

Malign Plevral Sıvıların Tanısında CYFRA 21-1, CA 19-9, CA-125 ve Mutant p53 Düzeylerinin Değeri

Can Sevinç¹, Hüray İşlekel², Atila Akkoçlu¹, Sedef Yenice³, Oğuz Kılınç¹,
Oya İtil¹, Eyüp Sabri Uçan¹, Arif Çımrın¹, Remzi Altın⁴

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi¹ Göğüs Hastalıkları; ² Biyokimya; ³ Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi;
⁴ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları

ÖZET

Plevral sıvıların ayırıcı tanısında tümör belirleyicilerinin rolü henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Bu çalışmada malign plevral sıvı tanısına katkılarını araştırmak amacıyla sitokeratin 19 fragmanı olan CYFRA 21-1, CA 19-9, CA-125 ve tümör baskılayıcı genlerden p53'ün mutant form ürünün düzeyleri malign plevral sıvılarda (n=20) kantitatif olarak ölçüldü. Bu değerler benign plevral sıvılardaki düzeyler (n=10) ile karşılaştırıldı. CYFRA 21-1 konsantrasyonları katı-faz sandviç immunoradyometrik ölçüm yöntemi ile ölçülürken, diğer parametreler ELISA yöntemi ile belirlendi. CYFRA 21-1, CA-125 ve CA 19-9'un plevral sıvı düzeyleri malign sıvılarda benign sıvılara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu. Mutant p53'ün ortalama düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmazken, plevral sıvılarda ölçülebilecek düzeyde mutant p53 düzeyi esas alındığında, malign sıvıların %65'inde, benign sıvıların ise %30'unda mutant p53 varlığı belirlendi. En yüksek tanısal duyarlılığa CYFRA 21-1 ve CA 19-9 (%100), özgüllüğe CA 19-9 (% 80), pozitif öngörü değerine CA 19-9 (%90), negatif öngörü değerine CYFRA 21-1 ve CA 19-9 (%100), toplam tanısal doğruluğa ise CA 19-9 (%93) ile ulaşıldığı saptandı. Sonuç olarak, malign ve benign plevral sıvıların ayırt edilmesinde CYFRA 21-1 ve CA 19-9 düzeylerinin ölçülmesinin geleneksel tanı yöntemleri ile birlikte kullanıldığında yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: CYFRA 21-1, p53, CA -125, CA 19-9, plevral sıvı, malign plevral sıvı

Toraks Dergisi, 2000;1(3):21-26

ABSTRACT

Value Of CYFRA 21-1, Ca 19-9, Ca-125 and Mutant p53 in Diagnosis of Malignant Pleural Fluids

The role of tumor marker determination in the differential diagnosis of pleural effusions has not been established definitely. In this study, to evaluate the contributions of cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1, CA 19-9, CA-125 and mutant form of tumor suppressor gene p53 to the diagnosis of malignant and benign diseases, pleural fluid levels of these parameters were determined quantitatively in malignant fluids (n=20). These values were compared with benign samples (n=10). CYFRA 21-1 concentration was measured by a solid-phase sandwich immunoradiometric assay, while the other parameters were determined by ELISA. In patients with malignant diseases, the mean pleural fluid CYFRA 21-1, CA 19-9 and CA 125 levels were significantly higher than those in patients with benign diseases. While there were no significant differences between the mean mutant p53 levels in malignant and benign pleural fluids, mutant p53 was positive in 65% of malignant fluids and 30% of benign fluids when the detectable mutant p53 levels were considered. For purposes of discrimination between malignancy and benignity, the highest diagnostic sensitivity, specificity, positive predictivity, negative predictivity and accuracy were provided by CYFRA 21-1 and CA 19-9 (%100), CA 19-9 (% 80), CA 19-9(%90), CYFRA 21-1 and CA 19-9 (%100), and CA 19-9 (%93), respectively. In conclusion, it can be stated that determination of CYFRA 21-1 and CA 19-9 seems valuable as an adjunct to the conventional diagnostic methods for the discrimination between malignant and benign pleural fluids.

Key words: CYFRA 21-1, p53, CA -125, CA 19-9, pleural effusion, malignant pleural fluid

Yazışma adresi:

Öğr. Gör. Uz. Dr. Can Sevinç, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İnciraltı 35340 İzmir, Tel: 232 277 77 77 /54 25, E-posta: csevinc@deu.edu.tr

GİRİŞ

Malign plevra sıvıları; sitolojik olarak malign hücreleri içerdikleri gösterilen veya histopatolojik olarak malign tutulumun gösterildiği sıvılardır. Günümüzde en sık görülen ve en fazla mortaliteye yol açan akciğer ve meme kanserleri başta olmak üzere, gastrointestinal kanserler, lenfoma ve prostat kanseri gibi pek çok malignitenin klinik seyirlerinde plevrada malign sıvı toplanması görülebilir [1,2]. Bir plevra sıvısının malign olup olmadığının gösterilmesi hastanın tedavi ve prognozunu belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Bu nedenle, plevral sıvı ile karşılaşan klinisyenler “benign-malign ayrımını” yapmak zorundadırlar [2].

Plevra sıvılarının tanısında, sitolojiye ek olarak sıklıkla plevra biyopsisi, torakoskopi veya torakotomi gibi invazif girişimler ile elde edilebilecek plevra dokusu örneklerinin histopatolojik incelemesinden yararlanılır. Bu yöntemler pahalı olmaları ve teknik olarak gerektirmelerinin yanı sıra, belli bir morbidite ve mortalite riski taşırlar [2]. İnvazif bir girişimi gerektiren bu yöntemlere ek olarak, yaklaşık son yirmi yıldır plevra sıvısında, biyokimyasal ve immunohistokimyasal tümör belirteci çalışmaları birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir.

Benign ve malign plevral sıvı olan hasta gruplarında tümör belirteçlerinden CYFRA 21-1 (Sitokeratin 19), mutant p53, CA 19-9 ve CA 125 düzeylerinin değerlendirildiği çalışmamızda, her belirtecin malign plevra sıvıları için duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifisite), pozitif öngörü (pozitif prediktivite), negatif öngörü (negatif prediktivite) ve toplam tanısallık doğruluk değerleri saptanarak, tanıya katkılarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grupları ve Çalışılan Örnekler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde plevra sıvısı nedeniyle incelenen 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Plevral sıvı 20 hastada malign, 10 hastada benign etiyojilere bağlı idi. Malign sıvıların 10'u skuamöz hücreli akciğer kanseri, 6'sı akciğer adenokarsinomu, 2'si akciğerin büyük hücreli kanseri, 1'er olguda ise özofagusun skuamöz hücreli kanseri ve osteosarkoma bağlı idi. Benign sıvıların nedenleri ise; 4 olguda tüberküloz plörezi, 4 olguda konjestif kalp yetmezliği, 2 olguda ise parapnömonik sıvı olarak belirlendi. Malign grubun 14'ü erkek, 6'sı kadın olup, yaş ortalamaları 57.6 ± 9.5 (42-73) iken benign grubun 7'si erkek 3'ü kadın olup, yaş ortalamaları 59.2 ± 24.5 (23-86) idi.

Plevral sıvı örnekleri ponksiyon ile alındıktan sonra partiküllerin uzaklaştırılması amacıyla 2000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek -70°C 'da saklandı.

Malign plevra sıvısı tanısı, sıvı örneklerinin sitolojik incelemesinin yanı sıra kapalı plevra biyopsisi ya da video eşliğinde torakoskopi ile elde edilen plevra dokularının histopatolojik incelemesi ile konuldu. Tüberküloz plörezi tanısına plevral sıvıda *Mycobacterium tuberculosis* üretilmesi veya plevral biyopsi örneğinde kazeifikasyon nekrozu gösteren granümatöz yangının gösterilmesi ile ulaşıldı. Konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen plevra sıvısı tanısı için göz önüne alınan kriterler: sıvının transüda karakterinde olması, ekokardiyografide düşük ejeksiyon fraksiyonunun izlenmesi, kardiyak yetmezlik tedavisi ile (kardiyotonik+diüretik) sıvının hızla rezorbe olması ve izlemde yeniden birikmemesi idi. Parapnömonik sıvıların tanıları, plevral sıvı sitolojisinin ve biyopsisinin benign karakterine ek olarak pnömoninin klinik ve radyolojik bulgularının varlığı, alt solunum yolundan alınan örneklerde veya plevra sıvısında etkinin mikrobiyolojik olarak üretilmesi ve olgunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesiyle konuldu.

Malign olgularda son üç ay içerisinde kanser cerrahisi, radyoterapi ya da kemoterapi uygulanmamıştı.

Biyokimyasal Analizler

Plevral sıvılarda CYFRA 21-1 düzeyleri katı-faz sandviç immunoradyometrik ölçüm prensibine dayanan “ELSA-CYFRA 21-1” (CIS bio international, Cedex) kiti kullanılarak belirlendi [3].

Mutant p53 düzeylerinin belirlenmesi için “p53 MUTANT SELECTIVE QUANTITATIVE ELISA ASSAY KIT” (Oncogene Science, Cambridge) kullanıldı. Sandviç enzim immunoassay prensibine dayalı olan bu yöntemde, memeli mutant p53 proteinlerine spesifik olarak geliştirilen fare monoklonal antikorları solid-faz üzerine kaplanmıştır. Tavşan poliklonal antikorları ise bir yandan monoklonal antikor tarafından tutulan tüm mutant p53 moleküllerine bağlanırken, diğer yandan renklendirici substratın renk değişimini katalizleyen enzimi içermektedir. Oluşan renk değişikliğinin derecesi örnekteki mutant p53 miktarı ile doğru orantılıdır [4,5].

CA 19-9 ve CA-125, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak Boehringer ES 300 otomatik sisteminde çalışıldı (Boehringer Mannheim, Mannheim).

İstatistiksel Analizler

Plevral sıvılarda çalışılan parametrelerin düzeyleri ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Gruplar içerisindeki bireysel değerler normal dağılım göstermediğinden, değerlerdeki farklılığın anlamının saptanması için iki grup karşılaştırmalarında non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi, üç ya da daha fazla grubun karşı-

Tablo 1. Malign ve benign sıvılarda CYFRA 21-1, mutant p53, CA 19-9 ve CA 125 ortalama değerleri

GRUP	n	CYFRA 21-1 (ng/ml)	Mutant p53 (ng/ml)	CA 19-9 (U/ml)	CA 125 (U/ml)
Malign	20	132.5 ± 97.5	0.23 ± 0.46	78.9 ± 89.2	538.5 ± 232.5
Benign	10	10.1 ± 8.4	0.03 ± 0.04	1.9 ± 3.2	317.9 ± 175.1
p		0.000	0.065	0.000	0.014

Tablo 2. Ölçülebilir düzeyde mutant p53 varlığı açısından malign ve benign sıvıların karşılaştırılması

GRUP	n	mutant p 53 (+) n (%)	mutant p 53 (-) n (%)
Malign	20	14 (% 65)	6 (%35)
Benign	10	3 (%30)	7 (%70)
p<0.05			

laştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Plevral sıvıların p53 pozitifliklerinin değerlendirilmesi ise ki-kare testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 düzeyindeki farklar anlamlı olarak kabul edildi. Eşik değerler normalin üst sınırı olarak tanımlandı ve kontrol grubu ortalama değeri±2 standart sapma (SD) olarak %95 güven aralığında hesaplandı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS Programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Malign ve benign gruptaki olguların pleval sıvı CYFRA 21-1, mutant p53, CA 19-9 ve CA 125 düzeylerinin karşılaştırması Tablo 1’de görülmektedir. Malign plevra sıvılarında, CYFRA 21-1, CA 19-9 ve CA 125 ortalama değerleri benign sıvılardan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Plevral sıvı mutant p53 düzeyi açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05). Buna karşılık, ölçülebilir düzeyde mutant p53 varlığı açısından iki grup karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 2).

Skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı konmuş olgulara ait malign plevra sıvılarında CYFRA 21-1, CA 19-9 ve CA 125 ortalama değerleri benign sıvılar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.001, p=0.001, p=0.018). Skuamöz hücreli dışı akciğer kanserli olgularda ise sadece CYFRA 21-1 ve CA 19-9 ortalama düzeyleri malign sıvılarda benignlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.00).

Tablo 3. Malign ve benign plevra sıvılarının ayırımında CYFRA 21-1, mutant p53, CA 19-9 ve CA 125 düzeylerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü, negatif öngörü ve toplam tanısıl değerleri

	CYFRA 21-1	Mutant p 53	CA 19-9	CA 125
Eşik değer	8.0 ng/ml	0.0 ng/ml	1.0 U/ml	450 U/ml
Duyarlılık (%)	100	70	100	75
Özgüllük (%)	70	70	80	61
Pozitif öngörü (%)	86	82	90	88
Negatif öngörü (%)	100	53	100	61
Toplam tanısıl doğruluk (%)	90	70	93	76

Her bir parametre için belirlenen eşik değerlere göre duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü, negatif öngörü ve toplam tanısıl doğruluk değerleri Tablo 3’te gösterildi.

TARTIŞMA

Malign pleval effüzyonların tanısı sitolojik değerlendirmede ya da pleval biyopsi örneğinde malign hücrelerin görülmesi ile konulmaktadır. Tanısıl duyarlılık, pleval sıvı sitolojisi için %25-71 iken [6], pleval biyopsi için %45’tir [7]. Her iki yöntem birlikte kullanıldığında bu değer %80’e ulaşmasına karşın, yine de pleval effüzyonların %20’sine tanı konulamamaktadır. Son yirmi yıldır birçok araştırmacı tarafından malign plevra sıvılarında tanısıl duyarlılığı artırmak amacıyla çeşitli tümör belirteçleri ve henüz tümör belirteci olduğu kanıtlanmamış bazı biyokimyasal parametre-

ler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ancak, plevral sıvıların ayırıcı tanısında tümör belirteçlerinin rolü tam olarak ortaya konulamamıştır [8].

Literatürde plevral sıvılarda CA 19-9 ve CA 125 düzeyleri ile ilgili çok sayıda yayın bulunmakla birlikte [2,9-12], CYFRA 21-1 ile ilgili çalışmalar daha az olup, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir [10,13-15]. Malign plevra sıvılarında mutant p53 proteininin immunohistokimyasal yöntemle belirlendiği çalışmalar dikkati çekmekte olup [9, 16-18], bu proteinin ELISA yöntemi ile kantitatif olarak ölçümü yeni bir tekniktir.

Sitokeratinler hücre iskeletinin temel protein bileşeni olup, basit epitel tarafından salgılanırlar. Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1), bronşiyal karsinomlar da dahil olmak üzere epitelyal tümörlerin hücre sitoplazmalarından salınmaktadır. Skuamoz hücreli akciğer kanserlerinde, serviks, meme, baş boyun ve uterus karsinomlarında, serumda yüksek CYFRA 21-1 değerleri saptanmasına karşın [19], plevra sıvılarında CYFRA 21-1'in tanısız yararlılığını inceleyen yayınlarda farklı sonuçlar bildirilmektedir [10,13-15,20]. Çalışmamızda malign plevra sıvılarında CYFRA 21-1 düzeyleri benign gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Olgu sayısı az olmakla birlikte en yüksek CYFRA 21-1 düzeylerine akciğer adenokanserlerinde rastlanırken, bunu akciğerin skuamoz hücreli kanserlerinin izlediği görülmektedir. Bizim bulgularımızla paralel olarak, plevra sıvılarında CYFRA 21-1 düzeylerini ilk kez inceleyen Satoh ve arkadaşları da malign sıvılarda CYFRA 21-1 düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir [13]. Satoh ve ark.'nın sonuçları ayrıca, farklı kanser tipleri arasında CYFRA 21-1 düzeyleri açısından anlamlı fark olmaması ve malign (28.3-309.2 ng/mL) ve benign (7.9-40.5 ng/mL) plevra sıvıları için belirledikleri değer aralıkları yönlerinden de bizim sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca, başka çalışmalarda da CYFRA 21-1 düzeylerinin malign sıvıların tanısında yararlı olduğu bildirilmiştir [14,21,22]. Bunlardan Toumbis ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, en yüksek düzeyler akciğerin skuamoz hücreli kanserlerinde saptanmıştır [14]. Bu çalışmada ikinci sırada adenokarsinoma hücreli akciğer kanserleri yer almaktadır.

Çalışmamızda eşik değer olarak 8.0 ng/ml alındığında, CYFRA 21-1 için bulduğumuz tanısız yararlılık oranları oldukça yüksektir. Schönfeld ve ark.'nın çalışmasında saptanan ortalama CYFRA 21-1 düzeyi malign plevra sıvılarında 62.7 ng/mL, benignlerde 18.8 ng/ml olup, aralarındaki fark anlamlıdır [15]. Ancak, düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle tanısız yararlılığı sınırlı olarak değerlendirilmiştir. Toumbis ve ark., malign sıvılarda CYFRA 21-1 düzeylerini CA 50; CA 72-4, TPA ve NSE düzeyleri ile karşılaştırmışlar ve CYFRA 21-1'in en yüksek duyarlılık (%88) ve

özgüllüğe (%88) sahip olduğunu bildirmişlerdir [14]. Bir diğer çalışmada eşik değer olarak 32 ng/ml alındığında plevral sıvılarda CYFRA 21-1 için belirlenen duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %77 ve %79 olarak saptanmıştır [23].

Bizim sonuçlarımız ve diğer çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, CYFRA 21-1 düzeylerinin malign ve benign plevral sıvıların ayırımında yararlı bir belirleyici olduğu görülmektedir.

p53 geni hücre siklüsünün negatif regülatörü olup, hücreyi G1 fazında durdurarak neoplastik dönüşümü engelleyen tümör baskılayıcı bir genidir [24]. Akciğer kanserleri ve diğer malignitelerin çoğunda mutasyona uğramış formunun bulunduğu gösterilmiştir. p53 geninin doğal formunun yarı ömrü 15-20 dakika iken, gen mutasyonları p53 proteininin stabilizasyonuna, yarı ömrünün uzamasına ve böylece ortamda kolayca saptanabilmesine olanak sağlar. Mutant p53 çeşitli çalışmalarda malign plevral sıvılarda immunohistokimyasal yöntemle kalitatif olarak belirlenmiştir [9,16-18]. Çalışmamızda ise mutant p53 düzeyleri kantitatif olarak belirlenip, malign ve benign plevra sıvıları arasında mutant p53 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Ancak, ölçülebilir düzeyde mutant p53 protein saptanmasına dayanarak sonuçlar karşılaştırıldığında, benign ve malign gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir.

Zoppi ve ark., periton sıvılarının da dahil olduğu malign sıvılarda immunohistokimyasal olarak %32 oranında p53 pozitifliğini gösterip, bu yöntemin %59 duyarlılık, %100 özgüllüğe sahip olduğunu belirlemişlerdir [9]. Habashi ve ark. ise malign seröz sıvılarda immunohistokimyasal olarak %83 oranında mutant p53 pozitifliği saptamışlardır [25]. Bu çalışmada duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %83 ve %87'dir. Benign sıvılarda da hafif pozitifliğin görülebilmesi yönünden bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile uyumludur. Malign ve benign sıvıların ayırımında pek çok araştırmacı tarafından en yüksek tanısız değeri taşıdığı bildirilen tümör belirteci olan karsinoembriyjenik antijen (CEA) ile immunohistokimyasal olarak mutant p53 ekspresyonunu karşılaştıran bir çalışma sonucunda, p53'ün CEA'ya tanısız bir üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir [16].

Çalışmamız ve benzer çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, malign sıvılarda altta yatan malign olayın bir göstergesi ve belki de nedeni olarak mutant p53 pozitifliğinin %40-80 oranlarında olabildiği, bazen düşük oranlarda (%0-30) benign sıvılarda da p53 pozitifliğine rastlandığı belirlenmiş olup, pozitifliğin tek başına maligniteye işaret etmediği gibi, negatiflik durumunda da malignitenin ekarte edilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Özellikle mutant p53 pozitifliği saptanan benign patolojili olguların seyirlerinin izlenmesi ilginç bir araştırma konusu olabilir. Bu izlem sonu-

cunda, malign dönüşümü önceden kestirmede katkıda bulunup bulunamayacağı irdelenebilir.

CA 19-9 (karbohidrat antijen veya kanser antijeni 19-9) glikolipid yapısında olup, Lewis kan grubu antijeninin siyallillenmiş bir türevidir. İnsanda normal pankreas, safra kanalları, mide, kolon, endometrium ve tükrük bezi epitelleri tarafından sentezlenmektedir. CA 19-9 düzeyleri açısından sonuçlarımız incelendiğinde, malign sıvılarda anlamlı olarak yüksek bulunan CA 19-9 düzeyleri, bu glikoprotein malign sıvılarda antijenik bir reaksiyon sonucunda plevral sıvıya salındığı görüşünü destekler yöndedir [26]. İki çalışmada plevral sıvı CA 19-9 düzeyinin malign ve benign ayırımında yararlı olmadığı sonucuna varılmıştır [11, 20]. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları arasındaki uyumsuzluk, olasılıkla sözü geçen çalışmalarda kullanılan radyoimmunoassay yönteminin duyarlılığının ELISA yöntemine göre düşük olmasından kaynaklanmaktadır [27]. Malign plevral sıvılarda anlamlı olarak daha yüksek CA 19-9 düzeylerinin belirlendiği dört ayrı çalışmanın sonuçları ise bizim bulgularımız ile aynı doğrultudadır [2,28-30]. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları malign ve benign plevral sıvıların ayırımında, CA 19-9'un yararlı bir tümör belirteci olabileceğini ortaya koymaktadır.

Yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein yapısında olan CA 125 (karbohidrat antijen veya kanser antijeni 125) embriyonik çöломik epitelde köken alan bazı hücrelerin yüzeyinden salgılanır. Normal fizyolojik sıvılarda düzeyinin orta derecede arttığı bildirilmekle birlikte, başta over karsinomları olmak üzere uterus, pankreas, akciğer, kolon ve diğer gastrointestinal sistem malignitelerinde serum CA 125 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca siroz, hepatit, sistemik skleroz gibi benign hastalıklarda ve gebeliğin ilk 3 ayında da normal sınırların üzerinde bulunabilmektedir [27, 31-32]. Farklı araştırma gruplarına ait üç çalışmada malign ve benign plevral sıvılar arasında CA 125 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanamazken [12,29,33] Kandylyis ve ark [34] ile Niwa ve ark. [35] malign plevral sıvılarda anlamlı derecede yüksek CA 125 değerleri bildirmişlerdir. Kandylyis ve ark. saptadıkları düşük özgüllük oranlarını, bu tümör belirtecinin proliferen olan benign mezotelyal hücrelerce de salgılanmasına bağlamışlardır [34]. Bir diğer çalışmada bildirilen %70 duyarlılık ve %61 özgüllük değerleri bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlar ile uyumludur [36]. Bizim çalışmamız ve bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, malign ve benign plevral sıvıların ayırımında CA 125'in tek başına tanısal katkısının olmamakla birlikte, bulunacak yüksek değerlerin malign sıvı lehine yorumlanabileceği sonucuna varılabilir.

Sonuç olarak, malign ve benign plevral sıvıların ayırımında CYFRA 21-1 ve CA 19-9 daha yüksek tanısal yararlılığa sahip parametreler olarak dikkati çekmektedir. Malign ve benign sıvıların ayırımında, plevral sıvılarda ELISA

yöntemi ile mutant p53 varlığı veya düzeyinin belirlenmesinin, az sayıda olguyu içeren çalışmamız sonucunda, yararlı olabileceği söylenebilir. Tanı konulamayan plevra sıvısı oranının %20, bunların da en az yarısının malign olduğu dikkate alınırca, tümör belirteçlerinin bu olgularda ileri invazif işlem kararı vermede yararlı olabilecekleri gözlenmiştir. Ancak, olgu sayımızın kısıtlılığı nedeniyle, bu çalışma kapsamında genelleme yapmanın uygun olmadığını, bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Johnson WW. The malignant pleural effusion: A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-9.
2. Kanat F, Çelenk MK, Kaya A ve ark. Benign ve malign plevral efüzyonların ayırımında tümör belirteçleri olarak CEA, hCG, CA 19-9 ve CA 15-3'ün değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*.1999;47:13-21.
3. Pujol JL, Grenier J, Daures JP ve ark. Serum fragments of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res.* 1993;53:1-6.
4. Mc Cormack P. Current surgical approach to non-small-cell-lung-cancer. *Oncol.* 1991;5:39-46.
5. Gannon JV, Greaves R, Iggo R et al. Activating mutations in p 53 produce a common conformational effect. A monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J.* 1990;9:1595-1602.
6. Gönüllü U. Plevra hastalıklarının tanısında laboratuvar. (Edi: Barış Yİ) *Malign Plevral Hastalıklar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri.* Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını. Ankara 1992:48-60.
7. Karakoca Y, Fındık S, Emri AS. Plevral efüzyon. (Edi: Barış Yİ) *Solumun Hastalıkları.* Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları No 6. Ankara 1995:330.
8. Arseven O. Plevral efüzyonlarda invazif tanı yöntemleri. (Edi: Barış Yİ) *Malign Plevral Efüzyonlar ve Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri.* Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını, Ankara 1992:61-74.
9. Zoppi JA, Pellicer EM, Sundblad AS. Diagnostic value of p53 protein in the study of serous effusions. *Acta Cytol* 1995;39:721-24.
10. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G et al. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer* 1999;86:1488-95.
11. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J et al. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996;78:736-40.
12. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, et al. Tumor associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41:633-43.
13. Satoh H, Sumi M, Yagyu H et al. Clinical evaluation of Cyfra 21-1 in malignant pleural fluids. *Oncology* 1995;52:211-14.
14. Toubis M, Passalidou E, Dima A. Diagnostic usefulness of five tumor markers in patients with malignant pleural effusion. *The European Respiratory Journal*, 1996; 9 Suppl 23:372.
15. Mitsudomi P, Lam S, Shirakusa T. Detection and sequencing of p53 gene mutations in bronchial biopsy samples in patient with lung cancer. *Chest* 1993;104:362-65.
16. Cascinu S, Del Ferro E, Barbanti I et al. Tumor markers in the diagnosis of malignant serous effusions. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:247-50.

17. Mayall F, Heryet A, Manga D et al. p53 immunostaining is a highly specific and moderately sensitive marker of malignancy in serous fluid cytology. *Cytopathology* 1997;8:9-12.
18. Schönfeld N, Riedel U, Savaser A et al. A comparative study of tumour markers TPA-M, Cyfra 21-1 and CEA in pleural effusions. *The European Respiratory Journal*, 1996;9 Suppl 23:372.
19. Seemann MD, Beinert T, Furst H et al. An evaluation of the tumour markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA 21-1) and neuron-specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions. *Lung Cancer* 1999;26:149-55.
20. Miedouge M, Rouzard P, Salama G et al. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Cancer* 1999;81:1059-65.
21. Lai RS, Chen CC, Lee PC, Lu JY. Evaluation of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) as a tumor marker in malignant pleural effusion. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:421-4.
22. Salama G, Miedouge M, Rouzard P et al. Evaluation of pleural CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Br J Cancer* 1998;77:472-6.
23. Lee YC, Knox BS, Garrett JE. Use of cytokeratin fragments 19.1 and 19.21 (Cyfra 21-1) in the differentiation of malignant and benign pleural effusions. *Aust N Z J Med* 1999;29:765-9.
24. Mayall FG, Goddard H, Gibbs AR. p53 immunostaining in the distinction between benign and malignant mesothelial proliferations using formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992;168:377-81.
25. el Habashi A, el Morsi B, Freeman SM et al. Tumor oncogenic expression in malignant effusion as a possible method to enhance cytologic diagnostic sensitivity: an immunocytochemical study of 87 cases. *Am J Clin Pathol* 1995;103:206-14.
26. Ammon A, Effert H, Reil S, et al. Tumor associated antigens in effusions of malignant and benign origin. *Clin Investig* 1993;71:437-44.
27. Chan DW, Sell S. Tumor Markers. In: Burtis CA, Ashwood ER; eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1999:48-52.
28. Cascinu S, Del Ferro E, Barbanti I et al. Tumor markers in the diagnosis of malignant serous effusions. *Am J Clin Oncol* 1997;20:247-50.
29. Çelik P, Yorgancıoğlu A, Yiğitoğlu R ve ark. Malign plevral efüzyonlarda tümör belirleyicileri olarak CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CEA ve AFP düzeyinin tanı değeri. *Solunum Hastalıkları* 1998;9:43-53.
30. Zamani A, Paşaoğlu G, Can G ve ark. Malign plevral efüzyonlarda CEA ve CA 19-9 düzeyleri. *Selçuk Üni Tıp Fak Dergisi* 1996;12:1-9.
31. Ward U, Primrose JN, Finan PJ, et al. The use of tumor markers CEA, CA -195 and CA 242 in evaluating the response to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *B J Cancer* . 1993;67:1132-5.
32. Molina R, Filella X, Jo J, et al. CA 125 in biological fluids. *Int J Biol Markers*. 1998;13:224-30.
33. Paşaoğlu G, Zamani A, Özer F ve ark. Malign plevral efüzyonlarda CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 düzeyleri. *Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 1996;62.
34. Kandylyis K, Vassilomanolakis M, Baziotis N. Diagnostic significance of the tumour markers CEA, Ca 15-3 and CA 125 in malignant effusions in breast cancer. *Ann Oncol* 1990;1:435-8.
35. Niwa Y, Shimokata K. Diagnostic significance of cancer antigen 125 (CA 125), pancreatic oncofetal antigen and CEA in malignant and tuberculous pleural effusions. *Jpn J Clin Oncol* 1986;16:3-8.
36. San Jose ME, Alvarez D, Valdes L ve ark. Utility of tumour markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusion. *Clin Chim Acta*. 1997;265:193-205.