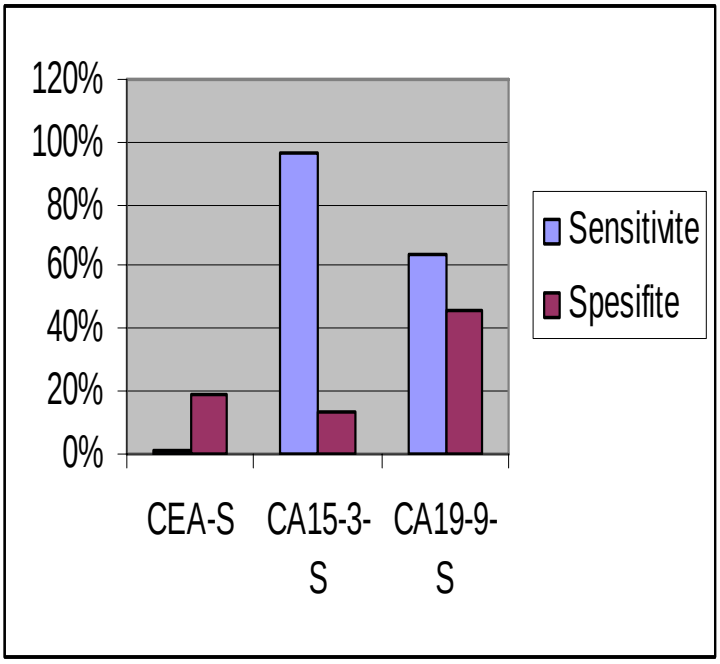
Şekil 5. Malign ve benign grupta CA15-3 plevral sıvı ortalama değerleri(p=0.000)



Şekil 6. Malign ve benign grupta CA15-3 serum ortalama değerleri(p=0.000*)



Şekil 7. CEA-P,CA15-3-P, CA19-9-P'un sınır değerlerine göre sensitivite, spesifitesi



Şekil 8. CEA-S,CA15-3-S, CA19-9-S 'un sınır değerlerine göre sensitivite, spesifitesi

En çok üzerinde çalışılan tümör belirteci CEA olup, çoğu çalışmada bu belirteç yaklaşık %50-60 bir sensitifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte CEA ve CA15-3 'ün bir plevral sitolojiye yakın sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu tekrar tekrar bulunmuştur (1,4).

Adrian ve ark.ları malign plevral efüzyonları saptamak için CEA'nın %95 gibi yüksek spesifite ve %36 gibi düşük sensitiviteye sahip olduğunu ve malign efüzyonlarda CEA konsantrasyonunun plazmadan daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve bunu tümör hücreleri tarafından aktif sekresyonuna bağlamışlardır (2).

Terracciano ve ark.ları CEA'nın malign efüzyonlarda benign efüzyonlardan daha yüksek olduğunu ve CEA'nın skuamöz hücreli kanserde,

hem sıvı hem de serumda adenokansere göre çok daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (6). Üstün ve ark.ları CEA plevral sıvı değerinin malign plevral sıvılarda, benign efüzyonlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve plevral sıvıda CEA'nın sensitifitesini %58.5, spesifitesini %90 olarak bulmuşlardır (8). Alataş ve arkadaşları da, malign efüzyonlarda CEA'nın sıvı ve serum ortalama değerlerinin benign efüzyonlardan daha yüksek olduğunu ve CEA 'nın sensitifitesini %52, spesifitesini %77 olarak bulmuşlardır (9). Romero ve ark.ları ise CEA 'nın malign plevral efüzyonlarda spesifitesini %100, sensitifitesini %18 olarak bulmuştur (10). Paganuzzi ve ark.ları CEA için cut off değeri 5ng/ml olarak alındığında tüm malign plevral sıvılarda, CEA sensitivitesini %30.6 ve spesifitesini %91 olarak bulmuşlardır (11).

Yayınlanmış verilere göre, plevral efüzyonun etyolojik teşhisinde plevral sıvı CEA ölçümünün malignite teşhisi için %90-100 spesifiteye sahiptir. Fuhrman ve ark.ları plevral sıvıda CEA ölçümünün mezotelyoma ve adenokarsinom arasında ayırıcı tanısı için faydalı olduğunu ifade etmişler ve tüm çalışmalar mezotelyomalı hastalarda CEA seviyelerinin 10ng/ml altında olduğunu göstermiştir (12,13).

Bizim çalışmamızda da malign plevral sıvılarda, plevral sıvı ve serum CEA seviyesi benign plevral efüzyondan daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.000, p=0.002). CEA için sınır değeri 0.20-5.20 ng/ml alındığında, plevral sıvı değerinin sensitifitesi %39 ve spesifitesi %98 olarak hesaplandı. Bu değerler literatürlerle uyumluydu.

CA19-9, kolon kanser hücrelerinin bir monoklonal antikorla saptanmış bir antijeni olarak tanımlanmaktadır (14). Sevinç ve arkadaşları malign ve benign plevral sıvı ayrımında geleneksel tanı yöntemleri ile birlikte CA19-9 bakılmasının yararlı olacağını ve CA19-9 'un sensitivitesini %100, spesifitesini %80 olarak bulmuşlardır (5). Letanche ve ark. ları CEA ve CA19-9'un her ikisinin primer akciğer kanserli hastaların yarısında tanısal değerinin olduğunu, ancak artışın kanserin histolojik subtipine göre farklı olmadığını ifade etmişlerdir (15). Pecchio ve arkadaşları CA19-9'un CEA ile karşılaştırıldığında akciğer kanserinde tatmin edici spesifik sensitifitesinin olmamasından dolayı daha az kullanılabilir olduğunu vurgulamışlardır (16).

Terracciano ve arkadaşları CA19-9'un malign plevral efüzyonlarda benign efüzyonlara göre daha yüksek olduğunu ve CA19-9'un yüksek sensitifite ve düşük spesifiteye sahip olduğunu saptamışlardır (6). Alataş ve arkadaşları CA19-9'un sıvı ve serum ortalama değerlerini malign efüzyonlarda, benign efüzyonlardan daha yüksek ve spesifitesini %83, sensitifitesi %36 olarak bulmuşlardır. Bu bulgular CA19-9'un sensitifitesinin genellikle düşük olduğunu göstermiştir (9).

Trape ve arkadaşları CA19-9'un sıvı değerini malign efüzyonlarda benign efüzyonlardan daha yüksek ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) olduğunu bulmuşlardır (17).

Bizim çalışmamızda, plevral sıvı ve serum CA19-9 seviyesinin, malign ve benign plevral efüzyonlar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla, p=0.278, p=0.186). CA19-9 için sınır değer 2.5-33U/ml alındığında, plevral sıvı değerinin sensitifitesi %21, spesifitesi %96 olarak hesaplandı.

Alataş ve ark. ları CA15-3'ün malign efüzyonları benign efüzyonlardan ayırmada çok spesifik belirteçlerden biri olduğunu ve sensitifitesini %80, spesifitesini %93 olarak saptamışlardır (9).

Porcel ve ark. ları CA15-3 'ün plevral sıvı değerini malign plevral efüzyonlarda, benign efüzyonlardan daha yüksek bulmuştur (18). Üstün ve ark. ları CA15-3 plevral sıvı değerini malign plevral efüzyonlarda, benign efüzyonlardan anlamlı derecede yüksek olduğunu ve sensitifitesini %51.2, spesifitesini %75 olarak bulmuşlardır (8).

Ancak Macchia ve arkadaşları ise CA15-3 serum seviyelerini malign, benign ve sağlıklı grup arasında benzer bulmuşlardır (19).

Bizim çalışmamızda ise malign grubun CA15-3 serum değeri benign grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.01$). CA 15-3 için sınır değer 7.5-53 U/ml olup plevral sıvı değerinin sensitifitesi %32, spesifitesi %92 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak CEA ve CA15-3'ün malign ve benign plevral efüzyonların ayrımında diğer tanısal yöntemlerle birlikte kullanılabileceği, tümör belirteçlerinin tek ya da onların kombinasyonunun plevral sitolojiye ilave edilmesinin tanıyı arttırabileceği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. M Miedouge, P Rouzaud, G Salama, M-C Pujazon, C Vincent, M-A Mauduty, J Reyre, P Carles and G Serre. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. British Journal of Cancer (1999) 81(5),1059-1065.
2. Adrian O. Vladutiu, M.D, Ph. D. Differential Dagnosis of Pleural Effusions. Chest, 79:3,1981:297-301.

3. Villena V, MD; Lopez-Encuentra A, Sustaeta E.J et al. Diagnostic value of CA549 in pleural fluid. Comprasion with CEA, CA15-3 and CA72-4. Lung Cancer 2003:
4. Hernandez L, Espasa A, Fernandez C et al. CEA and CA549 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion. Lung Cancer 2002;36:83-89.
5. Sevinç C, İşlekel H, Akkoçlu A ve ark. Malign Plevral Sıvıların Tanısında CYFRA21-1, CA19-9, CA125 ve Mutant p53 Düzeylerinin Değeri. Toraks Dergisi. 2000;1(3):21-26.
6. Terraccıano D, Dıcarlo A, Papa P et al. New approaches in the diagnostic procedure of malignant pleural effusions. Oncology Reports 2004;12:79-83.
7. Cascinu S, Del Ferro E, Barbanti I et al. Tumor markers in the diagnosis of malignant serous effusions. Am J Clin Oncol. 1997;20(3):247-50.
8. Üstün H, Borazan A, Bilgiçli N, Yılmaz A. Diagnostic value of tumoural markers in pleural effusions. Int J Clin Pract 2004;58:22-25.
9. Alataş F, Alataş Ö, Metintaş M, Çolak Ö et al. Diagnostic value of CEA, CA15-3, CA19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. Lung Cancer 2001;31(1):9-16.
10. Romero S, Hernandez L, Salar A, Garcia – Sevila R et al. Value of the determination of CA15-3 in the diagnosis of malignant pleural effusion. Rev Clin Esp. 1992 ;190(7):339-43.
11. Paganuzzi M, PhD; Onetto M, MD; Marroni P et al. Diagnostic Value of CYFRA 21-1 Tumor Marker and CEA in pleural Effusion Due to Mesothelioma. Chest 2001;119:1138-1142.
12. Furhman C, Duche J.C, Chouaid C et al. Use of tumor markers for differential diagnosis of mesothelioma and secondary pleural malignancies. Clinical Biochemistry 2000;33(5):405-410.
13. Shijubo, Honda Y, Fujishima T et al. Lung surfactant protein-A and carcinoembryonic antigen in pleural effusions due to lung adenocarcinoma and malignant mesothelioma. Eur Respir J 1995;8:403-406.
14. Niwa Y, M,D; Kishimoto H, MD, Shimokata K,MD. Carcinomatous and Tuberculous Pleural Effusions. Chest .1985;87(3):351-55.
15. Letanche G, Ogier I, Weynants P et al. Diagnostic value of the assay of carbohydrate antigen 19-9 in patients with primary bronchial cancer. Rev Pneumol Clin. 1985;41(5):314-6.
16. Pecchio F, Rapellino M, Oliaro A et al. CA19-9 and CA 50 in the diagnosis of bronchial carcinoma: comparison with CEA. Minerva Med. 1988;79(3):183-6.
17. Trape J, Molina R, Sant F. Clinical Evaluation of the Simultaneous Determination of Tumor Markers in fluid and Serum and Their Ration in The Differential Diagnosis of Serous Effusions. Tumor Biol 2004;25:276-281.
18. Porcel J.S, MD, FCCP;Vives M, MD, Esquerda A et al. Use of Panel of Tumor Markers(Carcinoembryonic Antigen, Cancer Antigen 125, Carbohydrate Antigen 15-3 and Cytokeratin 19 Fragments) in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Effusions. Chest 2004;126:1757-1763.
19. Macchia V, Paduano D, Di Carlo A, Mariano A et al. Serum and tissue levels of CEA, TPA, CA125 and CA15-3 in patients with lung cancer. Int J Biol Markers 1993;8(4):215-20.