

# Malign Mezotelyomada Biyolojik Belirteçler

## Biomarkers of Malign Mesothelioma

Dr. Muhammed Emin AKKOYUNLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

Malign mezotelyoma genel olarak asbeste maruziyete bağlı olarak gelişen plevranın malign, agresif bir tümördür. Erken tanı sağ kalımı etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Malign mezotelyoma üzerindeki çalışmalar tanısının daha erken ve kolay bir şekilde konulması üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaç ile birçok biyolojik belirteç üzerinde çalışmalar yapılmış fakat henüz yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip ideal bir moleküle ulaşılamamıştır. Fakat son dönemde çalışılan mezotelin, fibulin gibi biyolojik belirteçler gelecekteki çalışmalar için umut vericidir. Ayrıca birden fazla belirtecin bir arada kullanılmasının da sensitiviteyi ve spesifiteyi arttıracığına yönelik bulgular vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Asbestos, mezotelyoma, biyomarkerler

### SUMMARY

Malign mesothelioma is an aggressive malign tumour of pleura which is generally related to be exposed to asbestosis. Early diagnosis is one of the most important parameters effecting survive. Studies dealing with malign mesothelioma are focused on making diagnosis earlier and easier. Lots of studies are performed on biomarkers with this aim but they can not find out an ideal molecule with high sensitivity and specificity yet. Though recent studies about new biomarkers as mesothelin and fibulin are hopeful. Furthermore there are evidence that using more than one biomarker increases sensitivity and specificity.

**Keywords:** Asbestos, mesothelioma, biomarkers

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Muhammed Emin AKKOYUNLU  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul  
e-posta: eminakkoyunlu@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2015.063  
Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (3): 278-282

## GİRİŞ

Malign mezotelyoma (MM) genellikle asbest maruziyeti sonucu oluşan agresif, kötü prognozlu bir kanserdir<sup>(1)</sup>. Mezotelyoma erken evrelerde asemptomatiktir ve tanı koymak oldukça zordur. Genellikle radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidir. Cerrahi yaklaşımlar ise tümörün yerleşimi ve yayılımı itibarı ile büyük hasta grubuna uygulanamamaktadır. Cerrahi dışı tedavi yapılan hastalarda tümörün yaygınlık derecesine göre değişimle birlikte ortalama sağ kalım 1 yıl civarındadır<sup>(2,3)</sup>. Erken dönemde tespit edilen komorbid hastalığı olmayan gruplarda cerrahi tedavinin de eklendiği multimodal tedavi ile yaşam beklentisi yaklaşık 2 katına çıkmaktadır. Bu durum MM'nin erken dönemde tanısının konulmasını önemli kılmaktadır<sup>(4-7)</sup>. Bu durum plevral sıvıdan ve serumdan çeşitli biyobelirteçlerin tanısala amaçlı çalışmalarına hız kazandırmıştır.

Malign mezotelyoma için araştırılan tümör belirteçlerinin kolay ulaşılabilir doku örneklerinden çalışılması, kolay uygulanabilir olması, hızlı çalışması, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması önceliklidir. Ayrıca akciğerin diğer primer malign hastalıklarından, plevranın metastatik diğer malignitelerinden, plevranın asbest ile ilişkili/ilişkisiz diğer benign hastalıklarından ayırması da bu çalışılan belirteçlerin kullanılabilirliğini değerlendirmede önemlidir. Bu amaçla gerek plevral sıvıdan gerekse serumdan birçok belirteç çalışılmıştır. Bu belirteçler üç ana kategori altında incelenebilir. Bunlar spesifik hücre grupları tarafından üretilen veya inflamatuvar sürecin göstergesi olan nonspesifik biyokimyasal belirteçler, genel kabul görmüş yaygın olarak kullanılan tümör markerleri ya da mezotel/MM hücrelerine daha spesifik ve MM tanı için umut ışığı olan ve yeni çalışılan belirteçlerdir.

## Laktat dehidrogenaz

Biyokimyasal belirteçlerden laktat dehidrogenaz (LDH)'ın 4 ve 5 nolu izoenzimleri visseral ve parietal plevra hücreler tarafından salgılanmaktadır. Bu durum Light'ın standardize etmesi ile plevral sıvıların transuda ve eksuda ayırımında kullanılan ana belirteçlerden biri haline gelmiştir. Yine benzer fizyopatoloji ile MM hastalarının plevral sıvılarında LDH artışı bildirilmiştir. Sensitivitesi yüksek olmakla birlikte spesifitesinin düşük olması nedeni ile malign mezotelyomanın tanısala algoritmasında kullanımı ön planda değildir<sup>(8,9)</sup>.

## Ferritin ve fibronektin

Çeşitli çalışmalarda ferritin ve fibronektin MM'li olguların plevral sıvılarında yüksek olarak gösterilmiştir. Bu yükseklik diğer malign efüzyonlarda da iz-

lenmektedir. Fakat her iki belirtecin de MM'li plevral sıvıları diğer malign sıvılardan ayırmada bir katkısının gösterilememesi nedeni ile tanısala algoritmada önemli bir yeri bulunmamaktadır<sup>(10-14)</sup>.

## Hiyalürik asit

Hiyalürik asit (HYA) MM ve bazı sarkomlarda gerek plevral sıvıda gerekse serumda yüksek düzeyde saptanabilmektedir<sup>(15-17)</sup>. Ayrıca romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da yüksek düzeylerde saptanabilmektedir<sup>(18)</sup>. HYA'nın MM tanısında etkinliğini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Duyarlılık farklı eşik değerler olmak üzere %40-85 arasında değişmektedir. Eşik değer arttırıldıkça duyarlılığı düşürmekle birlikte spesifite-metastatik malign plevral hastalıklarda da yüksek değerler saptanması-nedeni ile beklenen artışı göstermemiştir<sup>(16,17,19)</sup>. Plevral sıvıda yüksek HYA düzeyinin diğer tümör belirteçleri ile kullanılmasının MM ayırıcı tanısında kullanılacağı araştırılmıştır. Yüksek HYA düzeyi ile birlikte düşük CEA düzeylerinin MM düşündürmesi gerektiği önerilmiştir<sup>(20)</sup>.

## CA15-3

MUC-1 geninin ürünü olan protein yapıdaki karbonhidrat antijen 15-3 (CA15-3) nonspesifik bir tümör belirteçidir. Bazı malignitelerde serum da yükselmektedir. Yapılan çalışmalarda malign plevral efüzyonlarda da yükseldiği gösterilmiştir. Plevral efüzyonların malign/benign ayırımında sensitivitesi ve spesifitesi sırası ile (80/93) saptanmıştır<sup>(21)</sup>. Ayrıca MM hastalarda da yüksek düzeyde saptanmaktadır. MM, diğer malign sıvılardan ayırmada yalnız başına yetersizdir.

## Karsinoembriyojenik antijen

Karsinoembriyojenik antijen (CEA) spesifik olmayan bir diğer tümör belirteçidir. Plevral efüzyonun benign-malign ayırımında etkin bir tümör markeri olmakla birlikte MM olgularda düşük kalmaktadır. Adeno kanserli olgularda daha yüksek değerler saptanması CEA'nın MM açısından negatif prediksyonuna neden olmaktadır<sup>(21-23)</sup>. CA 15-3 değeri plevral efüzyonda yüksek iken CEA'nın düşük düzeyde kalması, MM olasılığına pozitif katkı sağlar<sup>(21,23)</sup>.

## Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1)

Sitokeratin 19; immünoyometrik tespiti CYFRA 21-1 ile yapılan, tümör hücre sitoplazmasından salınan bir moleküldür<sup>(24)</sup>. Sitokeratin 19 moleküler tespiti CYFRA 21-1 ile olması nedeni ile adlandırma açısından birbirleri yerine kullanılabilir<sup>(24)</sup>.

Plevral sıvıların benign malign ayrımında %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Non-small cell akciğer kanserleri başta olmak üzere özellikle epidermoid kanserlerde artmaktadır. CYFRA21-1'in artması ile birlikte CEA'nın düşük düzeyde kalması (CEA ve CA15-3 ile benzer nedenler ile) MM tanısını desteklemektedir<sup>(24)</sup>.

### Osteopontin

Osteopontin ekstrasellüler hücre adhezyon proteindir. Kemik doku yapısında bulunmakla birlikte tip I immün yanıtın primer sitokini ve aynı zamanda malign hücrelerin metastazının regülasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Malign mezotelyoma ile birlikte meme, over, akciğer, kolorektal ve mide kanserlerinde de düzeyi artmaktadır<sup>(26-28)</sup>. Serum osteopontin düzeylerine bakıldığında MM'li hastalar ile sağlıklı asbest maruziyeti olan ve olmayan grup arasında anlamlı düzeyde fark gösterilmiştir<sup>(28, 29)</sup>. Aynı zamanda serum osteopontin düzeyinde MM'li olgular ile benign asbest ilişkili hastalıklar arasında da anlamlı farklılıklar oluştuğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(4, 29, 30)</sup>. Asemptomatik asbest maruziyeti olan bireylerde yapılan taramada, erken dönem MM olgularının tespitinde osteopontin yüksek sensitivite göstermiştir. Bu nedenle erken dönemde MM tespiti açısından değerli bir belirteç olarak düşünülmüş fakat serum ve plevral sıvı osteopontin düzeylerinin MM ve plevranın metastatik tümörleri arasında anlamlı farklılık göstermemesi en büyük kısıtlılığı olmuştur<sup>(28, 31)</sup>.

Cerrahi tedavi sonrasında osteopontin düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durumun yara iyileşmesi ve doku remodelingine bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca radyolojik tümör boyutu ile osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki çok zayıftır<sup>(32)</sup>. Sonuç olarak osteopontin düzeyi; MM'de yüksek sensitiviteye rağmen düşük spesifite ve tedaviye yanıtı takipte başarısız olması nedeni ile bağlanan umutları tam olarak karşılayamamıştır.

### Mesotelin

Mesotelin normalde mesotelyel hücrelerden düşük düzeyde salgılanan bir moleküldür. Mesotelin oluşturan genin ürettiği prekürsör proteinin parçalanması ile 3 varyantta mesotelin üretilir. Üç isotipte ölçülür fakat predominant olan varyant 1'dir. Mesotelin malign hücrelerde CA-125 ile birleşerek metastazdan sorumludur. Normal bireylerde yaş, sigara içme durumu ve vücut kitle indeksine göre mesotelin düzeyleri değişiklik gösterir<sup>(4, 26)</sup>. Malign mezotelyoma ile birlikte over ve pankreas kanserlerinde de yüksek düzeylerde saptanır<sup>(33, 34)</sup>.

Birçok çalışmada serumda mesotelin seviyeleri MM'li olgularda diğer benign durumlara göre belirgin olarak

yüksektir<sup>(19, 29, 35-38)</sup>. Ayrıca diğer malign ve inflamatuvar hastalıklar ile karşılaştırıldığında MM'li olgularda anlamlı olarak daha yüksektir (39-40). Farklı çalışmalarda farklı eşik değerlerde (0,93-20 nM) farklı sensitivite (%52-84) ve spesifite (%64-100) sonuçlarına ulaşılmıştır<sup>(28-40)</sup>. Fakat mesotelin, mezotelyal hücrelerden üretilmesi nedeniyle mezotelyomanın sarkomatoid subtipinde mevcut başarılı sonuç vermez<sup>(29,32)</sup>. Bu nedenle serilerde sarkomatoid subtipler çıkarıldığı zaman duyarlılıkta artış saptanır<sup>(41)</sup>.

Mesotelin tümörün boyutu ve ilerleyişini monitörize etmede kullanılabilir. Tümör yükü arttıkça mesotelin düzeyinde de artış izlenirken cerrahi rezeksiyon sonrasında konsantrasyonlarında azalma izlenir<sup>(32,37,38)</sup>. Bu bağlamda yüksek mezotelin konsantrasyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir<sup>(30)</sup>.

Mesotelin değişik eşik değerlerde farklı sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olmakla birlikte umut verici bir moleküldür. Özellikle tümör yükü ile mesotelin konsantrasyonları arasındaki ilişki tedavi takibinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Fakat erken dönem tümör yükünün az olduğu MM vakalarında konsantrasyonların düşük düzeyde kalabilmesi erken dönemde tanıda kısıtlılık oluşturmaktadır. Ayrıca sarkomatoid tip MM olgularında mesotelin konsantrasyonlarının düşük kalması kullanımını sınırlandıran diğer bir kısıtlılıktır.

### Fibulin-3

Bilinen belirteçlere ek olarak MM'nin erken dönemde tespiti için gündemde olan bir moleküldür. Poligenik olarak kodlanan ekstrasellüler glikoprotein yapıdaki Fibulin ailesinin üyesidir. Hücre-hücre, hücre-matriks haberleşmesini sağlar. Hücre büyümesi ve anjiogenik etkileri olur<sup>(42)</sup>. Fibulin 3 sıklıkla fibroblastik elastik dokular ve vasküler yapılardan salınmakta birlikte, aşırı salınması plevral mezotelyomada izlenmektedir. Pass ve arkadaşlarının<sup>(43)</sup> yaptıkları çok merkezli çalışmada fibulin-3 düzeyi yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksinden ve tümörün radyolojik boyutundan etkilenmeden MM'li hastalarda, MM olmayan asbeste maruz kalmış kişiler ve asbest maruziyeti ve MM olmayan plevral effüzyonlu hastalara göre belirgin olarak yüksek saptandı. Plazma fibulin-3 eşik değeri 52.8ng alındığında sensitivitesi %96,7, spesifitesi ise %95,5 olarak saptanmıştır. Ayrıca fibulin-3'ün eşik değeri 46,0 ng/mL alındığında erken dönem MM hastaları ile asbest maruziyeti olan sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında sensitivite %100, spesifite %94,7 saptanmıştır. Agha ve arkadaşlarının<sup>(42)</sup> yapmış olduğu çalışma çok daha kısıtlı bir popülasyonda yapılmış olmakla birlikte MM'li hastalar ile metastatik plevral tümörleri karşılaması açısından değerlidir. Fibulin-3 eşik değeri 66,5 ng/mL alındığında MM vakalarını plevranın metas-

tatik hastalıklarından ayırmada sensitivite 88%, spesifite 81,8% saptanmıştır. Kaya ve arkadaşları<sup>(44)</sup>, çalışmalarında fibulin-3 düzeyinin eşik değeri 36,6 ng/mL alındığında duyarlılık ve özgüllüğünün %90'nın üzerinde olduğunu fakat prognostik değerlendirmede yetersiz olduğunu gösterdiler.

Bir başka çalışmada 27 MM, 200 plevral plaklı hasta, 168 asbest maruziyeti olan sağlıklı birey ve 54 sağlıklı kontrol grubunda ortalama fibulin-3 düzeyi sırası ile 34,7, 33,6, 25,4, 14,4 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada fibulin-3 düzeyi MM olgularını asbest maruziyeti olan sağlıklı bireyler ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken plevral plaklı hastaların ayırımında aynı başarıyı göstermemiştir<sup>(45)</sup>. Fibulin-3; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksinden etkilenmemesi ve özgüllüğünün yüksek olması avantajları arasında sayılırken tümörün radyolojik boyutundan etkilenmemesi prognostik tahminde zayıf yönü olarak ortaya çıkmaktadır.

## SONUÇ

Malign mezotelyomanın erken dönemde doğru ve hızlı olarak tespiti için birçok biyolojik belirteç çalışılmıştır. Fakat henüz yüksek duyarlılık, özgüllük, prognoz tahmini ve hızlı sonuç veren bir biyolojik belirteçten bahsetmek mümkün değildir. Birden fazla belirtecin bir arada kullanılması yalnız başına bir belirteçten daha yüksek duyarlılık ve özgüllük oluşturabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Hino O, Maeda M. Diagnostic tumor marker of asbestos-related mesothelioma. *Environ Health Prev Med* 2008; 13: 71-4.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
- Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Yildirim H, Kurt E, et al. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer* 2007; 55: 379-87.
- Bayram M, Dongel I, Akbas, A, Benli I, Akkoyunlu ME, Bakan ND. Serum Biomarkers in Patients with Mesothelioma and Pleural Plaques and Healthy Subjects Exposed to Naturally Occurring Asbestos. *Lung* 2014; 192: 197-203.
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc* 1999; 117: 54-63.
- Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 469-77.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
- Şahin F, Yıldız P. Malign Mezotelyomada Plevral Sıvı Biyokimyasal Belirteçleri. *Plevra Bülteni* 2009; 3: 3-6.
- Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (Ed). *Pleural disease*. Baltimore: Williams Wilkins; 1995: 36-74.
- Delpuech P, Dessch G, Fructus F. Fibronectin is unsuitable as a tumor marker in pleural effusions. *Clin Chem* 1989; 35: 166-8.
- Toumbis M, Chondros K, Ferderigos AS, Daganou M, Dema A, Dalamaga A, et al. Clinical evaluation of four tumor markers in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1992; 12: 1267-70.
- Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H, Nakano T, Fujii J, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
- Emri S, Ustündağ Y, Budak T, Karakoca Y, Ozdemir O. Assessment of the value of fibronectin as a tumour marker in malignant pleural mesothelioma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 335-8.
- Pavesi F, Lotzniker M, Cremaschi P, Marbello L, Acquistapace L, Moratti R. Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1005-11.
- Arai H, Kang KY, Sato H, Satoh K, Nagai H, Motomiya M, 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: 529-32.
- Frebourg T, Lerebours G, Delpech B, Benhamou D, Bertrand P, Maingonnat C, et al. Serum hyaluronate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1987; 59: 2104-47.
- Thylen A, Wallin J, Martensson G. Hyaluronan in serum as an indicator of progressive disease in hyaluronan-producing malignant mesothelioma. *Cancer* 1999; 86: 2000-5.
- Söderblom T, Pettersson T, Nyberg P, Teppo AM, Linko L, Riska H. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999; 13: 519-22.
- Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, Grégoire M, Balduyck M, Copin MC, et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clin Biochem* 2009; 42: 1046-50.
- Atagi S, Ogawara M, Kawahara M, Sakatani M, Furuse K, Ueda E, et al. Utility of hyaluronic acid in pleural fluid for differential diagnosis of pleural effusions: Likelihood ratios for malignant mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 293-7.
- Alataş F, Alata O, Metinta M, Sakatani M, Furuse K, Ueda E, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CY-

- FRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung cancer* 2001; 31: 9-16.
22. Faravelli B, D'Amore E, Nosenzo M, Betta PG, Donna A. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. Diagnostic value in malignant mesothelioma. *Cancer* 1984; 53: 1194-7.
  23. Loncar R, Ostojic L, Tabakovic-Loncar V, Roguljić A. Diagnostic potential of carcinoembryonic antigen and ferritin in tuberculous and malignant pleural effusion. *Tumori* 1995; 81: 440-4.
  23. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. 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.
  24. Nakata B, Takashima T, Ogawa Y, Ishikawa T, Hirakawa K. Serum CYFRA 21-1 (cytokeratin-19 fragments) is a useful tumour marker for detecting disease relapse and assessing treatment efficacy in breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 873-8.
  25. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, Filiberti R, Tassara E, Parodi S, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001; 119: 1138-42.
  26. Pantazopoulos I, Boura P, Xanthos T, Syrigos K. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 2013; 41: 706-15.
  27. Tajima K, Hiram M, Shiomi K, Ishiwata T, Yoshioka M, Iwase A, et al. ERC/mesothelin as a marker for chemotherapeutic response in patients with mesothelioma. *Anticancer Res* 2008; 28: 3933-6.
  28. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564-73.
  29. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, Segal A, Musk AW, Skates SJ, 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: 851-7.
  30. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebaillly P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2928-35.
  31. Cullen MR. Serum osteopontin levels – is it time to screen asbestos-exposed workers for pleural mesothelioma? *N Engl J Med* 2005; 353: 1617-8.
  32. Hollevoet K, Nackaerts K, Gosselin R, De Wever W, Bosquée L, De Vuyst P, et al. Soluble mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and osteopontin as markers of patient response and outcome in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1930-7.
  33. Watanabe H, Okada G, Ohtsubo K, Yamaguchi Y, Mouri H, Motoo Y, et al. Expression of mesothelin mRNA in pure pancreatic juice from patients with pancreatic carcinoma, intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas, and chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 349-54.
  34. Hellstrom I, Raycraft J, Kanan S, Sardesai NY, Verch T, Yang Y, et al. Mesothelin variant 1 is released from tumor cells as a diagnostic marker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1014-20.
  35. Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, Tran L, Hellstrom I, Hellstrom KE, et al. MESOMARK: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem* 2007; 53: 666-72.
  36. Cristaudo A, Foddis R, Vivaldi A, Guglielmi G, Dipalma N, Filiberti R, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5076-81.
  37. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Soluble mesothelin-related protein – a blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49(Suppl 1): S109-S111.
  38. Rodri'guez Portal JA, Rodri'guez Becerra E, Rodri'guez Rodri'guez D, Alfageme Michavila I, Quero Martínez A, Diego Roza C, et al. Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and nonmalignant asbestos-related pleural disease: relation with past asbestos exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 646-50.
  39. Pass HI, Wali A, Tang N, Ivanova A, Ivanov S, Harbut M, et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 265-72.
  40. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612-6.
  41. Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, Hof M, Segal A, Musk AW, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62: 569-76.
  42. Agha MA, Habashy MM, Shazly RA. Role of fibulin-3 in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2014; 63, 99-105.
  43. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J, et al. Fibulin-3 as a Blood and Effusion Biomarker for Pleural Mesothelioma. *N Engl J Med* 2012; 367: 1417-27.
  44. Kaya H, Demir M, Taylan M, Sezgi C, Tanrikulu AC, Yilmaz S, et al. Fibulin-3 as a Diagnostic Biomarker in Patients with Malignant Mesothelioma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 1403-7.
  45. Bayram M, Akkoyunlu ME, Dongel I, Akbaş A, Benli I, Kart L. Serum Fibulin-3 Levels In Patients With Mesothelioma And Pleural Plaques And Healthy Subjects Exposed To Naturally Occurring Asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 189; 2014: A5215.