



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN MEZOTELYOMA HASTALARININ
TANI VE PROGNOZUNDA YENİ KAN
BİYOMARKIRLARININ YERİ VE ÖNEMİ

Dr.EMİNE ÖNDER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2014



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN MEZOTELYOMA HASTALARININ
TANI VE PROGNOZUNDA YENİ KAN
BİYOMARKIRLARININ YERİ VE ÖNEMİ

Dr.EMİNE ÖNDER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Abdullah Çetin TANRIKULU

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ

Göğüs Hastalıklarındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıda bulunan değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, öğretim üyeleri Prof. Dr. Mehmet COŞKUNSEL, Prof. Dr. M. Recep IŞIK, Prof. Dr. A. Füsün TOPÇU, Doç. Dr. Abdurrahman ABAKAY, Yrd.Doç.Dr. Cengizhan SEZGİ, Yrd.Doç.Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN, Yrd.Doç.Dr. Halide KAYA, Yrd.Doç.Dr. Özlem ABAKAY, Yrd.Doç.Dr. Mahşuk TAYLAN, Yrd.Doç.Dr. Süreyya YILMAZ, Yrd.Doç.Dr. Melike DEMİR, Yrd.Doç.Dr. Ali İhsan ÇARKANAT' a ve uzmanlık tezimin her aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Abdullah Çetin TANRIKULU' na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalında görevli öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Yılmaz Palancı' ya teşekkür ederim.

Anlayış, yardım ve sıcak çalışma ortamı sağlayan araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı' nda görev yapan hemşire, teknisyen, sekreter ve tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini esirgemeyen annem ,babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında sabırla beni destekleyen ve motive eden, dostluk, şefkat ve sevgisiyle hep yanımda olan kıymetli eşim Ömer Faruk' a teşekkür ederim.

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 13-TF-60

ÖZET

AMAÇ

Malign mezotelyoma (MM) en sık plevra olmak üzere peritoneal, perikardial, tunica vajinalis testisin serozal yüzeylerindeki mezotelyal hücrelerden köken alan agresif seyirli bir tümördür.(1)

MPM tanılı hastaların yaklaşık % 60 -90 (ortalama % 80)' ında asbest temasına ait öykü mevcuttur (11,12). Olguların %25' inde semptom süresi 6 aydır ortalama tanı süresi ise 2-3 aydır. MPM' da da tanı sitolojik veya histopatolojik incelemeye dayanmaktadır.

Biz çalışmamızda malign mezotelyoma hastalarının serum megakaryosit potentiating factor (MPF), osteopontin, galectin-3, soluble mesothelin-related peptides (SMRP), hyaluranik asit, tenascin-C, fibronektin, platelet-derived growth factor (PDGF) biyomarkır düzeylerinin tanı ve prognoz üzerindeki etkisi ile yaş, cinsiyet, asbest teması, temas süresi, evre ve histopatolojik tip ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ağustos 2012 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi ve Medikal Onkoloji kliniklerinde tetkik ve/veya tedavi edilen 23' ü kadın, 26' si erkek toplam 49 plevral veya peritoneal malign mezotelyoma hastası ile yapıldı.

Tüm hastaların yaş (≤ 60 veya >60 yıl), cinsiyet, asbest teması ve maruziyet süresi (≤ 20 veya >20 yıl), histopatolojik alt tip ve evreleri standart formlara kaydedildi.

Hastalardan yaklaşık 10 cc kan alınarak -80°C ' de saklandı , çalışma günü çözdürülen serumlarda aşağıda adı geçen 8 adet biyomarkırın düzeyi hazır ticari kit kullanılarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA)

yöntemiyle çalışıldı: megakaryosit potentiating factor (MPF), osteopontin, galectin-3, soluble mesothelin-related peptides (SMRP), hyaluronik asit, tenascin-C, fibronektin, platelet-derived growth factor (PDGF).

BULGULAR

Fibronektin, tenascin c, MPF ve osteopontin düzeyleri bayanlarda erkeklere göre daha yüksek, hyaluronik asit, SMRP, PDGF, galectin 3 düzeyleri erkeklerde bayanlara göre daha yüksekti. Ancak aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların 24' ü (%49) 60 yaş altı, 25' i (%51) 60 yaş üstüydü. Tüm biyomarkır düzeyleri yaş ilerledikçe azalmaktaydı ancak bu durum sadece PDGF, MPF ve galectin 3' te istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Toplam 49 hastanın 7' sinde (%14) asbest maruziyeti yokken, 42' sinde asbest maruziyeti mevcuttu. Tüm biyomarkır düzeyleri asbest maruziyetli hastalarda, maruziyet olmayanlara göre yüksekti, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Malign plevral mezotelyomalı 44 hastanın 18' i (%41) evre 1 veya evre 2, 26' sı (%59) evre 3 veya evre 4 idi. Evre 3 veya evre 4 grubundaki hastalarda tüm biyomarkır düzeyleri evre 1 veya evre 2 grubuna göre yüksek tespit edildi. Ancak sadece tenascin c, fibronektin, MPF, galectin 3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Hastaların 35' i (%71) epitelyal tip, 14' ü (%29) epitelyal olmayan tipti. Tüm biyomarkır düzeyleri tenascin-C hariç epitelyal tipte non epitelyal tiplere göre yükselmişti. Ancak sadece tenascin c için fark anlamlı saptandı ($p<0,05$).

Hastaların 1,5 yıllık takibinde 22' si (%45) sağ, 27' sinin (%55) öldüğü saptandı. Fibronektin, hyalüronik asit, SMRP, PDGF, MPF düzeyleri ölü olan grupta daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

SONUÇ

Asbest teması ile biyomarkır seviyeleri ilişkiliydi. Ayrıca evre arttıkça seviyeler yükselmekteydi. Biyomarkırlar içinde tenascin c, fibronectin, MPF, galectin 3 düzeyleri ileri evre hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Hasta sayısı az olduğu için prognoz ile anlamlı ilişki saptanamadı. Bu biyomarkırlarla ilgili geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Malign mezotelyoma, biyomarkır, asbest

ABSTRACT

INTRODUCTION

Malignant mesothelioma (MM) is an aggressive tumor which is mostly originating from pleura and then mesothelial cells on the surfaces of peritoneum, pericardium and tunica vaginalis and serous layer of testicle (1).

60%-90% of the diagnosed patients of MPM (average 80%) has a history of asbestos exposure. 25% of the cases have 6 months of symptoms and average of diagnosing period is 2-3 months. The diagnosis on MPM is also based on cytological and histopathological investigation.

In our study, we aimed to evaluate the effect of the serum megakaryocyte potentiating factor (MPF), osteopontin, galectin-3, soluble mesothelin-related peptides (SMRP), hyaluronic acid, tenascin-C, fibronectin, platelet-derived growth factor (PDGF), biomarker levels on diagnosis and prognosis, and relation with age, gender, asbestos exposure, exposure period, stage and histopathological type.

MATERIALS AND METHODS

Study was carried with 49 examined and/or treated patients who has pleural or peritoneal malignant mesothelioma at Dicle University's Pulmonology, Thoracic Surgery and Medical Oncology departments from August 2012 to December 2013. 23 of all patients were women and 26 of all patients were men.

Age (≤ 60 or >60 years), gender, asbestos exposure and period of exposure (≤ 20 or >20 years), histopathological subtypes and stages were saved in standard forms.

About 10 cc of blood was sampled from patients and preserved at -80°C . Following eight biomarkers were assessed in the serum samples which resolved on the assessment day by using commercially available kit: megakaryocyte potentiating factor (MPF), osteopontin, galectin-3, soluble mesothelin-related peptides (SMRP), hyaluronic acid, tenascin-C, fibronectin, platelet-derived growth factor (PDGF).

RESULTS

Levels of fibronectin, tenascin c, MPF, osteopontin were found higher in women than in men, levels of hyaluronic acid, SMRP, PDGF, galectin 3 were higher in men than in women. However, there was no significant difference between them ($p>0,05$).

24(49%) of the patients were under 60 and 25 (51%) of the patients were more than 60 years old. All biomarker levels were observed in a decreasing pattern by age but this was statistically significant only for PDGF, MPF, galectin 3 ($p<0,05$).

7 patients did not have asbestos exposure (14%), 42 patients had the history of asbestos exposure. All biomarker levels were found higher in the group of asbestos exposure than the unexposed group, however, there was no statistical significance ($p>0,05$).

18 of 44 patients with malignant pleural mesothelioma (41%) had stage 1 or stage 2 disease, and 26 patients had stage 3 or stage 4 disease. All biomarker levels were found higher in the group of patients with stage 3 or 4 disease than the group of patients with stage 1 or 2 disease. However, only tenascin c, fibronectin, MPF, galectin levels were statistically significant ($p < 0,05$).

35 patients (71%) had epithelial type disease, 14 patients (29%) had non-epithelial type disease. All biomarkers were higher in epithelial type disease than in non-epithelial type disease except of tenascin c. However, statistically significance was detected only for tenascin c ($p < 0,05$).

In the follow up period of one and half year, 22 (45%) of patients were alive, and 27 (55%) patients died. Levels of Fibronectin, hyaluronic acid, SMRP, PDGF, MPF were found higher in the group of died patients, however, there was no statistically significant difference ($p > 0,05$).

DISCUSSION

Asbestos exposure was related to biomarker levels. Besides the levels were increased by higher stages. tenascin c, fibronectin, MPF, galectin 3 levels were found higher as statistically significant in the patients with higher grade diseases ($p < 0,05$). A significant relation on prognosis could not be detected due to lack of number of patients. We think that there is a need of studies with larger series about these biomarkers.

Keywords: Malignant mesothelioma, biomarker, asbestos.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO VE ŞEKİLLER	ix
KISALTMALAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım	2
2.2.Tarihçe	2
2.3.Epidemiyoloji.....	3
2.4.Etyoloji.....	4
2.5. Patogenez.....	6
2.6 Klinik Belirti ve Bulgular	8
Tablo1.Asbest ile ilişkili bazı hastalıklar (52,53,54,55).	9
2.7.Fizik muayene bulguları.....	10
2.8.Görüntüleme	10
2.8.1.Akciğer Grafisi	10
2.8.2.Toraks Bilgisayarlı Tomografisi.....	11
2.8.3.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	11
2.8.4.Pozitron emisyon tomografi (PET).....	11
2.9. Serum ve Plevral Sıvı Laboratuvar Bulguları.....	12
2.10.Biyomarkırlar	12
2.10.1.Mezotelin.....	12
2.10.1.1. Soluble mesothelin related proteins (SMRP)	13

2.10.1. 2. Megakaryocyte potentiating factor (MPF).....	14
2.10.2. Osteopontin	14
2.10.3. Galectin-3	15
2.10.4. Tenascin-C	16
2.10.5. Hyalüronik asit.....	16
2.10.6. Fibronektin.....	17
2.10.7. Platelet derived growth factor (PDGF)	17
2.11. Tanı	18
2.12. Evreleme.....	18
2.13. Prognoz.....	22
2.14. Tedavi	24
3. MATERYAL VE METOD	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Asbest ile ilişkili bazı hastalıklar	8
Tablo 2. Butchart evreleme sistemi.....	17
Tablo 3. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi(T;tumor).....	19
Tablo 4. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi(N;node).....	20
Tablo 5. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (M;metastaz)....	20
Tablo 6. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (Evre).....	21
Tablo 7. Mezotelyoma'da teşhis anındaki kötü prognostik faktörler	23
Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	26
Şekil 2. Biyomarkır düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi	27
Şekil 3. Yaş ve biyomarkır ilişkisi	28
Şekil 4. Mezotelyomanın tutulum yeri	29
Şekil 5. Asbest maruziyetine göre hastaların yüzdeleri.....	30
Şekil 6. Biyomarkır düzeylerinin asbest maruziyeti ile ilişkisi	30
Şekil 7. Biyomarkır düzeylerinin temas süresi ile ilişkisi	31
Şekil 8. Hastaların tanı anındaki evresi	31
Şekil 9. Biyomarkır düzeylerinin evre ile ilişkisi	32
Şekil 10. Histopatolojik sınıflandırma	32
Şekil 11. Biyomarkır düzeylerinin histopatolojik sınıflandırma ile ilişkisi	33
Şekil 12. Biyomarkır düzeylerinin prognoz ile ilişkisi	34

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
ÇKBT	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECM	: Ekstrasellüler matriks proteinleri
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
HA	: Hyaluronic acid
IMIG	: International Mesothelioma Interest Group
KNT	: Karbon nanotüb
MM	: Malign mezotelyoma
MPM	: Malign plevral mezotelyoma
MPF	: Megakaryocyte potentiating factor
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSLN	: Mezotelin gen familyası üyeleri
OPN	: Osteopontin
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PP	: Plevral plak
RPM	: Revolution per minute
SMRP	: Soluble mesothelin-related peptides
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences for Windows
SUV	: Standardized uptake value

SV -40 : Simian virüs-40

TN-C :Tenascin-C

UICC :Union Internationale Contre la Cancer

VATS : Video yardımcı torakoskopik cerrahi

WHO/IASLC : World Health Organization / International Association for the Study of Lung Cancer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Malign mezotelyoma (MM) en sık plevra olmak üzere peritoneal, perikardial, tunica vaginalis testisin serozal yüzeylerindeki mezotelyal hücrelerden köken alan agresif seyirli bir tümördür (1).

Malign plevral mezotelyoma (MPM) tanılı hastaların yaklaşık % 60 -90 (ortalama % 80)' ında asbest temasına ait öykü mevcuttur (11,12). Olguların %25' inde semptom süresi 6 aydır ve ortalama tanı süresi ise 2-3 aydır. Genellikle ilk olarak dispne ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile doktora başvururlar. MPM' de tanı sitolojik veya histopatolojik incelemeye dayanmaktadır.

Araştırmacılar bir taraftan kanser tedavisinde yeni yöntemler ve ilaçlar üzerinde çalışırken diğer taraftan kanserin erken teşhis edilmesine yönelik çalışmalara önem vermektedir. Bu nedenden dolayı malign mezotelyoma tanısında tümör belirteci olabilecek biyomarkır tespiti açısından çok sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz. Ancak bugüne kadar özellikle malign plevral hastalıkların teşhisinde anlamlı bir biyomarkır tespit edilememiştir. İdeal bir tümör belirtecinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, yaygın, ucuz, kolay ulaşılabilir ve en önemlisi kanserin erken döneminde serumda yüksek olarak tespit edilebilmesi gerekmektedir.

Biz çalışmamızda malign mezotelyoma hastalarının serum megakaryocyte potentiating factor (MPF), osteopontin (OPN), galectin-3, soluble mesothelin-related peptides (SMRP), hyalüronik asit (HA), tenascin-C (TN-C), fibronektin, platelet-derived growth factor (PDGF) biyomarkır düzeylerinin tanı ve prognoz üzerindeki etkisi ile yaş, cinsiyet, asbest teması, temas süresi, evre ve histopatolojik tip ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Malign mezotelyoma (MM) en sık plevra olmak üzere peritoneal, perikardial, tunica vajinalis testisin serozal yüzeylerindeki mezotelyal hücrelerden köken alan agresif seyirli bir tümördür (1).

2.2.Tarihçe

1767’ de Lieutant ve 1819’ da Laennec tarafından ilk kez plevral tümörlerden söz edilmiştir. Mezotelyoma terimi ise 1924 yılında, plevranın primer tümörü olarak 33 yaşında bir tekstil işçisinde tanımlanmıştır (2).

1960 yılında Wagner ve arkadaşlarının, Güney Afrika da asbest madeni işçileri üzerinde yaptıkları çalışma sonucu, asbestin mezotelyoma etyolojisinde yer aldığı saptanmıştır. Mesleksel asbest maruziyetine bağlı olarak erkeklerde daha sık görülmektedir (3, 4, 5).

Newhouse ve Thompson 1950’ den önce 10 vaka, 1951 ile 1964 yılları arasında 40 vaka, Whitwell ve Rawcliffe ise 1955 ve 1963 yılları arasında 12 vaka, 1964 ile 1970 yılları arasında ise 38 vaka tanımlamışlardır. 20.yüzyılın başlarında endüstride asbest kullanımının artması ile beraber görülme sıklığı artmıştır (6).

Asbest, doğal bir fibroz silikat olduğu için yeryüzünün birçok yerinde toprak örtüsünde bulunur. Asbestli toprağın yoğun olduğu yerlerde yaşayanlar bu toprağın ısı ve su yalıtımı özelliklerini öğrenmiş ve kullanmışlardır. Böylece, “aktoprak” veya ülkemizin bazı yerlerinde “çorak” olarak adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla sık olarak kullanılmıştır (7,8). Bu temas şekli asbest ile çevresel temas olarak adlandırılmaktadır. 1980’ li yılların sonuna kadar bazı bölgelerimizde yoğun biçimde devam etmiştir. Türkiye’ de temasın en yoğun olduğu iller Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas, Diyarbakır’ dır. Kapadokya bölgesinde üç köyde (Tuzköy, Karain, Sarıhıdır), asbest dışında erionit isimli bir mineralin de malign

mezotelyoma epidemisine yol açtığı saptanmıştır. Asbest kimyasal içeriği ve mineralojik özellikleri nedeniyle amfibol ve serpentin olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Amfibol ailesi amozit (kahverengi asbest), krokidolit (mavi asbest), tremolit, antofilit ve aktinolit'ten oluşmaktadır. Kırsal alanda, aktoprağın kontamine olduğu asbest lifleri esas olarak tremolite veya aktinolit'dir (7,8).

2.3.Epidemiyoloji

Asbest minerali binlerce yıldır insanlar tarafından bilinmekte ve kullanılmaktadır (9). Asbestin ticaret alanında ilk kullanımı 19. yüzyılda başlamış (Quebec, Rusya, Güney Afrika) ve İkinci Dünya Savaşı'nda belirgin artış göstermiştir (10).

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) tanılı hastaların yaklaşık % 60-90 (ortalama % 80)'inde asbest temasına ait öykü mevcuttur (11,12). MPM normal populasyon için oldukça nadir bir tümör olup görülme sıklığı, bir yıl için milyonda 1 ile 2,2 arasında bildirilmektedir (13,14). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yılda 2200, Avrupa'da yılda 9000 civarında olgu saptanmaktadır (15,16). Amerika'da kadınlardaki malign mezotelyoma insidansı yaklaşık 2- 3 /milyon/yıl iken erkeklerde malign mezotelyoma insidansı yaklaşık 20/ milyon/yıl olarak belirlenmiş ve bu oranın son 30 yılda değişmediği saptanmıştır. Kuzey Amerika'da 1990'ların başı itibarıyla artan bu insidansın düşüşü beklenmektedir. Avusturalya, Fransa ve İngiltere'de ise malign mezotelyoma insidansının daha yüksek olduğu ve bu oranın artmaya devam ettiği bilinmektedir (17).

Asbest doğada yaygın olarak bulunan bir mineraldir. Bazı bölgelerde toprak üstünde diğer minerallerle beraber bulunur. Türkiye ile birlikte Yunanistan, Bulgaristan, Kıbrıs, Korsika/Fransa, Çekoslovakya, Rusya, Yeni Kaledonya, Avusturya, Afganistan, Güney Afrika ve İtalya'da çevresel asbeste maruz kalındığı bildirilmektedir (18).

Ticari değeri olan asbest tipleri krokidolit, amozit ve krizotildir (19). Dünyada kullanılmakta olan asbestin % 90'ı krizotildir (20). Her yıl yaklaşık

125 milyon insan asbeste maruz kaldıkları bir ortamda çalışmakta ve bunların en az 90.000' i akciğer kanseri, mezotelyoma ve asbestozis nedeni ile ölmektedir (21). Kırsal alanda aktoprağın kontamine olduğu asbest lifleri tremolit veya aktinolit (22). Türkiye' de asbeste en yoğun temas bölgeleri Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas ve Diyarbakır' ın bazı köyleridir (23,24). Türkiye' de insidans ile ilgili yeterli veri olmadığından kesin bir bilgi vermek mümkün değildir. Ancak yapılan çalışmalarda, insidansın milyonda 43 ile 50 arasında olduğu, Kapadokya' daki erionit köylerinde ise milyonda 996' ya çıktığı belirtilmektedir (25).

2.4.Etyoloji

Malign mezotelyoma tanısı alan hastaların yaklaşık % 70- 80' inde asbest temas öyküsü mevcuttur (26). MPM latent periyodu mesleki temasta ortalama 30- 40 yıl olup çevresel temaslarda bu süre değişkenlik gösterir. Asbest ve erionit MPM etyolojisinde bilinen, her ikisi de mineral lif olan iki önemli nedendir. Asbest özgül bir molekül olmayıp lifsi yapıda doğal fibröz bir silikattır. Amfibol ve serpentine olmak üzere iki gruba ayrılır (27). İlk gruptaki asbest tipleri olan tremolit, actinolit, amosit, krokidolit ve antofillit lifleri, serpentine grubunda yer alan krizotil tip asbest liflerine göre daha sert, daha uzun ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır (28). Amfibol tip liflerin biyolojik ortamdan atılım yarı ömrü 7 yıldır (29). Hem fiziksel yapı özelliği hem de atılım süresi nedeniyle amfibol tip asbest liflerinin daha riskli olduğu öne sürülmektedir. Krizotil ile mezotelyoma arasındaki ilişki net değildir. Ancak çok yüksek düzeyde maruziyeti ya da diğer asbest türleriyle birlikte olan maruziyet durumunda mezotelyomaya yol açabileceği düşünülmektedir.

Asbest lifleri için karsinojeniteyi belirleyen, kimyasal yapıdan çok fiziksel yapı olarak düşünülmektedir. Boy : en oranı 3/1' den fazla olan liflerin karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Ve bu oran arttıkça karsinojenite artmaktadır. Yani ince-uzun lifler daha güçlü karsinojenik etki gösterir (28). Eriyonit lifleri fibröz bir yapı özelliğine sahip olup asbest liflerine göre çok daha güçlü karsinojendir.

Yazıcıoğlu ve ark. Diyarbakır Göğüs Hastalıkları Hastanesi' nde tetkik edilen 177 akciğer kanseri ve 44 plevral malign tümörü olan 221 olguyu retrospektif olarak taramış olup, asbest maruziyeti olan grupta maruziyeti olmayan gruba göre akciğer kanserini 2,5 kat, plevral malign tümörü 11,4 kat daha yüksek saptamışlardır (30).

Bazı MPM olgu serilerinde, mineral lif teması olmayan olgu oranının % 30' a ulaşması, ayrıca çocukluk çağında da mezotelyoma saptanması, MPM etyolojisinde başka nedenlerin de etken olabileceğini göstermektedir (31). Simian virüs- 40 (SV-40)' ın karsinogenik etkisinin ve bazı kanserlerle olan ilişkisinin saptanmasını takiben yapılan kapsamlı çalışmalarda, bazı insan mezotelyoma hücrelerinde SV-40 benzeri genetik diziler gösterilmiştir. Radyoterapi uygulanmış olgularda radyoterapi sahasında ya da komşu alanlarda 7 ile 36 yıl sonra MPM gelişimi bildirilmiştir (32).

MPM' nin bazı ailelerde ve tek yumurta ikizlerinde daha sık saptanması mezotelyoma gelişiminde genetik yatkınlığın rolü olabileceğini düşündürmektedir (33). Ancak Ürgüp' ün bir köyünde yapılan epidemiyolojik çalışmada köye dışarıdan gelerek yaşayıp sonrasında MPM tanısı alan olgular bildirilmiştir. Bu hastaların varlığı çevresel temasın MPM etyolojisindeki primer rolünü vurgulamaktadır.

Son yıllarda birçok araştırmaya konu olan ve adı sıkça duyulan karbon nanotübler (KNT) ise yeni bir tür teknolojik kristalin karbon olup kendilerine özgü fiziksel ve kimyasal özellikleri ile elektronikten tıp alanına kadar çok geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. KNT' ler hakkındaki en önemli şüphelerden birisi asbestos benzeri bir trajediye yol açabilme potansiyeli taşımalarıdır. Yapılan çalışmalarda KNT' lerin normal insan mezotel hücre dizileri, MM hücre dizileri ve TSV40-transforme edilmiş mezotel hücrelerine sitotoksik olduğu rapor edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada yedi fareye çok duyarlı karbon nanotüb, 10 fareye crocidolite, beş fareye karboksimetil selüloz maddeleri intraskrotal olarak enjekte edilmiştir. Elli iki haftalık gözlem süresi sonrası otopsi incelemesi planlanmışken 37-40 hafta sonar çok duyarlı karbon nanotüb uygulanan yedi fareden altısının yaygın peritoneal mezotelyoma nedeniyle

öldüğü gözlenmiştir. Diğer iki gruptaki farelerin herhangi bir patoloji izlenmeden 52 hafta yaşadığı bildirilmiştir (34).

Daha güncel bir çalışmada Cho ve arkadaşları çinkooksit nanopartikülü intratrakeal olarak farelere inhalasyonla uyguladıklarında fare akciğerlerinin bronkoalveoler sıvı ve histopatolojik incelemelerinde; eozinofili, hava yolu epitel hücre proliferasyonu, goblet hücre hiperplazisi, pulmoner parankimal ve interstisyel fibrozis geliştiğini saptamışlardır (35). Çinkooksit nanopartikül; kozmetik, boya, tekstil ürünlerinde, gıdalarda katkı maddesi olarak ve kişisel hijyen ürünlerinde kullanılmaktadır. Özellikle translüsen ve ultraviyole A ve B' ye karşı yüksek koruma sağladığından güneş kremleri ve nemlendiricilerin vazgeçilmezlerindendir.

2.5. Patogenez

Asbest liflerinin paryetal plevraya iki yolla ulaşabileceği düşünülmektedir. Birincisi asbest lifleri inhale edildikten sonra aerodinamik yapılarının yardımıyla bronşiyal alanda ilerleyerek kolaylıkla akciğer periferine ulaşabilirler. Daha sonra distal endotelyumdan intersitisyel alana girerek visseral plevraya ve komşuluk yolu ile paryetal plevraya erişirler. İkinci yol ise lenfatik dolaşıma katılan liflerin retrograd yol ile paryetal plevraya ulaşmasıdır (36). Plevral aralıktaki asbest lifleri, lenfatik klirens ile paralel olarak paryetal plevrada bulunan lenfatik stomalarda kümeler yaparak birikir (37). Lifler bulundukları yerlerde makrofajlar tarafından fagosite edilmeye çalışılırlar, ancak fiziksel yapıları nedeniyle fagositoz tam mümkün olmaz. Asbest nedeniyle ortama enzimler, sitokinler ve superoksid radikalleri çıkar, böylece asbest lifleri hem mutajenik hem de fibrojenik aktiviteyi başlatabilirler (38,39).

Mezotel hücreleri asbest ile etkilenmeye, diğer sistem hücrelerine göre daha fazla duyarlıdır (36,40). Plevrada asbest liflerinin yüzeyinde üretilen serbest radikallerin mutajenik özellikleri, liflerden zarar görmüş hücrelerden salınan oksijen radikalleri ve hedef hücrelerde liflerin direkt fiziksel etkileriyle Deoksiribonükleik asit (DNA) kırıkları, genetik değişiklikler ve hücre

proliferasyonunu uyararak mezotelyal hücrelerde karsinojenik etkiler oluşturduğu kabul edilmektedir (41). Bu fiberler sonunda plevral plak, fibrosiz veya MM' ya neden olurlar. Malign mezotelyomada plevral sıvının oluşum patolojisi ise tümörün lokal ve sistemik etkileri, tedavi komplikasyonları, plevranın doğrudan malign hücrelerle invazyonuna bağlıdır (42).

Plevral plak (PP), plevral fibrozis ve malign plevral mezotelyoma (MPM) gibi plevra hastalıklarında akciğerdeki lif sayısı asbestozise göre daha düşüktür (43). MPM' de tümör, paryetal plevradan kaynaklanan küçük mikroskopik nodüller şeklinde, genellikle tek taraflı ve hemitoraksın alt yarısından başlar. Genellikle birkaç yerde aynı anda başlayarak tümörün büyüdüğü düşünülmektedir. Tümör plevral aralığa doğru uzantılar ve tubuler/papiller yapılar oluşturarak büyür. Bu tubuler ve papiller yapılardan yoğun bir şekilde malign hücreler yer çekimi etkisiyle özellikle diafragmatik plevral yüzey olmak üzere alt plevral yüzeylere dökülüp ekim (implantasyon metastazı) yoluyla yeni tümöral alanlar oluşturur . Yazıcıoğlu ve ark, 1976 yılında Diyarbakır Göğüs Hastalıkları Hastanesi ve Tüberküloz Dispanseri' ne başvuran hastaların akciğer grafilerini taramışlar, bunlardan krizotil maruziyeti olan 511 hastada plevral kalsifikasyon ve bazılarında perikard ve diyafragma tutulumu saptamışlardır (44).

MPM lenfojen ve hematojen yayılım da yapabilir ancak genel olarak yayılım şekli lokaldir. Tümör paryetal plevral yüzeyden göğüs duvarına, diyafragma ve diyafragma altı alana, visseral plevral yüzeye buradan da intralober ve interlober septalar yoluyla akciğerlere ve mediastene yayılır. Böylece hastaların çoğunda görülen akciğerler ve komşu yapıları çepeçevre zırh gibi saran geniş yüzeyli bir tümöral kitle ortaya çıkar. Çoğunlukla lokal olarak yayılan tümörün komşu organ ve yapıları etkilemesi ölüme neden olur (45,46).

Tanı döneminde ve erken evrede lenfojen-hematojen metastazlar nadirdir, ancak hastalığın terminal döneminde hastaların en az yarısında metastaz gelişir. MPM 1999 World Health Organization / International Association for the Study of Lung Cancer (WHO/IASLC) sınıflandırması ile

epiteloid (epitelyal), sarkomatoid (sarkomatöz) ve bifazik (miks) mezotelyoma olarak üçe ayrılmıştır (47). Serilerde hastaların büyük çoğunluğunu (yaklaşık % 50) epitelyal tip oluştururken, ikinci sırayı bifazik tip alır. Bifazik tip sıklık olarak ikinci sıradadır yaklaşık % 30 civarında bir oranla görülür. Sarkomatöz tipin görülme oranı ise % 10- 20 arasındadır (45,48,49,50).

2.6 Klinik Belirti ve Bulgular

Malign mezotelyoma, doğumundan itibaren asbest veya erionit içeren ortamlarda yaşayanlarda 20-30' lu yaşlarda klinik belirti ve bulgu vermeye başlar. Semptomların süresi 2 haftadan 2 yıla kadar uzayabilmekle birlikte olguların %25' inde semptom süresi 6 aydır ortalama tanı süresi ise 2-3 aydır. Genellikle ilk olarak dispne ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile doktora başvururlar. Olguların yaklaşık % 60' ı non plöretik göğüs ağrısından yakınırken dispne olguların % 50-70' inde mevcuttur (51).

Bu şikâyetlere ek olarak ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir. MPM' da metastaz nadir olmakla birlikte hastalık ilerledikçe metastaz oranı artar. En sık metastaz hiler, mediastinal, supraklaviküler lenf ve internal mammariyan lenf nodlarına olur. İleri olgularda kemik, karaciğer ve akciğer içinde multinodüler, milier yayımlar da görülebilir. Aşağıda asbest ile ilişkili bazı hastalıklar tablo şeklinde belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo1.Asbest ile ilişkili bazı hastalıklar (52,53,54,55).

1-)Asbestozis(interstisyel akciğer fibrozisi)	
2-)Plevral reaksiyonlar	a-)Plevral plaklar b-)Plevral kalınlaşma c-)Benign asbest plörezisi
3-)Parankimal akciğer hastalıkları	a-)Rounded atelektazi b-)Transpulmoner bandlar c-)Diğer benign pulmoner nodüller
4-)İmmunolojik değişiklikler	
5-)Neoplastik hastalıklar	a-)Malign mezotelyoma b-)Ekstrapulmoner karsinomlar -GİS karsinomları -Diğer organ karsinomları c-)Akciğer karsinomu

2.7.Fizik muayene bulguları

Tümörün kendine has davranış biçimine bağlı olarak “ hareketleri kısıtlanmış bir hemitoraks” ve o tarafta “plevral sıvı / plevral kalınlaşma muayene bulguları (vibrasyon torasik kaybı, matite, seslerin alınamaması)” hemen her hastada saptanan temel bir özelliktir. Tümörün yerleşimi hastaların % 95 -97’ sinde tek taraflı olup %65 sağ taraftadır. Öte yandan, tümörün plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayılımı olguların yaklaşık %40-50’ sinde tutulan hemitoraksta kostaların birbirine yaklaşması ve omuzun çökmesi ile “tek taraflı çökük hemitoraks” saptanır. Toraks içinde tümörün kendine has davranış biçimi nedeniyle, nadir de olsa cilt altında nodüler patolojilerin palpasyonu, vena kava superior sendromu, kord bası bulguları, Horner Sendromu tanımlanmıştır. Hastalığın ilerlemesine bağlı olarak bu ek bulgular daha sık görülür (48, 56, 57, 50).

2.8.Görüntüleme

2.8.1.Akciğer Grafisi

MPM’ li hastalarda, genellikle plevral sıvının alttaki yapıları örtmesi nedeniyle, iki boyutlu görüntü veren standart akciğer graflerinde yalnızca “plevral sıvı” veya “plevral kalınlaşma” bulgusu saptanır. Ancak sıvının az olduğu veya olmadığı olgularda “nodüler veya düzensiz bir plevral kalınlaşma” bulgusu açıkça gözlenebilir.

Mediastinal plevranın tutulduğu olgularda mediastinal yüzde düzensizlik izlenmektedir. Hemitoraksın tümüyle radyopak görüntüye sahip olduğu olgularda mediasteninin yerinde olması da MPM’ yi gösteren ek bir özellik olarak tanımlanabilir (48).

2.8.2.Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Bilgisayarlı Tomografi (BT), MPM şüphesi olan her olguda artık rutin kullanılan radyolojik bir yöntemdir. Olguların %92' sinde plevral kalınlaşma, %74' ünde effüzyon, % 20-50' sinde plevral kalsifikasyonlar bulunur. Ayrıca asbest maruziyetini gösteren kontrlateral plevral plaklar, fibrotik kalınlaşmalar ve kalsifikasyonlara da rastlanır.

Toraks BT bulgularındaki bazı özellikler tanıyı destekler. Bunlar sırasıyla:

1. Plevradaki tutulumun çepeçevre olması (tüm plevral yüzeylerin tutulumu),
2. Mediastinal plevral tutulum,
3. Plevradaki kalınlaşmanın 1 cm' den daha fazla olması

diğer nedenlerle ortaya çıkan plevral kalınlaşmalardan ayırımında yararlıdır (58- 64).

2.8.3.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MPM hastalarında rutin taramada kullanılmaz. Ancak Toraks BT' nin yetersiz kaldığı göğüs duvarı, diyafram ve lenf nodu tutulumlarını belirlemede kullanılması önerilmektedir (65).

2.8.4.Pozitron emisyon tomografi (PET)

2-Floro-2-deoksi-d-glukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET), malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada yardımcıdır. İşaretlenmiş glukozun tüketildiği yerlerde bu aktivitenin görüntülenmesine dayanır. PET' deki standart uptake değeri (SUV: standardized uptake value) sağkalım ile ters orantılı bulunmuştur (66). Anatomik ve metabolik görüntünün birleştirilmesiyle oluşan PET-BT' nin dezavantajı ise yüksek maliyet ve yanlış pozitif sonuç vermesidir (62).

2.9. Serum ve Plevral Sıvı Laboratuvar Bulguları

MPM için özgün kabul edilebilecek bir laboratuvar tetkiki henüz yoktur. Hastaların çoğunda sedimantasyon hızı yüksek bulunurken, bazı hastalarda kronik hastalık veya demir eksikliği anemisi, nadiren de “coombs pozitif” hemolitik anemi saptanabilir. Birkaç seride, hastaların bir kısmında trombosit sayısında artış gözlemlenmiştir ancak hiçbiri MPM’ ye özgün değildir. Bu bulgular diğer malign hastalıklarda da saptanabilen bulgulardır (48, 67, 68, 69).

MPM olgularının büyük çoğunluğunda plevral sıvı izlenmekle birlikte, plevral sıvı örneklerinde MPM için özgün ve/veya duyarlılığı yüksek parametreler tanımlanamamıştır. Plevral sıvı görünümü yaklaşık % 50 olguda hemorajiktir ve eksüda vafında olup lenfosit oranı yüksektir. Yer yer kümeler halinde toplanmış, mitoz ve atipi kriterleri gösteren mezotelyal hücrelerin (cell ball) görülmesi malign tümöral gelişim lehine değerli bir bulgudur.

MM’ nin metastatik malign plevral hastalıktan, benign plevral hastalıktan ve benign asbest plöreziden ayırımında etkili olabilecek serum tümör belirteçleri belirlenmesine yönelik oldukça kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda hyalüronik asit (HA), osteopontin (OPN), mesothelin-diğer tanımlamayla serum soluble mesothelin related peptide (SMRP) ve megakaryocyte potentiating factor (MPF) söz konusu amaçlara yönelik umut verici belirteçler olarak rapor edilmiştir (70-84).

2.10.Biyomarkırlar

2.10.1.Mezotelin

Mezotelin, insan mezotelin geni’ nin kodladığı 69 kDa ağırlığında bir proteindir. Fosfatidilinositol ile hücre yüzeyine bağlıdır, hücre adhezyonu ve muhtemelen de hücrenin hücreyi tanıması ve sinyalizasyonunda rol almaktadır (85). Mezotelin iki farklı protein oluşturur: soluble mesothelin related proteins (SMRP) ve megakaryocyte potentiating factor (MPF) (86).

2.10.1.1. Soluble mesothelin related proteins (SMRP)

SMRP, hücre-hücre adezyonlarında, tanımlanmasında ve sinyal iletilerinde rol alır (87,88). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar bazı yazarlara MM' lı hastaların tanı ve takibinde en umut verici tümör belirtecinin SMRP olduğu kanaatini vermiştir (89-94). Ancak SMRP düzeyinin, MM' nın yanısıra diğer bazı kanserlerde, metastatik adenokanserlerde, pankreas ve over kanserlerinde de arttığı gösterilmiştir (92-95).

Scherpereel ve ark. 74 MM olgusunu, 35 metastatik plevral karsinom olgusunu ve 28 asbest ile ilişkili benign plevral sıvı olgusunu prospektif olarak incelediler (96). Bu çalışmada ortalama serum SMRP düzeyi MM lı olgularda (2.05 _ 2.57 nM/L) metastatik plevral karsinomlu hastalara göre (1.02 _ 1.79 nM/L) veya benign efüzyonlu olgulara göre (0.55 _ 0.59 nM/L) daha yüksekti. Sınır düzeyi 0.93 nM/L olarak alındığında bu testin MM olgularını benign olgulardan ayırmada duyarlılığı %80, özgünlüğü ise %82.6, sınır değeri 1.85 nM/L olarak alındığında MM olgularını metastatik plevral karsinomlardan ayırmada duyarlılık %58.3, özgünlük ise %73.3 olarak bulunmuştu. Diğer taraftan SMRP sarkomatoid tipteki MM olgularında ve özellikle belirgin sarkomatoid komponenti olan bazı mikst tipteki MM olgularında epiteloid tip kadar duyarlı değildir (96,97). SMRP over karsinomu, pankreas karsinomu ve bazı akciğer karsinomları tarafından da anlamlı oranda salgılanmakta ve yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir (98).

Sonuç olarak, SMRP özellikle epiteloid MM' yı diğerlerinden ayırt etmede faydalı olabilecek umut vaat eden ancak ideal belirteç tanımlamasına tam olarak uymayan bir belirteçtir.

2.10.1. 2. Megakaryocyte potentiating factor (MPF)

Son yıllarda araştırılan belirteçlerdendir. Non-epitelyal MM subtipleri için mezotelinde olduğu gibi MPF sensitivitesi de düşük bulunmuştur (99). Shiomi ve ark. MM hastalarının serumlarında tespit ettikleri MPF düzeyinin sağlıklı kişiler ile diğer akciğer veya plevra hastalığı olan kişilerin serum düzeyinden daha yüksek olduğunu saptadılar (100). Aynı grubun, daha sonra gerçekleştirdikleri ve modifiye ettikleri Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemini kullandıkları kapsamlı bir çalışmada, serum MPF düzeyinin MM hastalarında çoğunlukla cut-off değeri üstünde seviye verdiği, tanı aşamasında MM' nin ayırımında duyarlılığın %71, özgüllüğün %93 olduğu, epitelyal hücre tipine sahip olguları ayırt etmede ise duyarlılığın %90 özgüllüğün %88 olarak belirlendiği bildirilmiştir (101). Serum MPF seviyeleriyle elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri SMRP değerlerine benzer şekilde çalışmalarda farklılıklar gösterebilmektedir.

2.10.2. Osteopontin

Bir ekstrasellüler matriks (ECM) molekülü olan osteopontin (OPN), multifonksiyonel, kollagenöz olmayan, sialik asitten zengin, glikolize olmuş kemokin benzeri bir fosfoproteindir. OPN' nin bazı patofizyolojik rolleri onkogenez ve tümör progresyonu, inflamasyon ve immünite, kemiğin yeniden yapılanması, angiogenez, apoptozisin inhibisyonudur. OPN, in vitro olarak hücre proliferasyonu, göçü ve ECM invazyonunu indükleyebilir, tümör progresyonu ve metastaza katkıda bulunabilir. Osteopontin integrin ve CD44 reseptörlerine bağlanarak hücre matriks etkileşimlerini ve hücre sinyalizasyonunu gerçekleştirir ve asbest ile ilişkili karsinogeneizde hücre sinyalizasyon yollarında rol oynayan proteinler tarafından regüle edilir (102-103).

Çeşitli malignitelerde OPN' nin yüksek oranda salındığı gösterilmiştir. Meme, akciğer ve prostat kanserli hastalarda serum OPN düzeyleri

kontroller ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. OPN' nin tümör gelişimindeki anjiogenez için de gerekli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. OPN' nin artmış salınımı, invaziv büyüme ve metastaz gibi agresif fenotiplerde bulunmaktadır, kötü prognoz için bir belirteç olarak da kullanılabilir. Dolaşan plazmadaki artmış OPN düzeyleri hastalığın tanısı ve takibinde yardımcı bir klinik biyolojik belirteç olarak kullanılabilir (104-108).

İlk olarak Sandhu ve ark. yaptıkları fare çalışmasında osteopontin düzeylerinin asbest ile ilişkili tümörlerde arttığını gösterdiler (109).

Pass ve ark. 69 asbest maruziyeti olan benign olgu, 45 normal ve asbest temas öyküsü olmayan olgu ve 76 adet cerrahi olarak evrenilmiş MM olgusunda serum osteopontin düzeylerine baktılar (103). Serum osteopontin düzeyleri MM olan grupta asbest temas öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 133 ± 10 ng /mL, 30 ± 3 ng /mL, $p<0.001$).

Sonuç olarak osteopontin asbest öyküsü olup MM olmayanları MM olanlardan ayırmada kullanılabilecek umut veren bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

2.10.3.Galectin-3

Galectin–3, beta-galaktozid içeren glikokonjugatlara affinitesi bulunan karbonhidrat bağlayıcı bir proteindir. Hücre yüzeyindeki ve ekstraselüler matriksdeki proteinlere ve lipidlere bağlı çok çeşitli karbonhidratları tanıyıp bağlanabilir (111). Hücre adezyonunda, proliferasyonunda, differansiasyonunda görevlidir. Birçok çalışmada embriyogenez, inflamasyon, apoptoz, metastaz, neoplastik transformasyon ve anjiyogenezle ilişkili olduğu saptanmıştır.

2.10.4.Tenascin-C

Tenascin-C (TN-C) embriyonik dönemde salgılanan bir ekstraselüler matriks glikoproteinidir. Tenascin-C hücre göçü, proliferasyon ve diğer mekanizmalar arasında onkojenik sinyal molekülleri ve pro-enflamatuar hücre sinyal indüksiyonunu modüle eder. Kanseri ilerlemesinde inflamasyonun etken rolü göz önüne alındığında, ortak mekanizmalar her iki olayda TN-C tarafından kontrol edilebilir. Tenascin-C hakkında artmış bilgilerle kronik enflamasyon, kalp yetmezliği, aterosklerozis ve kanser gibi yüksek TN-C üretimiyle hastalıkların yönetimini geliştirmek ümit vericidir (112).

2.10.5.Hyalüronik asit

Hyaluronat veya hyalüronik asit (HA) hemen hemen bütün dokularda bulunan, dallanmayan, lineer, sülfat içermeyen, yüksek moleküler ağırlıklı, bir glikozaminoglikandır. HA negatif yüklü yüksek moleküler ağırlıklı polisakkarittir, ekstraselüler alanda dağılır, en yüksek konsantrasyonu yumuşak konnektif dokulardadır, en düşük konsantrasyonu serumdadır.

Yüksek konsantrasyonlarda HA salınımının MM ve sarkomlar dahil bazı neoplazmlarda saptanabildiği gösterilmiştir (113). HA, MM' da tümör hücreleri tarafından salınabildiği için kana da plevral aralığa da artmış miktarda geçebilir (114). Yüksek HA serum seviyelerinin çoğunlukla ileri evre MM hastalarında tayin edildiği bildirilmiştir (114-116).

Özellikle MM' lı hastalarda düzeyi artar. Yüksek plevral sıvı hyaluronik asit seviyelerinin, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da saptanabileceği gösterilmiştir (117). 0.2 - 0.8 mg/dL arasındaki plevral sıvı düzeyleri malignite dahil çeşitli tip eksudalarda saptanırken, 0.8 mg/dL' nin üzerindeki değerler sadece MM' da bulunmuştur. Plevral sıvıda CEA düzeyi düşük ve hyaluronik asit düzeyi yüksek ise, MM' yı diğer kanser tiplerinden ayırabileceği bildirilmiştir (118).

2.10.6. Fibronectin

Malign hücreler normal hücrelerden farklı olarak adezyon ve migrasyon özelliklerine sahip olmaları nedeniyle kontrolsüz büyürler, sürekli çoğalırlar. Bu değişimde en büyük rolü hücre yüzey proteinleri oynamaktadır. Bu yüzey proteinlerinden glikozaminoglikanlar, kollajen ve fibronectin üzerinde durulmaktadır (119). Fibronectin bazal membranlar, gevşek bağ doku ve vücut sıvılarında bulunan bir glikoproteindir (120). Hücre farklılaşmasında, hücre gelişiminde, apoptozda, doku oluşumu ve devamlılığının sağlanmasında, tümör oluşumu ve metastaz gibi birçok normal ve patolojik olaylarda önemli etkiye sahiptirler (121,122,123)

Sırı ve ark. 134 plörezili hasta ve 42 sağlıklı kişide yaptıkları çalışmada ortalama plevral sıvı fibronectin düzeyini konjestif kalp yetmezliğinde 187 ± 124 $\mu\text{g/mL}$, tüberkülozda 403 ± 202 $\mu\text{g/mL}$, akciğer kanserinde 282 ± 143 $\mu\text{g/mL}$, mezotelyomada 576 ± 462 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulmuşlardır. Mezotelyomalı ve tüberkülozlu sıvılarda yüksek olan değerlerden mezotelyomadaki yükseklik istatistiksel olarak anlam taşıyor olup, bu değerlerin plazma fibronectin değeri olan 481 ± 82 $\mu\text{g/mL}$ ' den de yüksek olması nedeniyle fibronectinin mezotelyomada lokal sentezlendiği, fibronectinin ayırıcı tanı aracı olmasa da mezotelyomanın diğer neoplastik tiplerden ayrımında kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.(124)

2.10.7. Platelet derived growth factor (PDGF)

1974 yılında keşfedilen trombosit kökenli büyüme faktörü (Platelet Derived Growth Factor, PDGF) genellikle parakrin ve otokrin yolla etki gösterir. Trombositlerin alfa granülleri içinde bulunur. Akciğer ve plevral tümörlerde yüksek PDGF düzeyi saptanmıştır. Plevral mezotelyoma tanısı olan hastalarda yüksek PDGF düzeyi düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Serum PDGF düzeyi plevral mezotelyoma prognozunu değerlendirmek için ek bir parametre olabilir (125).

2.11. Tanı

MPM' da tanı sitolojik veya histopatolojik incelemeye dayanmaktadır. Histopatolojik tanı için doku örneklemesine gerek vardır ve histopatolojik tanı doku örneklemesi için kullanılacak invaziv yöntemlerden etkilenir. MPM histopatolojik tanısı için kullanılan yöntemler sitoloji, kapalı plevra iğne biyopsisi (KPIB), torakoskopi ve torakotomidir.

2.12. Evreleme

MPM, evreleme sorunlarının en çok yaşandığı ve en tartışmalı olduğu tümörlerdendir. MPM evrelemesinde uzun süre Butchar' ın 1976' da önerdiği evreleme sistemi kullanılmıştır (Tablo 2). Ancak bu sistem sağkalım süresini belirlemek açısından yetersizdir (126,127).

Tablo 2. Butchart evreleme sistemi

Evre	Tanım
1	Tümör paryetal plevra kapsülü içinde sınırlı, örneğin; ipsilateral plevra, akciğer, perikard ve diyafram tutulumu
2	Tümör göğüs duvarı veya mediastinal yapıları (özofagus ,kalp, karşı plevra, lenf nodları) invaze etmiş
3	Tümör diyaframa penetre olmuş, peritonu ve karşı plevrayı tutmuş, göğüs dışı lenf nodu tutulumu
4	Uzak organ metastazları

Radyoloji ve invaziv tanıda artan yeni yöntemlerle elde edilen bilgilerden sonra Union Internationale Contre la Cancer (UICC) (Uluslararası kanser-karsıtı birlik) tarafından prognoz ile daha iyi ilişki kurulan TNM sistemi

geliştirilmiştir (128). TNM sınıflandırmasının kullanımı yaygınlaşırken, MPM tanı ve tedavisinde artan cerrahi işlemlerin öğrettikleri yeni bilgilerin ışığında 1994 yılı Haziran ayında, “International Association for the Study of Lung Cancer” VII.Dünya Konferans’ ında, “International Mesothelioma Interest Group (IMIG)” üyesi Rusch ve arkadaşları yine TNM evreleme sistemine dayanan bir evreleme sistemi önermişlerdir (Tablo 3-6). IMIG evrelemesinde özellikle perikard ve lenf nodlarıyla ilgili TNM’ ye göre bazı farklılıklar gösterdiği izlenmektedir. Bunların da yeterli ayırımının cerrahi işlemlerle yapılabileceği kabul edilirdi. Ancak çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) , özel durumlarda MR ve PET-BT çekimleri sayesinde artık büyük ölçüde doğru evreleme yapılabilmektedir. Kuşkusuz ki doğru evreleme, prognoz tayini ve tedavi seçeneklerini belirlemede oldukça önemlidir.

Tablo 3. Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (T;tümör)

T1a	Tümör aynı taraf mediastinel ve diyafragmatik plevra da dahil olmak üzere paryetal plevraya sınırlı-visseral plevra tutulumu yok
T1b	Tümör aynı taraf mediastinel ve diyafragmatik plevra da dahil olmak üzere paryetal plevrayı tutmuş ve aynı zamanda visseral plevrada seyrek tümör tutulumu var.
T2	Tümör aynı taraf plevral yüzeylerin birini tutacak (paryetal, mediastinel, diyafragmatik ve visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak: -diyafragma kasında tutulum -bir araya gelmiş, bütünleşmiş visseral tümörler (fissürler dahil) -tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması
T3	Lokal ileri, ancak potansiyel rezektabl tümör: tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (paryetal , mediastinel, diyafragmatik ve visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak; -endotorasik fasya tutulumu -mediastinel yağ dokusuna yayılan -göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezektabl soliter tümör -perikardın transmural olmayan tutulumu
T4	Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör: tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (paryetal, mediastinel, diyafragmatik ve visseral) ve şu özelliklerden en az biriyle beraber olacak; -göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok -peritona direk transdiyafragmatik yayılım -karşı taraf plevraya direk yayılımı -bir veya birden fazla mediastinel organa direk yayılım -vertebral kolona direk yayılım -perikard sıvısı ile birlikte veya olmayan perikardın iç yüzeyine yayılım veya myokard tutulumu

Tablo 4.Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi(N;node)

Nx	Bölgesel lenf nodları saptanamıyor
N0	Bölgesel lenf nodu yok.
N1	Aynı taraf bronkopulmoner ya da hiler lenf nodu tutulumu
N2	Aynı taraf subkarinal ya da mediastinal lenf nodu ya da aynı taraf internal mammarian nodlarının tutulumu
N3	Kontralateral mediastinal, internal mammarian nodları, aynı taraf ya da kontralateral supraklavikuler lenf nodu tutulumu

Tablo 5.Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (M;metastaz)

Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 6.Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (Evre)

EVRE	
Ia	T1a N0 M0
Ib	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
IV	T4 N0-3 M0-1 T1-4 N3 M0-1 T1-4 N0-3 M1

2.13. Prognoz

Hastanın yaşam beklentisinin belirlenmesi ve en uygun tedavi seçeneklerinin uygulanması için prognoz tayini oldukça önemlidir. MPM prognozu genel olarak düşük olup geniş olgu serilerinde yaşam süresi 6- 17 ay arasında, ortalama 12 ay veya altında bildirilmektedir (128-130).

MPM' de prognoz üzerine etkili faktörlerin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmalarda epitelyal hücre tipine sahip olanlarda, evrel hastalığı olanlarda, genç hastalarda, Karnofsky performans indeksi yüksek olanlarda prognozun daha iyi olduğu belirtilmektedir (130- 132).

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada da serum LDH seviyesi > 500 IU/L, serum trombosit sayısı > 400.000/IL, göğüs ağrısı şikayeti, erkek

cinsiyet ve yüksek kan beyaz küre sayısı kötü prognoza işaret eden semptom ve bulgular olarak bildirilmiştir (132,133).

Prognoz tayininde, bazı immünohistokimyasal boyalar, PET-BT ve bazı serum biyomarkırları ile moleküler-genetik analizler üzerine yeni pek çok çalışmalar yapılmakla birlikte kesin veriler henüz oluşmamıştır. Bunlardan ilerlemiş evre, sarkomatöz histolojik tip ve P16/CDKN2A homozigot gen delesyon kötü prognostik faktördür (134) .

PET-CT' nin SUV değerlerindeki artış prognostik bir marker olarak araştırılmıştır. Düşük SUV değeri ve epitelyal histoloji iyi bir prognostik faktör iken, yüksek SUV değeri ve nonepitelyal histoloji kötü prognostik bir faktördür (135) (Tablo 7).

Tablo 7. Mezotelyoma' da teşhis anındaki kötü prognostik faktörler

Sarkomatöz histoloji
Kötü performans durumu
Plevranın primer tutulumu
Kilo kaybı
Laktat dehidrogenaz düzeyi>500 IU
Yaş>50
İleri evre
Trombositoz >400.000 /mm³
Göğüs ağrısı
Sigara içme

2.14. Tedavi

MPM' nın antitümöral tedaviden fayda görmediği ve tedavi seçeneklerinin prognoza katkısı olmadığına dair yaygın bir görüş olup halen standart bir tedavi protokolü yoktur (136,137). Destek tedavisini yeterli gören bir çok görüş mevcuttur. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavi seçenekleri yanı sıra son 10 yılda immunoterapi, fotodinamik tedavi, gen tedavisi gibi umut verici çalışmalar halen sürmektedir.

3.MATERYAL VE METOD

Prospektif planlanan bu çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra Ağustos 2012 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi ve Medikal Onkoloji kliniklerinde tetkik ve/veya tedavi edilen 23' ü kadın, 26' si erkek toplam 49 plevral veya peritoneal malign mezotelyoma hastası ve kontrol grubu olarak 17' si kadın, 21' i erkek toplam 38 kronik hastalığı olmayan olgu dahil edildi.

Tüm hastaların yaş (≤ 60 veya >60 yıl), cinsiyet, asbest teması ve maruziyet süresi (≤ 20 veya >20 yıl), histopatolojik tip, evre ve sağkalım durumu standart formlara kaydedildi. Radyolojik olarak toraks ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi bulgularına göre tutulan taraf (sağ/sol), plevral sıvı varlığı ve sitoloji sonucu, tanı yöntemleri [(noncerrahi işlemler olarak plevral/peritoneal biyopsi veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomi, laparotomi gibi cerrahi yöntemler)], 1999 WHO/IASLC sınıflandırmasına göre mezotelyomanın histopatolojik olarak alt tipleri [(epiteloid, sarkomatoid ve bifazik (mikst)] değerlendirildi. Kesin tanı konan plevral mezotelyoma hastalarında evreleme sistemi olarak International Mesothelioma Interest Group (IMIG) sınıflandırması kullanıldı.

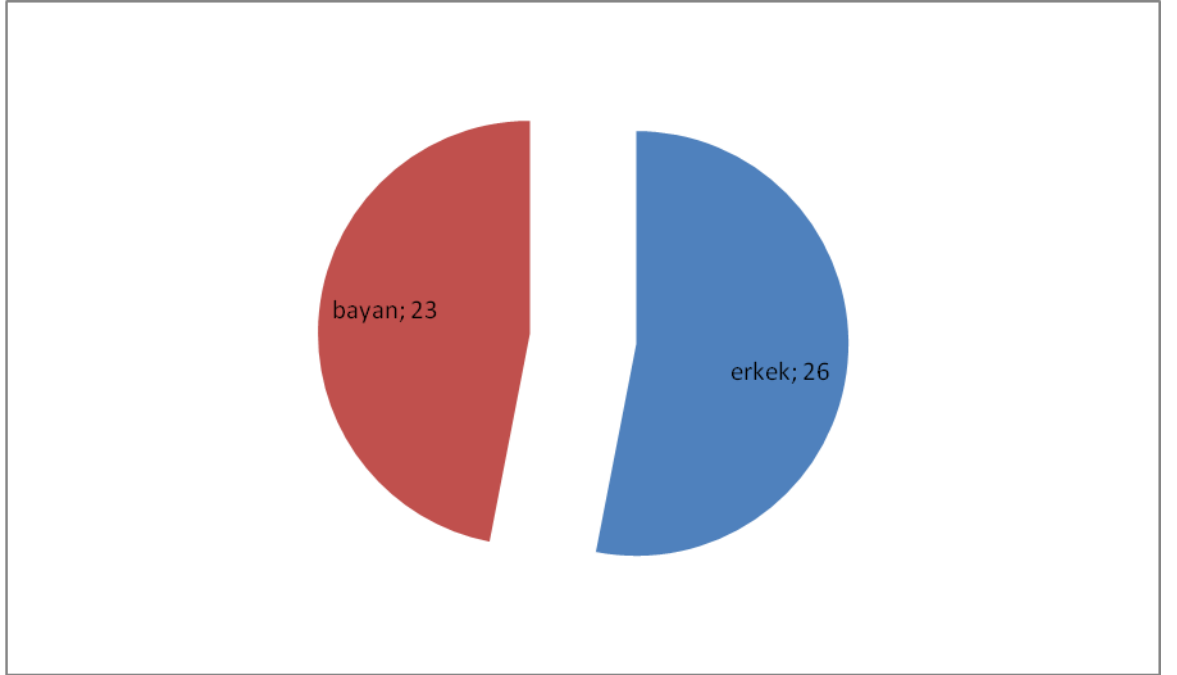
Tüm hasta ve kontrol grubuna bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak 2 adet jelli biyokimya tüpüne toplam 10 cc venöz kan alındı. Örnekler kısa süre içinde laboratuvara ulaştırılarak 4000 revolution per minute (rpm)' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve ependorflara aktararak -80°C ' de saklandı. Çalışma günü çözdüğülen serumlarda aşağıda adı geçen 8 adet biyomarkırın düzeyi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü desteği ile alınan hazır ticari kit kullanılarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı: Megakaryocyte potentiating factor (MPF), osteopontin, galectin-3, soluble mesothelin-related peptides (SMRP), hyaluranik asit, tenascin-C, fibronektin, platelet-derived growth factor (PDGF).

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler standart formlara kaydedildi. Verilerin normal dağılımları yapıldı. Parametrik verilerin analizi için student t testi, non parametrik veriler için ise Ki- kare testi uygulandı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

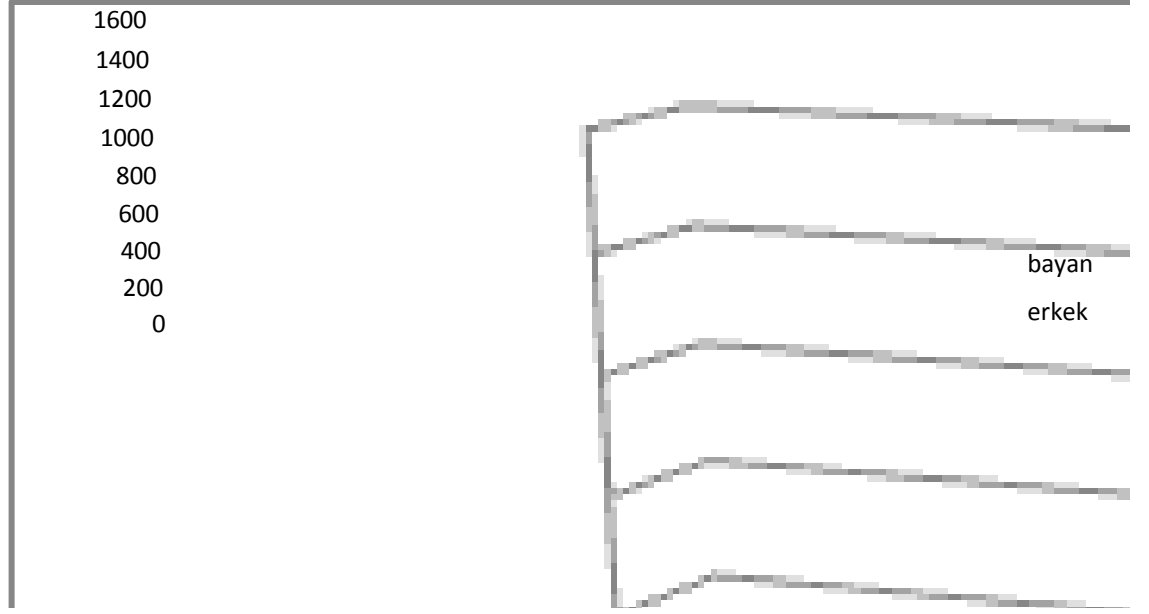
Cinsiyet

Çalışmaya alınan 49 malign mezotelyomalı hastanın 23' ü (%47) bayan, 26' sı (%53) erkekti (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

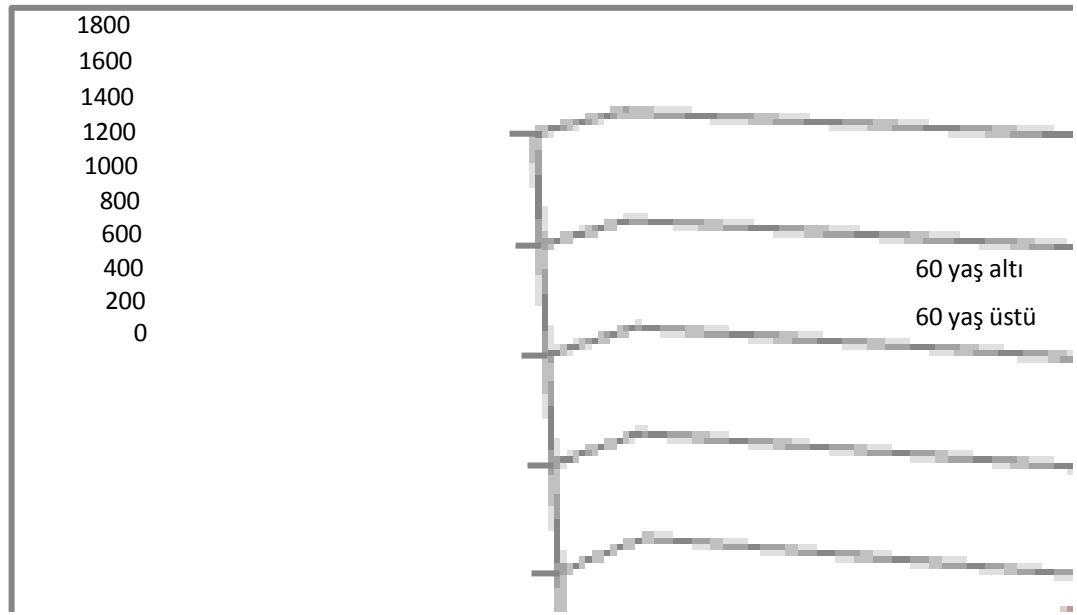
Fibronectin, tenascin C, MPF ve osteopontin düzeyleri bayanlarda erkeklere göre daha yüksek, hyaluronik asit, SMRP, PDGF, galectin 3 düzeyleri erkeklerde bayanlara göre daha yüksekti ancak aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 2).



Şekil 2. Biyomarkır düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi

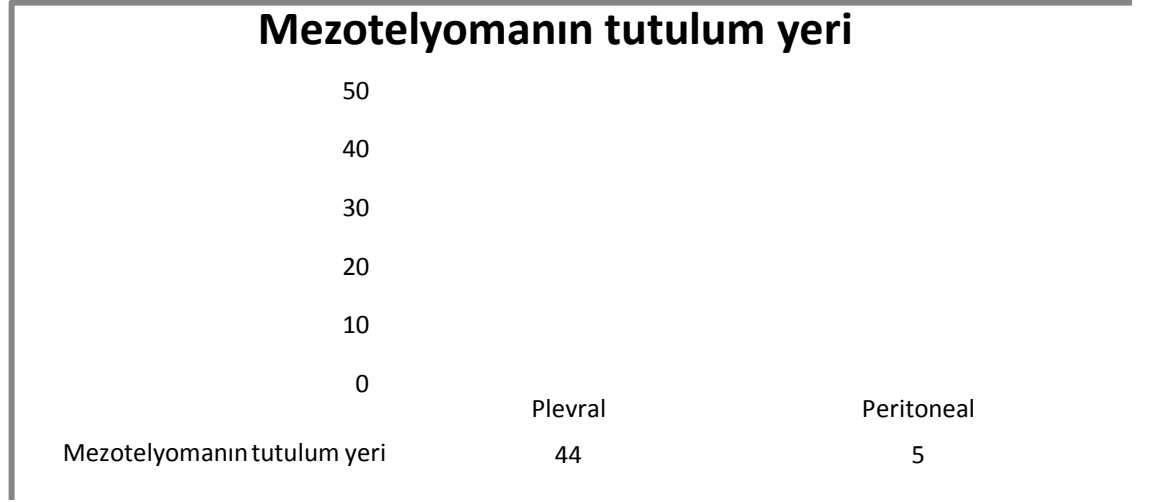
Yaş

Hastaların 24' ü (%49) 60 yaşın altında, 25' i (%51) 60 yaş üstüydü. Tüm biyomarkır düzeyleri yaş ilerledikçe azalmaktaydı ancak bu durum sadece PDGF, MPF ve galectin 3' te istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Şekil 3).



Şekil 3. Yaş ve biyomarkır ilişkisi

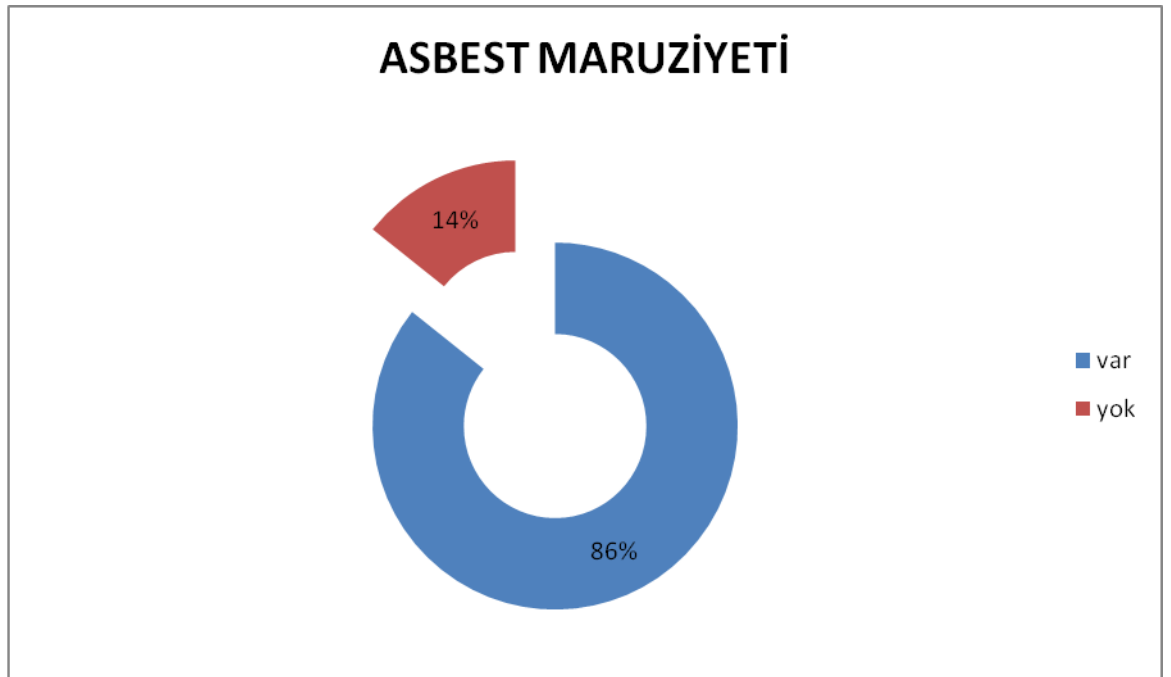
Toplam 49 hastanın 44' ü (%90) plevral mezotelyoma, 5' i (%10) peritoneal mezotelyoma idi (Şekil 4).



Şekil 4. Mezotelyomanın tutulum yeri

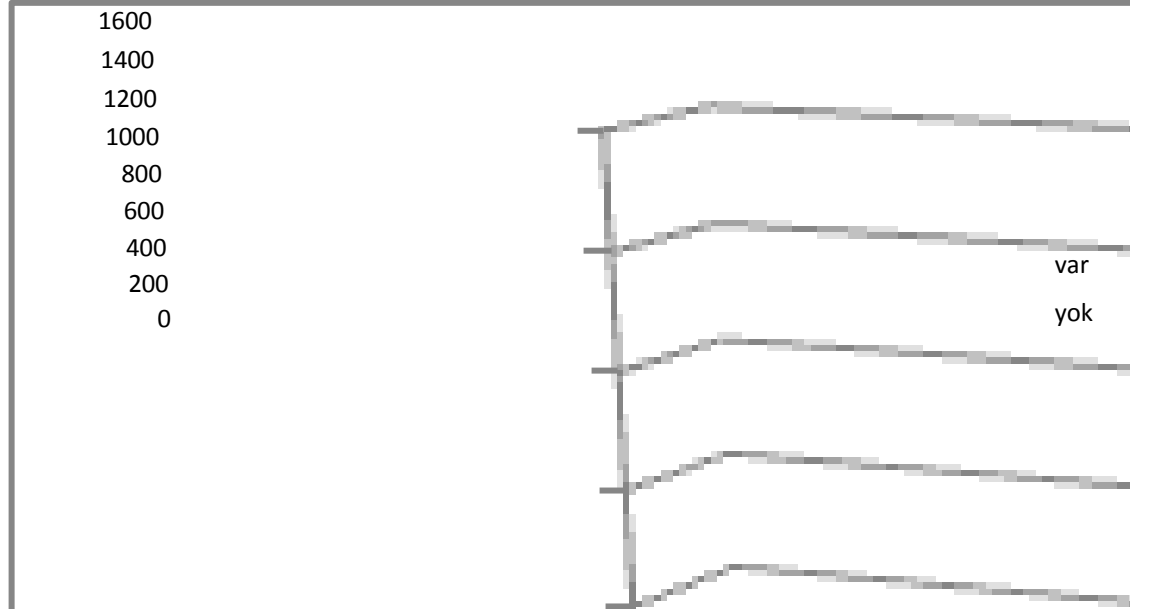
Asbest maruziyeti

Toplam 49 hastanın 7' sinde (%14) asbest maruziyeti yokken, 42' sinde asbest maruziyeti mevcuttu (Şekil5).



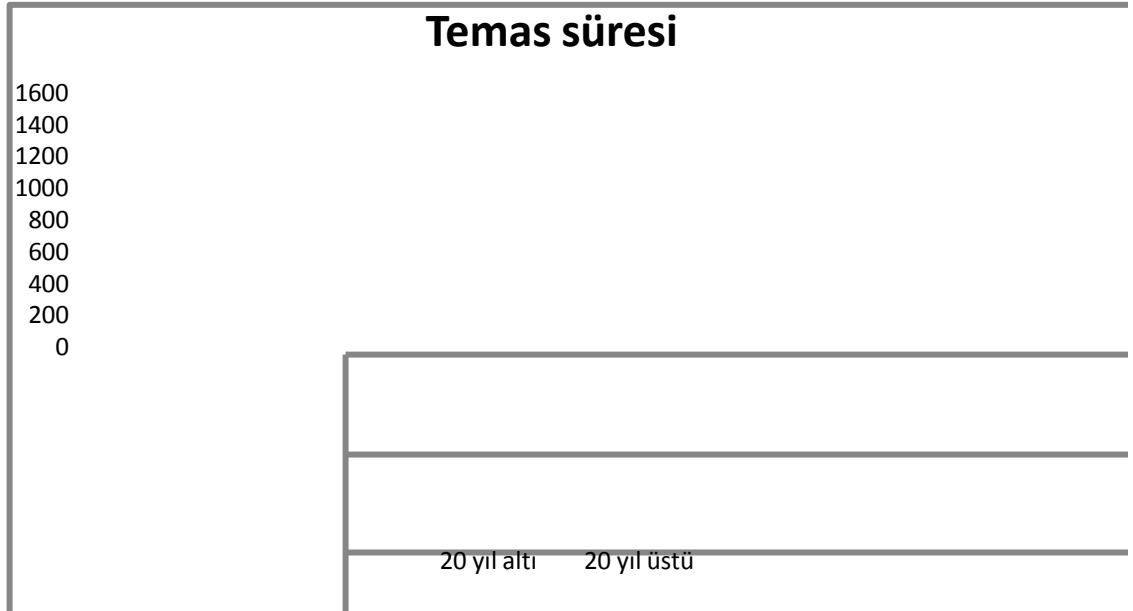
Şekil 5.Asbest maruziyetine göre hastaların yüzdeleri

Tüm biyomarkır düzeyleri asbest maruziyetli hastalarda, maruziyet olmayanlara göre yüksekti ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 6).



Şekil 6. Biyomarkır düzeylerinin asbest maruziyeti ile ilişkisi

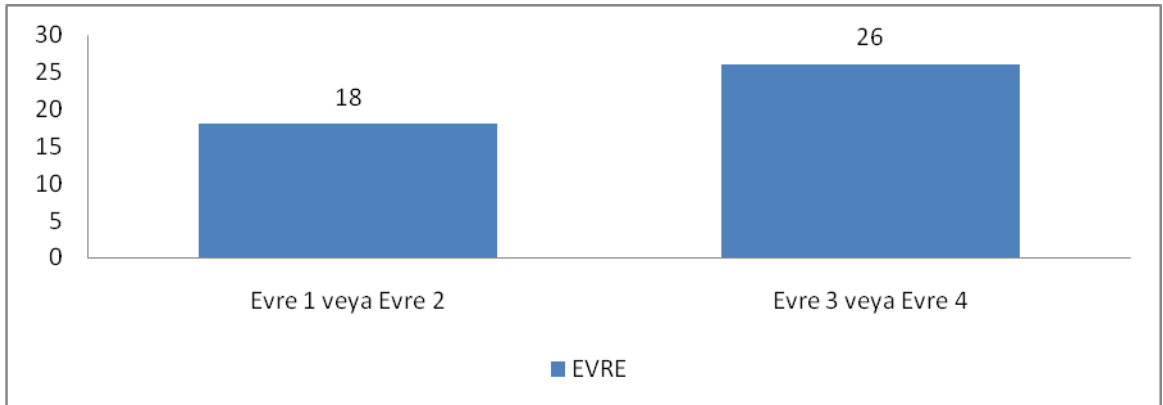
20 yıldan fazla asbest maruziyeti olan hastalarda tüm biyomarkır seviyeleri 20 yıl altı maruziyet süresine göre yüksek tespit edildi. Ancak aralarındaki fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 7).



Şekil 7.Biyomarkır düzeylerinin temas süresi ile ilişkisi

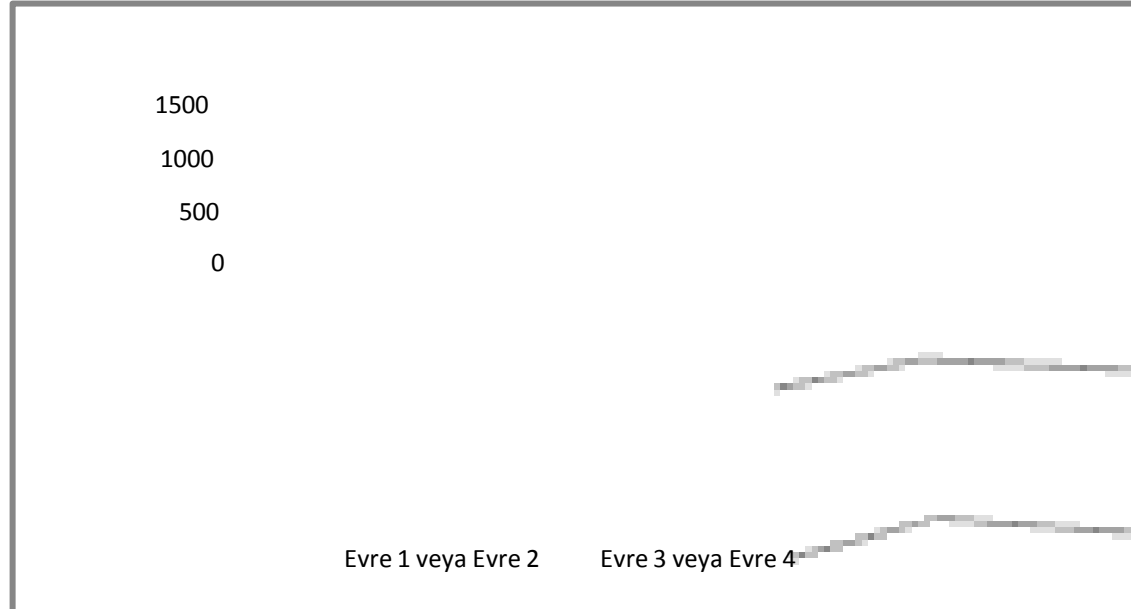
Evre

Malign plevral mezotelyomalı 44 hastanın 18' i (%41) evre 1 veya evre 2, 26' sı (%59) evre 3 veya evre 4 idi (Şekil 8).



Şekil 8.Hastaların tanı anındaki evresi

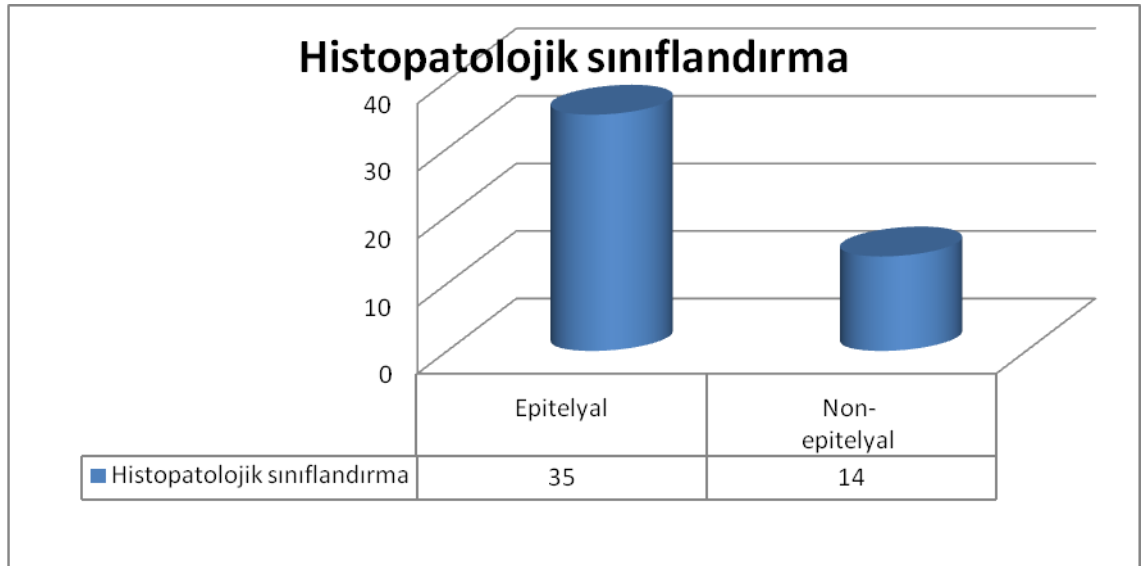
Evre 3 veya evre 4 grubundaki hastalarda tüm biyomarkır düzeyleri evre 1 veya evre 2 grubuna göre yüksek tespit edildi ancak sadece tenascin c, fibronectin, MPF, galectin 3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Şekil 9).



Şekil 9. Biyomarkır düzeylerinin evre ile ilişkisi

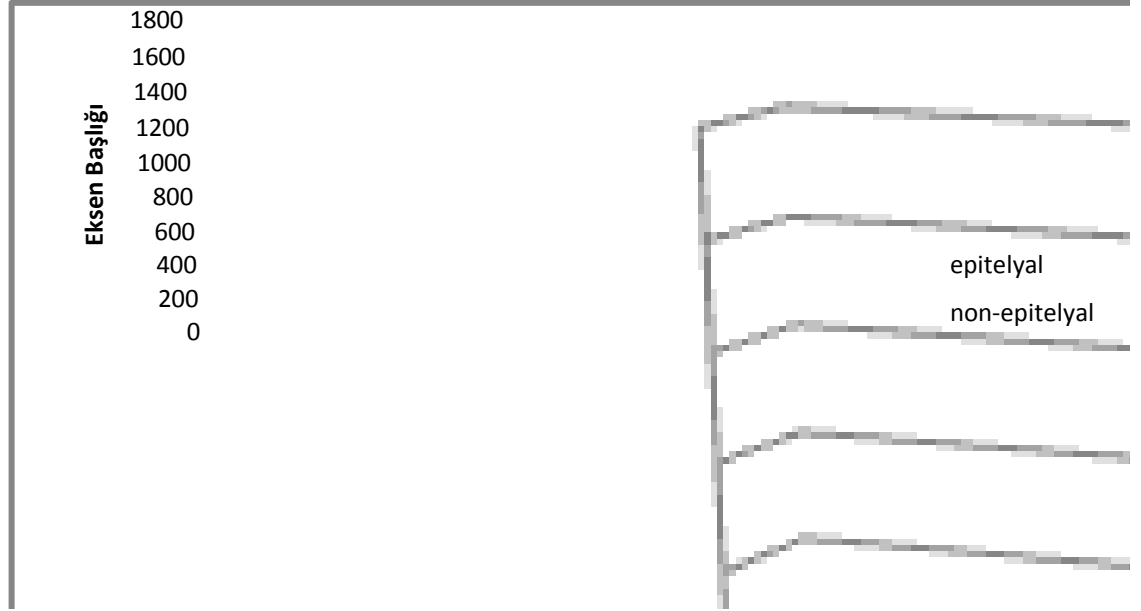
Histopatolojik sınıflandırma

Hastaların 35' i (%71) epitelyal tip, 14' ü (%29) epitelyal olmayan tipti (Şekil 10).



Şekil 10. Histopatolojik sınıflandırma

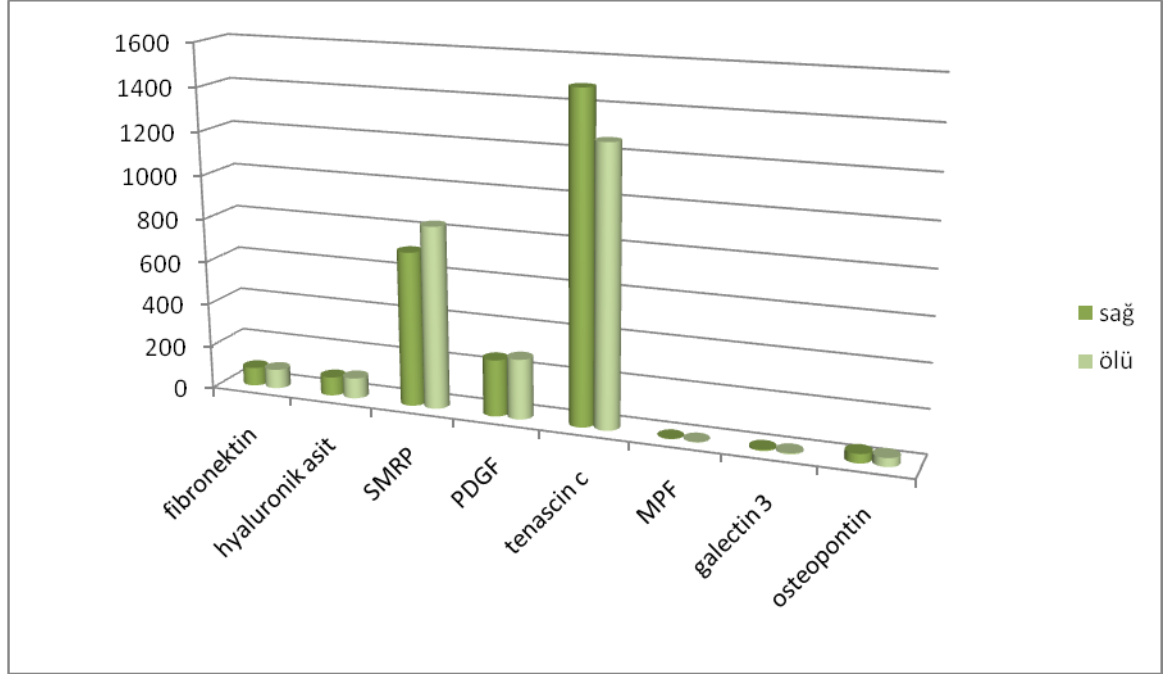
Epitelyal tipte non epitelyal tiplere göre tenascin-C hariç tüm biyomarkır düzeyleri yükselmişti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Biyomarkır düzeylerinin histopatolojik sınıflandırma ile ilişkisi

Prognoz

Hastaların 1,5 yıllık takibinde 22' si (%45) sağ, 27' sinin (%55) öldüğü saptandı. Fibronektin, hyalüronik asit, SMRP, PDGF, MPF düzeyleri ölü olan grupta daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 12).



Şekil 12. Biyomarkır düzeylerinin prognoz ile ilişkisi

5.TARTIŞMA

Tümör belirleyicilerinin kanserli hastaların değerlendirilmesinde başarısı, erken tanı, daha gerçekçi evreleme, tedaviye yanıtı değerlendirme, erken rekürrenslerin saptanması aşamalarının birinde olabilir. Bu amaçla şimdiye kadar gerek kanda gerek diğer vücut sıvılarında birçok tümör belirteci çalışılmıştır. Ancak çalışmalar göstermiştir ki, tümör belirteçlerinin birçoğu özellikle erken tanı aşamasında tek başına yetersiz kalmaktadır (138). Malign değişimle birlikte hücre yüzeyinde saptanan değişiklikler, hücre yüzeyinde bulunan glikoproteinlerin bir tümör belirleyicisi olarak kullanımına yönelik çalışmaları gündeme getirmiştir.

Araştırmalar bir taraftan kanser tedavisinde yeni yöntemler ve ilaçlar üzerinde yoğunlaşırken diğer taraftan kanserin erken teşhis edilmesine yönelik çalışmalara önem vermektedir. Bu nedenden dolayı malign mezotelyoma tanısında tümör belirteci olabilecek biyomarkır tespiti açısından çok sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz. Ancak bu güne kadar özellikle malign plevral hastalıkların teşhisinde anlamlı bir biyomarkır tespit edilememiştir.İdeal bir tümör belirteci duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, yaygın, ucuz, kolay ulaşılabilir ve en önemlisi kanserin erken döneminde serumda yüksek olarak tespit edilebilmesi gerekmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda mezotelyoma tanı ve ayırıcı tanısı için hyaluronik asit, megakaryocyte potentiating factor (MPF), osteopontin, galectin-3, soluble mesothelin-related peptides (SMRP) gibi biyomarkırlar çalışılmış olup bazı çalışmalarda orta derecede duyarlılık, yüksek özgüllük değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak günümüze dek çalışılan tüm belirteçler mezotelyoma tanı ve ayırıcı tanısında yeterli veriler verememektedir. Örneğin biyomarkır düzeyinin düşük olduğu hastalarda malign mezotelyoma tanısı dışlanamamaktadır.

Malign mezotelyoma için bilinen en özgün tanısal belirteç mesothelin'dir (139). Mezotelin, insan mezotelin geninin kodladığı 69 kDa ağırlığında bir protein olup megakaryocyte potentiating factor (MPF) ve

soluble mesothelin related peptide(SMRP) isimli iki fragmanı oluşturacak şekilde fizyolojik olarak ikiye ayrılır (139).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar bazı yazarlara MM'lı hastaların tanı ve takibinde en umut verici tümör belirtecini SMRP olduğu kanaatini vermiştir (140-145) . SMRP, hücre-hücre adezyonlarında, tanımlanmasında ve sinyal iletilerinde rol alır (146,147). SMRP'nin, MM'nin yansıra diğer bazı kanserlerde, metastatik adenokanserlerde, pankreas ve over kanserlerinde de düzeyinin arttığı gösterilmiştir (143-145,148).

Grigoriu ve ark. (140) alışmasında serum SMRP düzeyi MM'yı diğer plevral hastalıklardan ayırt etmede %90 özėüllüėe karşılık %40 duyarlılık değeri vermiştir. Bu özėüllük değeri için literatürdeki en yüksek duyarlılık değerinin %70 civarında kaldığına da dikkat çekilmiştir. Yukarıda konu edilen yayınlarda gözleendiği gibi SMRP seviyesinin MM hastalarının tanısındaki yeterliliğini analiz eden çalışmalarda farklı duyarlılık ve özėüllük seviyeleri saptanmaktadır; duyarlılık değerleri %40-%80 aralığında, bu değerlere uygun özėüllük değerleri ise %83-%99 aralığında saptanmıştır (140,141,144,145,149,150). Söz konusu bu farklılıkların nedeni olarak çalışmaların taşıdığı çeşitli kısıtlılıklar ve heterojeniteler gösterilmektedir (143,144,148,149,151).

Çalışmalardaki ortak olduğa önemli bir bulgu da SMRP düzeyinin ancak epitelyal hücre tipine sahip hastalarda artabildiği, sarkomatöz mezotelyoma'da SMRP düzeyinin bir değer taşımadığı gözlemdir (141,143-145).

SMRP, MM için hem serum, hem de plevral sıvılarda tanımlayıcı bir belirteçtir(152,153). Serum SMRP ölçümü, MM'lılarda benign asbestoz ya da akciğer kanserine göre daha yüksek tespit edilmiştir (152,154). Evre 1 MM'lılarda asbeste maruz kişilerden daha yüksektir. Evre 2-4' te ise evre1'den daha yüksek bulunmuştur (152). SMRP, epiteloid tip MM için spesifik bir belirteç olarak görünmektedir (155). Sarkomatoid MM'lılarda yalancı negatiflikler yaygındır(142). Ancak bir çalışmada da MM evreleri veya histolojik tipleri arasında SMRP seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır

(154). En yüksek SMRP seviyesinin relaps/progresyon gösteren MM'lılarda olduğu gösterilmiştir (154). Böylece SMRP seviyeleri tümörün yayılımı ve hastalığın progresyonunun değerlendirilmesinde yardımcı olabilir (142).

Yakın tarihli kapsamlı bir çalışmada yanlış pozitiflik oranı yüksek bulunmuş, sonuçta söz konusu tarama amacıyla SMRP bakışının yararlılığının olmadığı kanaati belirtilmiştir (143). Nispeten benzer amaçlı bir başka kapsamlı çalışmada da benzer kanaat edinilmiştir (151).

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda ölçülen SMRP düzeyi erkeklerde bayanlardan daha yüksek ve 60 yaş altı grupta 60 yaş üstüne göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Asbest maruziyeti olan ve maruziyet süresi 20 yıldan fazla olan grupta ,asbest maruziyeti olmayan ve maruziyet süresi 20 yıldan az olan gruba göre SMRP düzeyi daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Evre 3-4 grubunda evre 1-2 grubuna göre SMRP düzeyi daha yüksekti ,epitelyal tip MM grubunda non-epitelyal tip MM grubuna göre daha yüksek SMRP düzeyi saptandı ,ancak bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p>0,05$).

Yaşamını yitiren hasta grubunda sağ olan gruba göre SMRP düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Mezotelin' in bir diğer fragmanı MPF' dir. Shiomi ve ark. (156) MM hastalarının serumlarında tespit ettikleri MPF düzeyinin sağlıklı kişiler ile diğer akciğer veya plevra hastalığı olan kişilerin serum düzeyinden daha yüksek olduğunu saptadılar. Aynı grubun, daha sonra gerçekleştirdikleri ve modifiye ettikleri ELISA yöntemini kullandıkları kapsamlı bir çalışmada, serum MPF düzeyinin MM hastalarında çoğunlukla cut-off değeri üstünde seviye verdiği, tanı aşamasında MM'nın ayırmında duyarlılığın %71, özgüllüğün %93 olduğu, epitelyal hücre tipine sahip olguları ayırt etmede ise duyarlılığın %90 özgüllüğün %88 olarak belirlendiği bildirilmiştir (157).

Onda ve ark. (158) ileri evre MM hastalarında MPF düzeyinin %91 duyarlılık ve %100 özgüllük değerlerine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Bu

durum, yani ileri evre vakaların yer aldığı grupta serum biyolojik marker seviyesinin daha yüksek olması beklenen bir durumdur ve aslında seçilen hasta grubuna bağlı bir bias kabul edilebilir.

Serum MPF seviyeleriyle elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri SMRP değerlerine bezer şekilde çalışmalarda farklılıklar gösterebilmektedir. Creaney ve ark. (159) yakın tarihli çalışmasında 66 MM'lı toplam 167 kişilik grupta MM'nın tanısında serum MPF düzeyi %95 özgüllük değeri için %34 duyarlılık değeri vermiştir.

Iwahori ve ark. (160) tarafından geliştirilen kısmen özgün bir assay kullanılarak yapılan çalışmada MM ayırımı için duyarlılık değeri %74, özgüllük değeri %89 olarak belirlenmiştir.

Hollevoet ve ark. (161) 507 olgu içeren ve aynı assay kullanılan çalışmalarında da MM için duyarlılık %53, özgüllük %99 olarak belirlenmiştir. Çalışmalarda elde edilen farklı duyarlılık ve özgüllük değerlerinin daha önce konu edilen SMRP çalışmalarında sonuçları etkileyen faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığını kabul edebiliriz.

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda ölçülen MPF düzeyi bayanlarda erkeklerden daha yüksek bulundu, ancak fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

60 yaş altı grupta 60 yaş üstüne göre daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Asbest maruziyeti olan ve maruziyet süresi 20 yıldan fazla olan grupta ,asbest maruziyeti olmayan ve maruziyet süresi 20 yıldan az olan gruba göre MPF düzeyi daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Evre 3-4 grubunda evre 1-2 grubuna göre MPF düzeyi daha yüksekti ,SMRP den farklı olarak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$)

Epitelyal tip MM grubunda non-epitelyal tip MM grubuna göre daha yüksek MPF düzeyi saptandı ,ancak bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Yaşamını yitiren hasta grubunda sağ olan gruba göre MPF düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Hyaluronat veya hyalüronik asit (HA) hemen hemen bütün dokularda bulunan, dallanmayan, lineer, sülfat içermeyen, yüksek moleküler ağırlıklı, bir glikozaminoglikandır. Yüksek konsantrasyonlarda HA salınımının MM ve sarkomlar dahil bazı neoplazmlarda saptanabildiği gösterilmiştir (162). HA, MM' da tümör hücreleri tarafından salınabildiği için kana da plevral aralığa da artmış miktarda geçebilir (163). Yüksek HA serum seviyelerinin çoğunlukla ileri evre MM hastalarında tayin edildiği bildirilmiştir (163-165).

HA özellikle malign mezotelyoma (MM)'lı hastalarda artar. Yüksek plevral sıvı hyaluronik asit seviyelerinin, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da saptanabileceği gösterilmiştir. Bu durum TNF- α ve interlekin-1, gibi proinflamatuvar sitokinlerin lokal üretimine bağlanmıştır (166). 0.2-0.8 mg/dL arasındaki plevral sıvı düzeyleri malignite dahil çeşitli tip eksuda sıvılarda saptanırken, 0.8 mg/dL'nin üzerindeki değerler sadece MM'da bulunmuştur (167). Plevral sıvıda CEA düzeyi düşük ve hyaluronik asit düzeyi yüksek ise, MM' yı diğer kanser tiplerinden ayırabileceği bildirilmiştir (168).

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda ölçülen HA düzeyi erkeklerde bayanlardan daha yüksek ve 60 yaş altı grupta 60 yaş üstüne göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Asbest maruziyeti olan ve maruziyet süresi 20 yıldan fazla olan grupta asbest maruziyeti olmayan ve maruziyet süresi 20 yıldan az olan gruba göre HYA düzeyi daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Evre 3-4 grubunda evre 1-2 grubuna göre HYA düzeyi daha yüksekti ,epitelyal tip MM grubunda non-epitelyal tip MM grubuna göre daha yüksek HA düzeyi saptandı ,ancak bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p>0,05$).

Yaşamını yitiren hasta grubunda sağ olan gruba göre HA düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Osteopontin(OPN), tümör seyri ile ilgili bir glikoprotein olup, hücre-matriks ilişkisini ve bazı hücre-hücre sinyal ilişkilerini düzenlediği, böylece

MM dahil olmak üzere değişik tip kanserlerde serum düzeyinin artabileceği belirtilmiştir (169-173).

Sandhu ve ark. yaptıkları fare çalışmasında osteopontin düzeylerinin asbest ile ilişkili tümörlerde arttığını gösterdiler(174).

İlk kez Pass ve ark. (170) serum OPN düzeyinin MM'lı hastalarda, asbest temaslı popülasyon ile temasız popülasyondan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiğini ve MM tanısında yararlı bir tümör belirteci olduğunu belirtmişlerdir. Ancak daha sonraki araştırmalar bu kanaati desteklememiş, çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin yakın tarihli bir çalışmada metastatik malign plevral hastalık (MMPH)' lı hastaların serum OPN düzeyleri benign plevral hastalık (BPH)' lı hastaların düzeylerinden düşük olarak saptanmıştır (175). Yine bir başka yakın tarihli ve kapsamlı çalışmada MM'lı hastalar ile MMPH'lı ve benign asbest plörezi (BAP) 'lı hastalar arasında serum OPN düzeyleri farklı bulunmamış, fark sadece MM ile sağlıklı asbest temaslı kişilerin serum düzeyleri arasında saptanmıştır (169). Benzer özellikler 525 kişiden oluşan sağlıklı asbest temaslı kişiler ile asbest teması nedenli hastalığı olan kişiler arasında da saptanmıştır (171). Bu bulgular OPN düzeyinin malign olmayan işlevlerden etkilendiğini ve MM olmayan asbest nedenli benign hastalıklarda da düzeyinin artabileceğini göstermektedir.

Bu nedenle MM'nın tanı aşamasında serum OPN düzeyinin diğer plevral malign ve benign patolojilerden ayırımında yeterince etkin olmadığını düşündürmektedir. MM tanısı için iyi sensitivitesine rağmen, spesifitesi düşüktür (142,155). Hastalığın izlenmesinde katkısı olabilir (142).

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda ölçülen OPN düzeyi bayanlarda erkeklerden daha yüksek ve 60 yaş altı grupta 60 yaş üstüne göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Asbest maruziyeti olan ve maruziyet süresi 20 yıldan fazla olan grupta ,asbest maruziyeti olmayan ve maruziyet süresi 20 yıldan az olan gruba göre

OPN düzeyi daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Evre 3-4 grubunda evre 1-2 grubuna göre OPN düzeyi daha yüksekti ,epitelyal tip MM grubunda non-epitelyal tip MM grubuna göre daha yüksek OPN düzeyi saptandı ,ancak bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p>0,05$).

Yaşamını yitiren hasta grubunda sağ olan gruba göre OPN düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$)

Fibronectin hücre adezyonu ve opsonizasyonun temel glikoproteinidir. Retiküloendotelyal sistem aracılığı ile tümör hücrelerine karşı savunmada yer alması nedeniyle kullanımına bağlı tümörlerde plazma ve hücre yüzey fibronectin seviyesinde düşme beklenebilir. Diğer taraftan karaciğer tutulumuna bağlı hepatik fonksiyonlarda bozulma olması durumunda fibronectinin yıkımında azalmaya bağlı ve direkt tümör hücreleri tarafından üretimine bağlı plazma fibronectin seviyesinde artma saptanabilir. (176-178).

Stathakis ve ark. (179) 149 hasta ve 121 sağlıklı kişide yaptıkları çalışmada 14'ü akciğer kanseri olmak üzere 94 maligniteli hastada ortalama plazma fibronectin değerini $348 \pm 121.0 \mu\text{g/mL}$, kontrol grubunda $325 \pm 76 \mu\text{g/mL}$ olarak bulmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır.

Todd ve ark. (180) 162 maligniteli hastada yaptıkları çalışmada plazma fibronectininin malign grupta malign dışı gruba göre anlamlı yüksek olduğunu, akciğer ve meme Ca'lı hastalarda plazma fibronectininin yükseldiğini saptamışlardır.

Sırı ve ark. (181) 134 plörezili hasta ve 42 sağlıklı kişide yaptıkları çalışmada ortalama plevral sıvı fibronectin düzeyini konjestif kalp yetmezliğinde $187 \pm 124 \mu\text{g/mL}$, tüberkülozda $403 \pm 202 \mu\text{g/mL}$, akciğer kanserinde $282 \pm 143 \mu\text{g/mL}$, mezotelyomada $576 \pm 462 \mu\text{g/mL}$ olarak bulmuşlardır. Mezotelyomadaki yükseklik istatistiksel olarak anlam taşımış olup, fibronectinin ayırıcı tanı aracı olmasa da mezotelyomanın diğer neoplastik tiplerden ayrımında kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda ölçülen fibronectin düzeyi bayanlarda erkeklere göre daha yüksek ve 60 yaş altı grupta 60 yaş üstüne göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Asbest maruziyeti olan ve maruziyet süresi 20 yıldan fazla olan grupta ,asbest maruziyeti olmayan ve maruziyet süresi 20 yıldan az olan gruba göre fibronectin düzeyi daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Evre 3-4 grubunda evre 1-2 grubuna göre fibronectin düzeyi daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$)

Epitelyal tip MM grubunda non-epitelyal tip MM grubuna göre daha yüksek fibronectin düzeyi saptandı, ancak bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p>0,05$).

Yaşamını yitiren hasta grubunda sağ olan gruba göre fibronectin düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Galectin-3 (gal-3), beta-galaktozid içeren glikokonjugatlara affinitesi bulunan karbonhidrat bağlayıcı bir proteindir. Hücre yüzeyindeki ve ekstraselüler matriksdeki proteinlere ve lipidlere bağlı çok çeşitli karbonhidratları tanıyıp bağlanabilir (182). Hücre adezyonunda, proliferasyonunda, differansiasyonunda görevlidir. Birçok çalışmada embriyogenez, inflamasyon, apoptoz, metastaz, neoplastik transformasyon ve anjiyogenezle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Blanquart ve ark. yaptıkları çalışmada SMRP, secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI) ve chemokine chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) konsantrasyonları mezotelyoma hastalarının plevra sıvılarında anlamlı derecede yüksek buldular. Tersine, galektin-3 düzeyi pulmoner adenokarsinom (ADCA) hastalarında yükselmiş gibiydi. Alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi SMRP , chemokine chemokine (C-C motif) ligand 2 CCL2 , galektin-3 ve secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI) MPM hastalarını benign plevral efüzyon (BPE) veya ADCA olanlardan ayırmada kullanılabilen farklı belirteçlerdir .Yalnız SMRP ile karşılaştırıldığında SMRP/CCL2/galectin-3 kombinasyonunun kullanımının MPM tanısında

daha iyi olduğunu göstermişlerdir.MPM tanılı hastaların plevral efüzyonlarında SMRP/CCL2/galectin-3 kombinasyonu ölçümü MPM teşhisinde gelecek vaat etmektedir (183).

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda ölçülen galectin-3 düzeyi erkeklerde bayanlardan daha yüksek saptandı ancak fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$)

Galectin-3 düzeyi 60 yaş altı grupta 60 yaş üstüne göre daha yüksek saptandı,fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Asbest maruziyeti olan ve maruziyet süresi 20 yıldan fazla olan grupta ,asbest maruziyeti olmayan ve maruziyet süresi 20 yıldan az olan gruba göre galectin-3 düzeyi daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Evre 3-4 grubunda evre 1-2 grubuna göre galectin-3 düzeyi daha yüksekti, bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

Epitelyal tip MM grubunda non-epitelyal tip MM grubuna göre daha yüksek galectin-3 düzeyi saptandı,ancak fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Yaşamını yitiren hasta grubunda sağ olan gruba göre galectin-3 düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Tenascin-C (TN-C) embriyonik dönemde salgılanan bir ekstraselüler matriks glikoproteinidir.Tenascin-C hücre göçü, proliferasyon ve diğer mekanizmalar arasında onkojenik sinyal molekülleri ve pro-enflamatuar hücre sinyal indüksiyonunu modüle eder. Kanseri ilerlemesinde inflamasyonun etken rolü göz önüne alındığında, ortak mekanizmalar her iki olayda TN-C tarafından kontrol edilebilir. Tenascin-C hakkında artmış bilgilerle kronik inflamasyon, kalp yetmezliği, aterosklerozis ve kanser gibi yüksek TN-C üretimiyle hastalıkların yönetimini geliştirmek ümit vericidir (184)

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda ölçülen tenascin-C (TN-C) düzeyi bayanlarda erkeklerden daha yüksek ve 60 yaş altı grupta 60 yaş üstüne göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Asbest maruziyeti olan ve maruziyet süresi 20 yıldan fazla olan grupta ,asbest maruziyeti olmayan ve maruziyet süresi 20 yıldan az olan gruba göre

TN-C düzeyi daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Evre 3-4 grubunda evre 1-2 grubuna göre TN-C düzeyi daha yüksekti, bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

Diğer biyomarkırların aksine TN-C non-epitelyal tip hasta grubunda epitelyal tipe göre daha yüksek saptandı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Yaşamını yitiren hasta grubunda sağ olan gruba göre TN-C düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

PDGF lokal olarak üretilen parakrin ve otokrin olarak etki gösteren bir growth faktördür. Trombositlerin alfa granülleri içinde bulunur. Tümörler, endotel hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler PDGF benzeri büyüme faktörleri salgırlar. Trombositlerin içinde depolanırlar. PDGF yara iyileşmesinde önemli rol oynar . Makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini uyarır. Fibroblast ve düz kas hücrelerinde hem kemotaksis hem mitogenezi uyarır. PDGF; kollajen, hyalüran ve fibronektin sentezini uyarır; ayrıca kollajenaz aktivitesini artırır (185-191).

Bizim çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda ölçülen Platelet Derived Growth Factor (PDGF) düzeyi erkeklerde bayanlardan daha yüksek bulundu, fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

PDGF düzeyi 60 yaş altı grupta 60 yaş üstüne göre daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak fark anlamlıydı ($p<0,05$).

Asbest maruziyeti olan ve maruziyet süresi 20 yıldan fazla olan grupta ,asbest maruziyeti olmayan ve maruziyet süresi 20 yıldan az olan gruba göre PDGF düzeyi daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Evre 3-4 grubunda evre 1-2 grubuna göre PDGF düzeyi daha yüksekti ,epitelyal tip MM grubunda non-epitelyal tip MM grubuna göre daha yüksek PDGF düzeyi saptandı ,ancak bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p>0,05$).

Yaşamını yitiren hasta grubunda sağ olan gruba göre PDGF düzeyi daha yüksek bulundu ancak bu fark anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda MM'yı diğer plevral hastalıklardan ayırt etmede test edilen tümör belirteçlerinin istenilen duyarlılık ve özgüllük değerlerine kavuşamaması üzerine, bazı çalışmalarda tümör belirteçleri kombine edilerek etkinlikleri incelenmiştir. Serum ve plevra sıvısında SMRP ve HA'ın test edildiği Grigoiru'nun çalışmasında her iki belirtecin kombine edilmesinin MM'yı diğer plevral hastalıklardan ayırdetmede etkinliğinin artmadığı belirtilmiştir (192).

Bir başka çalışmada SMRP ve OPN düzeyi çalışmada her iki belirtecin kombine edilmesi daha etkin sonuçlar vermemiştir (193). Yakın tarihli SMRP, MPF ve osteopontin'in MM'nın asbest nedenli diğer plevral ve akciğer hastalıkları ile sağlıklı kişilere göre ayırt edilmesinde, lojistik regresyon modelinde belirteç kombinasyonları artmış değer gösterememiştir (159).

6.SONUÇ

Biz bu çalışmayla malign mezotelyoma tanısı almış hasta serumlarında megakaryocyte potentiating factor (MPF), osteopontin, galectin-3, soluble mesothelin-related peptides (SMRP), hyalüronik asit, tenascin-C, fibronektin, platelet-derived growth factor (PDGF) biyomarkırların yaş,cinsiyet,asbest teması,histopatolojik tip ,evre ve prognoz ile ilişkilerini tespit etmeye çalıştık.

Bizim çalışmamızda asbest teması ile biyomarkır seviyeleri ilişkiliydi. Ayrıca evre arttıkça seviyeler yükselmekteydi. Biyomarkırlar içinde tenascin c, fibronektin, MPF, galectin 3 düzeyleri ileri evre hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Hasta sayısı az olduğu için prognoz ile anlamlı ilişki saptanamadı.

Tümör belirteçleri malign mezotelyoma tanısından ziyade, hastalarda tedaviye cevabın tayininde, hastalığın nüks etmesinin erken tayininde ve prognozun belirlenmesinde çok yararlı kullanım alanları bulabilirler. Benzer şekilde asbest temaslı riskli gruplarda MM olgularını tarama amacıyla da tümör belirteçleri yararlı olabilir. Araştırmalar ve yeni belirteç geliştirme çalışmaları artık bu amaçlara doğru yönelmelidir.

Malign plevral mezotelyomanın biyolojik davranışının daha iyi anlaşılabilmesi, tanı, tedavi ve prognozunu değerlendirmede daha başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için daha fazla malign mezotelyomalı olgu içeren kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- 1.** Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, Flores RM, Hillerdal G, Jaurand MC, et al. Eighth International Interest Group Meeting 1MIG). *Oncogens* 2007; 26: 6959-6967.
- 2.** Boutin C, Schlessen M , Frenay C , Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972- 81.
- 3.** H. Yang, J. R. Testa, and M. Carbone, "Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis," *Curr. Treat. Options Oncol* 2008; 9:147-157.
- 4.** Wagner JC ,Sleggs CA , Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province . *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
- 5.** Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma.*J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2509-15
- 6.** Burdorf A, Jarvholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int J Cancer* 2005; 113: 298.
- 7.** Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-55.
- 8.** Selcuk ZT, Emri S, Sahin A, et al. Malignant mesothelioma and erionite exposure. *Eur Respir J* 1999;14:480-481. 2001;95:588-593.
- 9.** Virta RL. Asbestos. In: Ruston VA, ed. *US Geological survey, minerals commodity summary*. Department of the interior, US geological survey, 2002;26-7.
- 10.** Albin M, Magnani C, Krstev S, et al. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 2):289-98.

- 11.** Powers A , Carbone M. The role of environmental carcinogens , viruses and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 350- 5.
- 12.** Metintaş M , Özdemir N , Hillerdal G , et al .Envorimental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma . *Respir Med* 1999; 93:349-355.
- 13.** Hillerdal G. Mesothelioma: Cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56:505-513.
- 14.** Light RW: Tumors of the pleura. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2. Edition (Ed: Murray JF, Nadel JA)'da. Philadelphia, W.B Saunders Company 1994; 2222-2235.
- 15.** Stermann DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005; 10: 266-283.
- 16.** Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995; 345: 535-539.
- 17.** Travis WD, Brambilla E, Hermelink HKM, Haris CC. Tumours of the pleura mesothelioma. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Thymus and Heart, IARC. Lyon(France)* 2004; 125-144.
- 18.** Çöplü Lütfi. Asbeste bağlı plevra hastalıkları. In:Çavdar Tuğrul, Ekim Numan(Eds).Plevra Hastalıkları.Turgut yayıncılık ve tic. Toraks Kitapları. Sayı 4. Ekim 2003:224-229.
- 19.** Hillerdal G. Mesothelioma: Cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56:505-513.
- 20.** Roggli VL. Environmental asbestos contamination: what are the risks? *Chest* 2007;131:336–8.
- 21.** Burki T. Asbestos production increases despite WHO opposition. *Lancet Oncol* 2009;10:846.
- 22.** Metintaş M. Malign Mezotelyoma. Göze G, Köktürk O (Edit). *Plevra Hastalıkları. Turgut Yayıncılık, İstanbul.*2003;4:230-59

- 23.** Işık R, Metintaş M, Gibbs AR, et al. p53, p21 and metallothionein immunoreactivities in patients with malignant pleural mesothelioma: correlations with the epidemiological features and prognosis of mesotheliomas with environmental asbestos exposure. *Respir Med* 2001; 95: 588-593.
- 24.** Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökırmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos exposure in the southeast of Turkey: *Respiration* 2000; 67: 610-614.
- 25.** Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000–2002. *Lung Cancer*. 2004; 45: 17-20.
- 26.** Christensen BC, Godleski JJ, Marsit CJ, Houseman EA, Lopez-Fagundo CY, Longacker JL, Bueno R, Sugarbaker DJ, Nelson HH, Kelsey KT. Asbestos exposure predicts cell cycle control gene promoter methylation in pleural mesothelioma. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1555–1559.
- 27.** Antmann KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103: 373-376.
- 28.** Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura . *Chest* 1995; 107:332-344.
- 29.** Klerk NH , Musk AW , Williams V , et al. Comprasion of measures of exposure to asbestos in former crocidolite workers from Wittenoom Gorge , W. Australia . *Am J Ind Med* 1996; 30: 579-587.
- 30.** Yazıcıoğlu S, Öktem K, İlçayto R, Balcı K, Şaylı B.S : Association between malignant tumors of the lungs and pleurae and asbestosis. A retrospective study. *Chest*, 73:52 (1978)
- 31.** Hubbard R. The etiology of mesothelioma : are risk factors other than asbestos exposure importmant ? *Thorax* 1997; 52:496-497.
- 32.** H. Yang, J. R. Testa, and M. Carbone, “Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis,” *Curr. Treat. Options Oncol* 2008; 9:147-157.
- 33.** Chahinlan AP, Rusch vw: Malignant mesothelioma. *Cancer Medicine*. 4. Baskı (Ed: Holland JF. Bast RC. Morton DL. Frei E, Kufe DW, Weiehselbaum RR)'da. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997; 1805-1827.

- 34.** Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci* 2009; 34: 65-76.
- 35.** Cho WS, Duffin R, Howie SE, Scotton CJ, Wallace WA, Macnee W, et al. Progressive severe lung injury by zinc oxide nanoparticles; the role of Zn²⁺ dissolution inside lysosomes. *Part Fibre Toxicol* 2011; 8: 27.
- 36.** Walker C ,Everett J , Barrett JC .Possible cellular and molecular mechanisms for asbestos carcinogenicity. *Am J Ind Med* 1992; 21:253-273.
- 37.** Boutin C , Dumortier P , Rey F , et al. Black spots concentrate oncogenic fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153: 444-449.
- 38.** Moyer VD, Cistulli CA, Vaslet CA, Kane AB. Oxygen radicals and asbestos carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl):131-136.
- 39.** Bielefeldt-Ohmann H, Jarnick AG, Fitzpatrick DR. Molecular pathobiology and immunology of malignant mesothelioma. *J Pathol* 1996;178:369-378.
- 40.** Craighead JE, Kane AB: The pathogenesis of malignant and nonmalignant serosal lesions in body cavities consequent to asbestos exposure. Jauren MC, Bignon J, eds. *Mesothelial cell and mesothelioma*. New York: Marcel Dekker, 1994:79-101.
- 41.** Lee WC, Testa JR. Somatik genetik alteration in human malignant mezothelioma. *Int J oncol* 1999: 14: 181-188.
- 42.** Antman K, Shemin R, Ryan L. Malignant mesotheliomaz: 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.
- 43.** Çöplü Lütfi. Asbeste bağlı plevra hastalıkları. In:Çavdar Tuğrul, Ekim Numan (Eds).Plevra Hastalıkları.Turgut yayıncılık ve tic. Toraks Kitapları. Sayı 4. Ekim 2003:224-229.
- 44.** Yazıcıoğlu S: pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in southeast Turkey. *Chest* 70:43-47 1976
- 45.** Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 22-24.

- 46.** Craighead JE. Current pathogenetic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human Pathol* 1987; 18: 544-557.
- 47.** Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. *International Histological Classification of Tumor*, 3ed. Springer, World Health Organisation 1999.
- 48.** Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders, 1994: 2222-2230.
- 49.** Gelden TV, Hoogsteden HC, Vandenbroucke JP, et al. The influence of the diagnostic technique on the histopathological diagnosis in malignant mesothelioma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991; 418: 315-317.
- 50.** Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1234-1244.
- 51.** Harvey I. Pass Nicholas T. Vogelzang, Steven M, Hahn Michele Carbone. *Benign and Malignant Mesothelioma. CANCER principles & practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business 2008; 8: 1835-1862.
- 52.** Barış, İ, *Asbestos and erionite Related Chest Diseases*. Semih ofset mat. Ankara 1-67. 1988
- 53.** Miller, W.T Gefter, W.B. *Asbestos Related Chest Diseases: Plain Radyographic Findings*. *Seminars in Roentgenology*. 27(2):102-120. 1992.
- 54.** Smythe, W.R , Hwang, H.C., Elshami et al. Treatment of Eksperimental Human Mesothelioma Using Adenovirus Transfer of the Herpes Simplex Thymidine Kinase Gene. *Ann of Surg*. 222(1):78-86 1995.
- 55.** Yazıcıoğlu, S. İlcayto, R., Balcı, K., Ozdemir, N., Yorulmaz, B., Celik, T., Ozercan, Y., Guneydoğu *Anadoluda Çevresel Asbestosise Bağlı Endemik Olarak Gorulen Plevra Kalsifikasyonu ve Mezotelioma Vakaları*. *Cerrahpaşa Tıp Fakultesi Dergisi* 11: 354-361. 1980
- 56.** Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, et al. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: Analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102: 790-96.

- 57.** Walz R, Koch HK. Malignant pleural mesothelioma: Some aspects of epidemiology, differential diagnosis and prognosis. *Path Res Pract* 1990; 186: 124 - 134.
- 58.** Metintas M, Ucgun Đ, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002; 41: 1-9.
- 59.** Sahin AA, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients *AJR* 1993; 161: 533-537.
- 60.** Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients. *Respiration*. 2000;67:615-22.
- 61.** Okten F, Koksall D, Onal M, Ozcan A, Simsek C, Erturk H: Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Clin Imaging* 2006, 30:177-180
- 62.** Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, Hawkins RA, Webb WR: Malignant pleural mesothelioma: Evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004, 24:105-119.
- 63.** Leung AN, Muller N, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR* 1990;154:487-492.
- 64.** Aberle DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. *Clin Chest Med* 1991;12:115-131.
- 65.** McLoud TC. CT and MR in pleural disease. *Clin Chest Med* 1998;19:261-276.
- 66.** Bernard F, Sterman D, Smith RJ, et al. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med*.1999;1241:40.
- 67.** Manzini VDP, Brollo A, Franceschi S, et al. Prognostic Factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993;72:410-417.
- 68.** Baris YI. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara: Semih, 1987: 8-139.

- 69.** Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1234-1244.
- 70.** Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:339-443.
- 71.** 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;13:2928-35.
- 72.** Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, et al. Novel ELISA system for detection of N-ERC/mesothelin in the sera of mesothelioma patients. *Cancer Sci* 2006;97:928-32.
- 73.** Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353:1564-73.
- 74.** Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clin Biochem* 2009;42:1046-50.
- 75.** Shiomi K, Hagiwara Y, Segawa T, et al. Re-evaluation of plasma osteopontin as a tumor marker for mesothelioma. *Lung Cancer* 2006;54:39.
- 76.** Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591-603.
- 77.** Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1541-9.
- 78.** 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;180:437-44.
- 79.** Thylén A, Hjerpe A, Martensson G. Hyaluronan content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2001;92:1224-30.
- 80.** 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;173:1155-60.

- 81.** Creaney J, Yeoman D, Musk AW, et al. Plasma versus serum levels of osteopontin and mesothelin in patients with malignant mesothelioma--which is best? *Lung Cancer* 2011;74:55- 60.
- 82.** Park EK, Thomas PS, Johnson AR, Yates DH. Osteopontin levels in an asbestos-exposed population. *Clin Cancer Res* 2009;15:1362-6.
- 83.** Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007;62:569-76.
- 84.** Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, et al. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:620-5.
- 85.** Chang K, Pai LH, Batra JK, Pastan I, Willingham MC. Characterization of the antigen (CAK1) recognized by monoclonal antibody K1 present on ovarian cancers and normal mesothelium. *Cancer Res* 1992; 52: 181-6.
- 86.** Chang K, Pastan I. Molecular cloning and expression of a cDNA encoding a protein detected by the K1 antibody from an ovarian carcinoma (OVCAR-3) cell line. *Int J Cancer* 1994; 57: 90-7.
- 87.** Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:469-77.
- 88.** DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
- 89.** Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clin Biochem* 2009;42:1046-50.
- 90.** 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;173:1155-60.
- 91.** Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007;62:569-76.

- 92.** Park EK, 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;178:832-7.
- 93.** Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003;362:1612-26.
- 94.** Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, et al. Mesomark: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem* 2007;53:666-72.
- 95.** Di Serio F, Fontana A, Loizzi M, et al. Mesothelin family proteins and diagnosis of mesothelioma: analytical evaluation of an automated immunoassay and preliminary clinical results. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:634-8.
- 96.** Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T. Soluble mesothelin- related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1155-60.
- 97.** Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, et al. Soluble mesothelin in effusions: A useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007; 62: 569-76.
- 98.** Lee YC. Hunting for a pleural fluid test for mesothelioma: is soluble mesothelin the answer? *Thorax* 2007; 62: 561-2.
- 99.** Greillier L, Baas P, Welch JJ, et al. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma: Current status. *Mol Diagn Ther* 2008; 12: 375-90.
- 100.** Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, et al. Novel ELISA system for detection of N-ERC/mesothelin in the sera of mesothelioma patients. *Cancer Sci* 2006;97:928-32.

- 101.** Metintas M, Ak G, Erginel S, 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.
- 102.** Wang PY, Kuo PC. The role of osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res* 2004; 121: 228-41.

- 103.** Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564-73.
- 104.** Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *TRENDS in Cell Biology*, 2006;16: 79–87.
- 105.** O'Regan A. The role of osteopontin in lung disease. *Cytokine&Growth Factor Reviews*, 2003; 14:479-488.
- 106.** Wai PY, Kuo PC. The role of osteopontin in tumor metastasis. *Journal of Surgical Research*, 2004;121:228-241.
- 107.** Zhang J, Takahashi K, Takahashi F, Shimizu K, Ohshita F, Kameda Y, Maeda K, Nishio K, Fukuchi Y. Differential osteopontin expression in lung cancer. *Cancer Letters*, 2001; 171: 215–222.
- 108.** Hiramama M, Takahashi F, Takahashi K, Akutagawa S, Shimizu K, Soma S, Shimanuki Y, Nishio K, Fukuchi Y. Osteopontin overproduced by tumor cells acts as a potent angiogenic factor contributing to tumor growth. *Cancer Letters*, 2003; 198: 107–117.
- 109.** Sandhu H, Dehnen W, Roller M, Abel J, Unfried K. mRNA expression patterns in different stages of asbestos- induced carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1023-9.
- 111.** Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 263-73.
- 112.** Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal*. 2009;3 (3-4):287-310
- 113.** 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;120:529-32.
- 114.** 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.
- 115.** Frebourg T, Lerebours G, Delpech B, et al. Serum hyaluronate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1987;59:2104-47.

- 116.** Hillerdal G, Lindqvist U, Engström-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991;67:2410-4.
- 117.** Söderblom T, Pettersson T, Nyberg P, et al. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999; 13: 519-22.
- 118.** Atagi S, Ogawara M, Kawahara M, 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.
- 119.** Yogeswaran G. Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res* 1983;38: 289-320.
- 120.** Mosesson MV, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980;56:145-58.
- 121.** Hynes, R.O., Zhao, Q., The evolution of cell adhesion, *J. Cell Biol.*, 150 (2), F89- F96 (2000).
- 122.** Pankov, R., Yamada, K.M., Fibronectin at a glance, *J. Cell. Sci.*, 115 (20), 3861- 3863 (2002).
- 123.** Sottile, J., Hocking, D.C., Fibronectin polymerization regulates the composition and stability of extracellular matrix fibrils and cell-matrix adhesion, *Mol. Biol. Cell*, 13 (10), 3546 -3559 (2002).
- 124.** Sırı A, Carnemolla B. Fibronectin concentrations in pleural effusions of patients with malignant and nonmalignant diseases. *Cancer Letters* 1984;22:1-9.
- 125.** Filiberti R, Marroni P, Neri M, Ardizzoni A, Betta PG, Cafferata MA, Canessa PA, Puntoni R, Ivaldi GP, Paganuzzi M. *Tumour Biol.* 2005 Sep-Oct;26(5):221-6. Epub 2005 Aug 9.
- 126.** Patz EF, 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.
- 127.** Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R (eds). *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. USA: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 1453-1466.

- 128.** International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-1128.
- 129.** Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Onco* 1991; 3: 328-334.
- 130.** Metintaş M , Metintaş S , Uçgun İ , et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects o pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 2001; 95: 829-835.
- 131.** Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4,710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983;77:321-343.
- 132.** Curan D , Sahmoud T , Therasse P , et al. Prognostic factors in patients wtih pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience . *J Clin Oncol* 1998; 16:145-152.
- 133.** Herndon JE , Green MR , Chahinian P, et al. Factors predictive of survival among 377 patients wtih mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. *Chest* 1998; 113: 723-731.
- 134.** Stenton SC. Asbestos, Simian virus 40 and malignant mesothelioma. *Thorax* 1997;52 (Suppl) 3:552-557.
- 135.** Aberle DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. *Clin Chest Med* 1991;12:115-131.
- 136.** Wagner JC ,Sleggs CA , Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province . *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
- 137.** Harber P, Gee JBL. Clinicians' approach to mesothelioma. In: Pass HI, Vogelzang N, Carbone M, eds. *Malignant Mesotehlioma*. New York: Springer; 2005; 266-364.
- 138.** Kadayıfçı A, Benekli M, Savaş C. Tümör belirleyicileri.Türkiye Tıp Dergisi 1994;1(4):273-84.
- 139.** 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;12:447-53.

- 140.** Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clin Biochem* 2009;42:1046-50.
- 141.** Weber DG, Taeger D, Pesch B, et al. Soluble mesothelin- related peptides (SMRP) - high stability of a potential tumor marker for mesothelioma. *Cancer Biomark* 2007; 3: 287-92.
- 142.** Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 339-443.
- 143.** Park EK, 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;178:832-7.
- 144.** Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003;362:1612-26.
- 145.** Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, et al. Mesomark: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem* 2007;53:666-72.
- 146.** Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:469-77.
- 147.** DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
- 148.** Di Serio F, Fontana A, Loizzi M, et al. Mesothelin family proteins and diagnosis of mesothelioma: analytical evaluation of an automated immunoassay and preliminary clinical results. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:634-8.
- 149.** Park EK, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers for early detection of mesothelioma in asbestos-exposed subjects. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1673-4.
- 150.** Creaney J, van Bruggen I, Hof M, et al. Combined CA125 and mesothelin levels for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2007;132:1239-46.

- 151.** Creaney J, Olsen NJ, Brims F, et al. Serum mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2238-46.
- 152.** Pass HI, Wali A, Tang N, et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85:265-72.
- 153.** 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: 1155-60.
- 154.** 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: 1317-24.
- 155.** Grigoriu BD, Grégoire M, Chahine B, Scherpereel A. New diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma. *Bull Cancer* 2008; 95: 177-84.
- 156.** Shiomi K, Miyamoto H, Segawa T, et al. Novel ELISA system for detection of N-ERC/mesothelin in the sera of mesothelioma patients. *Cancer Sci* 2006;97:928-32.
- 157.** Metintas M, Ak G, Erginel S, 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.
- 158.** 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;12:4225-31.
- 159.** 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;3:851-7.

- 160.** Iwahori K, Osaki T, Serada S, et al. Megakaryocyte potentiating factor as a tumor marker of malignant pleural mesothelioma: evaluation in comparison with mesothelin. *Lung Cancer* 2008;62:45-54.
- 161.** Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, et al. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:620-5.
- 162.** 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;120:529-32.
- 163.** 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.
- 164.** Frebourg T, Lerebours G, Delpech B, et al. Serum hyaluronate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1987;59:2104-47.
- 165.** Hillerdal G, Lindqvist U, Engström-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. *Cancer* 1991;67:2410-4.
- 166.** Söderblom T, Pettersson T, Nyberg P, et al. High pleural fluid hyaluronan concentrations in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999; 13: 519-22.
- 167.** Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (Ed). *Pleural disease*. Baltimore: Williams- Wilkins; 1995: 36-74.
- 168.** Atagi S, Ogawara M, Kawahara M, 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.
- 169.** 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;13:2928-35.
- 170.** Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353:1564-73.
- 171.** Park EK, Thomas PS, Johnson AR, Yates DH. Osteopontin levels in an asbestos-exposed population. *Clin Cancer Res* 2009;15:1362-6.

- 172.** 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;7:4060-6.
- 173.** Wai PY, Kuo PC. The role of Osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res* 2004;121:228-41.
- 174.** Sandhu H, Dehnen W, Roller M, Abel J, Unfried K. mRNA expression patterns in different stages of asbestos- induced carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1023-9.
- 175.** Moschos C, Porfiridis I, Psallidas I, et al. Osteopontin is upregulated in malignant and inflammatory pleural effusions. *Respirology* 2009;14:716-22.
- 176.** Mosesson MV, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980;56:145-58.
- 177.** Mosher DF. Physiology of fibronectin. *Ann Rev Med* 1984;35:561-75.
- 178.** Zerlauth G, Wolf G. Plasma fibronectin as a marker for cancer and other diseases. *Am J Med* 1984;77:685-9.
- 179.** Stathakis N, Fountas A, Tsianos E. Plasma fibronectin in normal subjects and in various disease states. *J Clin Pathol* 1981;34:504-8.
- 180.** Todd HD, Coffee MS. Serum levels of fibronectin and a fibronectin like DNA-binding protein in patients with various diseases. *JNCL* 1980;65:901-4.
- 181.** Sırı A, Carnemolla B. Fibronectin concentrations in pleural effusions of patients with malignant and nonmalignant diseases. *Cancer Letters* 1984;22:1-9.
- 182.** Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *BiochimBiophysActa* 2002; 1572: 263-73.
- 183.** Blanquart C, Gueugnon F, Nguyen JM, Roulois D, Cellerin L, Sagan C, Perigaud C, Scherpereel A, Gregoire M. *J Thorac Oncol.* 2012 May;7(5):883-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824c9272.
- 184.** Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal.* 2009;3 (3-4):287-310

- 185.** Buckwalter JA, Mow VC: Cartilage Repair in Osteoarthritis. in: Moskowitz RW, Howe U DS, Goldbert VM, Mankin HJ, eds. Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/ Surgical Management. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 71-107, 1992.
- 186.** Laato M, Heino J, Kahari VM: Epidermal growth factor prevents methylprednisolone induced inhibition of wound healing. J Surg Res, 17:354-359, 1989.
- 187.** Lawrence WT, Diegelmann RF: Growth factors in wound healing. Clinics in Dermatology, 12:157-169, 1994.
- 188.** Mooney DP, O'Reilly, Gamelli RL: Tumor necrosis factor and wound healing. Ann Surg, 211:124-129, 1990.
- 189.** McGee GS, Davidson JM, Buckley A: Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. J Surg Res, 45:145-153, 1988.
- 190.** Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT: The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores Ann Surg, 216:401-406, 1992.
- 191.** Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW: Effects of growth factors in vivo. Am J Pathol, 129:601-613, 1987.
- 192.** Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. Clin Biochem 2009;42:1046-50.
- 193.** Creaney J, Yeoman D, Musk AW, et al. Plasma versus serum levels of osteopontin and mesothelin in patients with malignant mesothelioma--which is best? Lung Cancer 2011;74:55-60.

