



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

MEZOTELYOMADA c-MYC VE EZH-2 EKSPRESYONU İLE MERLİN VE BAP-1 KAYBININ KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Ahmet Melih ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Semra PAYDAŞ

ADANA-2019



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

MEZOTELYOMADA c-MYC VE EZH-2 EKSPRESYONU İLE MERLİN VE BAP-1 KAYBININ KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Ahmet Melih ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Semra PAYDAŞ

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından
TTU-2018-10795 no'lu proje olarak desteklenmiştir**

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında bana yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanım **Prof. Dr. Semra PAYDAŞ'a**,

Çukurova Üniversitesi'nde geçirdiğim 4 yılda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, eğitimimde katkısı bulunan tüm değerli **hocalarıma** ve uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız, sıkıntıları beraber göğüsleyip, sevinçleri paylaştığımız başta **eş kıdemlilerim** olmak tüm **asistan arkadaşlarıma**,

Hayatımın her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen ve bugüne gelmemde büyük emekleri ve fedakarlıkları olan, varlıklarıyla huzur bulduğum annem **Nurten ARSLAN** ve babam **Ahmet ARSLAN'a**

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
RESİM LİSTESİ.....	VIII
KISALTMA LİSTESİ	IX
ÖZET	XI
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plevra.....	3
2.1.1. Plevranın Anatomisi, Fonksiyonları ve Histolojisi	3
2.1.2. Plevranın Malign Hastalıkları.....	4
2.2. Periton	4
2.2.1 Peritonun Anatomisi, Fonksiyonları ve Histolojisi	4
2.2.2. Peritonun Malign Hastalıkları	5
2.3. Malign Mezotelyoma	6
2.3.1. Tanım.....	6
2.3.2. Epidemiyoloji	7
2.3.3 Etiyoloji	8
2.3.4. Patogenez.....	9
2.3.5. Malign Mezotelyomada Sitogenetik ve Moleküler Genetik Değişiklikler....	12
2.3.5.1. CKDN2A/ARF	13
2.3.5.2. NF-2 Geni ve Merlin Proteini İlişkisi	14
2.3.5.2.1. Merlin'in İşlevlerine İlişkin Proteinler ve Sinyal Yolakları	16
2.3.5.3. BAP1	19
2.3.5.4. EZH-2	20
2.3.5.5. C-MYC	23
2.3.6. Klinik Belirti, Bulgular ve Fizik Muayene.....	23

2.3.7. Laboratuvar Bulguları	24
2.3.8. Radyolojik Görüntüleme Bulguları	25
2.3.8.1. Akciğer Grafisi	25
2.3.8.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	25
2.3.8.3. Manyetik Rezonans (MR)	25
2.3.8.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	25
2.3.9. Tanı	26
2.3.10. Evreleme	26
2.3.11. Prognoz	28
2.3.12. Tedavi	29
2.3.12.1. Cerrahi Tedavi	29
2.3.12.2. Kemoterapi	30
2.3.12.3. Radyoterapi	31
2.3.12.4. Kombinasyon Tedavileri	32
2.3.12.5. İmmünoterapi	32
2.3.12.6. Fotodinamik Tedavi	33
2.3.12.7. Destek Tedavi	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Olgu Grubu	35
3.2. Olgular	35
3.3. Yöntem	35
3.4. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
4.1. Demografik Özellikler	38
4.2. Sağkalım Analizleri	41
4.2.1. Tümör Yerleşim Yerine Göre Sağkalım	41
4.2.2. Cinsiyete Göre Sağkalım	42
4.2.3. Asbest Maruziyetine Göre Sağkalım	44
4.2.4. Sigara Kullanımına Göre Sağkalım	46
4.2.5. Evreye Göre Sağkalım	52
4.2.6. ECOG Skoruna Göre Sağkalım	54
4.2.7. Cerrahi Durumuna Göre Sağkalım	56

4.2.8. Kemoterapinin Sağkalıma Etkisi	59
4.2.8.1 Birinci Basamak Kemoterapi	59
4.2.8.2. İkinci Basamak Kemoterapi.....	63
4.2.9. BAP-1 Kaybı ve BAP-1 Kaybına Göre Sağkalım.....	67
4.2.10. EZH-2 Ekspresyonu ve EZH-2 Ekspresyonuna Göre Sağkalım	70
4.2.11. Merlin Kaybı ve Merlin Kaybına Göre Sağkalım	78
4.2.12. C-MYC Ekspresyonu ve C-MYC Ekspresyonuna Göre Sağkalım.....	82
4.2.13. Kombine EZH-2 ve C-MYC Ekspresyonuna Göre Sağkalım.....	87
4.2.14. Kombine EZH-2 Ekspresyonu ve Merlin Kaybına Göre Sağkalım	89
4.2.15. Kombine Merlin Kaybı ve c-MYC Ekspresyonuna Göre İkili Karşılaştırmada Sağkalım	91
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇ.....	107
KAYNAKLAR	111
EKLER.....	135
EK-1: Etik Kurul Kararı.....	135
ÖZGEÇMİŞ	136

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü Plevral Tümörler Sınıflandırması (2015)	4
Tablo 2: Peritoneal hastalıkların sınıflandırılması	5
Tablo 3: 2015 Dünya Sağlık Örgütü Plevra Tümörleri Sınıflandırması	6
Tablo 4: MPM için risk faktörleri	9
Tablo 5: Malign mezotelyomada en sık rastlanan genomik kazanımlar ve kayıplar	12
Tablo 6: Malign Mezotelyomada mutasyon sıklığı yüksek bulunan genlerin histolojik tiplere göre dağılımı	13
Tablo 7: Malign Mezotelyoma Klinik Belirti ve Bulgular	24
Tablo 8: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (T;tümör)	27
Tablo 9: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (N;nod)	27
Tablo 10: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (M;metastaz)	27
Tablo 11: Malign plevral mezotelyomada AJCC evrelemesi	28
Tablo 12: Olguların klinik ve demografik özellikleri	38
Tablo 13: EZH-2 ekspresyon düzeylerine göre olguların dağılımı	70
Tablo 14: EZH-2 ekspresyon düzeylerine göre olguların dağılımı	73
Tablo 15: Mezotelyoma olgularında Merlin ekspresyonunun tümör yerleşim yerine göre dağılımı	78
Tablo 16: Mezotelyoma olgularında Merlin ekspresyonunun histolojik tipe göre dağılımı	79
Tablo 17: c-MYC ekspresyon düzeylerine göre olguların dağılımı (ekspresyon düzeyine göre zayıf, orta ve kuvvetli olarak belirlendiğinde)	83
Tablo 18: Mezotelyomada sağkalıma etkili faktörlerin tek değişkenli analizi	92
Tablo 19: Mezotelyomada sağkalıma etkili faktörlerin çok değişkenli analizi	93

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Mezotelyomada asbest kaynaklı karsinogenezin olası mekanizmaları.	10
Şekil 2: CDKN2A / ARF geninin hücre siklusuna etkisi	14
Şekil 3: NF2/Merlin sinyal yolunun bir modeli	15
Şekil 4: Malign mezotelyoma patogenezinde EZH-2 ekspresyonunun rolü	21
Şekil 5: Tümör yerleşim yerine göre dağılım	39
Şekil 6: Cinsiyete göre tümör yerleşim yeri	39
Şekil 7: Histolojik alt tiplerin tümör yerleşim yerine göre dağılımı	40
Şekil 8: Evrelerin tümör yerleşim yerine göre dağılımı.....	40
Şekil 9: Tümör yerleşim yerine göre toplam sağkalım	41
Şekil 10: Tümör yerleşim yerine göre hastalıksız sağkalım	42
Şekil 11: Mezotelyoma olgularında cinsiyete göre toplam sağkalım	43
Şekil 12: Mezotelyoma olgularında cinsiyete göre hastalıksız sağkalım	44
Şekil 13: Mezotelyoma olgularında asbest maruziyetine göre toplam sağkalım	45
Şekil 14: Mezotelyoma olgularında asbest maruziyetine göre hastalıksız sağkalım	46
Şekil 15: Mezotelyoma olgularında sigara kullanımına göre toplam sağkalım.....	47
Şekil 16: Mezotelyoma olgularında sigara kullanımına göre hastalıksız sağkalım	48
Şekil 17: Sigara içimi ve cinsiyetin toplam sağkalıma etkisi	49
Şekil 18: Mezotelyoma olgularında histolojik alt tipe göre toplam sağkalım-1.....	50
Şekil 19: Mezotelyoma olgularında histolojik alt tipe göre toplam sağkalım-2.....	50
Şekil 20: Mezotelyoma olgularında histolojik alt tipe göre hastalıksız sağkalım-2.....	51
Şekil 21: Mezotelyoma olgularında histolojik alt tipe göre hastalıksız sağkalım-2.....	52
Şekil 22: Mezotelyoma olgularında evreye göre toplam sağkalım.....	53
Şekil 23: Mezotelyoma olgularında evreye göre hastalıksız sağkalım.....	54
Şekil 24: Mezotelyoma olgularında evreye göre toplam sağkalım.....	55
Şekil 25: Mezotelyoma olgularında ECOG skoruna göre hastalıksız sağkalım	56
Şekil 26: Cerrahi girişim durumunun yerleşim yerine göre dağılımı	57
Şekil 27: Mezotelyoma olgularında cerrahi durumuna göre toplam sağkalım	58
Şekil 28: Mezotelyoma olgularında cerrahi durumuna göre hastalıksız sağkalım	59
Şekil 29: Mezotelyoma olgularında birinci basamak kemoterapinin toplam sağkalıma etkisi	60
Şekil 30: Mezotelyoma olgularında birinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi... ..	61
Şekil 31: İleri evre hastalarda kemoterapinin toplam sağkalıma etkisi	62
Şekil 32: İleri evre hastalarda birinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi	63
Şekil 33: Mezotelyoma olgularında ikinci basamak kemoterapinin toplam sağkalıma etkisi	64
Şekil 34: Mezotelyoma olgularında ikinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi	65
Şekil 35: İleri evre hastalarda ikinci basamak kemoterapinin toplam sağkalıma etkisi	66
Şekil 36: İleri evre hastalarda ikinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi	67
Şekil 37: Mezotelyoma olgularında BAP-1 kaybına göre toplam sağkalım	69
Şekil 38: Mezotelyoma olgularında BAP-1 kaybına göre hastalıksız sağkalım.....	70
Şekil 39: Olguların EZH-2 ekspresyon düzeylerine ve tümör yerleşim yerine göre dağılımı	71
Şekil 40: Olguların EZH-2 ekspresyon düzeylerine ve tümör yerleşim yerine göre dağılımı	73
Şekil 41: Mezotelyoma olgularında EZH-2 ekspresyonuna göre toplam sağkalım.....	75
Şekil 42: Mezotelyoma olgularında EZH-2 ekspresyonuna göre toplam sağkalım.....	76
Şekil 43: Mezotelyoma olgularında EZH-2 ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım.....	77
Şekil 44: Mezotelyoma olgularında EZH-2 ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım.....	78
Şekil 45: Mezotelyoma olgularında Merlin ekspresyona göre toplam sağkalım	81
Şekil 46: Mezotelyoma olgularında Merlin ekspresyona göre hastalıksız sağkalım	82
Şekil 47: c-MYC ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı	83
Şekil 48: Mezotelyoma olgularında c-MYC ekspresyonuna göre toplam sağkalım.....	85
Şekil 49: Mezotelyoma olgularında c-MYC ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım	86
Şekil 50: Mezotelyoma olgularında c-MYC ekspresyonuna grup (0) ve grup (+2) göre hastalıksız sağkalım	86
Şekil 51: Mezotelyoma olgularının c-MYC ve EZH-2 ekspresyon durumuna göre toplam sağkalımı	88

Şekil 52: Mezotelyoma olgularının c-MYC ve EZH-2 ekspresyon durumuna göre toplam sağkalımı	89
Şekil 53: Mezotelyoma olgularının merlin kaybı ve EZH-2 ekspresyonuna göre toplam sağkalımı-1	90
Şekil 54: Mezotelyoma olgularının merlin kaybı ve EZH-2 ekspresyonuna göre toplam sağkalımı-2	91
Şekil 55: Mezotelyoma olgularının merlin kaybı ve c-MYC ekspresyonuna göre toplam sağkalım	92



RESİM LİSTESİ

Resim 1: BAP-1 ekspresyonu $\leq$ %50.....	68
Resim 2: BAP-1 ekspresyonu $>$ %50.....	68
Resim 3: EZH-2 ekspresyonu 0 (%0-9).....	71
Resim 4: EZH-2 ekspresyonu +1 (%10-49)	72
Resim 5: EZH-2 ekspresyonu +2 (%50-89)	72
Resim 6: EZH-2 ekspresyonu negatif ($<$ %30).....	73
Resim 7: EZH-2 ekspresyonu negatif ($\geq$ %30).....	74
Resim 8: Merlin ekspresyonu zayıf (+1)	79
Resim 9: Merlin ekspresyonu orta (+2)	79
Resim 10: Merlin ekspresyonu yüksek (+3).....	80
Resim 11: c-MYC ekspresyonu negatif (0)	83
Resim 12: c-MYC ekspresyonu zayıf +1 ($<$ %20)	84
Resim 13: c-MYC ekspresyonu orta +2 (%20-60)	84

KISALTMA LİSTESİ

AJ	: Kavşağa yapışır
AMOT	: Anjiyomotin
AP1	: Activator Protein-1
BAP-1	: BRCA1 associated protein-1
CDK	: Sikline Bağımlı Kinaz
CDKN2A/ARF	: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitor 2A/ Alternatif Reading Frame
CRL4	: Cullin-RING ubiquitin ligaz 4
DCAF1	: DDB1 ve CUL4 ile ilişkili faktör 1
EEP	: Ekstraplevral pnömonektomi
EGFR	: Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
ERK1/2	: Extracelluler Regulated Kinase 1/2
EZH-2	: Enhancer of zeste homolog 2
H3K27me3	: Histon proteini 3 (H3)'ün 27. lizin rezidüsünün trimetilasyonunu
Hask	: Hastalıksız sağkalım
HCF-1	: Konak Hücre Faktörü-1
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
HMGB1	: High-Mobility Group Protein B1
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL- 6	: İnterlökin-6
IL-1β	: İnterlökin -1 beta
IL-8	: İnterlökin 8
LATS1 / 2	: Büyük tümör baskılayıcı kinaz ½
Lin28B	: Lin-28 homolog B.
MDM2	: Mouse Double Minute 2
MM	: Malign Mezotelyoma
Mob	: Mps 1 bağlayıcı kinaz aktivatör benzeri protein
MPeM	: Malign peritoneal Mezotelyoma
MPM	: Malign Plevral Mezotelyoma
Mst1/2	: Memeli Ste20 benzeri kinaz ½

mTOR	: Mammalian target of rapamycin
mTORC1/2	: mTOR kompleksi 1/2
NF-2	: Nörofibromatozis tip 2
NF-kB	: Nuclear Factor-Kappa B
P/D	: Plörektomi/ dekortikasyon
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PFS	: Progresyonsuz (hastalıksız) sağkalım
PI3K	: Phosphatidylinositide 3 kinases
PRC 1/2	: Polycomb Repressive kompleks 1/2
PR-DUB	: Polycomb bastırıcı deubikuitinaz
PVT1	: Plasmacytoma Variant Translocation 1
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End products (İleri Glikasyon Son Ürünleri)
Rb / pRb	: Retinonlastom / fosforile Retinoblastom
Rheb	: Beyindeki zenginleştirilmiş Ras homologu
RNS	: Reaktif Nitrojen Radikalleri
ROS	: Reaktif O2 Radikalleri
Sav1	: Protein 1 İçeren Salvador Ailesi
siRNA	: Küçük girişimci RNA
TAZ	: Transkripsiyon regülatörü 1
TEAD	: TEA Domain Transcription Factor
TGF-B	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TJ	: Sıkı bağlantı
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TRAF	: (TNF) reseptörle ilişkili faktör
TSC1/2	: Tuberoskleroz kompleksi 1/2
TSG	: Tümör Baskılayıcı Gen
Tsk	: Toplam sağkalım
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
YAP	: Evet ilişkili protein 1
ZO-1	: Zonula okludensleri-1

ÖZET

Mezotelyomada c-MYC ve EZH-2 Ekspresyonu İle Merlin ve BAP-1 Kaybının Klinik Önemi

Amaç: Malign mezotelyoma (MM), plevral, peritoneal veya perikardiyal boşluklardan kaynaklanan agresif bir tümördür. MM için en güçlü prognostik faktörler evre ve histoloji olmakla birlikte, hassas tıp için MM için prognostik ve / veya öngörücü faktörlerin bulunmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı MM'de demografik değişkenler ile BAP-1, EZH-2, c-MYC ve Merlin'in prognostik önemi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Hasta Seçimi ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen 75 MM hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Asbest maruziyeti, sigara içme öyküsü, tümör yerleşim yeri, histopatolojik tip, tedavi yöntemleri, ECOG performans durumu ve hastalık evresi de dahil olmak üzere 75 hastanın demografik özellikleri değerlendirildi. BAP-1, EZH-2, c-MYC ve Merlin ifadeleri 67 vakada immünohistokimya ile değerlendirildi ve ekspresyon düzeyleri ve / veya ekspresyon kaybı ve sonuçları sağkalım süreleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 20.0 sürümü kullanıldı.

Bulgular: Kadın / erkek oranı 42/32, yaş ortalaması $60 \pm 10,8$ idi. Olguların çoğunda epiteloïd tip MM (60 olgu), 12'sinde bifazik tip MM ve 3'ünde sarkomatoid tip MM vardı. Ortanca toplam sağkalım, kadınlarda, erken evre hastalığı olanlarda, sigara içmeyenlerde, iyi performans gösteren ve epiteloïd tip MM'li olgularda daha uzundu.

BAP-1 kaybı ile progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım arasında ilişkili bulunmadı. Merlin kaybının toplam ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı. Güçlü EZH-2 ekspresyonunun daha kısa toplam sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı. Güçlü c-MYC ekspresyonunun daha kısa toplam sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı. EZH-2 ve c-MYC için kombine yüksek ekspresyonun, en kısa sağkalım ile ilişkili olduğu, ikisinin de negatif olduğu vakaların en kısa sağkalıma sahip olduğu saptandı. Çok değişkenli analizlerde histolojik alt tip, evre, ECOG performans durumu ve EZH-2 prognostik faktör olarak bulundu.

Sonuç: BAP-1, EZH-2, c-MYC ve Merlin ifadeleri biyopsi örneklerinde veya cerrahi örneklerde immünohistokimya ile tespit edilebilir. Özellikle EZH-2 ve c-MYC ifadelerinin daha kısa hastalıksız ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. EZH-2 ve / veya c-MYC'yi hedef almak, MM'li olgularda önemli bir tedavi seçeneği olabilir. Bu sonuçları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Malign mezotelyoma, BAP-1, EZH-2, Merlin, c-MYC, sağkalım

SUMMARY

Clinical significance of c-MYC and EZH-2 Expressions and loss of Merlin and BAP-1

Aim: Malignant mesothelioma (MM) is an aggressive tumor originating from pleural, peritoneal or perikardiyal cavities. Although the most powerful prognostic factors are stage and histology in MM, there is need to find prognostic and/or predictive factors for MM for precision medicine. The aim of this study is to explore the association between demographic variables and also prognostic significance of BAP-1, EZH-2, c-MYC and Merlin in MM.

Patients and methods: 75 patients with MM followed by Çukurova University Faculty of Medicine Dept of Oncology were evaluated retrospectively. Demographic properties of the 75 patients including asbest exposure, smoker history, tumor localization, histopathologic type, treatment modalities, ECOG performance status and disease stage were evaluated. BAP-1, EZH-2, c-MYC and Merlin expressions were evaluated by immunohistochemistry in 67 cases and expression levels and/or loss of expression and results were compared with survival times. IBM SPSS version 20.0 was used for statistical analyses.

Findings: Female/male ratio was 42/32, mean age was $60 \pm 10,8$. The majority of the cases had epitheloid type MM (60 cases), 12 had biphasic and 3 had sarcomatoid type. Median overall survival was longer in women, in cases with early stage disease, in non-smokers, in cases with good performance status and in cases with epitheloid type MM.

BAP-1 loss was not found to be associated with progression free survival and overall survival. Merlin loss was not found to be associated with overall and progression free survival. Strong EZH-2 expression with two cut off levels was found to be associated with shorter overall survival. Strong c-MYC expression was found to be associated with shorter overall survival. Double expression for EZH-2 and c-MYC was found to be associated with shortest survival while double negative cases had shortest survival. Histologic subtype, stage, ECOG performance status and EZH-2 were found to be prognostic in multivariate analysis.

Conclusion: BAP-1, EZH-2, c-MYC and Merlin expressions may be detected by immunohistochemistry in biopsy samples or surgical specimens. Especially EZH-2 and c-MYC expressions have been found to be associated with shorter progression and overall survival times. Targeting EZH-2 and/or c-MYC may be an important therapeutic choice in cases with MM. We need further studies to validate these results

Key words: Malignant mesothelioma, BAP-1, EZH-2, Merlin, c-MYC, survival

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Malign mezotelyoma (MM) plevral, peritoneal ve perikardiyal kavitenin serozal yüzeylerinden kaynaklanan oldukça agresif seyirli bir tümördür (1). Mezotelyoma terimi tarihte ilk olarak 1924 yılında bir tekstil işçisinde saptanan primer plevra tümörü için kullanılmıştır(2). MM insidansı gelişmiş ülkelerde asbest maruziyetinin azalması nedeniyle düşmekte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise çevresel maruziyet nedeni ile artış göstermektedir. Görülme sıklığı coğrafi farklılık gösteren bu hastalık için ülkemiz, yaygın asbest alanlarına sahip olması nedeniyle görülme sıklığı yoğun olan yerlerdendir (3-11). MPM'nin görülme sıklığı bir yıl için milyonda 1 ile 2.2 arasında, tüm dünyada belirlenen ortalama yıllık mezotelyoma insidansı hızı erkekler için 1.3/100.000 kişi/yıl, kadınlar için yılda 0.2/100.000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir (12, 13). Türkiye'de ise Türkiye'nin Ulusal Mezotelyoma İzleme ve Çevresel Asbest Maruz Kalma Kontrol Programı (TUNMES-EAEC) 'nın yayınladığı 2008-2013 verilerine göre; standardize edilmiş insidans hızı erkekler, kadınlar ve genel popülasyonda sırasıyla 2.88/100.000 kişi / yıl; 1.86/ 100.000 kişi/yıl; ve 2.33/100.000 kişi/yıl olarak belirlenmiştir, Kapadokya'daki erionit köylerinde ise milyonda 996'ya çıktığı belirtilmektedir (14, 15).

Malign plevral mezotelyomada toplam sağkalım serilerde farklılık göstermekle birlikte 6-21 ay arasında olduğu gösterilmiştir (16, 17). Peritoneal mezotelyomada ise ortanca toplam sağkalım eski serilerde çoğunlukla 12 aydan daha kısa olarak bahsedilse de (18-20) yakın tarihli çalışmalarda daha uzun sağkalımdan (53 aya varan) bahsedilmiştir. (17, 21, 22). Standart kemoterapi protokollerine yanıt orta düzeydedir. MPM'de daha uzun toplam sağkalım elde etmek amacıyla multimodal tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Buna rağmen çalışmalarda istenilen yanıt alınamamıştır(23). Bu nedenle yeni tedavilerin geliştirilmesi, MM için prognostik ve/veya öngörücü faktörlerin bulunması için çalışmalar yapılmasına gereksinim duyulmaktadır. Mezotelyoma patogenezinde; hücre büyümesi, çoğalması, motilitesi, anjiogenez, invazyon ve metastazdan sorumlu olan birçok molekül ve sinyal iletim yolağı mevcuttur. BAP-1, EZH-2, Merlin ve c-MYC biyobelirteçleri çalışmamızda bu amaçla incelendi. Bu moleküllerin tümördeki ekspresyon düzeylerinin sağkalım üzerinde etkili

olabileceğini telkin eden çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda ise ekspresyon düzeyine göre negatif ve pozitif gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı gözlenmemiştir. Çalışmamızın amacı BAP-1, EZH-2, Merlin ve c-MYC'in malign mezotelyoma olgularında tümör dokusundaki düzeyinin demografik değişkenlerle ve sağkalımla olan ilişkisini incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra

2.1.1. Plevranın Anatomisi, Fonksiyonları ve Histolojisi

Plevra kendiliğinden katlanarak yaklaşık 30-40 mikron kalınlığında iki tabakalı bir membran yapısı oluşturan ve mezotel hücre tabakası ile döşeli solunum hareketleri ile birbiri üzerinde kayan seröz bir zardır (24-26). Pariyetal plevra olarak isimlendirilen dış tabaka göğüs duvarına bağlanır ve torasik kavitenin iç yüzeyini döşer. Kostal, mediastinal ve diyafragmatik olmak üzere 3 bölümden oluşur (27). Viseral plevra olarak isimlendirilen iç tabaka ise interlober fissürlerin yüzeyleri de dahil olmak üzere akciğer parankiminin göğüs duvarı, mediasten ve diyaframa ile temas eden yüzeylerini, kan damarlarını, sinirleri ve bronşları örter. Viseral ve pariyetal plevra akciğer hilusunda birleşip pulmoner hilusta, posteriordan itibaren aşağı doğru pulmoner ligamen olarak sonlanır (28, 29).

Histolojik olarak her iki plevra 5 tabakadan oluşmuştur. Bunlar yüzeyden derine mezotel doku, submezotelyal bağ dokusu, yüzeyel fibroelastik tabaka, gevşek subplevral bağ dokusu ve derin fibroelastik tabaka şeklindedir (30, 31).

Plevranın iki yaprağı arasında plevral boşluk denilen, 10-20 µm genişliğinde, potansiyel bir boşluk mevcuttur ve bu boşluğun içerisinde ince bir film tabakası halinde plevral sıvı bulunur. Deneysel çalışmalarda bu sıvının 0.1 - 0.3 mL/kg miktarında renksiz berrak görünümde olduğu ve 1.5 g/dL'den daha az miktarda protein, yaklaşık 1500 hücre/µL (lenfosit, monosit, mezotel, makrofaj az miktarda polimorf nüveli lökosit) içerdiği, eritrosit içermediği gösterilmiştir (32). Kayganlaştırıcı görevi olan bu sıvı, akciğer hareketleri sırasında plevra yapraklarının birbirleri üzerinde kaymasına olanak sağlar. Normal koşullarda plevral damarlardan plevra boşluğuna ortalama 0,6 mL/saat hızla filtre edilen plevral sıvı aynı hızla plevral lenfatiklerce emilir. Sağlıklı bir bireyde plevral sıvının oluşumu ve/veya emilimi arasındaki bu dengenin bozulması plevral alanda sıvı birikimine neden olur (28, 33).

2.1.2. Plevranın Malign Hastalıkları

Plevrada en sık görülen tümörler metastatik tümörlerdir. Plevraya en sık metastaz yapan tümörler; küçük hücreli akciğer karsinomları, lenfomalar, malign melanomlar, memenin invaziv lobuler karsinomları, böbrek ve overin şeffaf hücreli karsinomları ve karsinoid tümörlerdir. Primer plevral tümörler içinde en sık görüleni ise diffüz malign mezotelyomadır (34). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 tarihli sınıflandırmasında plevral tümörler üç ana gruba ayrılarak incelenmektedir. (Tablo 1) (35).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü Plevral Tümörler Sınıflandırması (2015)

MEZOTELYAL TÜMÖRLER	LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR
- Diffüz malign mezotelyoma - Epitelioid mezotelyoma - Sarkomatoid mezotelyoma - Desmoplastik mezotelyoma - Bifazik mezotelyoma - Lokalize malign mezotelyoma - Epitelioid mezotelyoma - Sarkomatoid mezotelyoma - İyi farklılaşmış papiller mezotelyoma - Adenomatoid tümör	- Primer effüzyon lenfoması - Kronik inflamasyonun eşlik ettiği Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	MEZENKİMAL TÜMÖRLER
	- Epitelioid hemanjiendoendotelyoma - Anjiosarkom - Sinovyal sarkom - Soliter fibröz tümör - Malign soliter fibröz tümör - Desmoid tip fibromatozis - Kalsifiye fibröz tümör - Desmoplastik yuvarlak hücreli tümör

2.2. Periton

2.2.1 Peritonun Anatomisi, Fonksiyonları ve Histolojisi

Periton; barsakları ve diğer iç organları örten viseral periton ve karın duvarını örten pariyetal periton olmak üzere 2 yapraktan oluşan, vücudun yüzey alanı en geniş ve en kompleks seröz zarıdır. Periton boşluğu erkeklerde kapalı bir kese iken, kadınlarda intraperitoneal ve ekstraperitoneal pelvis arasındaki iletişime izin veren fallop tüpünün terminal kısmında açık kalır. Anatomik yüzey alanı yaklaşık olarak vücut yüzey alanına eşittir ve 1,7- 2 m² arasında olduğu hesaplanmıştır (36, 37).

Visseral ve parietal periton benzer özellikte olup 3 tabakaya sahiptir: mezotelyum, bazal lamina ve submezotelyal stroma. Abdomende mezotelyum ve bazal lamina aynı özelliğe sahip olmakla birlikte submezotelyal stromanın kalınlığı değişebilmektedir (38, 39).

Peritoneal kavite, parietal periton ile visseral periton arasında kalan potansiyel boşluktur (36). Bu potansiyel boşlukta ince bir tabaka halinde, plazma ultrafiltratı olan seröz sıvı mevcuttur. Mezotel epiteli tarafından üretilen ve yaklaşık 50-100 ml hacminde olan peritoneal sıvı, pariyetal ve viseral periton tabakalarını birbirinden ayırır ve kaygan bir yüzey sağlar. Bu sıvı aynı zamanda fibrinolitik özellikte olup, hasarlanmaya yanıtta adezyon gelişimini önler. (40).

2.2.2. Peritonun Malign Hastalıkları

Periton ve subperiton kaynaklı primer neoplazmlar, metastatik peritoneal hastalıklara göre çok daha nadir görülmelerine karşın, çoğunlukla malign bir karakter taşırlar ve kötü prognoz gösterirler. Özellikle primer bir organ malignansisinin ortaya konmadığı durumlarda ayırıcı tanıda primer peritoneal tümörlerin de göz önünde bulundurulması gerekir (41). Peritonun neoplastik ve non-neoplastik hastalıkları Tablo 2 'de özetlenmiştir (42).

Tablo 2: Peritoneal hastalıkların sınıflandırılması (42)

Non-neoplastik Hastalıklar	Tümör benzeri Hastalıklar	Neoplastik Hastalıklar
Primer • Sklerozan mezenterit • Omental enfarktüs • İnflamatuvar psödötümör • Lenfanjioma Sekonder • Granülomatöz peritonit • Sklerozan enkasüle peritonit	• Splenosis • Endometriozis • Gliomatozis peritonei • Peritoneal inklüzyon kisti (Bazıları benign primer neoplazm olarak kabul eder."Benign kistik mezotelyoma")	Primer • Primer peritoneal mezotelyoma • Primer peritoneal seröz tumor • Desmoid tümör • Soliter fibröz tümör • Dezmozplastik (yuvarlak hücreli) tümör Sekonder • Peritoneal karsinomatöz • Psödomiksoma peritonei • Lenfomatozis • Karsinoid

2.3. Malign Mezotelyoma

2.3.1. Tanım

Malign mezotelyoma (MM) plevral, peritoneal ve perikardiyal kavitenin serozal yüzeylerinden kaynaklanan oldukça agresif seyirli bir tümördür (1). Mezotelyomalar, plevranın en sık görülen primer tümörleri olup, yaklaşık %80 olguda plevra kaynaklı iken, geri kalan kısım periton, perikard veya testiste tunika vajinalisten kaynaklanmaktadır (43).

2015 Dünya Sağlık Örgütü Plevra Tümörleri Sınıflandırmasına göre tümörler öncelikli olarak diffüz, lokalize ve mezotelyal kökenli diğer tümörler (adenomatoid tümör ve iyi diferansiye papiller mezotelyoma) olarak ayrılır. Daha sonra baskın malign elemanın mikroskopik görünümüne göre 4 grupta sınıflandırılır: Epitelioid, Bifazik, Sarkomatoid ve Desmoplastik tip (Tablo 3)(44). MM tipleri içerisinde en sık görülen tip %50’lik oran ile epitelioid tip olup %30’unun bifazik, %10-20 kadarının ise sarkomatoid tipte olduğu görülmektedir (13, 44, 45).

Tablo 3: 2015 Dünya Sağlık Örgütü Plevra Tümörleri Sınıflandırması

MEZOTELYAL TÜMÖRLER	
Diffüz malign mezotelyoma	Lokalize malign mezotelyoma
• Epitelioid mezotelyoma	• Epitelioid mezotelyoma
• Sarkomatoid mezotelyoma	• Sarkomatoid mezotelyoma
• Desmoplastik mezotelyoma	İyi farklılaşmış papiller mezotelyoma
• Bifazik mezotelyoma	Adenomatoid tümör

Malign mezotelyomaların çoğu diffüz görünümündedir. Diffüz plevral kalınlaşma, multipl küçük nodüller ve plak benzeri kitleler oluşturur. Bununla birlikte az bir kısmı iyi sınırlı lezyonlardır. Bunlar “Lokalize malign mezotelyoma” olarak adlandırılır (44, 46). Farkları ise diffüz değil, lokalize bir kitle şeklinde ortaya çıkmaları ve diffüz olanlara göre daha iyi prognoza sahip olmalarıdır (44, 47).

2.3.2. Epidemiyoloji

Büyük oranda plevradan kaynaklanan MM nadir görülen bir tümördür ve bu tümörün en büyük sebebi ise asbest temasıdır. Malign plevral mezotelyoma (MPM) tanılı hastaların yaklaşık % 60-90 (ortalama % 80)'ında asbest temasına ait öykü mevcuttur. MM insidansı gelişmiş ülkelerde asbest maruziyetinin azalması nedeniyle düşmekte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise çevresel maruziyet nedeni ile artış göstermektedir. Görülme sıklığı coğrafi farklılık gösteren bu hastalık için ülkemiz, yaygın asbest alanlarına sahip olması nedeniyle görülme sıklığı yoğun olan yerlerdendir (3-11). Ülkemizde asbest temasının yoğun olduğu iller Sivas, Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Diyarbakır'dır. Nevşehir - Ürgüp civarındaki köylerde yaşayanlarda da erionit ile yoğun temas tespit edilmiştir (48, 49).

Mesleki asbest temasının olduğu ülkelerde hastalık daha ziyade erkeklerde görülürken çevresel asbest teması durumunda kadın erkek oranı birbirine eşittir. MPM'nin görülme sıklığı bir yıl için milyonda 1 ile 2.2 arasında, tüm dünyada belirlenen ortalama yıllık mezotelyoma insidansı hızı erkekler için 1.3/100.000 kişi/yıl, kadınlar için yılda 0.2/100.000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir (12, 13). Türkiye'de ise Türkiye'nin Ulusal Mezotelyoma İzleme ve Çevresel Asbest Maruz Kalma Kontrol Programı (TUNMES-EAECF)'nin yayınladığı 2008-2013 verilerine göre; 2008 ve 2012 arasında ülkemizde toplam 5617 MM vakası (3214 erkek ve 2376 kadın) tespit edilmiş ve bu vakalara bakıldığında standardize edilmiş insidans hızı erkekler, kadınlar ve genel popülasyonda sırasıyla 2.88/100.000 kişi/yıl; 1.86/100.000 kişi/yıl; ve 2.33/100.000 kişi/yıl olarak belirlenmiştir. Asbest maruziyetinin devam ettiği köylerde MM insidansı, erkekler, kadınlar ve genel olarak sırasıyla 100.000 kişi/yıl başına 79.94, 66.92 ve 73.42 olarak saptamıştır (14). Yine yapılan başka bir araştırmada ise, insidansın milyonda 43 ile 50 arasında olduğu, Kapadokya'daki erionit köylerinde ise milyonda 996'ya çıktığı belirtilmektedir (15).

TUNMES-EAECF'nin çalışmasında tanı alan hastaların yaş ortalaması, kırsal alanlarda asbeste maruz kalanlar arasında 62.3'dür. Kadınların erkek oranı 1.36, ortalama yaş tüm hastalar için 55.8'dir (14). Çevresel asbest maruziyeti olan hastalar için gecikme süresi, tanı yaşı ile aynı olan 62.3 yıl olarak kabul edilmiştir. Mesleki

maruziyet serisindeki gecikme süresi genel olarak 30-40 yıl olarak bildirilmiştir. Olguların ortalama sağkalımı 11.4 ay, ortanca sağkalımı 8 aydır.

2.3.3. Etiyoloji

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) etyolojisinde bugün için en iyi bilinen iki önemli faktör, her ikisi de birer mineral lif olan asbest veya erionite ile temastır (7, 8, 50, 51)

MM'nin en önemli nedeni asbest maruziyeti olup hastaların yaklaşık %80'inde asbest maruziyeti öyküsü bulunmaktadır. İki temel asbest grubu vardır: amfibol ve serpantin (52). İlk gruptaki asbest tipleri olan tremolit, actinolit, amosit, krokidolit ve antofillit lifleri, serpentine grubunda yer alan krizolit tip asbest liflerine göre daha sert, daha uzun ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır (53). MPM geliştirme riski amfibollere maruz kalındığında daha yüksektir (54). Nitekim Hodgson ve Darnton, ortalama kümülatif temas bildirilen 17 kohorttan oluşan çalışmalarında krizolit, amosit ve krokidolit için risk oranını 1:100: 500 olarak hesaplamışlardır (55).

Erionit mezotelyoma ile ilişkisi saptanan diğer bir lifsi mineraldir. Hayvan deneylerinde erionit liflerinin asbest liflerine kıyasla çok daha kuvvetli karsinojen olduğu gösterilmiştir (40,41). Erionitin pek çok ülkede bulunmasına karşın Türkiye'de Kapadokya bölgesindeki 3 köyde (Tuzköy, Karain ve Sarıhıdır köyleri) MPM epidemisine yol açtığı saptanmıştır. Bu köylerde evlerin yapıldığı tuf kayaları ile evlerin ve kiler olarak kullanılan mağaraların duvarlarında bol miktarda erionit bulunmuştur (56). Karain'deki ölümlerin yaklaşık yarısında sebep MM' dir. 100.000 kişide 639 erkek ve 1266 kadın olan görülme sıklığı ile dünyadaki en yüksek oran bu köye aittir. Kadınlar evde daha fazla zaman geçirdikleri için erionit/asbest maruziyetin yoğun olduğu ve görülme oranının da bu nedenle yüksek olduğu düşünülmektedir(57, 58).

MPM'de asbest ve erionit dışında etyolojide rol alan diğer faktörler arasında, asbest ile benzer fiziksel özellikleri bulunan karbon nanotüpler, radyasyon, SV40 virüsü, genetik ve plevral skar gibi faktörlerden söz edilmektedir(Tablo.4) (7, 12, 59).

Tablo 4: MPM için risk faktörleri

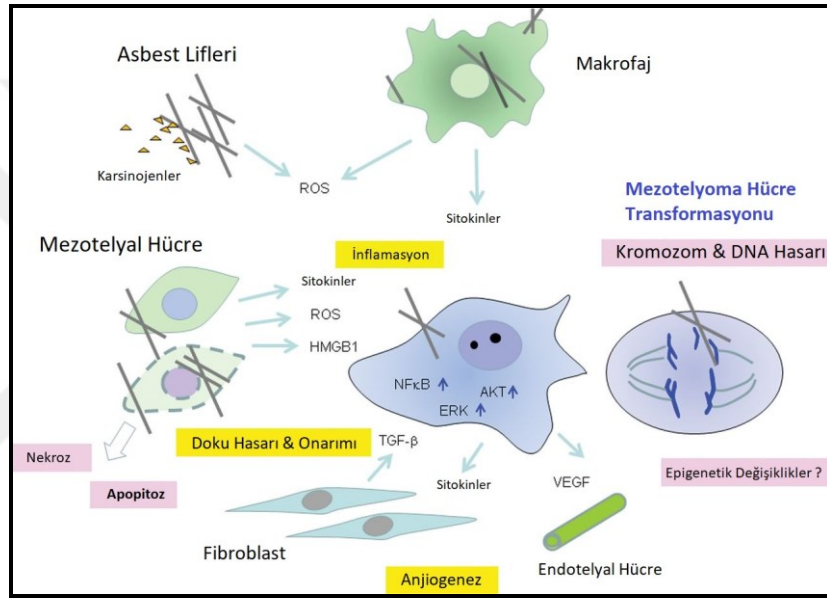
Asbest	En sık saptanan etyolojik faktör
Erionit	Türkiye’de en sık çevresel faktörlerden
Karbon Nanotüpler	Asbeste benzer yapısı nedeniyle potansiyel risk faktörü. Maruziyet her geçen gün artmaktadır (60-63).
Virüsler	MM hücrelerinde DNA sekansları gösterilen Simian virüs 40’ın (SV40) hayvanlarda mezotelyomaya neden olduğu ve asbest karsinogenezisi için ko-faktör olarak etki ettiği geniş kabul görmektedir (64-68).
Genetik Faktörler	Belirli ailelerde, risk faktörlerine bariz maruziyet olmamasına rağmen MM’nin sık görülmesi genetik yatkınlığı düşündürdü (57, 69). BAP-1 Germline mutasyonları (Ailesel yatkınlık sendromları)(70-73)
Radyasyon	Tartışmalı olmakla birlikte etyolojik faktör olarak kabul edilebilir (74, 75).
Kronik İnflamasyon	Plevral skar (tüberküloz, geçirilmiş pnömotoraks) (7)
İntravenöz thorotrast	İntravasküler Thorotrast alan hastalarda mezotelyoma geliştiğine dair vaka bildirimleri mevcuttur (4).

2.3.4. Patogenez

Mezotel hücrelerinin neoplastik transformasyona uğrama mekanizmalarının büyük kısmı bilinmemekle birlikte onkogenlerin aktivasyonunu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonunu içeren çok basamaklı bir süreç olduğu düşünülmektedir (50, 76).

İnhalasyon sonrası bronşiyal alandan geçerek alveollere ulaşan asbest lifleri fagositoz yoluyla atılmaya çalışılır. Eğer lifin boyu alveoler makrofajın fagosite edebileceği kadar kısaysa lif kolaylıkla fagosite edilir, mukosilier aktivite ile dışarı atılır. Ancak, asbest lifleri fagosite edilemeyecek kadar uzun ise ve lifler çözünür özellikte değilse akciğerden uzaklaştırılmaları mümkün olmaz. Alveollerde biriken asbest lifleri lenfatikler yoluyla veya doğrudan penetrasyon yoluyla plevraya ulaşırlar. Plevraya ulaşan asbest liflerinin mezotel hücreleri ve inflamatuvar hücreler ile etkileşiminin, doku hasarı-onarımı ve lokal inflamasyonun uzun süreli döngülerini başlattığı ve bu sürecin nihayetinde karsinogenezise yol açtığı düşünülmektedir (4, 77). Asbest liflerinin uyardığı makrofajlar tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlekin -1 beta (IL-1 β) gibi sitokinleri ve mutajenik reaktif oksijen ürünlerini salarlar. Nekroza giden mezotel hücresi tarafından ekstraselüler alana salınan high-mobility group protein B1 (HMGB1) makrofaj ve nekroza gitmemiş mezotel hücreleri üzerindeki RAGE reseptörüne bağlanır. Bunun sonucu olarak proinflamatuvar sitokinler: TNF- α ve IL-1 β salınır ve kronik inflamatuvar cevap oluşturarak makrofajların bu alana toplanmasına ve

daha fazla TNF- α salgılamalarına neden olmaktadır. Salgılanan TNF- α , nuclear factor-kappaB (NF- κ B) yolağını aktive etmek suretiyle insan mezotel hücrelerinin sağ kalımını artırır ve hücre proliferasyonunu uyarır. Böylece asbest tarafından tahrip edilen hasarlı mezotel hücreleri ölmeden devamlı olarak çoğalırlar. Eğer bu hücrelerde kritik genetik değişiklikler birikirse mezotelyoma gelişir. Ancak, nekrozun aksine hücreler apoptoz ile ölüme giderse ekstraselüler alana HMGB1 salınımı olmaz ve böylece inflamasyon gelişmez (78-80).



Şekil 1: Mezotelyomada asbest kaynaklı karsinogenezin olası mekanizmaları.

HMGB1: high-mobility group protein B1; **ROS:** reaktif oksijen radikalleri; **TGF- β :** Transforming growth factor - β ; **NF- κ B:** Nükleer Faktör kappa B; **ERK:** Ekstrasellüler sinyal regülatör kinaz **VEGF:** Vasküler endotel büyüme faktörü

Aynı zamanda Mezotel hücrelerinin içine giren asbest lifleri, mitotik iğleri parçalayarak hücre döngüsünün mitotik sürecini fiziksel olarak engelleyebilir. Bu da mezotelyomada sık görülen kromozom sayısında sapma (anaploidi) veya kromozomlarda kırılmalara (delesyon) ve diğer değişikliklere sebep olur (81).

Asbest ile etkileşen makrofajlar aynı zamanda ROS (reaktif O₂ radikalleri) ve RNS (reaktif nitrojen radikalleri) salgırlar. Yüksek miktarda oluşan bu serbest oksijen radikalleri ise DNA hasarına neden olarak malign dönüşümü tetikler (4, 7, 82-85). Serbest radikallere bağlı doku hasarlanmasının en önemli mekanizması, hücre zarlarında

bulunan lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır. Lipid peroksidasyonundaki artışın dokularda oluşturduğu hasar, yıkım ürünlerinin sonuncusu olan malondialdehit düzeyindeki artış ile gösterilebilir (86).

Asbest liflerinin bir başka etkisi de EGFR fosforilasyonuna neden olarak ERK1/2 ekspresyonunu uyarmasıdır. Ekstrasellüler sinyal regülatörleri olarak bilinen ERK1 ve ERK2, transkripsiyon faktörleri olan AP1'i aktive ederek hücrenin bölünmesini uyarır. Asbest lifleri aktive mitogen protein kinazları fosforile eder ve ekstrasellüler sinyal kontrol kinazlarını yükselterek FOS, JUN gibi protoonkogenleri uyarırlar veya protein 1 ailesini aktive ederler (Resim 2). Sonunda sellüler metalproteinazların salgılanmasına yol açar ve hücre invazyonu başlar (87).

TNF- α 'ya ek olarak, diğer büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin de asbest karsinogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar arasında: tümör büyümesini uarmada rol oynayabilecek transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-B); MM hücre proliferasyonunda düzenleyici bir faktör olarak etki edebilen trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), tümör proliferasyonunu ve hücre göçünü destekleyen insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) (88); tümör büyümesi ve yeni kılcal damarların gelişimini uyarıcı IL-6 ve IL-8 gibi interlökinler (89); tümör anjiyogenezinin destekleyen vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) (90) ve mezotelyoma hücre göçünü ve tümör invazivliğini uyarıcı hepatosit büyüme faktörü (HGF) (91) bulunur.

MPM pariyetal plevradan köken alan mikroskobik nodüller şeklinde ve genellikle hemitoraksın alt yarısında, tek taraflı olarak başlar. Tümör plevral boşluğa tübüler, papiller yapıda uzantılar oluşturmak suretiyle büyür. Bu uzantılardan dökülen hücreler plevral ekim (implantasyon metastazı) yaparak yeni tümöral alanlar oluşturur (92).

MPM genel olarak lokal yayılmakla birlikte hematojen ve lenfojen yayılım da gösterebilir. Tümör pariyetal plevradan göğüs duvarına, diyafragma ve diyafragma altı alana, viseral plevraya ve buradan da intralober ve interlobar septalar yoluyla akciğerlere ve mediastene yayılır. Bu yolla akciğer ve komşu yapılarını çepeçevre saran geniş bir kitle oluşturur. Bu kitlenin komşu organ ve yapıları etkilemesiyle ölüm meydana gelir (93, 94).

MPM'de izlenen plevral sıvı, tümörün sistemik ve lokal etkileri, tedavi komplikasyonları ya da plevranın doğrudan malign hücrelerle invazyonuna bağlı olarak gelişir (95). Doğrudan malign hücrelerle invazyonda lenfatik drenaj azalması, hücresel

geçirgenlik artışı, vasküler tutulum ve vasküler geçirgenlik de artışı olur. Tümör nedenli anjiyogenez ve basınç değişiklikleriyle plevral effüzyon gelişir (96).

2.3.5. Malign Mezotelyomada Sitogenetik ve Moleküler Genetik Değişiklikler

Yapılan deneysel çalışmalar, asbest liflerinin normal insan mezotel hücrelerinde kromozom anormalliklerine neden olduğunu göstermiştir. Kromozomal bölge kayıpları, bölge kazanımlarından daha sık olarak izlenmekte olup, bunlarda histolojik alt tiplere göre farklılık göstermektedir (Tablo 5) (97-100). Genel olarak en sık görülen değişiklik, 9p21'e ait homodelesyonlar olup tüm MM'lerin yaklaşık %72'sini oluşturmaktadır (101).

Tablo 5: Malign mezotelyomada en sık rastlanan genomik kazanımlar ve kayıplar

Malign mezotelyoma tipleri	Kazanımlar	Kayıplar
Epitelial	7q	2p21, 3p14~21, 17p12~pte
Sarkomatöz	5p, 8q, 17q	4q, 4p11~p13/p15, 6q, 7q31~qter, 13, 15q, 18p11.2
Tüm Tipler	1q23/1q32, 5p, 7pq, 8pcen~p12, 8q22~q23, 15q23~qter	1p21, 3p21, 4pq, 5q, 6q, 8p, 9p13~p21, 13q, 14q12~q24, 15q12~14, 17p12~pter, 22q, Y

MPM'da mutasyonlar daha çok tümör baskılayıcı genlerde görülmekte ve tümör baskılayıcı genlerin (TSG) sessizleşmesi, hücresel fonksiyonları düzenleyen hücre içi sinyal ileti yollarının kontrolsüz şekilde aktive olmasına neden olmaktadır. Mutasyona uğrayan başlıca genler; siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A/ Alternatif reading frame (CDKN2A/ARF), nörofibromatozis tip 2 (NF2) ve BRCA1 ile ilişkili protein 1 (BAP1) 'dir (Tablo.6) (73, 97, 102-104).

Tablo 6: Malign Mezotelyomada mutasyon sıklığı yüksek bulunan genlerin histolojik tiplere göre dağılımı

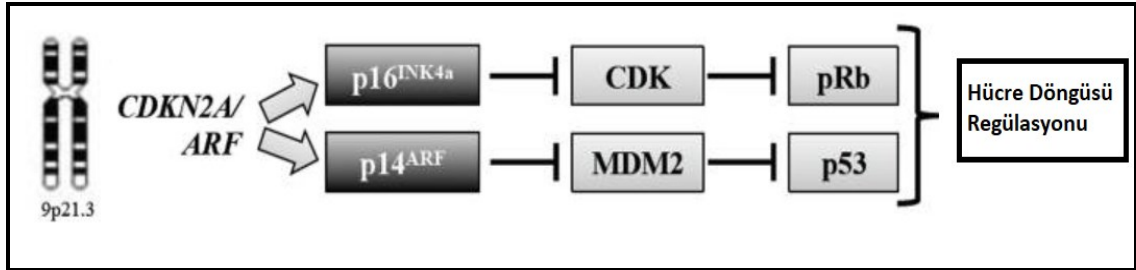
Gen	Epiteloid	Sarkomatoid	Bifazik	Referans	Yöntem
CDKN2A	%67 (20/30)	%100 (3/3)	%100 (6/6)	Bott	Sekans
	%69 (49/71)	%100 (5/5)	%84 (16/19)	Illei	FISH
	%56 (10/18)	%100(22/22)	%88 (7/8)	Wu	FISH
	%77 (23/30)	%100 (5/5)	%100 (7/7)	Takeda	FISH
NF-2	%50 (13/26)	-	%22 (4/18)	Thurneysen	Sekans
	%33 (10/30)	%40 (2/5)	%43 (3/7)	Takeda	FISH
BAP-1	%21 (8/38)	%0 (0/5)	%18 (12/68)	Bott	Sekans
	%81 (13/16)	%0 (0/2)	%20 (1/5)	Yoshikawa	Sekans

TSG kaybı, hücrenin DNA yapısında ve fonksiyonlarındaki anormal değişimler ışığında büyümesine izin verirken, hücre büyümesini ve çoğalmasını teşvik eden onkogenlerin aktivasyonudur. AP – 1 ve β -katenin gibi transkripsiyon faktörleri MPM patogenezinde rol oynamaktadır. AP – 1 transkripsiyon faktörleri ailesinin, çeşitli uyarılara cevap olarak proliferasyon, apoptoz ve transformasyon gibi çok çeşitli süreçlere aracılık ettiği bilinmektedir (105).

2.3.5.1. CKDN2A/ARF

CKDN2A/ARF geni 9p21.3 kromozom bölgesinde bulunur ve insan MM 'sinde en sık inaktive edilen tümör baskılayıcı gendir (106). Histolojik alt sınıflamaya göre, epiteloid tip MM olgularında CDKN2A'nın homozigot silinmesi ~% 70 ve sarkomatoid tip olanların homozigot silinmesi ~% 100 oranında gösterilmiştir (107). CDKN2A, ekson 1 α , 2 ve 3 ile p16^{INK4a}'yı kodlarken, ARF ise ekson 1 β , 2 ve 3 ile p14^{ARF}'yi kodlamaktadır. p16^{INK4a}, siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/6) / siklin D - RB yolu ile hücre döngüsünü kontrol eder. Hücre döngüsünün G1 fazında sikline bağımlı kinaz (CDK) inhibisyonu yaparak Rb fosforilasyonunu engeller ve pRB hipofosforile (aktif) formda tutarak hücre siklusunun ilerlemesini önler. p16INK4a'nın kaybı ise, pRb'nin kontrolsüz fosforilasyon ile etkisizleşmesine ve sonuç olarak hücre döngüsünün durdurulmasında başarısız olunmasına neden olur. P14^{ARF} ise mouse double minute 2 (MDM2) molekülünü inaktive ederek p53' ün bozulmasını engeller ve stabilizasyonunu sağlar. Böylece CDKN2A / ARF'nin homozigot silinmesi, hem p53

hem de pRb tümör baskılayıcıların fonksiyon kaybına yol açmakta ve bunun sonucunda hücre döngüsü üzerinde etkisi olmaktadır (107-109)

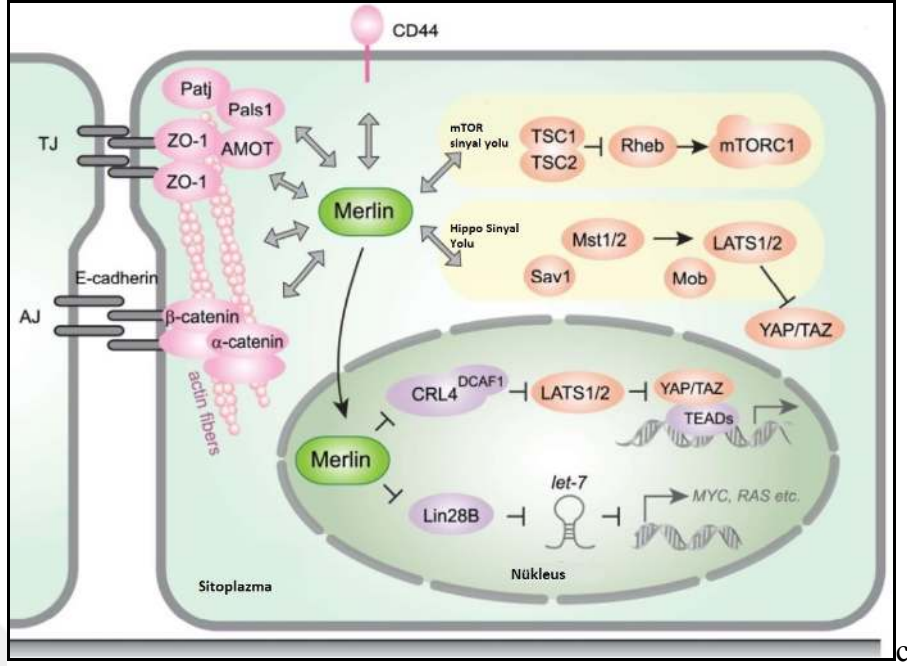


Şekil 2: CDKN2A / ARF geninin hücre siklusuna etkisi

2.3.5.2. NF-2 Geni ve Merlin Proteini İlişkisi

Nörofibromatozis tip 2 (*NF2*) geni, 22q12kromozom bölgesinde bulunur ve tümör supresör bir protein olan Merlin'i kodlar. Bilateral vestibüler schwannolar ve meningiomların oluşumuyla karakterize ailesel kanser sendromu olan nörofibromatozis 2'den sorumlu olan bu gen, malign mezotelyomaların %40-50'sinde de mutanttır. Yapılan çalışmalarda histolojik tipler arasında NF2 mutasyonu en sık sarkomatoid tip tümörlerde saptanmış olup, epitelyal tümörler en düşük *NF2* mutasyon oranına sahiptir.(103, 110-114). Peritoneal mezotelyomalı 86 hastada, hemizigot *NF2* kaybının, hem genel sağkalımı hem de progresyonsuz sağkalımı azalttığı görülmüştür. Bu veriler, *NF2'nin* inaktivasyonunun, metastaz sırasında epitelyal-mezenkimal geçişe katkıda bulunabileceğini ve sarkomatoid mezotelyomaların epitelooid tipine kıyasla daha kısa bir genel sağkalım ile karakterize olmasının sebebi bu olabileceğini düşündürmektedir (115).

Plazma zarı ile aktin hücre iskeleti arasında bir bağlayıcı görevi gören Merlin, hücre dışı sinyallere cevap olarak hücre iskeletinin yeniden yapılandırmasını ve hücre hareketliliğini düzenler (110, 114, 116). Artan kanıtlar, Merlin'in, birçok kanser gelişiminde rolü olduğu bilinen hücre içi sinyal yollarının da ana regülatörü olduğunu ve transkripsiyon, translasyon, çoğaltma ve miRNA biyosentezi gibi çeşitli hücresel olayları düzenlediğini göstermektedir (117, 118). Dolayısıyla da mutasyonlarında pek çok hücre içi olay etkilenmektedir.



Şekil 3: NF2/Merlin sinyal yolunun bir modeli

TJ: sıkı bağlantı; **AJ:** kavşağa yapıştır; **ZO-1:** Zonula okludensleri-1; **AMOT:** anjiyomotin; **mTOR:** mammalian target of rapamycin; **TSC1 / 2:** tuberoskleroz kompleksi 1/2; **Rheb:** Beyindeki zenginleştirilmiş Ras homologu; **Sav1:** Protein 1 İçeren Salvador Ailesi; **Mst1 / 2:** memeli Ste20 benzeri kinaz 1/2; **Mob:** Mps 1 bağlayıcı kinaz aktivatör benzeri protein; **YAP:** evet ilişkili protein 1; **TAZ:** transkripsiyon regülatörü 1; **CRL4:** Cullin-RING ubiquitin ligaz 4; **DCAF1:** DDB1 ve CUL4 ile ilişkili faktör 1; **LATS1 / 2:** büyük tümör baskılayıcı kinaz 1/2; **TEAD:** ÇAY alanı transkripsiyon faktörü; **Lin28B:** lin-28 homolog B.

NF2-eksik mezotelyoma hücrelerinde NF2 ekspresyonunun restorasyonu sağlandığında hücre büyümesinin önemli ölçüde inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu in vitro ve in vivo veriler, NF2'nin inaktivasyonunun mezotelyoma gelişimindeki rolünü kuvvetle desteklemektedir (119-121).

Normal hücreler, hücre-hücre adezyonlarının oluşması üzerine çoğalmaya son verir (122). Bu temas aracılı büyüme inhibisyonu, doku organizasyonu için kritiktir ve vücut planına göre doku ve organların boyutunun sınırlandırılmasına katkıda bulunur (123). Kontakt inhibisyon kaybı, kanser hücrelerinin dokuları istila etme ve sonuçta metastaz yapma kabiliyetini artırmaktadır (124). Yapılan çalışmalarda merlinin, hücre

dışı hyalüronatın uyarılmasıyla aktive edilen CD44 ile bir kompleks oluşturduğu ve bunun sıçan schwannoma hücrelerinin in vitro olarak büyüme inhibisyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Diğer çalışmalar merlin'in küçük GTPase Rac1 ile temas inhibisyonunu düzenlediğini öne sürülmüştür. Bu bulgular merlin'in çevre koşullarını algılayabildiğini ve hücre-hücre yapışmasına katılan sinyal proteinleriyle kompleks etkileşimler yoluyla hücre büyümesini kontrol edebileceğini göstermektedir (125, 126). Hücre büyümesini durduran düzenleyici bir mekanizma olan temas inhibisyonu, kanser hücrelerinde sıklıkla bozulmaktadır ve NF2-mutant hücrelerin, mutasyon olmayan hücrelere kıyasla daha yüksek hücre yoğunluğunda bile büyümeyi sürdürdüğü gösterilmiştir. Bu da NF2'nin tümör ilerlemesini kontrol ettiğini gösterir (127).

2.3.5.2.1. Merlin'in İşlevlerine İlişkin Proteinler ve Sinyal Yolakları

1. Hippo Sinyal Yolu

Hippo sinyal yolu, hücre büyümesini sınırlandırarak, hücre bölünmesini düzenleyerek ve apoptozu teşvik ederek organ büyüklüğü, gelişme, farklılaşma ve doku rejenerasyonunun düzenleyicisidir (128).

Merlin, Hippo sinyal yolu üzerinden onkojenik genlerin ekspresyonunu kontrol ederek tümör supresör etkilerini uygular. Hippo yolu MST1 / 2 (Memeli STE20-Benzeri Protein Kinazlar), SAV1 (Protein 1 İçeren Salvador Ailesi WW Etki Alanı), MOB (MOB Kinaz Aktivatörleri) ve LATS1 / 2 (Büyük Tümör Supresör Kinaz Aktivatörleri 1/2) dahil olmak üzere çekirdek proteinlerinden oluşur (129).

Plazma zarında, merlin, LATS1 / 2 kinazları aktive ederek Hippo yolağının efektörleri olan, YAP ve TAZ'ı fosforile ederek etkilerini inhibe eder ve çekirdeğe geçerek transkripsiyon ko-aktivatörü fonksiyonu görmelerini engeller. Alternatif olarak, Hippo yolu inaktivasyonu, çekirdekte fosforillenmiş YAP ve TAZ birikimine yol açar ve bunların çoklu onkojenik genlerin transkripsiyonunu düzenleyen DNA bağlayıcı TEAD (TEA Domain Transcription Factor) ailesi proteinleri ile birleşmesini indükler (130).

Çalışmalardan elde edilen bilgiler, Hippo sinyalinin bozulmasının, mezotel hücrelerinin dönüşümünde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir (131-133).

2. DCAF1

Merlinin hücre çoğalmasını ve tümör oluşumunu baskılamasının bir yolu DNA hasar ve tamiri, hücre siklus kontrolü, apoptoz, oksidatif stres, kromatin yeniden şekillendirme, onkogen regülasyonu ve p53 ve WNT sinyal iletimini de etkileyen CUL4-RBX1-DDB1-DCAF1 E3 ubiquitin-protein ligaz kompleksini baskılamasıyla. Merlin, çekirdeğe geçerek hedef proteinlerin çoğaltılmasını düzenleyen CRL4^{DCAF1}'in aktivitesini inhibe eder. (134). LATS1 / 2'nin, CRL4^{DCAF1}'in fonksiyonel hedefi olduğu ve mezotelyoma gibi NF2 mutasyonu olan tümörlerde, aktive edilmiş CRL4'ün, LATS1 / 2 'nin ubiquitinasyona uğrayarak parçalanmasına ve dolayısıyla LATS1/2 tarafından fosforile edilerek inhibe edilen YAP / TAZ aktivasyonun artmasına, böylece onkogenezin uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir (135). Bu sonuçlar DCAF1 ve CRL4^{DCAF1}'in, merlin eksikliği olan mezotelyoma için potansiyel terapötik hedefler olduğunu göstermektedir (114).

3. PI3K/AKT/mTOR Sinyal Yolu

mTOR (mammalian target of rapamycin) anabolik ve katabolik metabolizmalar arasında kilit önemi olan, hücre içi sinyal kaskatlarında merkezi bir noktaya yerleşmiş olan hücre içi bir serin-treonin protein kinazdır. mTOR sinyal yolunun, çeşitli insan malignitelerinde sıkça aktive edildiği, karsinogenezde katılımının bulunduğu bildirilmiştir (114).

AKT'nin aşağı hücre sinyal yolağı efektörlerinden (downstream effectors) en önemlisi mTOR'dur. AKT, mTOR'u tüberoz skleroz 2 (TSC2)'nin doğrudan fosforilasyonu ile veya AMPK'nın inhibisyonu ile aktive etmektedir. mTOR, ayrıca büyüme faktörleri, tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu ve bunu izleyen PI3K/AKT fosforilasyonu ile de aktive olmaktadır.(136, 137)

mTOR, iki ayrı kompleksten oluşur; mTOR kompleksi 1 (mTORC1) ve mTOR kompleksi 2 (mTORC2). Her ikisi de, mTOR kinaz ve mTOR katalitik yapısını stabilize eden mTORC alt birim mLST8 içerir (138-140). mTORC1 ve aktivatörü Rheb'nin protein translasyonunu ve pirimidin nükleotit biyosentezini arttırdığı, böylece hücre büyümesini ve proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (141-143).

López-Lago ve ark., bir malign mezotelyoma hücre hattı paneli kullanarak, merlin kaybının, mTORC1 sinyalleşmesinin aktivasyonu ve rapamisin duyarlılığı ile korele

olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde James ve ark., merlin eksikliği olan meningioma hücrelerinin mTORC1 aktivasyonu ve artmış büyüme gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgular Merlin proteininin hücre büyümesini, çoğalmasını, hareketliliğini ve hayatiyetini sürdürmesini sağlayan mTORC1 kinaz kompleksinin negatif düzenleyicisi olduğunu düşündürmektedir ve merlin inaktivasyonundan kaynaklanan mTOR aktivasyonunun mezotelyoma gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (144, 145). Bir mTORC1 aktivatörü ve mTORC2 substratı olan AKT, malign mezotelyoma hücre hatlarının % 60'ından fazlasında uyarıldığı saptanmıştır. Ayrıca, AKT sinyallemesinin negatif bir düzenleyicisi olan PTEN'in homozigot susturulması da mezotelyoma hücrelerinde bildirilmiş olup bu durum fosfatidilinositol (3,4,5) - trifosfatta (PIP3) bir artışa neden olarak hem mTORC1 hem de mTORC2 sinyalinin aktivasyonuna neden olur. (111, 146).

4. Lin28B ve let-7 miRNA

RNA-bağlayıcı bir protein olan Lin28B'nin yakın zamanda, merlin'in alternatif bir bağlayıcı ortağı olduğu bildirilmiş olup hücre büyümesi ve yeniden programlamasına katılmaktadır (147, 148). Ayrıca MYC ve RAS gibi birkaç onkogen ekspresyonunu susturarak tümör baskılayıcı olarak işlev gören let-7 microRNA'ların (miRNA'ların) biyolojik oluşumunu baskılar (149, 150).

Hikasa ve ark., Merlin'in FERM alanı yoluyla Lin28B'ye bağlandığını ve Lin28B'nin çekirdekten sitoplazmaya taşındığını ve bu şekilde let-7 miRNA bağlamasını engellendiğini bulmuşlardır. (151).

5. TRAF7

Mezotelyoma hücrelerinde TRAF7 geninde de tekrarlayan mutasyonlar gözlenir. TRAF7, E3 ubiquitin ligaz aktivitesine sahip tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörle ilişkili faktörlere (TRAF'ler) aittir ve mezotelyoma hücrelerinde artmış olan apoptoz inhibitörü FLIP 'nin ubiquitinizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. İlginçtir ki, TRAF7 ve NF2 mutasyonları malign plevral mezotelyomada karşılıklı olarak dışlanmaktadır; bu da, merlin ve TRAF7'nin ortak bir sinyal iletim yolu kullanabileceğini gösterir (112, 152-154)

2.3.5.3. BAP1

BAP1, 3p21’de lokalize olan ve BAP1 proteinini kodlayan tümör supresör genidir. BAP1 proteini ise nükleer ubikuitin hidrolazdır enzimidir. Hücre döngüsünü, hücre farklılaşmasını ve DNA onarımındaki hedef genleri düzenlemekte ve hücre döngüsü boyunca DNA hasarına yanıt olarak deubiqinizasyonu regüle etmektedir. (155, 156)

BAP1’in, muhtemelen üç veya daha fazla mekanizma vasıtasıyla bir tümör supresör gen olarak işlev gördüğü ileri sürülmüştür:

1- Polycomb bastırıcı deubikuitinaz (PR-DUB) kompleksinin bir bileşeni olarak BAP1, histon H2A'yı çözer ve hücre büyümesini düzenleyen genlerin transkripsiyonel aktivasyonuna yol açar (157).

2- Hücre döngüsü düzenlemesinde yer alan genlerin transkripsiyonunu indüklemek için Konak Hücre Faktörü-1 (HCF-1), YY1 ve E2F1 ile birleştirilerek bir transkripsiyon çekirdek düzenleyicisi olarak görev yapar (158-161).

3- DNA onarımı sürecine katkıda bulunur (162-164)

Akciğer, böbrek, meme kanserleri ile uveal melanom ve MM gibi çeşitli kanserlerde *BAP1* kaybı bildirilmiştir (165). 2011 yılında Bott ve ark. (166) MPM’da somatik *BAP1* mutasyonlarını ve yine aynı yıl Testa ve ark. (167) germline *BAP1* mutasyonlarını göstermişlerdir. Bir inaktif *BAP1* alelini (*BAP1* tümör yatkınlığı sendromu) miras alan bireylerin kansere karşı yatkınlığı anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (168-170). Farklı çalışmalarda farklı oranlar mevcut olmakla birlikte, sporadik MM vakalarında somatik *BAP1* mutasyonları, Yoshikawa ve ark. yaptığı çalışmada % 61 oranında saptanırken, Bott ve ark. yaptığı çalışmada %23 oranında pozitif saptanmıştır (166, 171-174). Ayrıca Yoshikawa ve ark. yaptığı çalışmaya göre mutasyon oranı tümörün histolojik tipleri arasında da farklılık göstermekte olup epitelooid alt tiplerde non-epitelooidlere göre daha fazla olduğu tespit edilmiş (174). Ancak Bott ve ark. yaptığı çalışmada histolojik alt tipler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (166). *BAP1* Mutasyonu, uveal ve kutanöz melanom ve renal hücreli karsinomda kötü prognoz ile ilişkili iken MM hastaları için daha iyi prognoza işaret etmektedir (170). Ancak bu konu ile ilgili çelişkili bilgiler mevcut olup Bap-1 mutasyonu varlığının prognoz ve beklenen yaşam süresi için bir fark oluşturmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (175).

BAP1 tümör yatkınlığı sendromu

Yapılan gözlemsel çalışmalarda bazı insanlarda az miktarda asbest maruziyeti sonrası MM gelişirken, bazılarında yüksek miktarda maruziyete rağmen MM gelişmediği gözlemlenmiştir. Bu da bazı kişilerin asbest ve erionitin kanserojen etkilerine karşı daha duyarlı olduklarını ve bazılarının asbest veya erionit maruziyetinin yokluğunda bile MM gelişimine yatkın olduklarını düşündürmektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda bazı ABD ve Türk ailelerinde mezotelyoma kümelenmesinin olduğu ve bu ailelerde % 50'sine yakınında mezotelyoma geliştiği saptanmış (57, 162) ve olası bir mezotelyomada duyarlılığa sebep olan bir genin varlığı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Amerika'da hem erionite hem de asbeste maruziyeti olmadığı halde mezotelyoma insidansının yüksek olduğu iki aile incelenmiş ve bu ailelerde mezotelyoma baskın olmasına rağmen bunun yanında çeşitli başka malignitelerin de geliştiği saptanmış (167) ve buna somatik mutasyonlar dışında Bap-1 de bulunan germline mutasyonların sebep olduğu, bazı ailelerde mezotelyomaya ve muhtemelen mineral lif karsinogenezine duyarlılığın genetik olarak otozomal dominant bir şekilde iletilildiğini saptanmıştır. Bütün bunların sonucu olarak mezotelyoma, uveal melanom ve muhtemelen başka kanser türleriyle karakterize *BAP1 ile* ilişkili bir kanser yatkınlık sendromunun varlığından söz edilmiştir (162, 167, 176).

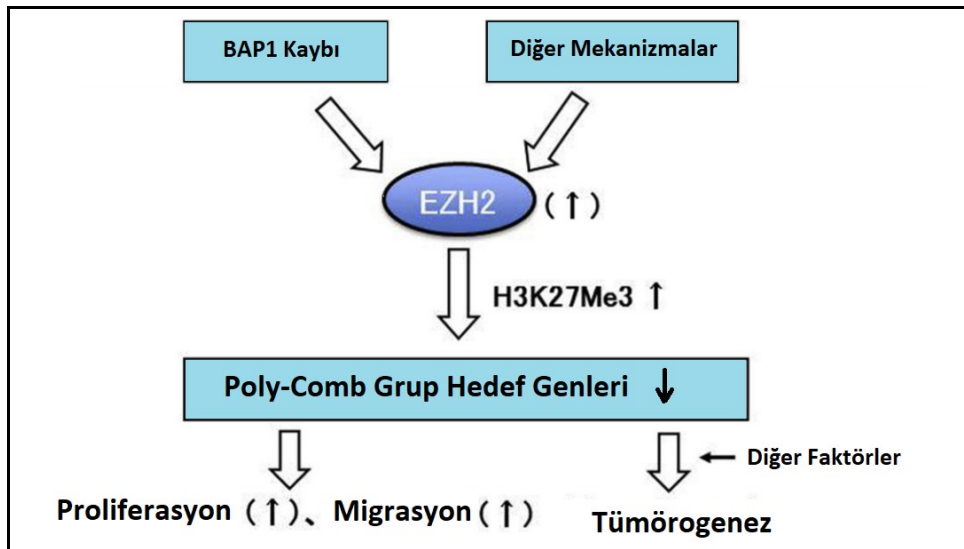
2.3.5.4. EZH-2

Polycomb-grup (Pc-G) genleri, gelişim sırasında gen ekspresyonunu düzenleyen proteinlerdir (177). Pc-G proteinlerini içeren üç kompleks, Polycomb Repressive kompleks 1 (PRC1), Polycomb Repressive kompleks 2 (PRC2) ve PhoRC'dir. PRC2 protein ailesi çoğalma, farklılaşma, hücre tipinin belirlenmesi, yaşlanma ve plastisite gibi çeşitli hücreyel olaylarda ayrıca kromatin yapısının düzenlenmesinde görev almaktadır (178). Enhancer of zeste homolog 2 (EZH-2) proteini de, bu polycomb represif grup 2 protein ailesine (PRC2) aittir ve PRC2'nin diğer alt üniteleri (EED, SUZ12, RBBP4 ya da RBBP7) ile birlikte histon proteini 3 (H3)'ün 27. lizin rezidüsünün trimetilasyonunu (H3K27me3) katalizler. Böylece hedef genlerinin epigenetik olarak sessizleştirilmelerini düzenler. Bir başka ifade ile H3K27me3 belirteci

transkripsiyonel sessizleşmeden sorumludur ve birçok genin transkripsiyonel düzeyde baskılanmasına neden olur. (179, 180)

EZH-2 geni kromozom 7q36.1’de lokalizedir ve malignitelerde EZH-2 genindeki mutasyonlara rastlanmıştır. Pek çok kanıt, EZH-2’nin kanser başlatılmasında, ilerlemesinde, metastazında ve kanser kök hücre biyolojisinde kritik rol oynadığını göstermektedir (178, 181). EZH-2’nin aşırı ekspresyonu, meme kanseri gibi çeşitli solid tümörlerde gözlenmiştir ve farklılaşmayı indükleyebilmektedir. EZH-2 geninde SET bölgesi içinde meydana gelen EZH-2 Y641 mutasyonu lenfoma hücrelerinde gözlenmiş ve H3K27me3 metilasyon düzeyini arttırdığı belirlenmiştir. MDS hastalarında aktive edici EZH-2 mutasyonu gözlenmemiş olup, hastalarının %6’sında fonksiyon kaybına yol açan EZH-2 mutasyonları görülmüştür (182).

EZH-2’nin aşırı ekspresyonu, meme, prostat ve akciğer kansinomları da dahil olmak üzere birçok malignitede saptanmış olup sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (183). Meme kanseri, mesane kanseri, endometrial kanser ve melanom gibi diğer insan kanserlerinde de benzer bulgular ortaya çıkmış, yüksek EZH-2 seviyelerinin bu kanser türlerinin her birinde saldırganlık ve ileri hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.



Şekil 4: Malign mezotelyoma patogenezinde EZH-2 ekspresyonunun rolü

Malign mezotelyomada EZH-2 ekspresyonunun artması, histon trimetilasyonunun artmasına, bu da poly-comb kompleksi genlerinin baskılanmasına neden olur ve mezotel proliferasyonu, göç ve tümörizasyonu ile sonuçlanır.

Yapılan alımlarda normal mezotel hücrelerine göre MPM hücrelerinde H3K27Me3 seviyelerinde eş zamanlı artışlarla birlikte EZH-2'nin aşırı ekspresyonunu ve daha az bir ölçüde EED ve SUZ12'yi gösterdi (184). EZH-2'nin MM'nin onkogeneze ve patogenezeindeki rolünü belirlemek için yapılan bir çalışmada, sırasıyla EZH-2 küçük girişimci RNA (siRNA) ve EZH-2 cDNA'sı sırasıyla bir MM hücre çizgisine ve iyi huylu bir mezotel hücre çizgisine dahil edilmiş. MM hücre çizgisinde siRNA aracılı EZH-2 yıkımı, H3K27Me3 seviyelerini düşürmüş ve MM hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve tmrojenitesini inhibe ettiği saptanmış. Tersine, EZH-2'yi aşırı eksprese eden iyi huylu mezotel hücreleri, H3K27Me3 seviyelerinde bir artış ve ana hücrelere kıyasla daha yüksek proliferasyon ve g göstermiş, bir EZH-2 inhibitörü ile muamele edilmesinin, MM hücrelerinin proliferasyonunu ve gn bastırdığı gözlenmiştir (185).

Son zamanlarda BAP1 fonksiyon kaybının EZH-2'ye bağlı transformasyona yol açtığı bildirilmiştir (186). Bir dizi zarif deneyde, LaFave ve ark., tipik olarak protein ekspresyonu kaybına neden olan BAP1 mutasyonlarının, MPM hücrelerinde EZH-2'yi ve SUZ12 ekspresyonunu arttırdığını gözlemledi (187). Yine bu çalışmalarda EZH-2'nin susturulması, *BAP1* mutant mezotelyoma hücrelerinde apoptoziyi indüklerken, vahşi tip hücrelerin çoğalmaya devam ettiği görüldü. EZH-2 susturulması, *BAP1* mutantının *in vivo* tümör oluşumunu iptal etti, ancak vahşi tip hücre hatlarında böyle bir etkisi olmadı. *BAP1* vahşi tip hücre hatlarında *EZH-2'nin* aşırı ekspresyonu, EZH-2 inhibisyonuna karşı proliferasyonu ve duyarlılığı artırmıştır. Bununla birlikte *BAP1*-mutant hücre hatlarında EZH-2 inhibisyonuna karşı çok daha duyarlı olduğu görüldü. Daha sonra, EZH-2 inhibisyonunun *in vivo* etkisini değerlendirilmiş ve EZH-2 inhibisyonu *BAP1*-mutant tümör boyutunu önemli ölçüde azaltırken, vahşi tip tümörlerin EZH-2 inhibisyonuna daha az yanıt verdiği görülmüş. EZH-2 inhibisyonu, *BAP1*-mutant mezotelyoma hücre hattında pulmoner metastazı ortadan kaldırdı, invazyonu azalttı ve *in vitro olarak* E-Cadherin ekspresyonunu arttırdı. Bu veriler, *BAP1*mutant kanser hücreleri EZH-2 potansiyel bir terapötik hedefi temsil ettiğini göstermektedir.(187)

2.3.5.5. C-MYC

MPM ve kanser dokularındaki en yaygın kromozomal amplifikasyon alanlarından biri için potansiyel bir terapötik hedef, C-MYC genlerini içeren 8q24 bölgesidir. C-MYC en sık aktive olan onkogenlerden biridir. C-MYC, büyüme, proliferasyon, apoptoz ve farklılaşma gibi hücresel tepkilerde yer alan çoklu genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörünü kodlar. MYC lokusunun düzensiz amplifikasyonu ve ekspresyonu, kolon, prostat ve meme kansinimleri dahil olmak üzere insan kanserlerinin ~% 30'unda meydana gelir ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (188, 189). 8q24 kromozomal bölgesi birçok tümörde sıklıkla çoğalır. Bu bölgesel amplifikasyon, bu bölgede bulunan C-MYC ve PVT1 genlerinin birlikte amplifikasyonuna yol açar. C-MYC genomik kararsızlığı artırarak tümör oluşumunu teşvik eder, proliferasyon ve apoptozu indükler, anjiyogenez ve göçü uyarır ve hipoksik bir mikroçevreye adaptasyonu teşvik eder (189). Yapılan çalışmalarda MPM hücre hatları ve tümör örneklerinde C-MYC ekspresyonunun oldukça sık olduğunu bulunmuş ancak klinikopatolojik özellikler ile hasta sonuçları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bir ilişki bulunamaması, bu tümörlerin agresifliği nedeniyle olabileceği ve bunun hastalar için ayrıntılı klinik, tedavi ve uzun süreli takip verileri elde etmeyi zorlaştıracığı düşünülmüştür. C-MYC ve PVT1 işbirliği, proliferasyonun uyarılmasına, platin terapisine duyarlılığın azaltılmasına sebep olduğu bulunmuştur (190).

2.3.6. Klinik Belirti, Bulgular ve Fizik Muayene

Hastalığın ortaya çıkış yaşı 60 (50-70 yaş) civarındadır. MPM'li hastalarda semptomlar, tümör gelişim seyri, toraksın ve plevral alanın yapısı nedeniyle erken dönemde siliktir. Hastalık, ilerledikçe tümörün plevraya yayılması ve sıvı oluşması nedeniyle yakınmalar belirginleşmeye başlar. Yakınmaların başlamasından tanıya kadar geçen süre ortalama 3-6 aydır. Hastaların yakınmaları ve muayene bulguları tümörün yerleştiği plevral boşluğun yapısı ve konumuna bağlı olarak değişiklikler gösterir (13, 191-194). Hastaların tipik olarak ilk yakınmaları göğüs ağrısı ve/veya dispnedir. Her ikisi de hastalarda benzer oranlarda görülmektedir (~%60) (191, 194). Nefes darlığı plevral kalınlaşma, plevral sıvı birikimi, akciğer restriksiyonu, beraber bulunan

kardiyak disfonksiyon ve hava yolu obstrüksiyonu bağlı olabilmektedir (195, 196). Ağrı genelde göğüs yan duvarı üzerinde, künt bir nitelikte olup sıklıkla non-plöretiktir ve karakteristik olarak da hastalığın seyri sırasında giderek kötüleşir (197). MPeM’ de ise en sık bildirilen ilk semptom karın distansiyonudur ve hastaların yüzde 30 ila 80’inde mevcuttur. Karın ağrısı ikinci en sık görülen semptomdur ve hastaların % 30-50’sinde görülür (198-203). Hastalık seyrinde görülen başlıca belirti ve bulgular aşağıda tabloda özetlenmiştir (Tablo.7).

Tablo 7: Malign Mezotelyoma Klinik Belirti ve Bulgular

Plevral Mezotelyoma	Peritoneal Mezotelyoma
• Göğüs ağrısı ~ % 60 • Nefes darlığı ~ % 60 • Öksürük • Plevral effüzyon • Halsizlik / İştahsızlık • Kilo kaybı • Yutma güçlüğü • Cilt altı nodülleri • Vena Kava Superior Sendromu	• Karın şişliği / Asit ~ % 30 – 80 • Karın ağrısı ~ % 30 – 50 • Kilo kaybı • Kabızlık / İntestinal Obstrüksiyon • Karın duvarı fıtığı • Bulantı • Halsizlik / İştahsızlık

2.3.7. Laboratuvar Bulguları

MPM’li hastalarda erken evrede sadece kan sedimantasyon hızı yüksek çıkabilir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte eozinofili, kronik hastalık anemisi, otoimmün hemolitik anemi, hipoglisemi, hipoproteinemi, hiperkalsemi, folik asit ve vitamin B12 eksikliği görülebilmekle birlikte bu bulgular nonspesifiktir. En dikkat çeken laboratuvar bulgusu ise trombositozdur. Olguların %80-90’ında saptanmakta olup yaklaşık %15’inde trombosit sayısı 1.000.000 / mm³’ün üzerindedir (204, 205).

2.3.8. Radyolojik Görüntüleme Bulguları

2.3.8.1. Akciğer Grafisi

Hastalığın erken dönemlerinde radyografinin MPM için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Direkt grafide en sık bulgusu geniş, tek taraflı sıvı ya da tek taraflı plevral kalınlaşmadır. (191, 206, 207)

2.3.8.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

MPM şüpheli tüm olgularda artık rutin olarak kullanılan bir radyolojik yöntemdir. Toraks BT’de en sık saptanan bulgular; %92 oranında plevral kalınlaşma, %74 plevral effüzyon, %20-50 arasında plevral kalsifikasyondur (191). BT plevral biyopsinin doğru yerden alınmasını sağlayarak sensitiviteyi artırır ve böylelikle tanısal torakoskopi ya da torakotomi oranını azaltır. MPM hastalarında BT evreleme ve izlemde kullanılmaktadır (208). BT’de plevral patolojilerde malign benign ayrımı zordur. BT’de malignansi düşündürülen bulgular; çepeçevre plevral tutulum, nodüler plevral kalınlaşma (1cm üzerinde), mediastinal plevra tutulumudur (207)

2.3.8.3. Manyetik Rezonans (MR)

MPM tanı ve izleminde, bazı özel durumlar hariç, Toraks BT’ye göre daha üstündür. Göğüs duvarı, diyafram ve lenf nodu tutulumlarını belirlemede, Toraks BT yetersiz kalırsa kullanılması önerilmektedir (42).

2.3.8.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

2-Floro-2-deoksi-d-glukoz (FDG) ile yapılan PET, malign ve benign lezyonların ayırımında oldukça yararlıdır. SUV (standardized uptake value) değeri MPM’de inflamatuvar plöritis ve plevral plak gibi benign plevral hastalıklardan anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir (209, 210). Yapılan bir çalışmada malign plevral hastalıkların ayırımında PET’in sensitivitesi %96,8 ve spesifisitesi %88,5 olarak

bulunmuştur (211). Cerrahi öncesi lenf nodu metastazlarının gösterilmesi, evreleme ve tedavi planı amacıyla kullanılır. Aynı zamanda FDG tutulumundaki değişiklikler tedaviye yanıtın göstergesidir. Hem kemoterapi hem de kemo-radyoterapiye yanıtının değerlendirilmesinde faydalıdır (212, 213). Aynı zamanda SUV yüksekliği, sağkalım ile ters orantılı bulunmuştur (214).

2.3.9. Tanı

Sitolojik ve histopatolojik inceleme MPM'de temel tanı yöntemi olmakla birlikte anamnez (asbest teması), fizik muayene, radyoloji ve diğer laboratuvar bulguları da önemli olup, bunların bir bütünlük içerisinde ele alınarak bir arada değerlendirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir (13, 93, 211). Sitolojik incelemenin tanı şansı immünohistokimyasal yöntemlere rağmen ortalama %40 civarındadır (215). Patolojik tanı perkütan iğne biyopsisi, ultrason veya BT eşliğinde biyopsi, torakoskopik ya da torakotomi ile alınan biyopsi örnekleri ile konur. Kapalı plevral iğne biyopsisi yaygın olarak kullanılmakla beraber ancak %30-50 oranında tanı koydurucudur. Tanı oranı torakoskopide %70-80 iken torakotomide %100'e ulaşmaktadır (216, 217).

2.3.10. Evreleme

MPM için günümüzde en yaygın kullanılan evreleme sistemi 1994'te International Mesothelioma Interest Group (IMIG) ve International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) sponsorluğunda yapılan bir workshop'da tartışılıp üzerinde fikir birliğine varıldıktan sonra American Joint Commission on Cancer (AJCC) ve Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından da onaylanan tümör–nod–metastaz (TNM) bazlı IMIG evreleme sistemidir (Tablo. 8-11) (218).

Tablo 8: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (T;tümör) (218)

T1	T1a	Tümör ipsilateral paryetal plevrayı ve/veya mediastinal, diyafragmatik plevrayı tutmuştur, visseral plevra tutulumu yoktur.
	T1b	Tümör tüm ipsilateral paryetal plevral yüzeylerin yanı sıra minimal de olsa visseral plevrayı tutmuştur.
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 9: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (N;nod) (218)

Nx	Bölgesel lenf nodları saptanamıyor
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Aynı taraf bronkopulmoner ya da hilar 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 10: Malign plevral mezotelyomada IMIG evrelemesi (M;metastaz) (218)

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

Tablo 11: Malign plevral mezotelyomada AJCC evrelemesi (219)

EVRE		
1	1A	T1 N0 M0
	1B	T2-3 N0 M0
2		T1-2 N M0
3	3A	T3 N1 M0
	3B	T1-T3 N2 M0 T4 N0-3 M0
4		T1-4 N0-3 M1

2.3.11. Prognoz

MPM'nin prognozu, genel olarak kötüdür. Geniş hasta serilerinde yaşam süresi 6–17 ay arasında, ortalama 12 ayın altında rapor edilmektedir (220-222). MPM'de prognoz üzerine etkili faktörlerin incelendiği çalışma sayısı azdır. Genel görüş olarak evre ve histoloji, mezotelyoma hastalarında en güçlü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda epitelyal tip, erken evre, kadın cinsiyet, Karnofsky performans indeksinin yüksek olması, %5'in altında kilo kaybı, düşük trombosit, 50 yaş altında olma, PET'te düşük SUV değeri iyi prognostik faktörler olarak öne çıkmıştır (223-225). Son dönemde yapılan birkaç çalışmada ise serum LDH seviyesi ≥ 500 IU/L, serum trombosit sayısı $>400,000/\mu\text{L}$, yüksek serum lökosit sayısı, erkek cinsiyet ve göğüs ağrısının varlığı kötü prognoza işaret eden bulgular olarak verilmiştir (226). Yine The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program raporunu oluşturan 1,475 MPM'li hastayı kapsayan retrospektif seride yaş, cinsiyet, tümör evresi, tedavi ve coğrafik alan önemli prognostik faktörler olarak belirtilmiş, düşük hemoglobin, yüksek laktat dehidrogenaz, yüksek lökosit ve yüksek trombosit düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (227).

Prognoz tayininde PET-BT ve bazı serum biyobelirteçleri ile moleküler-genetik analizler üzerine yeni pek çok çalışma yapılmakla birlikte kesin veriler henüz oluşmamıştır. P16/CDKN2A homozigot gen delesyonu kötü prognostik faktördür (228). Yine yapılan başka bir çalışmada ise hemizigot *NF2* kaybının, 86 peritoneal mezotelyoma hastasının kohortunda hem genel sağkalımı hem de progresyonsuz sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (115). Bap1 geni ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, Somatik *BAP1* kaybının, biraz daha uzun bir sağkalım ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (229, 230). BAP1 ekspresyonu kaybı, birçok farklı

kanserde ters prognostik bir gösterge olarak tanımlanmış (231-234). Germline BAP1 mutasyonlu MM hastalarının cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak 7 kat artmış uzun süreli sağkalım olduğu bulunmuştur (235).

Niceliksel FDG-PET tekniğinin MPM’de prognostik bulgu sunmakta yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Ancak henüz optimal değerlendirme metodu tanımlanmamıştır. Genelde yüksek tümör ve tümöral alanlarda saptanmış yüksek SUV değerleri kısa median sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (236) Diğer bir PET parametresi olan toplam glikolitik tümör hacminin de fonksiyonel düzeyde metabolik aktiviteyi yansıttığı gözlenmiştir. Başlangıçta yüksek toplam glikolitik hacmin kemoterapi uygulanacak hastalarda kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (237, 238)

Son yıllarda malign veya non-malign hastalıklarda serum nötrofil-lenfosit oranı ile serum albümin düzeylerinin de prognostik belirteç olarak kullanılabileceği, toplam sağkalımı öngörebileceği ifade edilmektedir. (239)

2.3.12. Tedavi

MPM’da cerrahinin, kemoterapinin (KT) ve radyoterapinin (RT) tek başına sağkalıma katkısı bu alanlardaki ilerlemelere karşın hala çok sınırlıdır. MPM’da bu tedavilerin sinerjik etkisinden yararlanabilmek için uygun olgularda multimodal/trimodal tedavi (MMT) güncel yaklaşımıdır (240).

2.3.12.1. Cerrahi Tedavi

MPM’de cerrahi tedavi; parsiyel plörektomi ve plörodezis gibi palyatif yöntemler ile total plörektomi ve ekstraplevral pnömonektomi (EPP) gibi küretif amaçlı yöntemler olmak üzere iki başlıkta incelenebilir. Tüp torkasotomi ve talk ile plörodezis en sık kullanılan palyatif cerrahi yöntem olup özellikle plevral effüzyon kontrolü amacıyla uygulanmaktadır. Diğer bir palyatif yöntem olan parsiyel plörektomi ise radikal cerrahinin kontrendike olduğu ve ileri evre olgularda plevral effüzyonu kontrol altına almak, tümör palyasyonu sağlamak amacıyla yapılabilir. Küretif amaçlı cerrahi yöntemler ise plörektomi/ dekortikasyon (P/D) ile ekstraplevral pnömonektomi (EEP) olmak üzere başlıca iki tanedir. P/D işlemi akciğer parankimine dokunulmadan plevra

ve perikardın akciğer apeksinden diyafragma kadar çıkarılması iken EPP ise hastalığın olduğu hemitorakstaki plevra, akciğer, hemidiyafragma ve perikardın bir bütün olarak sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte rezeksiyonudur. Hastalığın akciğere invaze olmadığı evre I hastalıkta P/D ile tama yakın tümör eksizyonu sağlanabilir. Ancak akciğer parankiminin de tutulduğu evre II ve III hastalıklarda tümörün tamamen çıkarılması için hastaların pek çoğunda EEP yapılması gerekmektedir. EPP'nin, epiteloid histolojili, plevraya sınırlı, mediastinal lenf bezi tutulumu olmayan erken aşama malign plevral mezotelyoma hastalarında en iyi tedavi yöntemi olabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte küratif amaçlı radikal cerrahi tedavi uygulanabilmesi için hastalık bir hemitoraksla sınırlı olmalı, uzak organ metastazı saptanmamalı, hastanın performansı yapılacak olan cerrahi ve ardından uygulanacak tedavileri kaldırarak durumda olmalıdır (241-244).

2.3.12.2. Kemoterapi

Cerrahi için uygun olan evre 1-3A hastalar için multimodal tedavinin bir parçası olarak pre-op veya post-op kemoterapi uygulanabilir. Evre 3B ve 4 olup performans skoru 0-2 olan hastalar, Evre 1-4 arası olup in-operabl olan hastalar ve ameliyat olmak istemeyen hastalar için tek başına kemoterapi önerilir.(245-248)

Kimyasal ilaçların toksik etkilerine rağmen, MPM için sistemik kemoterapi agresif cerrahi için aday olmayan en ileri evre MPM hastalarında medyan sağkalımı 9 aydan 12 aya çıkardığı gösterilen tek ve birincil tedavi yöntemi ve makul seçenek olmaya devam etmektedir.(249) Pek çok kemoterapi rejimi mezotelyomada test edilmiştir (250, 251). Bu tedaviler küratif olmamasına rağmen, tümör evresine, histolojik farklılaşmaya ve tedavi başladığında hastanın genel sağlığına bağlı olarak semptomları hafifletebilir, yaşam kalitesini iyileştirebilir ve sağkalımı uzatabilir (252). Tek ajan tedavilerde cevap oranı %5-37 arasında, ama sıklıkla %20'nin altındadır. Platin içeren rejimler, platin içermeyen kombinasyonlardan daha yüksek aktiviteye sahiptir (253). Son yıllarda yapılan iki randomize çalışmada cisplatin+pemetrexed yalnız cisplatin'e, cisplatin+raltitrexed yalnız cisplatin'e yaşam süresi olarak üç ay, ama anlamlı biçimde üstünlük sağlamışlardır. Ancak her iki çalışmada da kombine ajanlarla ortalama yaşam süresi 12 ay civarında olabilmektedir (254, 255). Bugün mezotelyomada

Sisplatin / pemetrexed kombine kemoterapisi FDA tarafından onaylanan tek birinci basamak rejimdir (219). Yeni ajanlar olan gemesitabin, vinoralbin, dosetaksel, paklitaksel, irinotekan'ın tek veya kombine denendiği çalışmalarda elde edilmiş bulunan sonuçlar eski rejimlere göre üstünlük göstermemektedir (256).

Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş rekombinan monoklonal bir antikor olup yapılan bir faz 3 çalışmada PS 0-2 olan, kanama ve tromboz gibi olayları olmayan hastalarda, tek başına sisplatin / pemetrekset tedavisi ile sisplatin / pemetrekset + bevacizumab kombinasyonu karşılaştırıldı. Genel sağ kalım bevacizumab verilen kolda, diğer kola göre 2.7 ay arttı. Bu çalışmaya dayanarak cerrahi rezeksiyona uygun olmayan ve bevacizumab için engel durum olmayan hastalarda sisplatin / pemetrekset + bevacizumab kombinasyonu önerilmektedir (219, 257).

MPM'de intrakaviter kemoterapi erken evre vakalarda ve cerrahi sonrası tedaviye ek olarak uygulanabilmektedir (258). İntrakaviter amaçlı kullanılan ilaçlar arasında, sisplatin, sitozin arabinozid, doksorubisin ve mitomisin sayılabilir. Peritoneal mezotelyomada plevral mezotelyomaya göre daha başarılı olduğu belirtilmiştir.(256, 259)

2.3.12.3. Radyoterapi

Malign plevral mezotelyomada, tedavi amaçlı eksternal radyoterapinin geniş bir alana uygulanması gerekmektedir, bu nedenle doz oldukça yüksek olmaktadır; dolayısıyla yan etki oranı yüksek, toleransı zordur. Ancak özel teknikler kullanılarak maksimum tümör yanıtı ve minimum yan etkiyi gözetilen ileri radyoterapi teknikleri deneyimli merkezlerce başarılı bulunmuştur. Ayrıca antitümöral duyarlılık da iyi değildir. Bununla birlikte radyoterapi sıklıkla post-op dönemde lokal rekürrensi önlemek amacıyla ve ağrının palyasyonunda kullanılmaktadır. MPM'de radyoterapinin belki de en önemli kullanım yeri, invaziv tanısal girişimler sonrasında tümörün göğüs duvarına implantasyonunu önlemek amaçlı profilaktik uygulanmasıdır (260).

2.3.12.4. Kombinasyon Tedavileri

Tek başına uygulanan cerrahi, kemoterapi veya radyoterapinin mezotelyomalı hastaların yaşam süresini birkaç ay daha uzatmaktan ileri gitmediğinin görülmesiyle, kombinasyon tedavileri (trimodalite tedaviler) gündeme gelmiştir. Trimodalite tedavinin mantığı, radikal cerrahi ile tümörü makroskopik olarak çıkarmak, radyoterapi ile lokal kontrolü sağlamak ve kemoterapi ile uzak metastaz sıklığını azaltmak veya mikrometastazları yok etmektir (240). Trimodalite tedavide iki ana yöntem vardır;

1. EPP sonrası ardışık radyoterapi ve kemoterapi
2. Neoadjuvan Kemoterapi sonrası EPP ve radyoterapi

Ekstraplevral pnömonektomi sonrası trimodalite tedavisi olarak kemoterapi ve radyoterapi uygulanan gruplarda lokal rekürrens azalmış sağkalımda belirgin uzama elde edilmiştir (261). Küçük bir grup hasta kombine tedaviye uygun olmakta birlikte özellikle tanı aşamasında cerrahiye uygun, mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan (Evre I – IIIA), iyi performans durumuna sahip olan epitelyal tip MPM hastalarında kombine tedavi uygulanmalıdır (219, 262, 263).

Sugarbaker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, seçilmiş hastalarda, adjuvan tedavilerle birlikte uygulanan EPP'nin en uygun tedavi şekli olduğu sonucuna varmışlar ve iki yıllık sağkalımı %45, beş yıllık sağkalımı ise %22 olarak bulmuşlardır (264).

2.3.12.5. İmmünoterapi

IFN- γ ve IL-2 immünoterapide sık kullanılan iki sitokin olup bazı çalışmalarda antitümoral etkinlik izlenmiştir (265, 266). Birkaç çalışmada IL-2'nin etkinliğini tümör vaskülaritesini azaltarak gösterdiği izlenmiştir (267). IFN- β tedavisiyle regresyon sağlandığı gösterilen çalışmalar da mevcuttur (268, 269).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (CPI) olarak bilinen yeni ilaçlar, inhibitör immün sinyalleri inhibe eden ve sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA4), programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) ve ligandları (PD-L'ler) gibi kontrol noktası yolakları ile etkileşimleri nedeniyle anti-tümör immün yanıtını düzenleyen monoklonal antikordlardır. PD-1, doğal öldürücü T hücreleri, CD4 + ve CD8 + T hücreleri, B hücreleri, monositler ve dendritik hücreler gibi immün sistemin birkaç

çevresel aktif hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen indüklenabilir bir reseptördür (270). PD-1 reseptörü, neoplastik ve stromal hücreler tarafından salgılanan programlanmış ölüm tipi 1 (PD-L1) ve ligand tipi 2 (PD-L2) olmak üzere iki ligand'a sahiptir. PD-1 ve PD-L1/2 immün cevabın negatif düzenleyici sinyalleridir. Pembrolizumab ve nivolumab, antitümör immünitesini artıran PD-1 reseptörünü inhibe eden immün kontrol noktası inhibitörleridir. Bu sinyallerin bloke edilmesinin mezotelyomada antitümör immün yanıtını artırabileceği düşünülmektedir (219, 270, 271). CD152 olarak da bilinen CTLA-4, immün kontrol noktası olarak görev yapan ve immün sistemi downregüle eden bir proteindir (272). Anti-human CTLA-4 antikorları olan ipilimumab ve tremelimumabın antitümör immün yanıtı uzattığı ve kalıcı antitümör etkinlik oluşturduğu gösterilmiştir (271, 273). Son zamanlardaki veriler, immün kontrol noktası inhibitörlerinin uygun hastada tek başına anti-PD-1 veya anti-PD-1 + anti-CTLA-4 kombinasyon tedavisinin MPM hastaları için faydalı olabileceğini, sonraki tedaviler yanıt oranlarının düşük olmasına rağmen immünoterapi ile desteklenmiş tedavilerden daha iyi yanıt alınabileceğini göstermektedir (219).

2.3.12.6. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi (FDT), cerrahi tedavi uygulanmış MPM olgularında ışığa duyarlı moleküllerin sistemik uygulanması sonrası tümör hücrelerinde toplanması ve belli bir dalga boyunda toksik singlet oksijen oluşturmalarına dayanan takibinde intraplevral lazer uygulanan tedavi yaklaşımıdır. Bu reaktif oksijen radikali, hücresel sitotoksositeye aracılık eder. FDT, hem apoptoz hem de nekroz boyunca ve tümör vaskülatürüne zarar vererek doğrudan tümör hücrelerini öldürür. FDT ayrıca, tümöre yönelik bir konakçı immün tepkisini uyarabilen bir enflamatuvar reaksiyona da neden olabilir (274)

2.3.12.7. Destek Tedavi

Destek tedavisi MPM olgularında nefes darlığı, plevral effüzyon, ağrı kontrolü, beslenme desteğini ve psikolojik desteği içerir. Destek tedavisi ile ortalama sağkalım 3-5 ay olarak bildirilmiştir. Tümörde belirgin bir küçülmeye neden olmamasına rağmen palyatif kemoterapinin ağrı ve dispneyi azaltabileceği gösterilmiştir. Plevral sıvı kontrolünde torasentez, talk plörodez, plöroperitoneal şantlar kullanılmaktadır.(275-277)



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Grubu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında değerlendirilen dekortikasyon, VATS, plevral biyopsi ve kitle eksizyon materyallerinden malign mezotelyoma tanısı alan ve Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip ve tedavileri yapılmış olgulardan 75'i retrospektif olarak değerlendirildi.

3.2. Olgular

Olguların demografik özellikleri, asbest maruziyeti, sigara kullanımı, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik tipi, evresi incelendi. Olgularda uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri ve kemoterapi protokolleri değerlendirildi. Olgulara ait klinik evre, uzak organ metastazı, nüks ve sağkalımlarına ait bilgiler gözden geçirildi. 75 olgunun demografik özellikleri, aldıkları tedaviler değerlendirilerek toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalımları değerlendirildi.

75 olgudan parafin bloklarına ulaşılabilen 67 olguda c-MYC ve EZH-2 ekspresyonu ile BAP1 ve Merlin (NF2) kaybı değerlendirildi.

3.3. Yöntem

1- Çalışma grubuna alınan olgulara ait biyopsi ve ameliyat materyallerinden %10'luk formaldehitte tespit edilmiş örneklerle hazırlanan parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler elde edildi.

2- İmmünohistokimyasal boyama için polyisinli lamlara alınan dokulara Ventana marka BenchMark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazında ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana, 760-500) ile

a- Merlin ekspresyonunun saptanması için Rabbit Anti-Human Merlin Polyclonal Antibody (ab84550, Abcam),

b- C-myc ekspresyonunun saptanması için c-MYC (EP121) Rabbit Monoclonal Antibody

c- EZH-2 ekspresyonunun saptanması için Rabbit Anti-Human EZH-2 Polyclonal Antibody (ab186006, Abcam)

d-BAP-1 ekspresyonunun saptanması için Rabbit Anti-BAP-1 Polyclonal Antibody (ab199396, Abcam) antikorları uygulandı.

3- H&E ve immünohistokimyasal yöntemle boyanan örnekler iki patolog tarafından Olympus BX46 marka ışık mikroskopunda değerlendirildi. İmmünohistokimyasal analizlerde;

a- Merlin için sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine göre zayıf (+1), orta derecede (+2) ve kuvvetli (+3) olarak derecelendirildi (278).

b- C-MYC için nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma şiddetine ve oranına göre negatif (0), zayıf (% 1-19), orta derecede (% 20-59), kuvvetli (% 60-100) olarak derecelendirildi (279).

c- EZH-2 için nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Daha önce yapılan 2 farklı çalışmaya dayanarak, boyanma şiddetine ve oranına göre iki farklı sınır değeri belirlendi;

I- EZH-2 ekspresyonuna göre, 1: < % 10, 2: % 10-49, 3: % 50-90, 4: > %90 olarak değerlendirilerek 4 gruba ayrıldı (280).

II- EZH-2 ekspresyonuna göre boyanma oranı > % 30 pozitif kabul edilirken, 30 ve altı negatif olarak değerlendirildi (281).

d- Bap-1 için nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Hücrelerin genelinde mevcut olan non-spesifik sitoplazmik boyanma reaktif olarak değerlendirildi. BAP-1 ekspresyonu < %50 ve ≥ %50 olmak üzere iki gruba ayrıldı (282).

4- Kombine analizlerde;

I- EZH-2 değerlendirilmesinde yine daha önce kullanılan iki çalışma referans alındı, boyama olmaması durumu negatif kabul edilirken zayıf boyama da dahil olmak üzere boyanma varlığı pozitif kabul edildi.

II- C-MYC’de boyama olmaması durumunda negatif kabul edilirken zayıf boyama da dahil olmak üzere boyama varlığı pozitif kabul edildi.

III- Merlin değerlendirilmesinde ise zayıf (+1) boyanma negatif kabul edilirken, orta (+2) ve kuvvetli (+3) boyanma pozitif kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS Statistics 20 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyan parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Student T testi, normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için sıklık ve yüzdeleri verilerek, sürekli değişkenler için değişken normal dağılım gösteriyorsa ortalama $\pm$ std. sapma değerleri, normal dağılım göstermiyor ise ortanca (minimum – maximum) değerleri verilerek gösterildi. Sağkalımı etkileyebilecek prognostik değişkenler univariate analiz ile değerlendirildi. Univariate analiz ile anlamlı saptanan değişkenler multivariate analiz ile test edildi. Gruplar arası sağ kalım analizleri için Kaplan Meier Survey analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Univariate analiz ile belirlenen anlamlı değişkenlerin etkisi cox regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

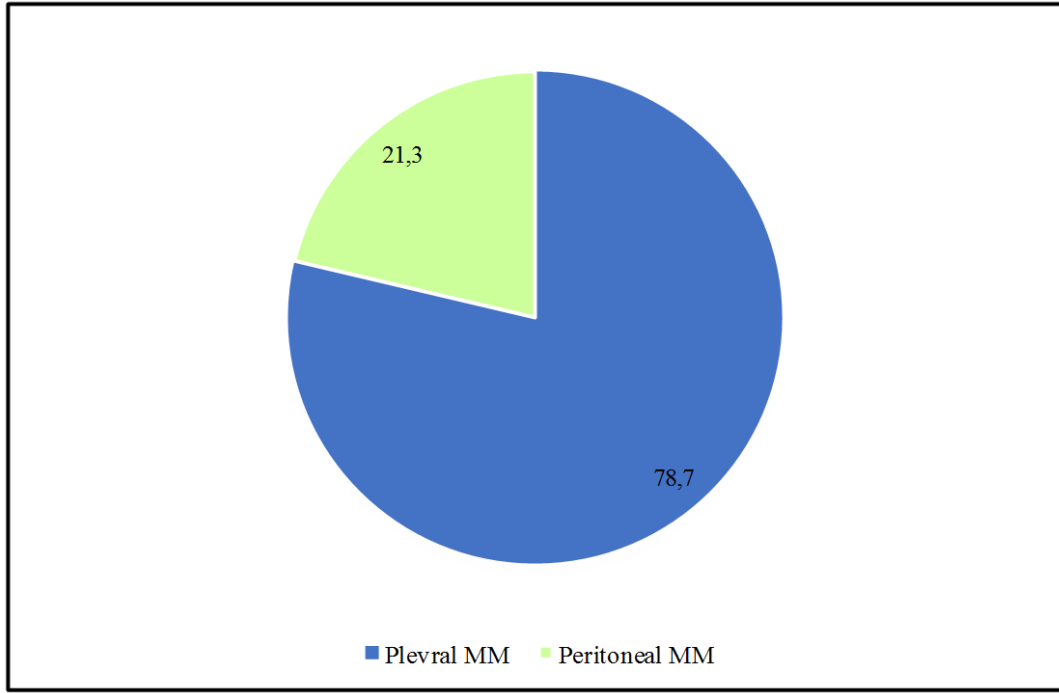
4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

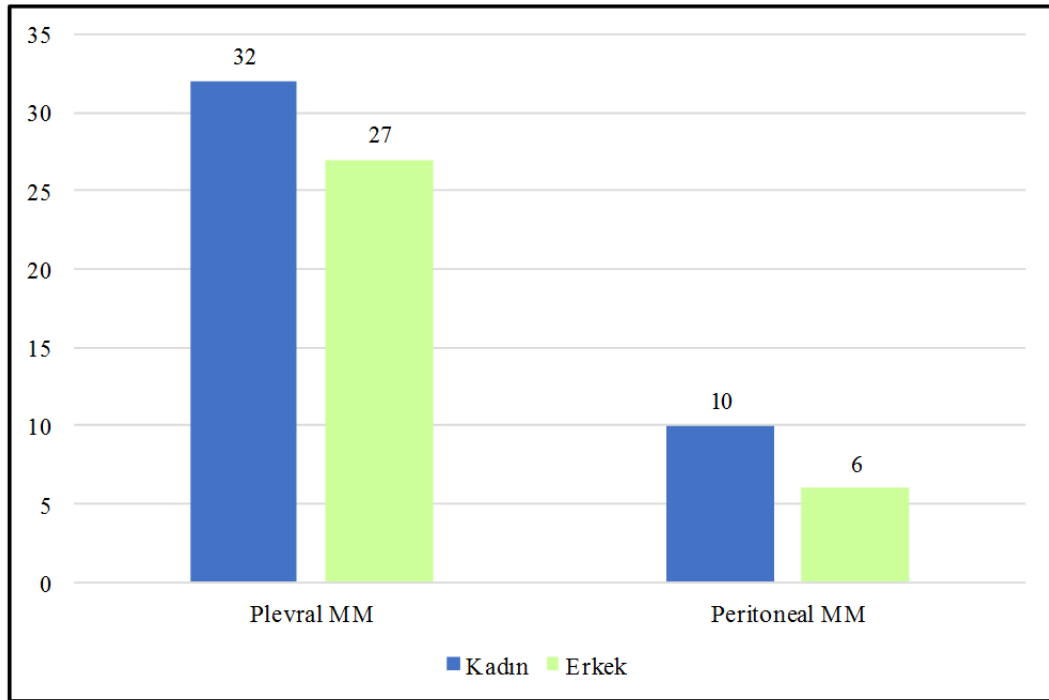
Hastaların 42'si (%56) kadın, 33'ü (%44) erkek idi. Ortanca yaş 60 (37-84) olarak saptandı. En sık başvuru Adıyaman'ın Besni, Osmaniye'nin Düziçi ve Diyarbakır'ın Ergani ve Çermik ilçelerindendi. Tümör yerleşim yeri 59 hastada (%78,7) plevra, 16 hastada ise (%21,3) peritondur. Histolojik alt tiplere göre 60 olgu (%80) epiteloid, 12 olgu (%16) bifazik ve 3 olgu ise (%4) sarkomatoid idi. Olguların 52'sinde (%69,3) asbest maruziyeti öyküsü mevcutken, 23 hastada (%30,7) maruziyet öyküsü yoktu. Sigara içen olgu sayısı 37 (%49,3), içmeyen olgu sayısı 38 (%50,7) idi. Erkekler %87,8 kadınlar %19 oranında sigara kullanıyordu. Olguları TNM evreleme sistemine göre Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 olacak şekilde 4 gruba ayrıldı (219). Buna göre 10 olgu (%13,3) evre 1, 14 olgu (%18,7) evre-2, 22 olgu (%29,3) evre-3, 29 olgu (%38,7) evre-4 idi. Olguların klinik ve demografik özellikleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Olguların klinik ve demografik özellikleri

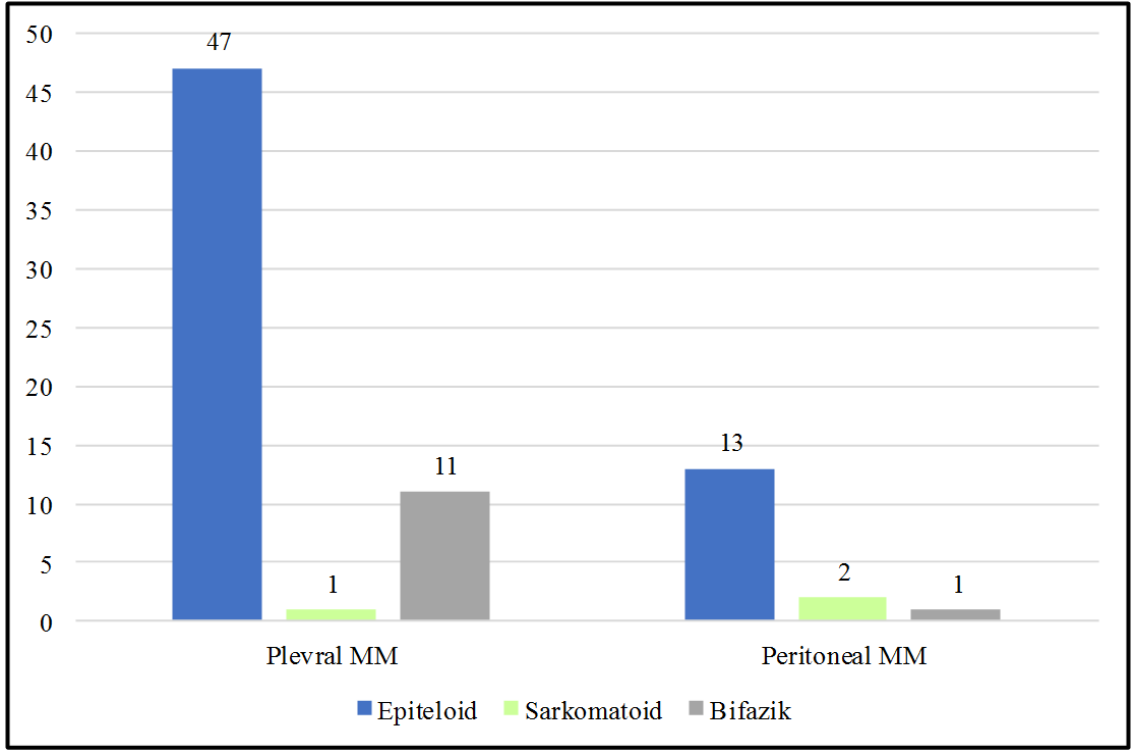
Parametre	Sayı (%)
Cinsiyet	
Kadın	42 (%56)
Erkek	33 (%44)
Ortanca Yaş (min-maks)	60 (37-84)
Ortalama Yaş	60 ± 10,8
Tümör Yerleşim Yeri	
Plevral	59 (%78,7)
Peritoneal	16 (%21,3)
Histolojik Tip	
Epiteloid	60 (%80)
Sarkomatoid	3 (%4)
Bifazik	12 (%16)
Asbest Öyküsü	
Var	52 (%69,3)
Yok	23 (%30,7)
Sigara Öyküsü	
Var	37 (%49,3)
Yok	38 (%50,7)
ECOG	
0	12 (%16)
1	33 (%44)
2	20 (%26,7)
3	10 (%13,3)
Evre	
1-2	24 (%32)
3	22 (%29,3)
4	29 (%38,7)



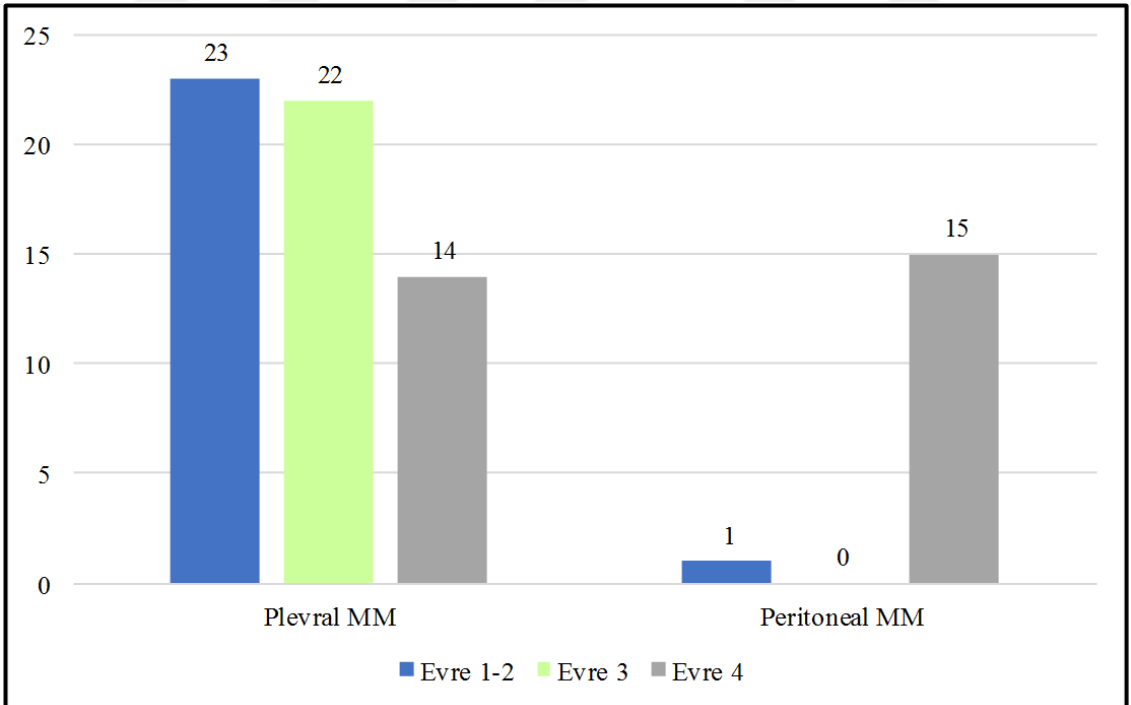
Şekil 5: Tümör yerleşim yerine göre dağılım



Şekil 6: Cinsiyete göre tümör yerleşim yeri



Şekil 7: Histolojik alt tiplerin tümör yerleşim yerine göre dağılımı



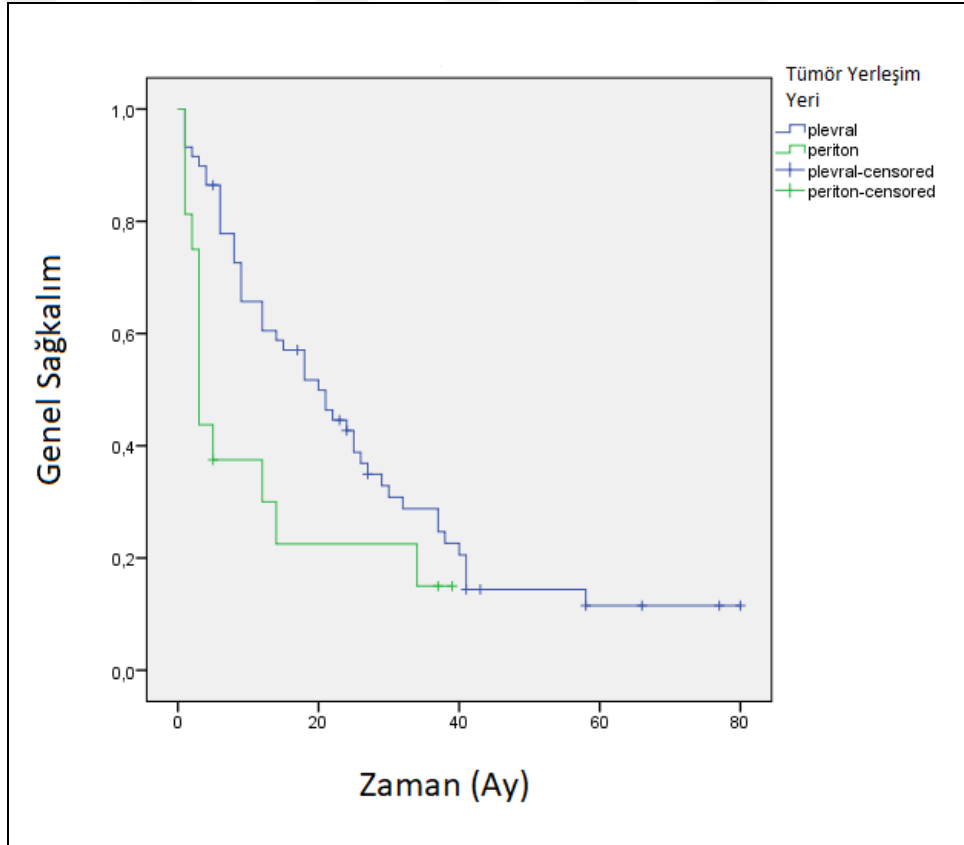
Şekil 8: Evrelerin tümör yerleşim yerine göre dağılımı

4.2. Sağkalım Analizleri

4.2.1. Tümör Yerleşim Yerine Göre Sağkalım

Çalışmamıza alınan 75 olgunun 59'u (%78,7) plevral, 16'sı ise (%21,3) peritoneal yerleşimli idi. Olguların tümör yerleşim yerine göre dağılımı Şekil-5'te gösterilmiştir.

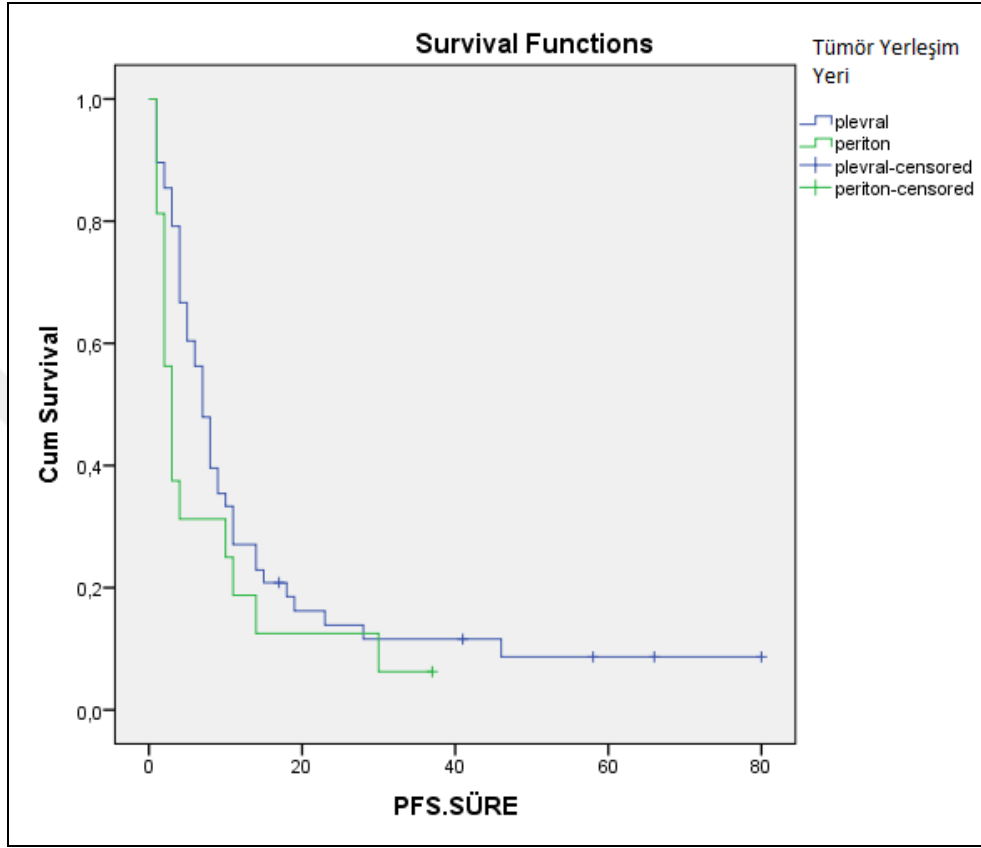
İncelenen plevral mezotelyoma olgularının ortanca toplam sağkalımı 20 ay, peritoneal mezotelyoma olgularının ise 3 ay bulunmuş olup toplam sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0,025$). Analiz Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Tümör yerleşim yerine göre toplam sağkalım

Tümör yerleşim yerine göre ortanca hastalıksız sağkalım plevral MM' de ortanca 7 ay, peritoneal MM' de 3 aydır. Hastalıksız sağkalımda da iki grup arasında fark

olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,156$). Analiz Şekil-10' de gösterilmiştir.

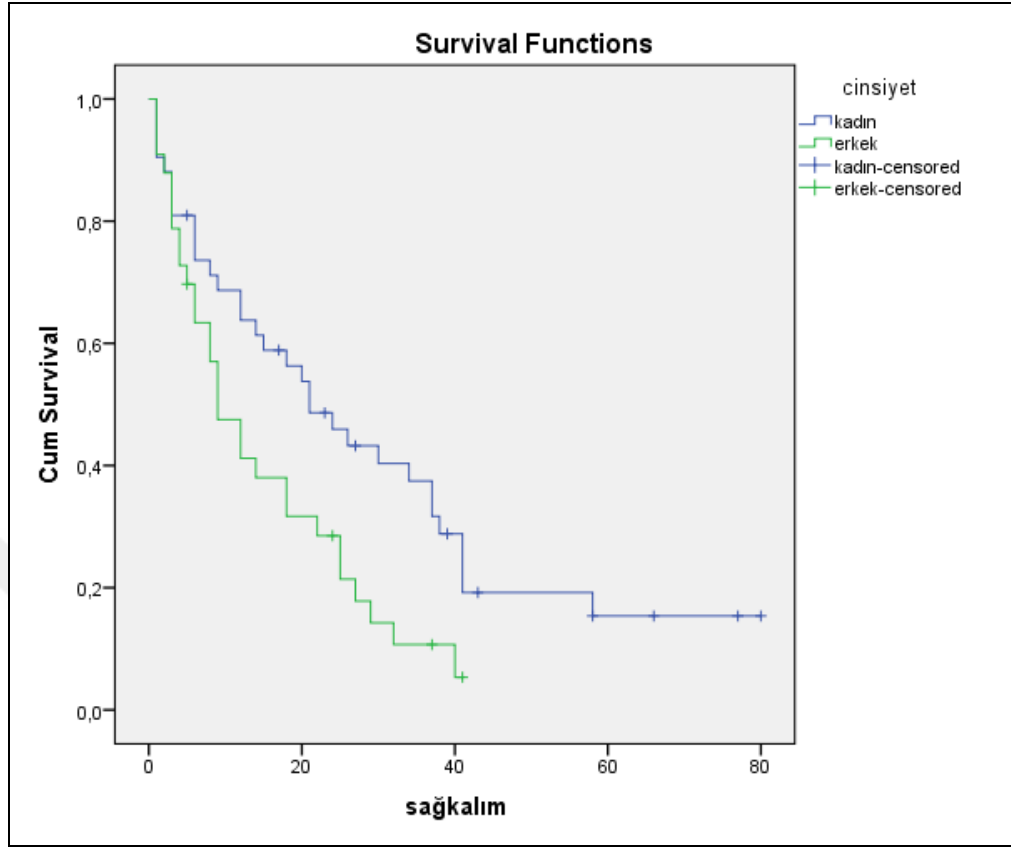


Şekil 10: Tümör yerleşim yerine göre hastalıksız sağkalım

4.2.2. Cinsiyete Göre Sağkalım

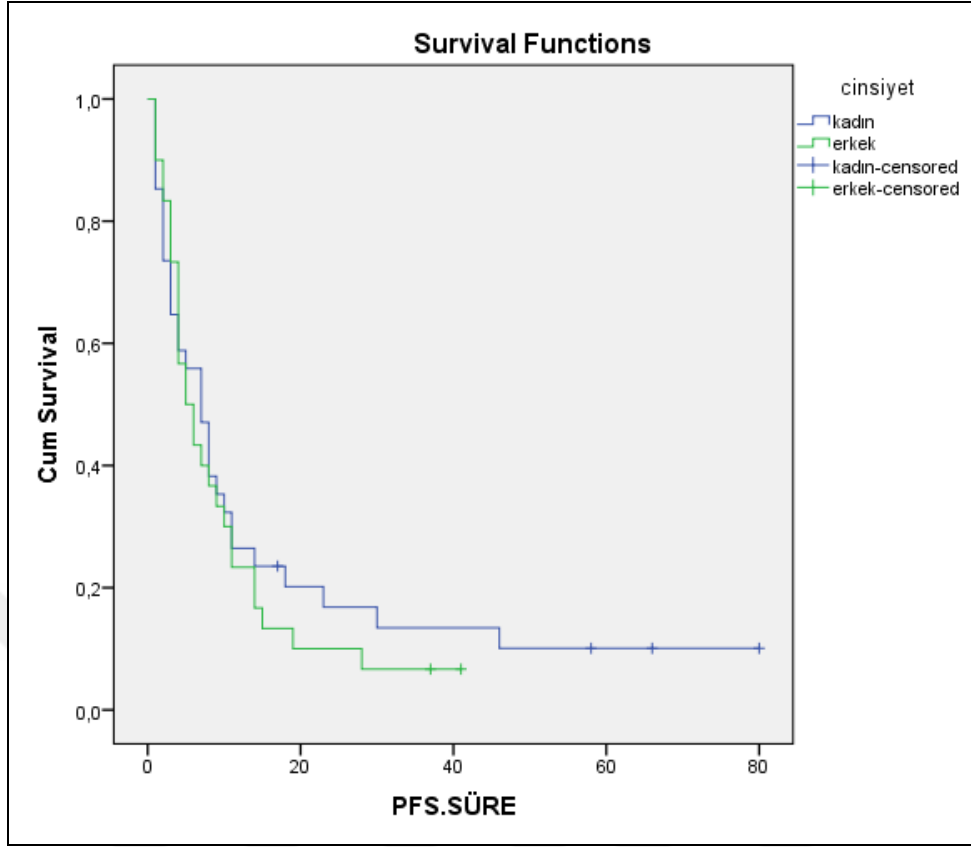
Çalışmamıza alınan hastaların 42'si (%56) kadın, 33'ü (%44) erkek idi. Plevral mezotelyoma olgularının 32'si kadın, 27'i erkek; peritoneal olguların ise 10'u kadın, 6'sı erkekti. Tümör yerleşim yerine göre kadın-erkek dağılımı Şekil 6'te gösterilmiştir.

Mezotelyomada cinsiyetin ortanca toplam sağkalıma etkisi incelendiğinde kadınlarda toplam sağkalım 21 ay iken, erkeklerde 9 ay olarak bulundu. Toplam sağkalımda iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0,018$). Analiz Şekil-11 'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Mezotelyoma olgularında cinsiyete göre toplam sağkalım

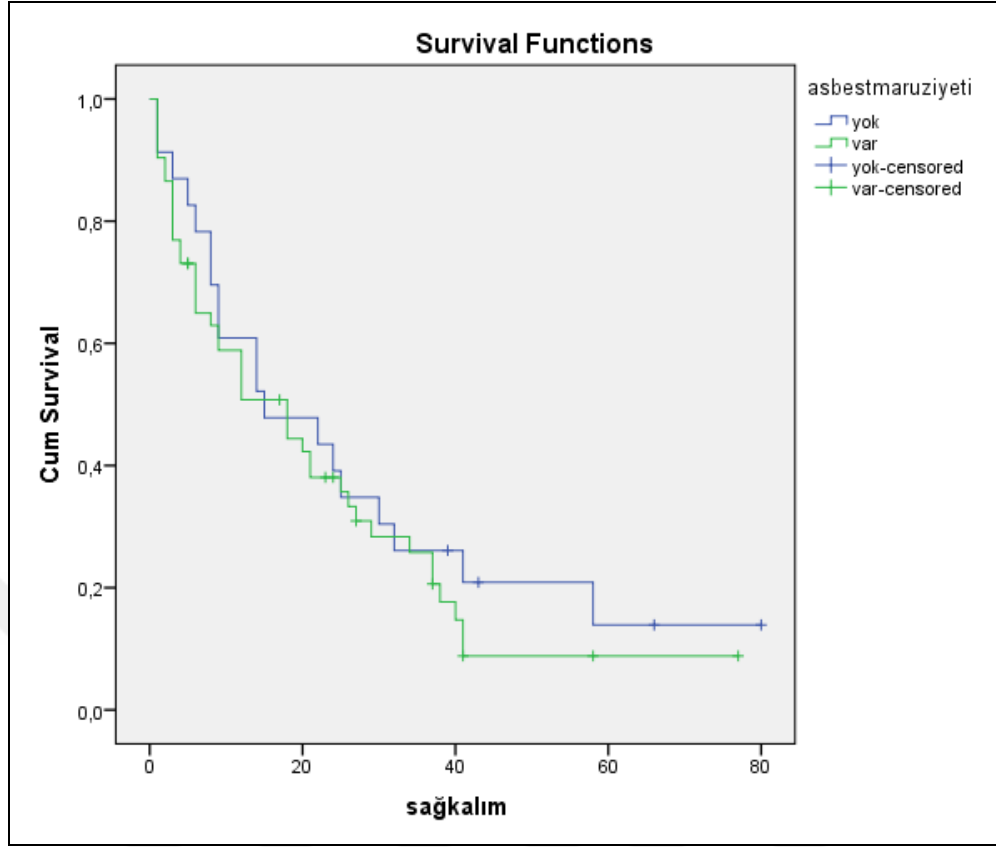
Cinsiyetin ortanca hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde kadınlarda hastalıksız sağkalım 7 ay, erkeklerde 5 ay olup ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,541$). Analiz Şekil-12'da gösterilmiştir.



Şekil 12: Mezotelyoma olgularında cinsiyete göre hastalıksız sağkalım

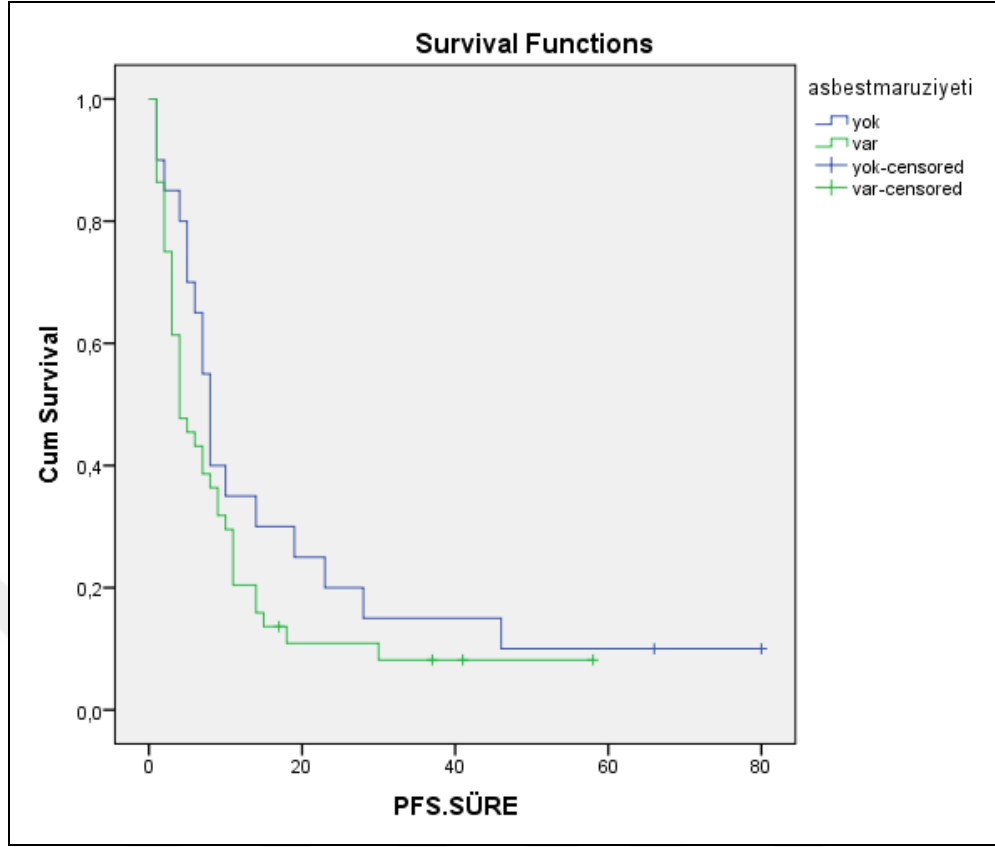
4.2.3. Asbest Maruziyetine Göre Sağkalım

Çalışmamıza alınan olguların 52'sinde (%69,3) asbest maruziyeti öyküsü mevcutken, 23 hastada (%30,7) maruziyete dair öykü yoktu ve asbest maruziyeti olan grubun toplam sağkalımı 18 ay, olmayan grubun 15 aydı. İki grup arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,454$). Analiz Şekil-13'de gösterilmiştir.



Şekil 13: Mezotelyoma olgularında asbest maruziyetine göre toplam sağkalım

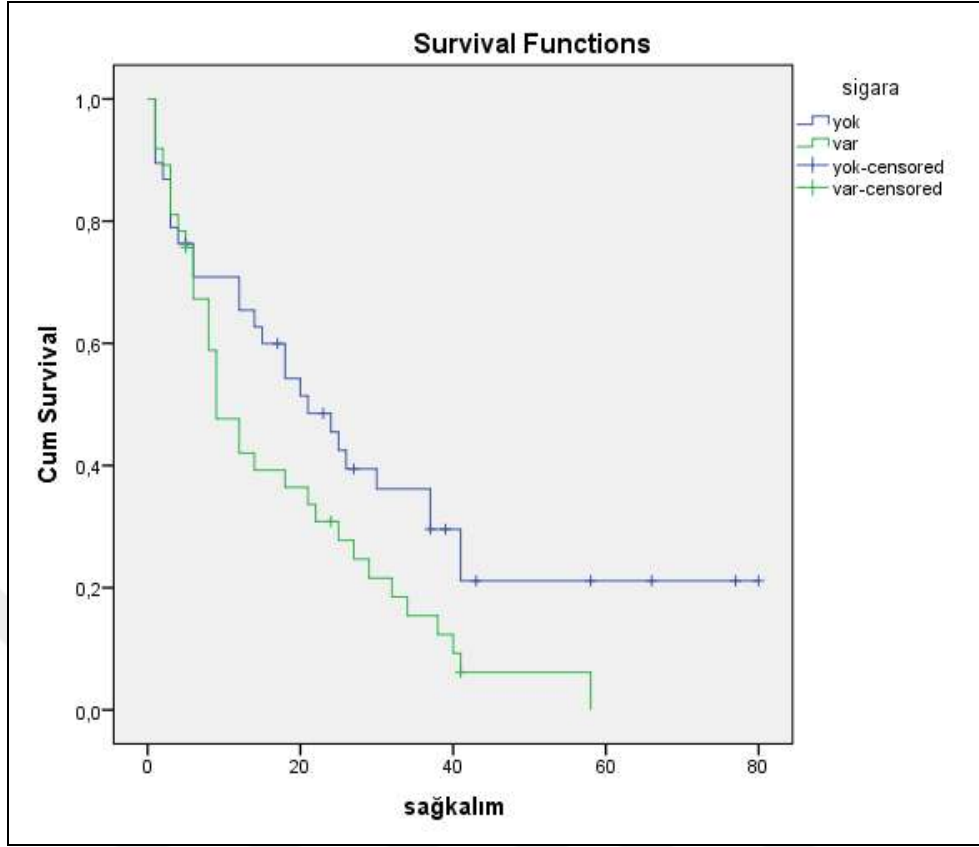
Mezotelyomada asbest maruziyetinin ortanca hastalıksız sağkalıma etkisi incelendiğinde asbest maruziyeti olanlarda hastalıksız sağkalım 8 ay, olmayanlarda 4 aydı. İki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,203$). Analiz Şekil-14'te gösterilmiştir.



Şekil 14: Mezotelyoma olgularında asbest maruziyetine göre hastalıksız sağkalım

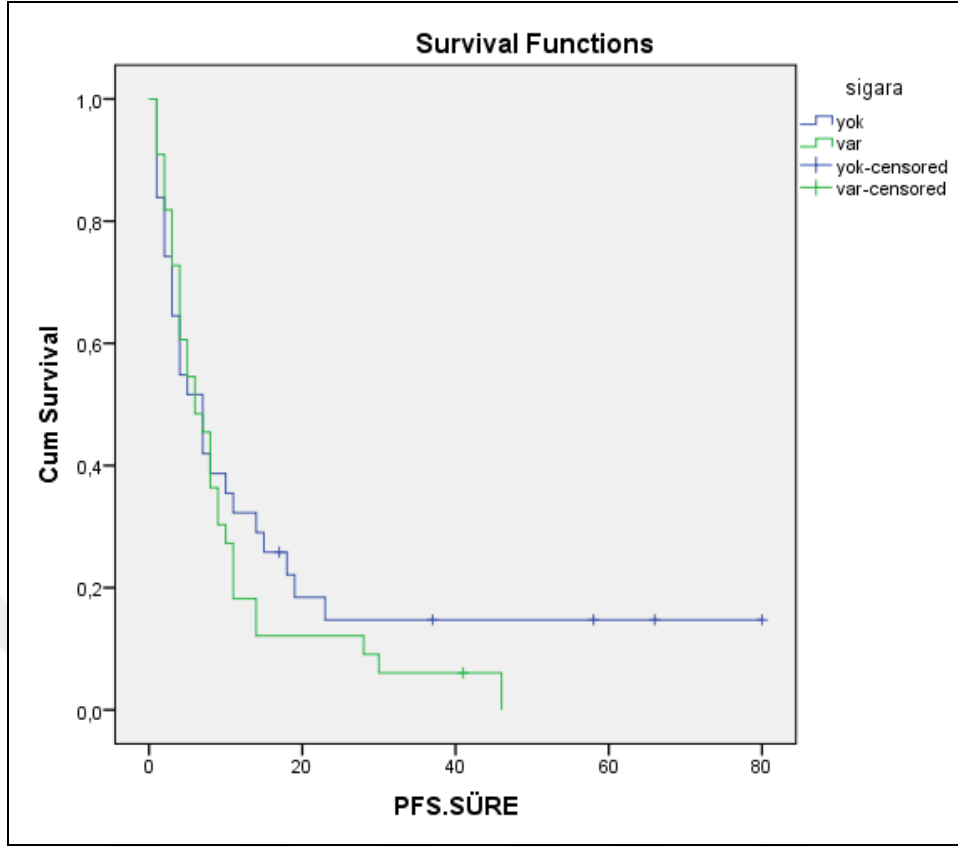
4.2.4. Sigara Kullanımına Göre Sağkalım

Çalışmamıza alınan olguların 37'si (%49,3) sigara içiyor, 38'i (%50,7) içmiyordu. Erkekler %87,8 (29) kadınlar ise %19 (8) oranında sigara içiyordu. Mezotelyoma olgularında sigara içenlerin ortanca toplam sağkalımı 9 ay, içmeyenlerin 21 ay olarak bulundu. İki grup arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,037$). Analiz Şekil-15'te gösterilmiştir.



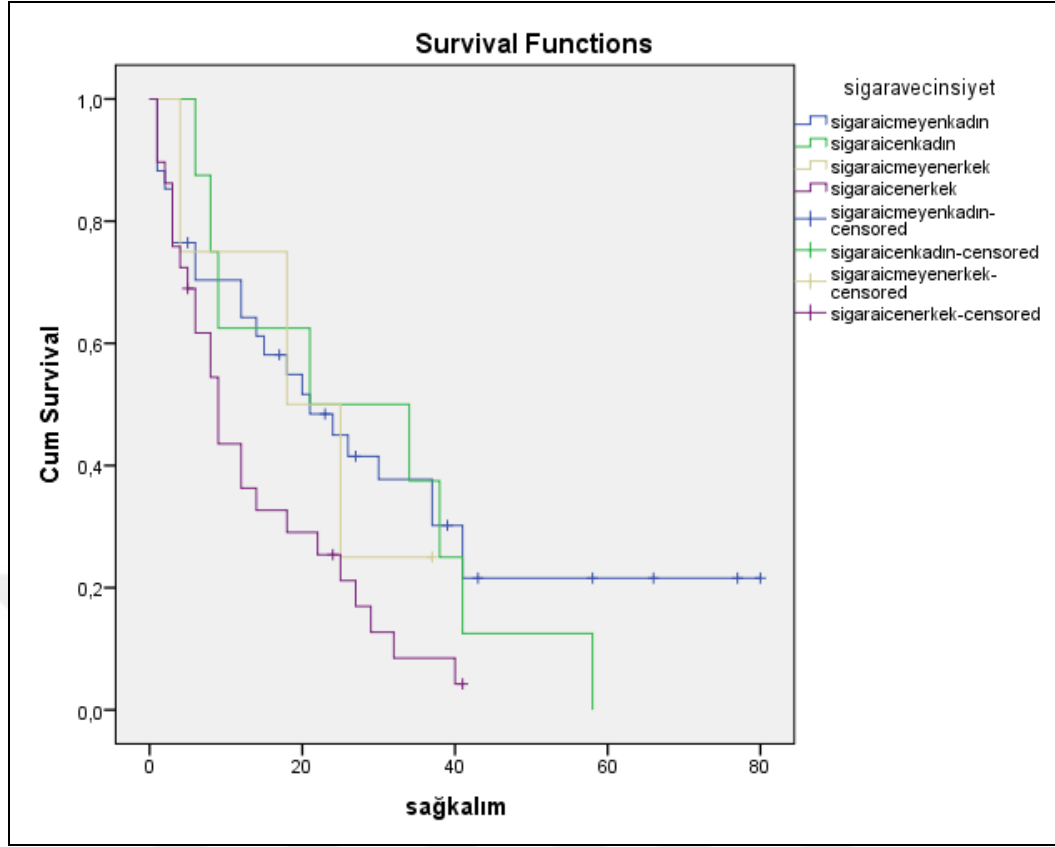
Şekil 15: Mezotelyoma olgularında sigara kullanımına göre toplam sağkalım

Mezotelyoma olgularında sigara içenlerde ortalama hastalıksız sağkalımı 7 ay, içmeyenlerde 7 ay olarak bulundu. İki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,366$). Analiz Şekil-16'da gösterilmiştir.



Şekil 16: Mezotelyoma olgularında sigara kullanımına göre hastalıksız sağkalım

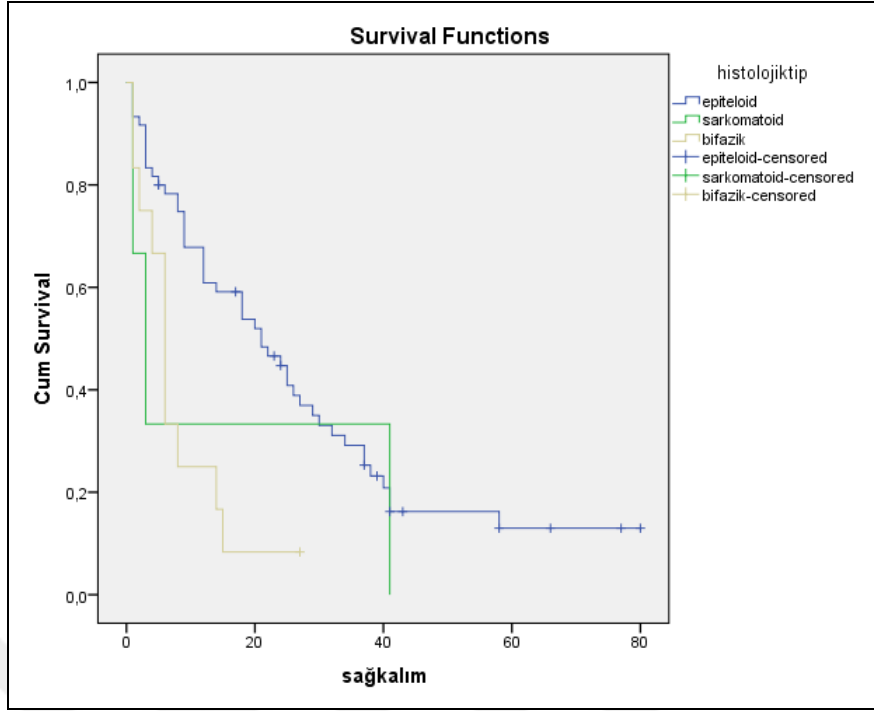
Sigara kullanımı ve cinsiyetin sağkalıma etkisine beraber bakıldığında ise, sigara içmeyen kadınlarda ortalama toplam sağkalım 21 ay, sigara içen kadınlarda 21 ay, sigara içmeyen erkeklerde 18 ay ve sigara içen erkeklerde 9 aydı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. İkili karşılaştırmalar yapıldığında ise sadece sigara içmeyen kadın ile sigara içen erkek arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,018$). Sigara içimi ve cinsiyetin kombine analizi şekil-17’de gösterilmiştir.



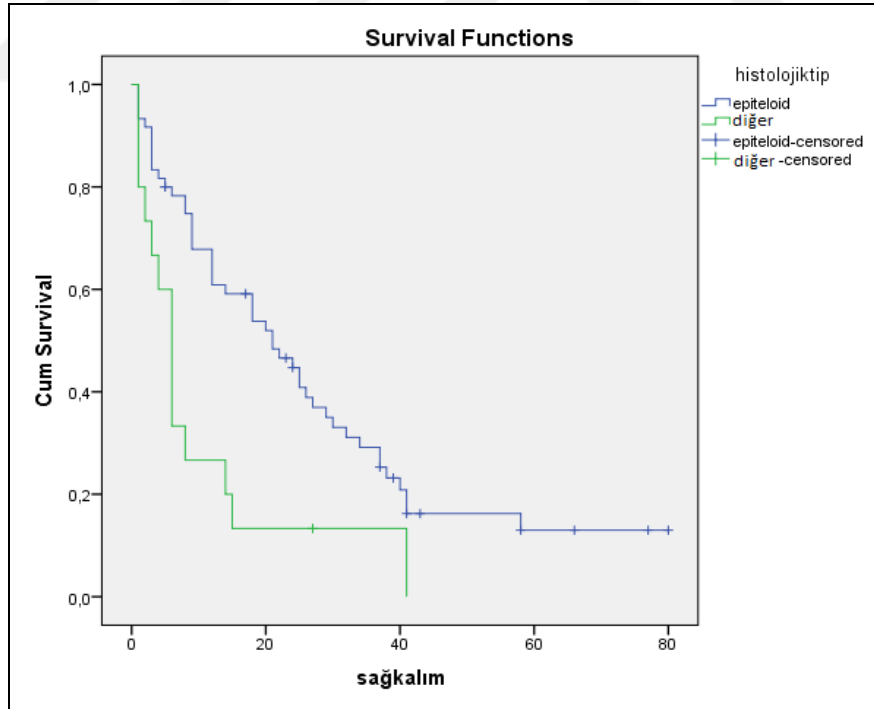
Şekil 17: Sigara içimi ve cinsiyetin toplam sağkalıma etkisi

4.2.5. Histolojik Tipe Göre Sağkalım

Mezotelyoma olgularının histolojik alt tiplere göre dağılımı incelendiğinde olguların 60'ı (%80) epiteloid, 3'ü (%4) sarkomatoid, 12'si (%16) bifazik tipte idi. Histolojik alt tiplerin yerleşim yerinde göre dağılımı Şekil-7'de gösterilmiştir. Epiteloid tip olguların ortalanca toplam sağkalımı 21 ay, sarkomatoid tipteki olguların 3 ay, bifazik tipteki olguların ise 6 ay olup gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,006$). Analiz Şekil-18'de gösterilmiştir. Sarkomatoid MM vaka sayısı az olması sebebiyle olgular “epiteloid MM” ve “diğer” şeklinde iki gruba ayrılarak yeniden değerlendirildi. Epiteloid MM olan grupta ortalanca toplam sağkalım 21 ay, diğer MM olan grupta ise ortalanca sağkalım 6 ay olarak saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu. ($p=0,003$). Analiz Şekil 19'de gösterilmiştir.

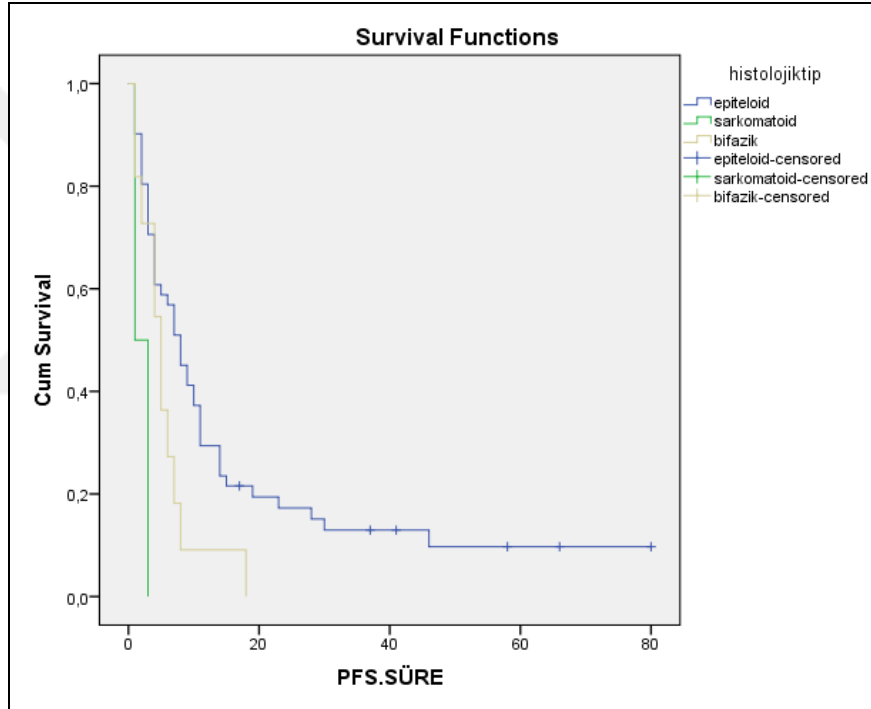


Şekil 18: Mezotelyoma olgularında histolojik alt tipe göre toplam sağkalım-1

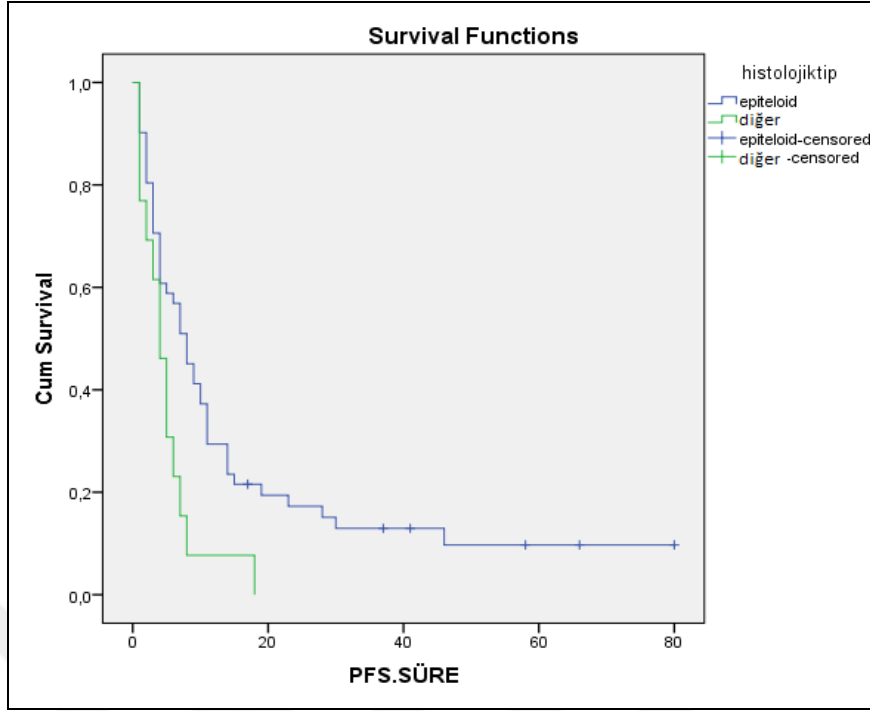


Şekil 19: Mezotelyoma olgularında histolojik alt tipe göre toplam sağkalım-2

Epiteloid tip olguların ortalanca hastalıksız sağkalımı 8 ay, sarkomatoid tipteki olguların 1 ay, bifazik tipteki olguların ise 5 ay olarak saptanmış olup gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,008$). Analiz Şekil 20'de gösterilmiştir. Özellikle sarkomatoid grupta hasta sayısı az olması nedeniyle olgular epiteloid ve diğer olarak iki gruba ayrılarak tekrar değerlendirildi. Epiteloid grupta ortalanca hastalıksız sağkalım 8 ay, diğer grupta ise 4 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında ortalanca hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. ($p=0,012$). Analiz Şekil 21'de gösterilmiştir.



Şekil 20: Mezotelyoma olgularında histolojik alt tipe göre hastalıksız sağkalım-2

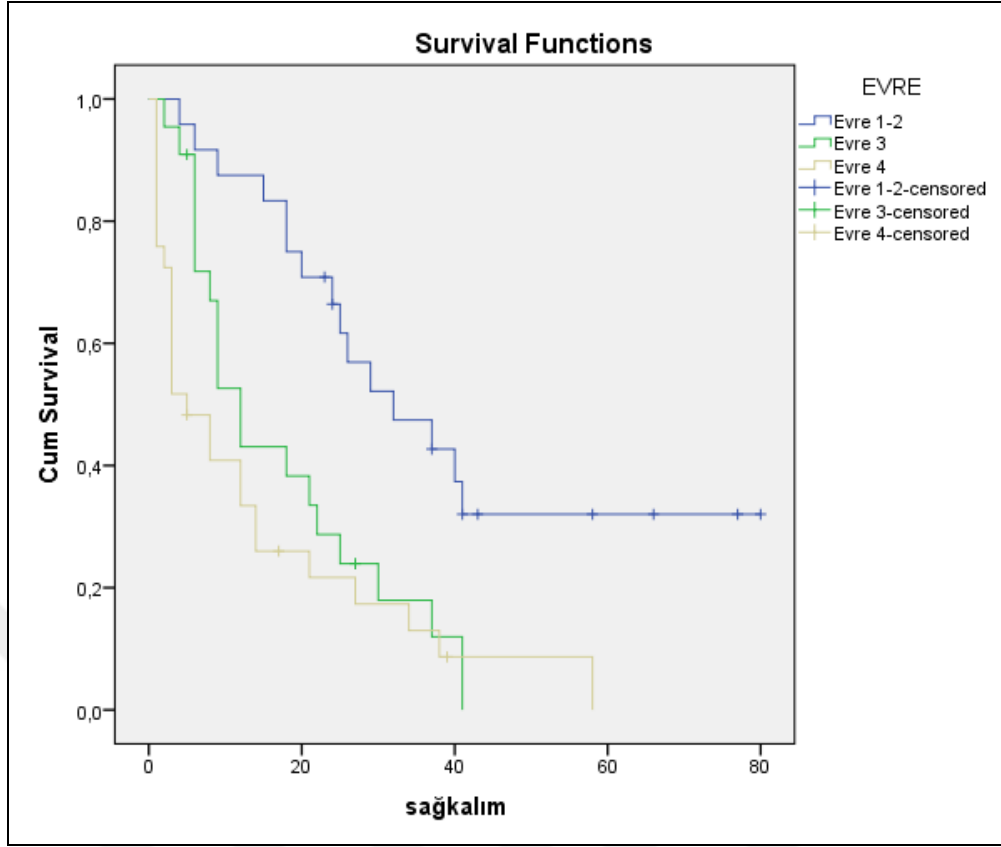


Şekil 21: Mezotelyoma olgularında histolojik alt tipe göre hastalıksız sağkalım-2

4.2.5. Evreye Göre Sağkalım

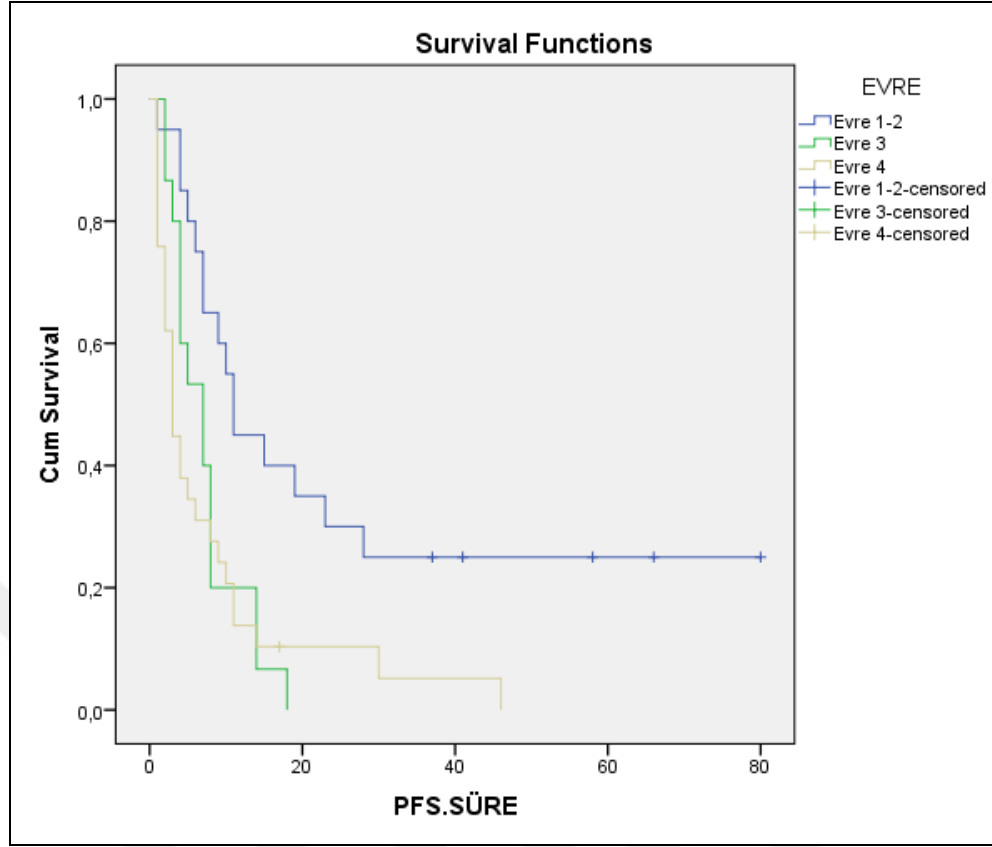
Sağkalım mezotelyoma olgularının evrelerine göre incelendiğinde olguların 24'ünün (%32) Evre 1-2, 22'sinin (%29,3) Evre 3, 29'unun Evre 4 olduğu görüldü. Evrelerin yerleşim yerine göre dağılımı Şekil-8'de gösterilmiştir.

Ortanca toplam sağkalıma bakıldığında Evre 1-2 olguların 32 ay, Evre 3 olguların 12 ay ve Evre 4 olguların 5 ay yaşadığı ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,001$). Analiz Şekil-22'de verildi.



Şekil 22: Mezotelyoma olgularında evreye göre toplam sağkalım

Ortanca hastalıksız sağkalıma bakıldığında ise Evre 1-2 olguların 11 ay, Evre 3 olguların 7 ay ve Evre 4 olguların 3 ay yaşadığı ve evre 1-2 olan grup ile evre 3 ve evre 4 olan grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=0,004$ ve $p=0,001$). Analiz Şekil-23'de verildi.

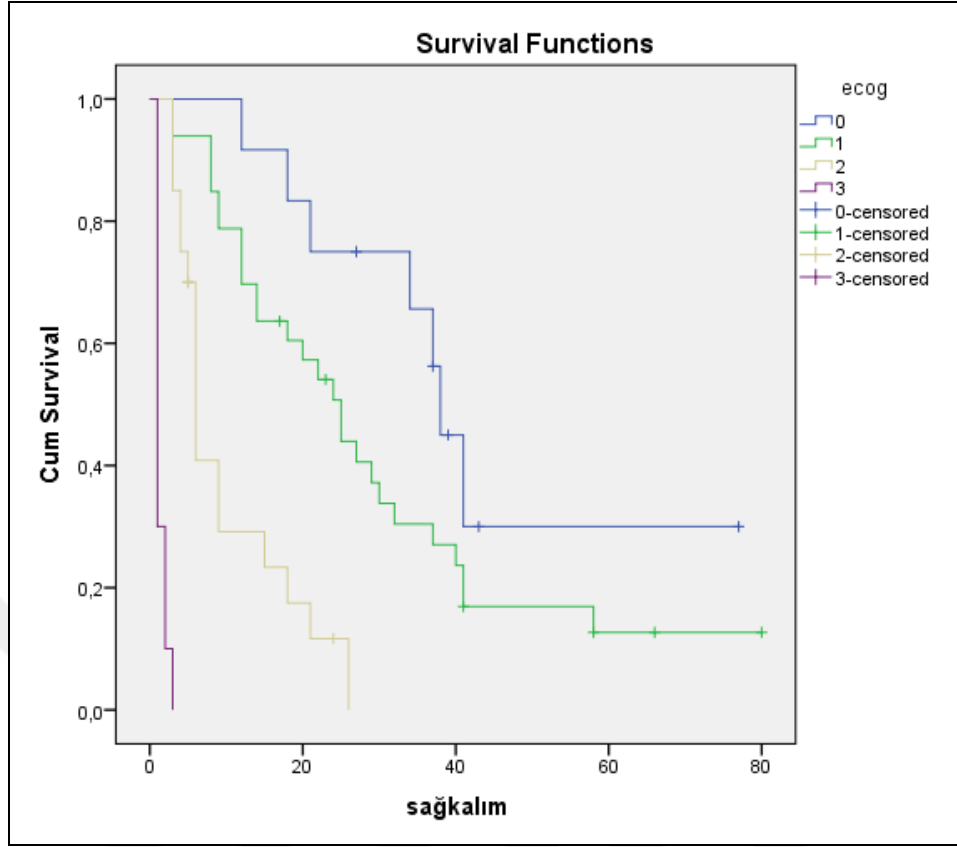


Şekil 23: Mezotelyoma olgularında evreye göre hastalıksız sağkalım

4.2.6. ECOG Skoruna Göre Sağkalım

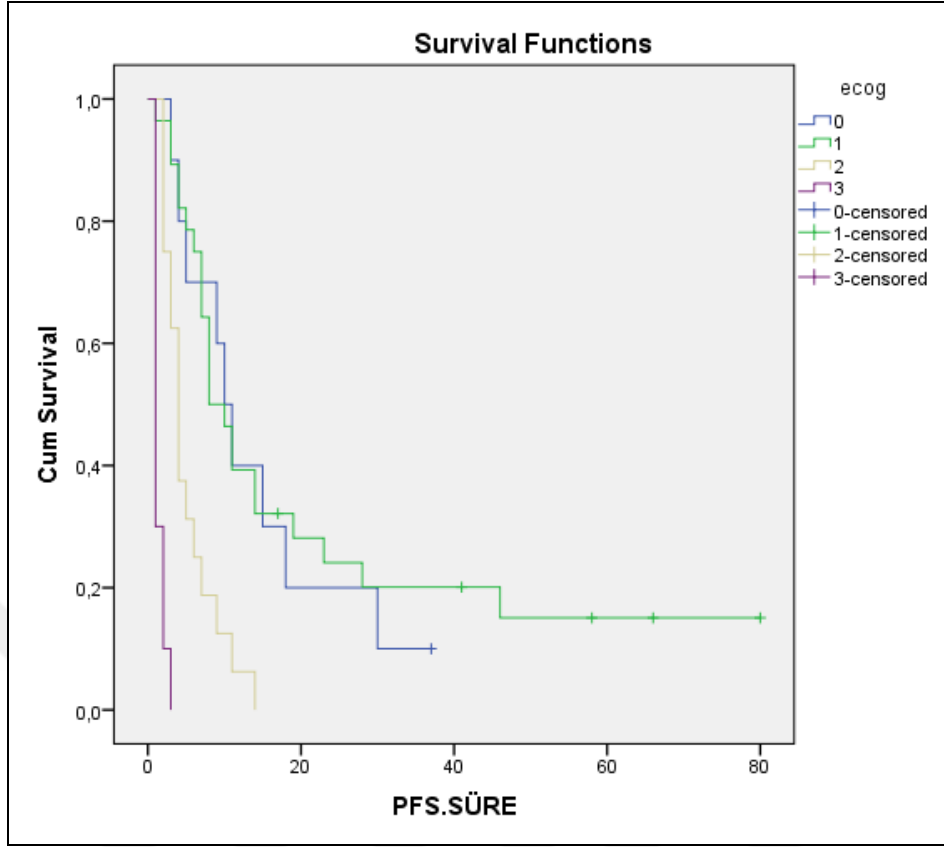
Sağkalım mezotelyoma olgularının ECOG skorlarına göre incelendiğinde olguların 12'sinin (%16) ECOG 0, 33'ünün (% 44) ECOG skoru 1, 20'sinin (% 26,7) ECOG skoru 2 ve 10'unun (%13,3) ECOG skoru 3 olduğu görüldü.

Olguların ortanca toplam sağkalımına bakıldığında ECOG skoru 0 olan olguların 38 ay, ECOG skoru 1 olan olguların 25 ay, ECOG skoru 2 olan olguların 6 ay, ECOG skoru 3 olan olguların 1 ay yaşadığı ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,001$). Analiz Şekil-24'te verildi.



Şekil 24: Mezotelyoma olgularında evreye göre toplam sağkalım

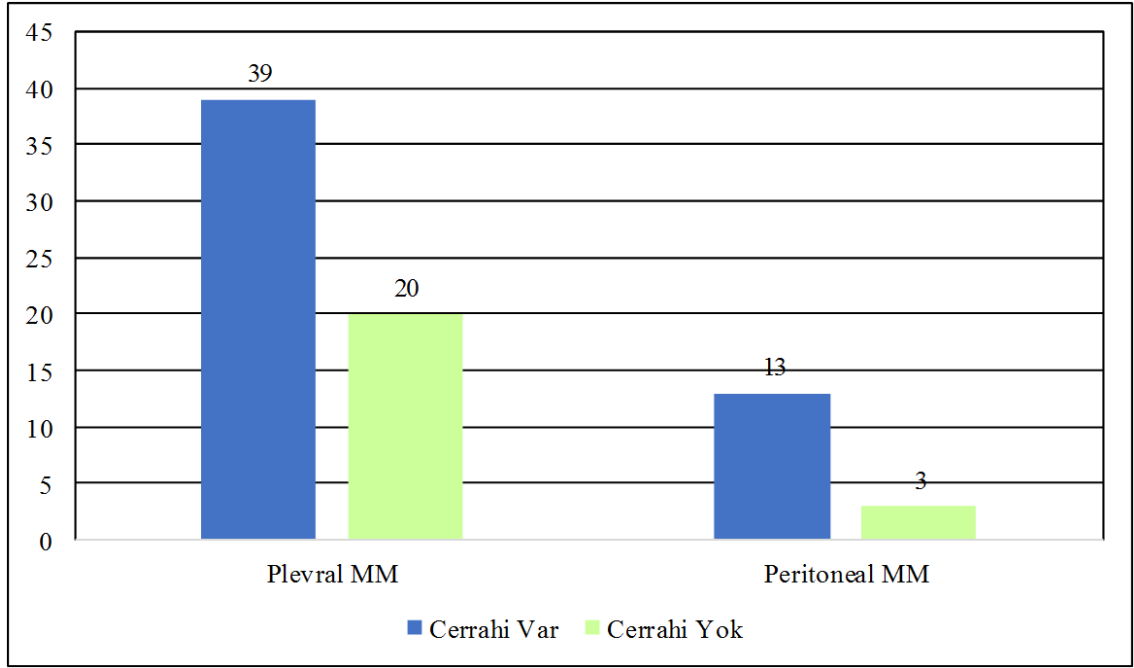
Olguların ortalanca hastalıksız sağkalımı ECOG skoru 0 olan olgularda 10 ay, ECOG skoru 1 olan olgularda 8 ay, ECOG skoru 2 olan olgularda 4 ay, ECOG skoru 3 olan olgularda 1 ay olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,001$). Analiz Şekil-25'te verildi.



Şekil 25: Mezotelyoma olgularında ECOG skoruna göre hastalıksız sağkalım

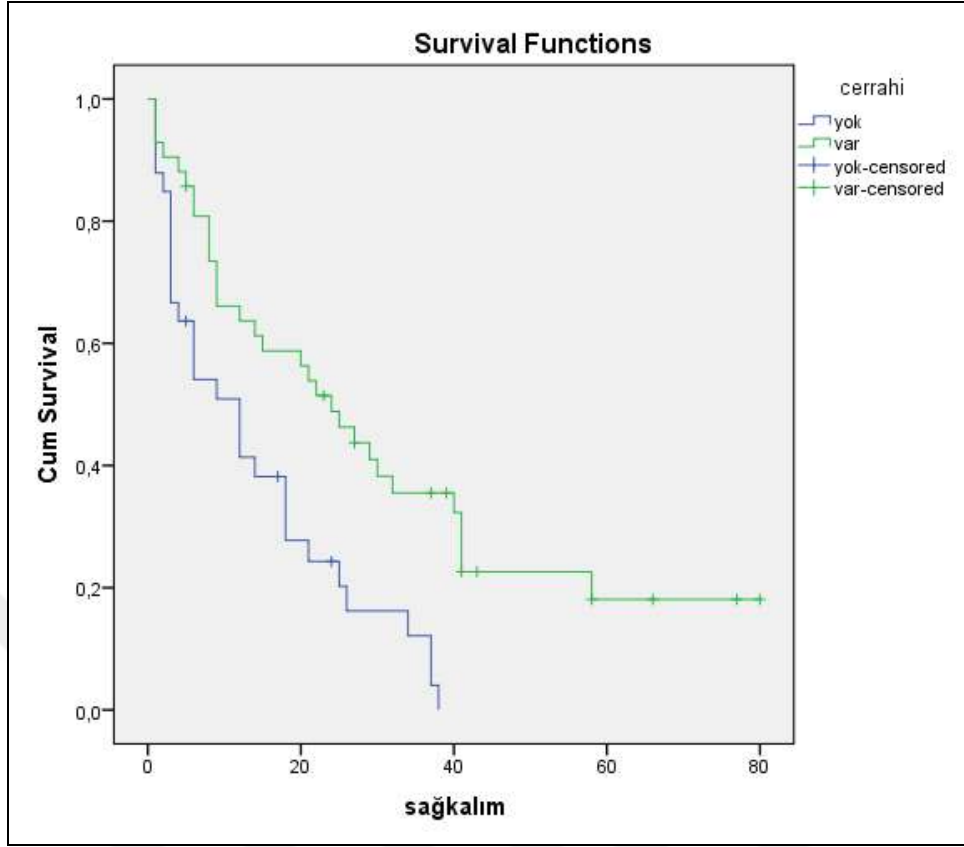
4.2.7. Cerrahi Durumuna Göre Sağkalım

Sağkalım mezotelyoma olgularının cerrahi girişim yapılıp yapılmadığına göre incelendiğinde olguların 42'sine (%56) cerrahi girişim yapıldığı, 33'üne (% 44) ise herhangi bir cerrahi işlem yapılmadığı saptandı. Tümör yerleşim yerine göre bakıldığında ise MPM olgularının %66'sına cerrahi işlem yapıldığı, MPeM olgularının ise sadece %18'ine cerrahi işlem yapıldığı görüldü. Cerrahi durumunun tümör yerleşim yerine göre dağılımı Şekil-26'da gösterilmiştir.



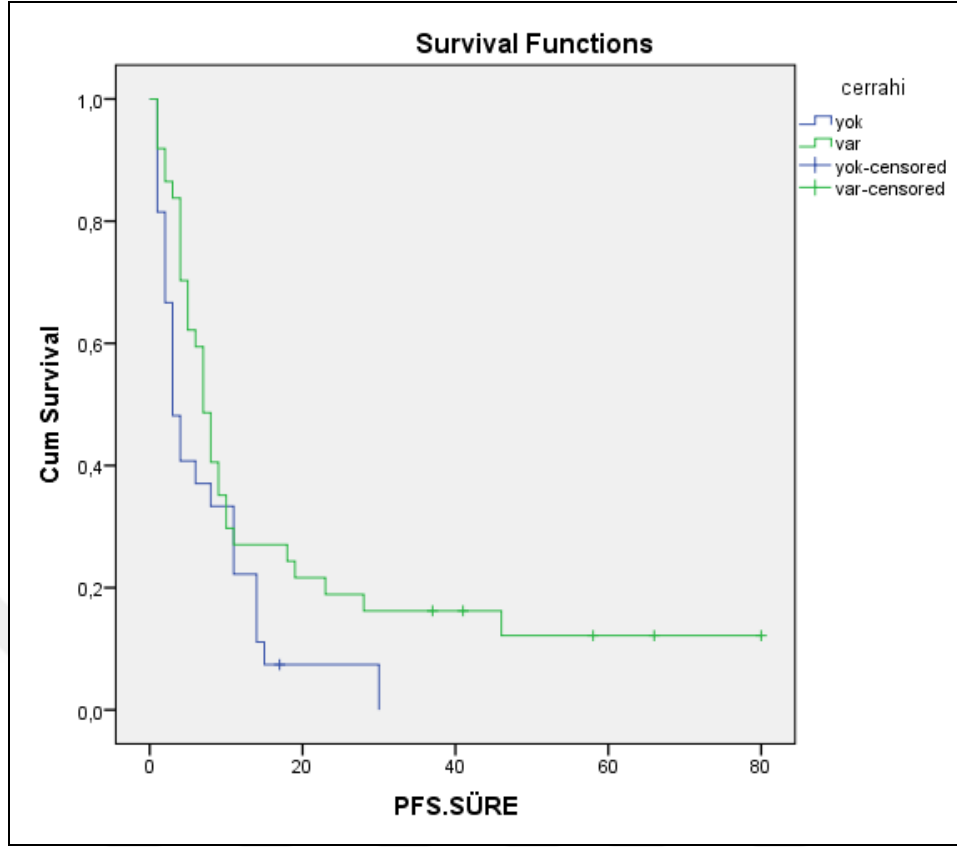
Şekil 26: Cerrahi girişim durumunun yerleşim yerine göre dağılımı

Olguların cerrahi durumuna göre ortanca toplam sağkalımına bakıldığında cerrahi yapılan olguların 24 ay, yapılmayan olguların ise 12 ay yaşadığı saptanmış olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,001$). Analiz Şekil-27'te verildi.



Şekil 27: Mezotelyoma olgularında cerrahi durumuna göre toplam sağkalım

Olguların ortanca hastalıksız sağkalımına bakıldığında ise cerrahi yapılan olguların 7 ay, yapılmayan olguların ise 3 ay yaşadığı saptandı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,51$). Analiz Şekil-28’te verildi.



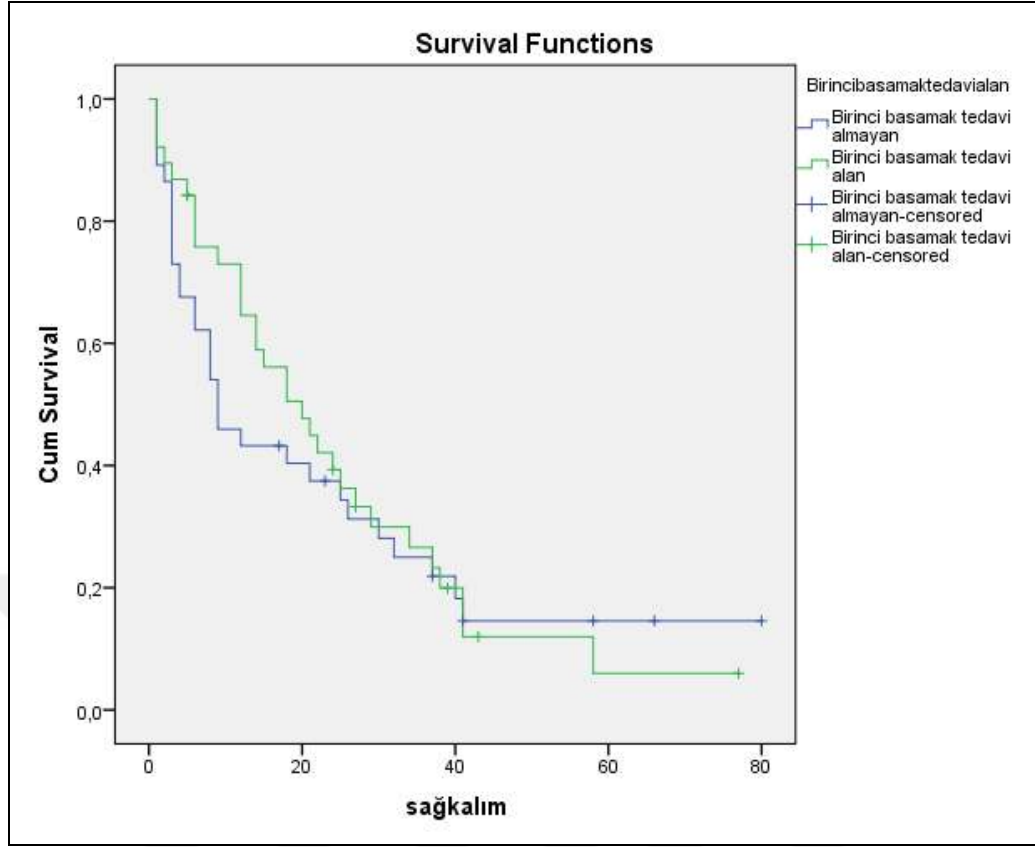
Şekil 28: Mezotelyoma olgularında cerrahi durumuna göre hastalıksız sağkalım

4.2.8. Kemoterapinin Sağkalıma Etkisi

4.2.8.1 Birinci Basamak Kemoterapi

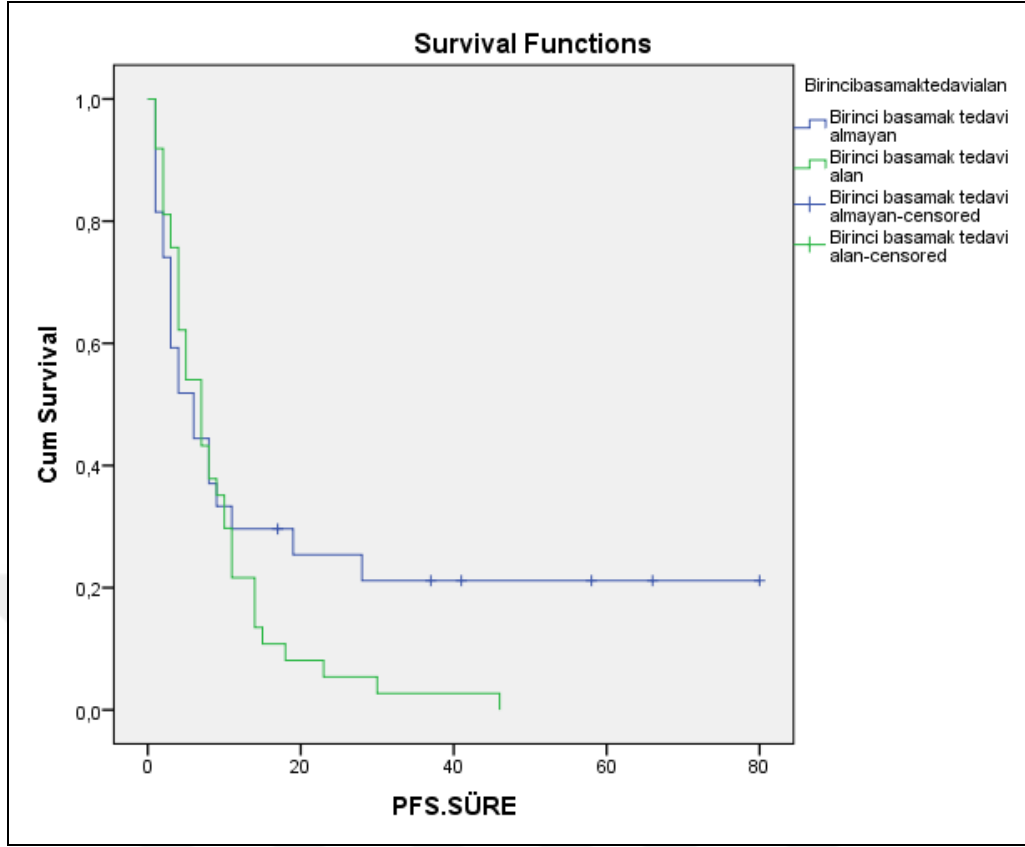
Çalışmamıza katılan olguların 38'i birinci basamak kemoterapi almış olup bunların 29'u plevral MM ve 9'u peritoneal MM idi. Kemoterapi alan olgulardan 31'i (%81,5) pemetrexad + sisplatin, 2'si (%5,3) gemsitabin + sisplatin, 2'si (% 5,3) pemetrexad + karboplatin, 1'i (% 2,6) gemsitabin + karboplatin, 2'si (% 5,3) tek ajan sisplatin tedavisi aldı.

Birinci basamak kemoterapi alanların ortalama toplam sağkalımı 20 ay, almayanların 9 ay olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,666$). Analiz Şekil-29'da gösterilmiştir.



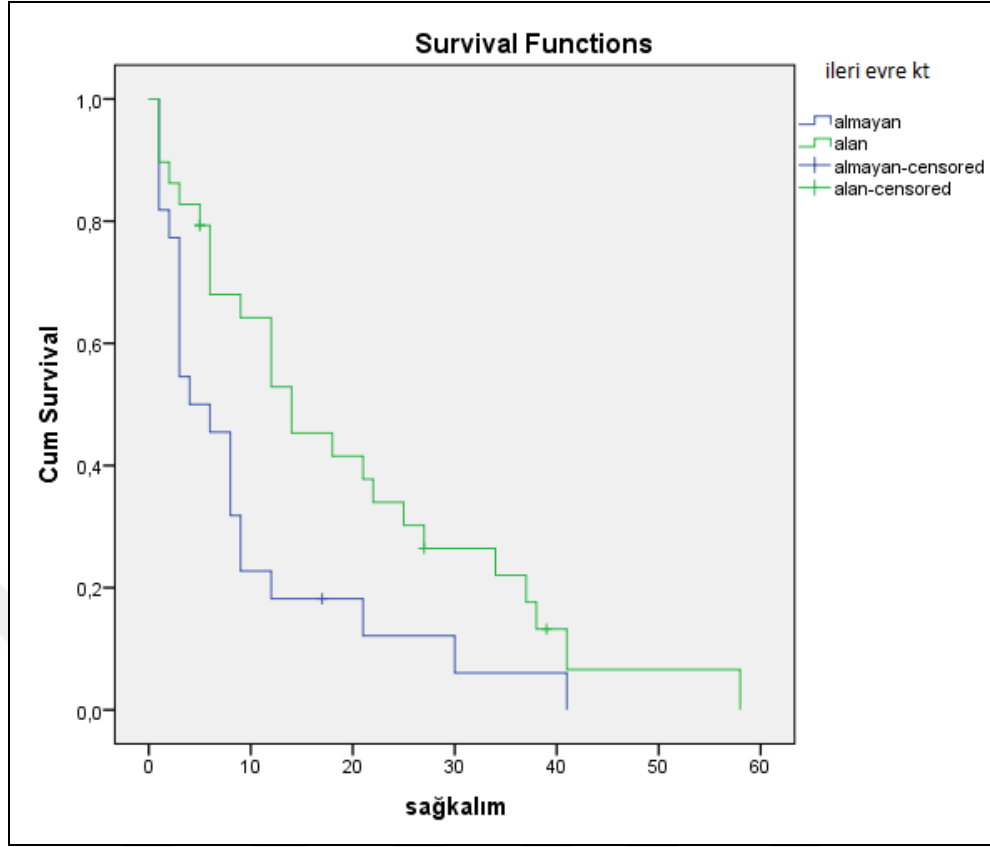
Şekil 29: Mezotelyoma olgularında birinci basamak kemoterapinin toplam sağkalıma etkisi

Birinci basamak kemoterapi alanların ortalama hastalıksız sağkalımı 7 ay, almayanların 6 ay olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,189$). Analiz Şekil-30'da gösterilmiştir.



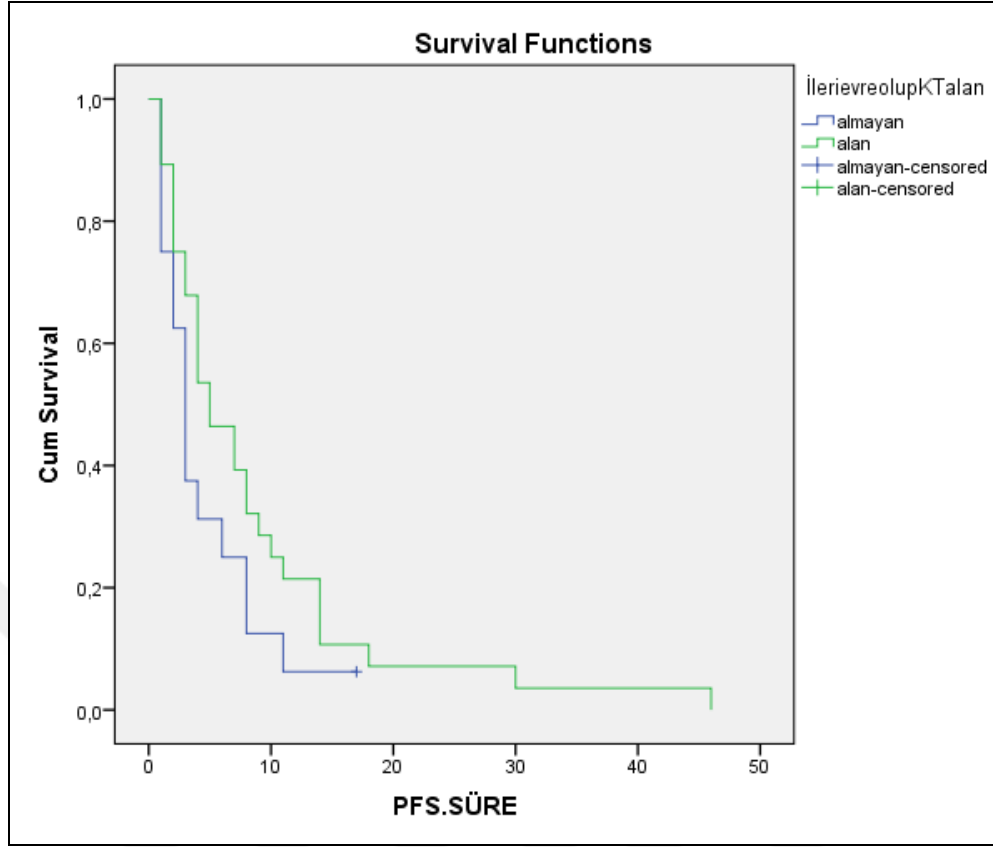
Şekil 30: Mezotelyoma olgularında birinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi

Birinci basamak kemoterapi alan ve almayan hastalar evreye göre bakıldığında ise kemoterapi alan 38 hastanın 9'u evre 1-2, 13'ü evre 3, 16'sı evre 4'tü. Almayan hastaların ise 15'i evre 1-2, 9'u evre 3 ve 13'ü evre 4'tü. Yani kemoterapi alan hastaların 29'u ileri evre hastalığı varken, almayan hastaların 22'sinin ileri evre hastalığı mevcuttu. toplam sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma evre 1-2 çıkarılarak bakıldığında ise kemoterapi alanların ortalama toplam sağkalımı 14 ay, almayanların ise 4 aydı. Ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,018$). Analiz Şekil-31'de gösterilmiştir.



Şekil 31: İleri evre hastalarda kemoterapinin toplam sağkalıma etkisi

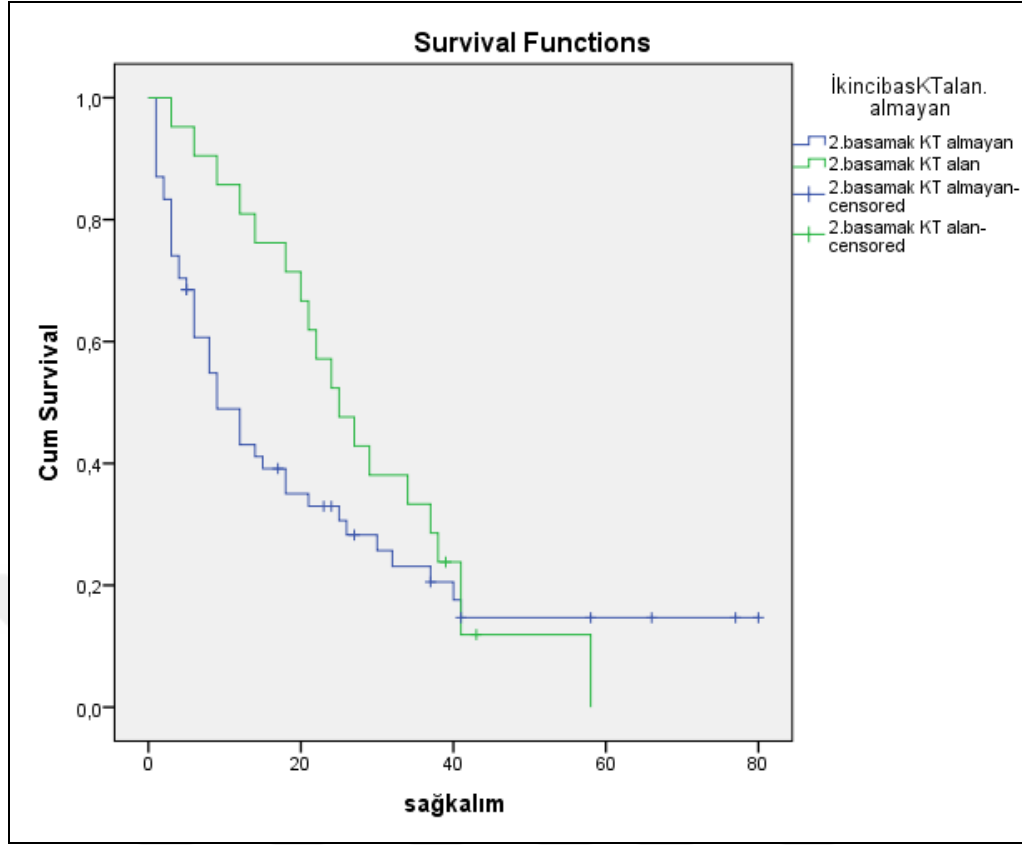
Evre 1-2 çıkarılarak bakıldığında kemoterapi alanların ortalama hastalıksız sağkalım 5 ay, almayanların ise 3 aydı. Ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,143$). Analiz Şekil-32'de gösterilmiştir.



Şekil 32: İleri evre hastalarda birinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi

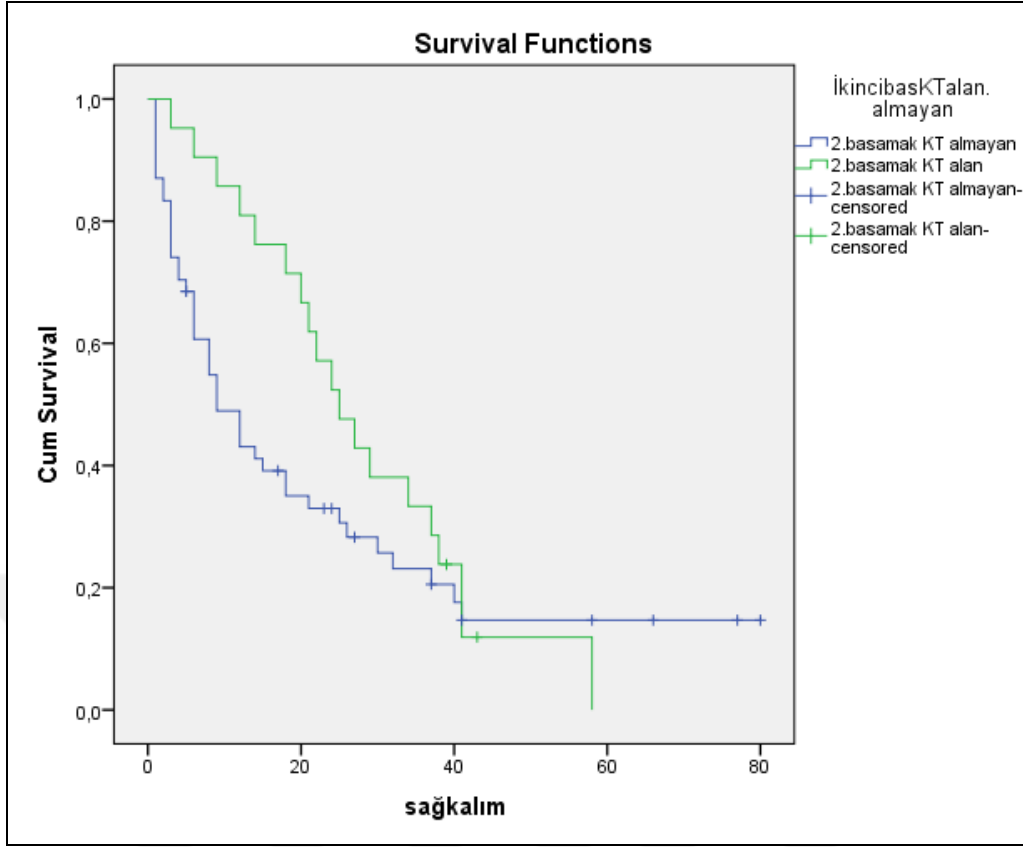
4.2.8.2. İkinci Basamak Kemoterapi

Olgulardan nüks gelişen ve performans durumu iyi olan 21 (%28) olguya ikinci basamak kemoterapi verildi. Bu olgulardan tek ajan gemitabin alan 1 olgu (%1,3), gemitabin + sisplatin alan 9 olgu (%12), sisplatin + pemetreksad alan 8 olgu (%10,7), gemitabin + karboplatin alan 1 olgu (%1,3), raltitrekset alan 1 olgu (%1,3), catumaxomab alan 1 olgu (%1,3) mevcuttu. İkinci basamak kemoterapi alanların ortalama toplam sağkalımı 25 ay, almayanların 9 ay olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0,235$). Analiz Şekil-33'de gösterilmiştir.



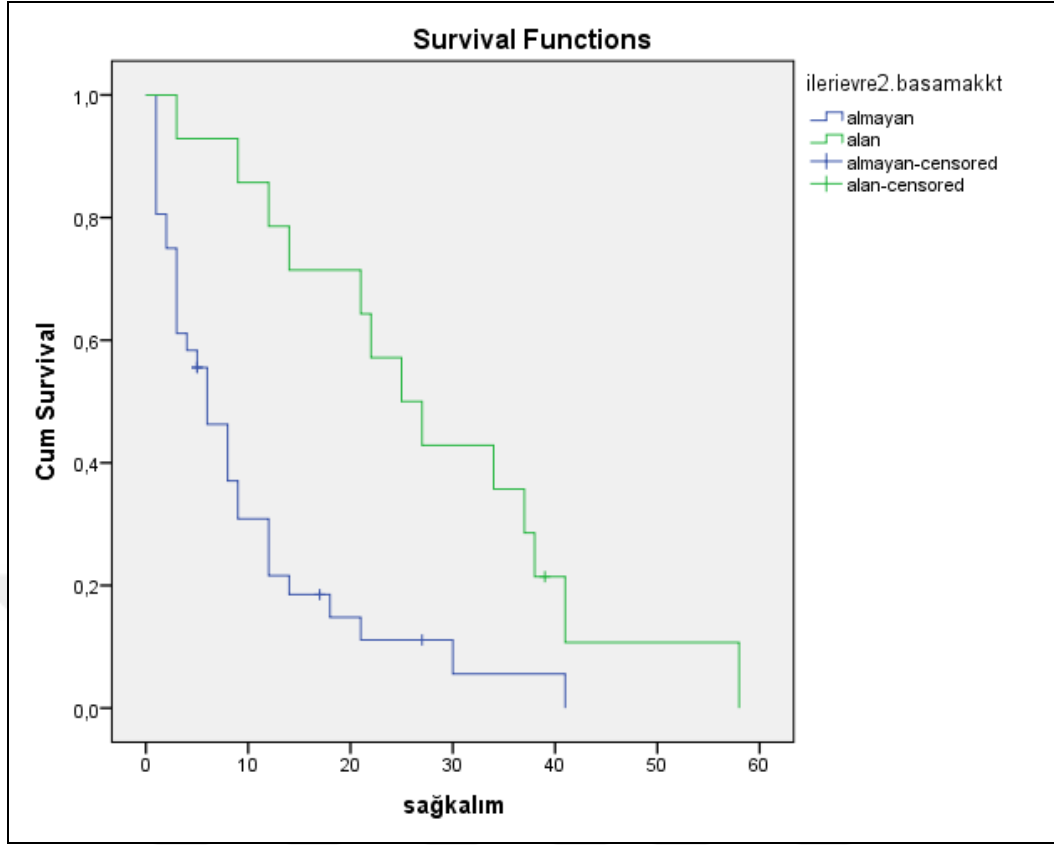
Şekil 33: Mezotelyoma olgularında ikinci basamak kemoterapinin toplam sağkalıma etkisi

Hastaliksız sağkalıma bakıldığında ikinci basamak tedavi alanlarda ortalama hastaliksız sağkalım 8 ay, almayanlarda 4 ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. ($p=0,771$). Analiz Şekil-34'de gösterilmiştir.



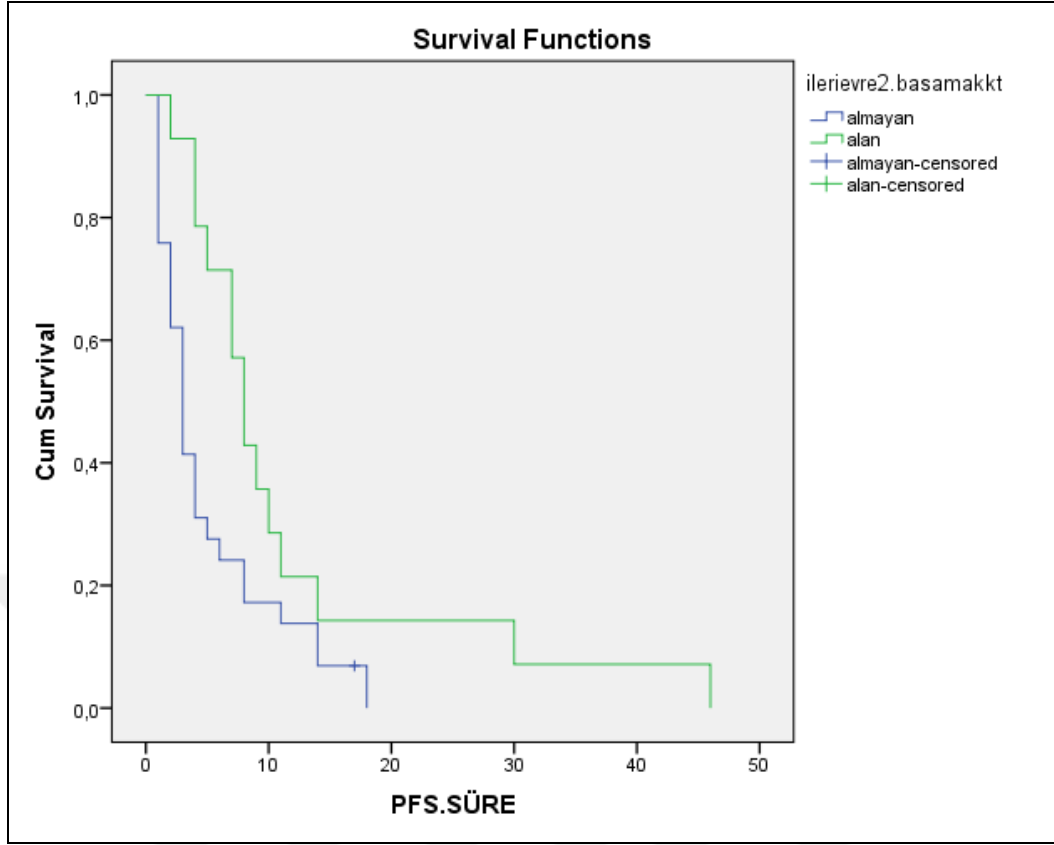
Şekil 34: Mezotelyoma olgularında ikinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi

İkinci basamak kemoterapi alan ve almayan hastalar evreye göre bakıldığında ise kemoterapi alan hastaların 6'sı evre 1-2, 7'si evre 3, 8'i evre 4'tü. Almayan hastaların ise 18'i evre 1-2, 15'i evre 3 ve 21'i evre 4'tü. Yani kemoterapi alan hastaların 15'i ileri evre hastalığı varken, almayan hastaların 36'sının ileri evre hastalığı mevcuttu. toplam sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma evre 1-2 çıkarılarak bakıldığında ise kemoterapi alanların ortanca toplam sağkalımı 25 ay, almayanların ise 6 aydı. Ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). Analiz Şekil-35'de gösterilmiştir.



Şekil 35: İleri evre hastalarda ikinci basamak kemoterapinin toplam sağkalıma etkisi

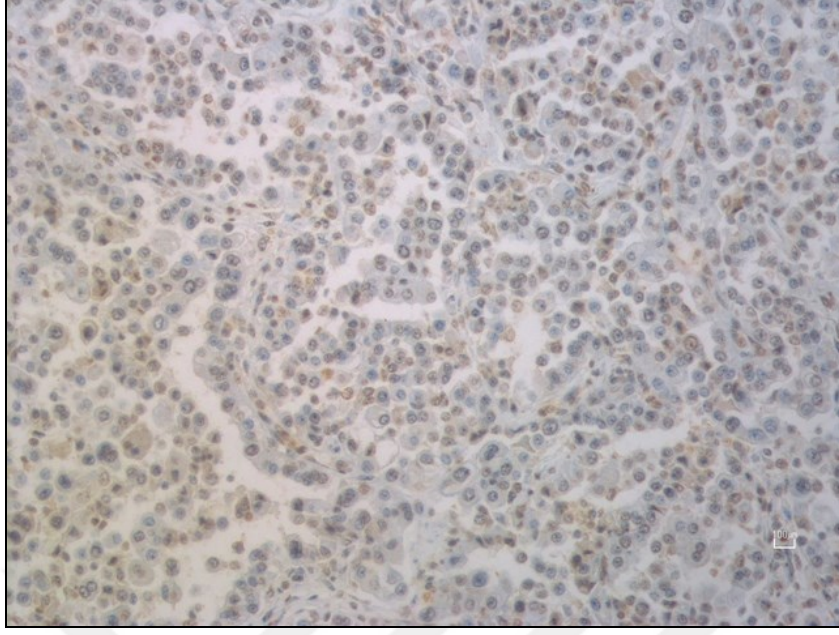
Evre 1-2 çıkarılarak bakıldığında ise kemoterapi alanların ortalama hastalısız sağkalım 8 ay, almayanların ise 3 aydı. Ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,031$). Analiz Şekil-36'da gösterilmiştir.



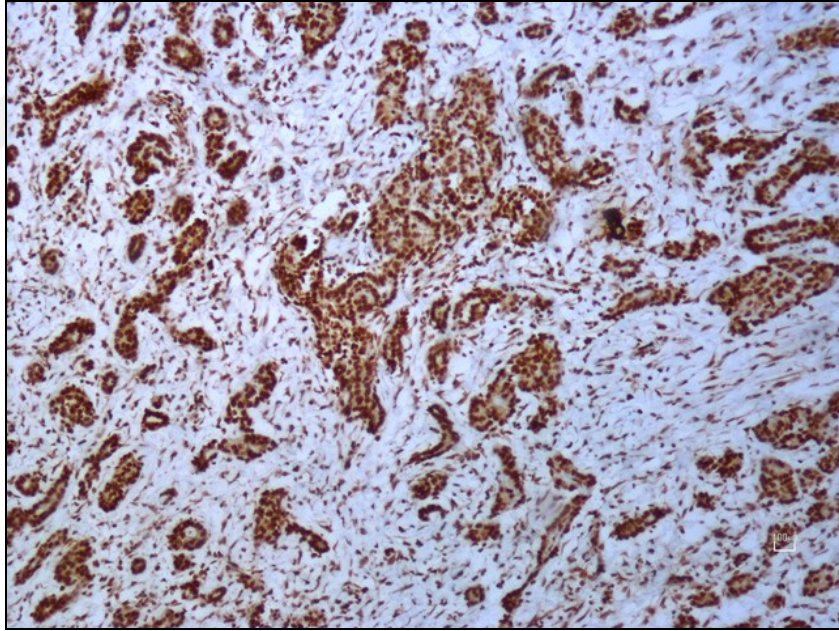
Şekil 36: İleri evre hastalarda ikinci basamak kemoterapinin hastalıksız sağkalıma etkisi

4.2.9. BAP-1 Kaybı ve BAP-1 Kaybına Göre Sağkalım

Tümör hücrelerinin boyanma oranına göre %50 sınır değeri belirlendi (Resim 1-2). Olguların 16'sında $\leq$ %50, 51 'inde $>$ %50 BAP-1 ekspresyonu mevcuttu.

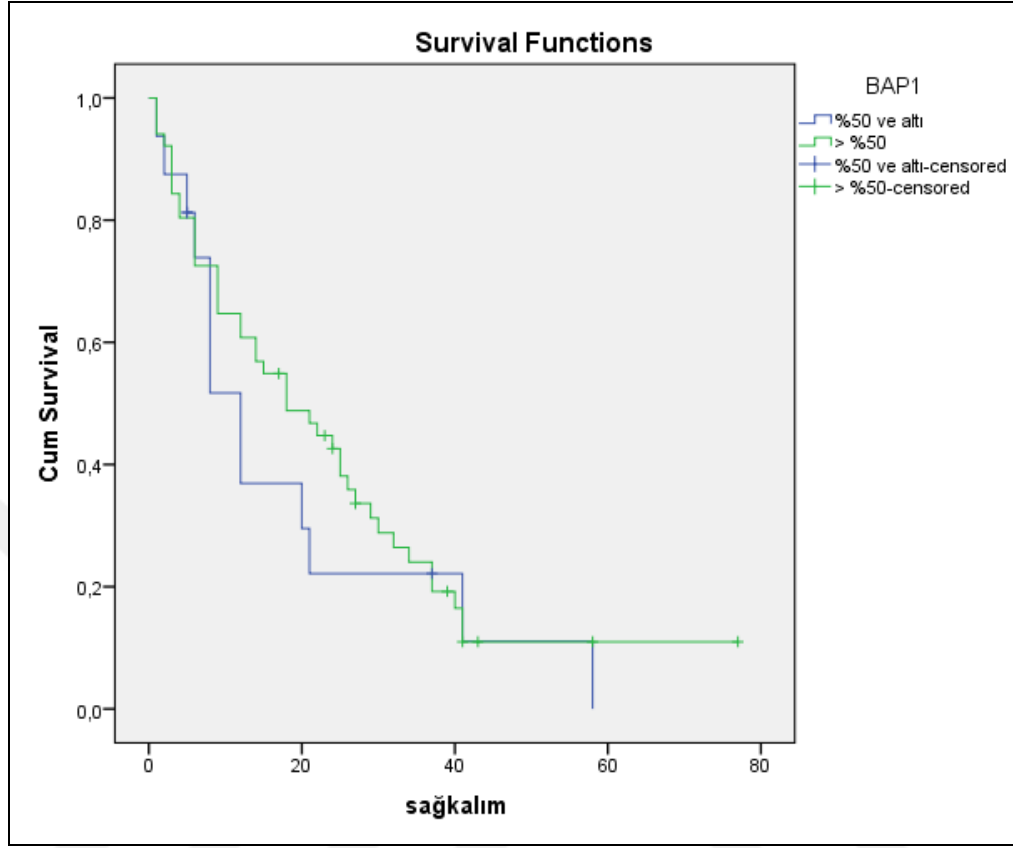


Resim 1: BAP-1 ekspresyonu $\leq$ %50



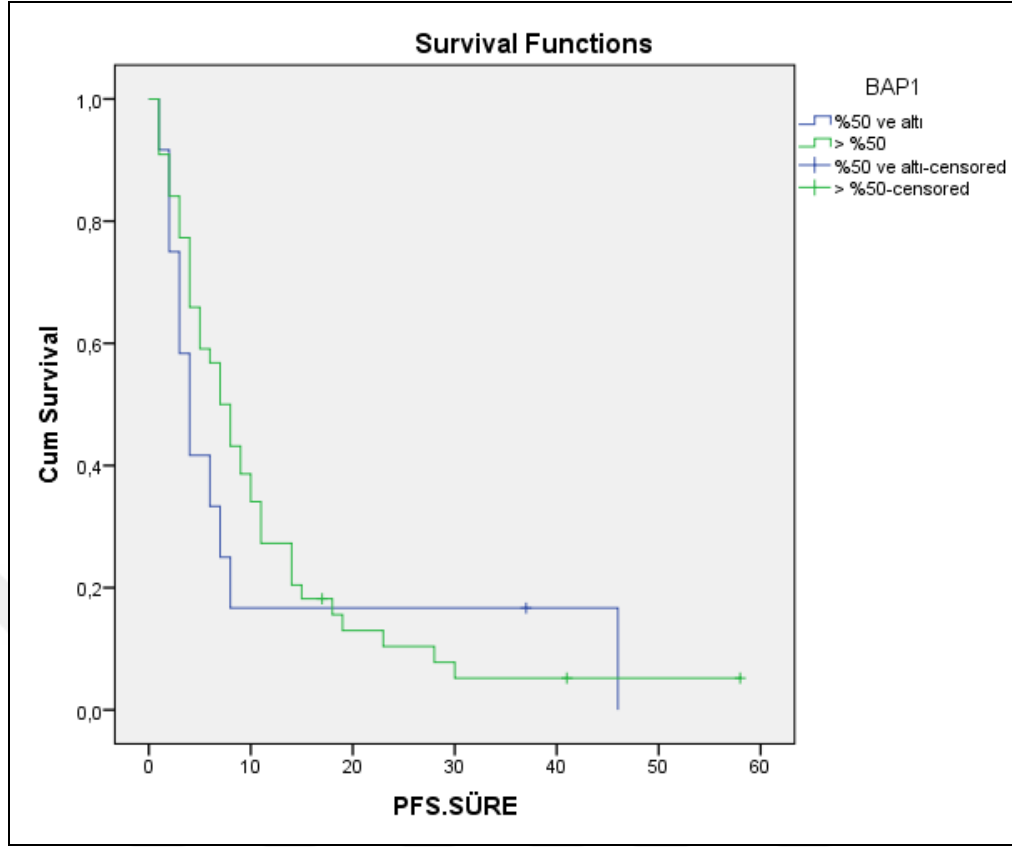
Resim 2: BAP-1 ekspresyonu $>$ %50

$\leq$ %50 ekspresyon olan grupta ortalama toplam sağkalım 12 ay, $>$ %50 ekspresyon olan grupta ise 18 aydı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,449$). Analiz Şekil-37'de gösterilmiştir.



Şekil 37: Mezotelyoma olgularında BAP-1 kaybına göre toplam sağkalım

Olgularda ortalama hastalıksız sağkalım bakıldığında $BAP-1 \leq \%50$ ekspresyon olan grupta ortalama toplam sağkalım 4 ay, $> \%50$ ekspresyon olan grupta ise 7 aydı. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildi. ($p=0,561$). Analiz Şekil-38 'de gösterilmiştir.



Şekil 38: Mezotelyoma olgularında BAP-1 kaybına göre hastalıksız sağkalım

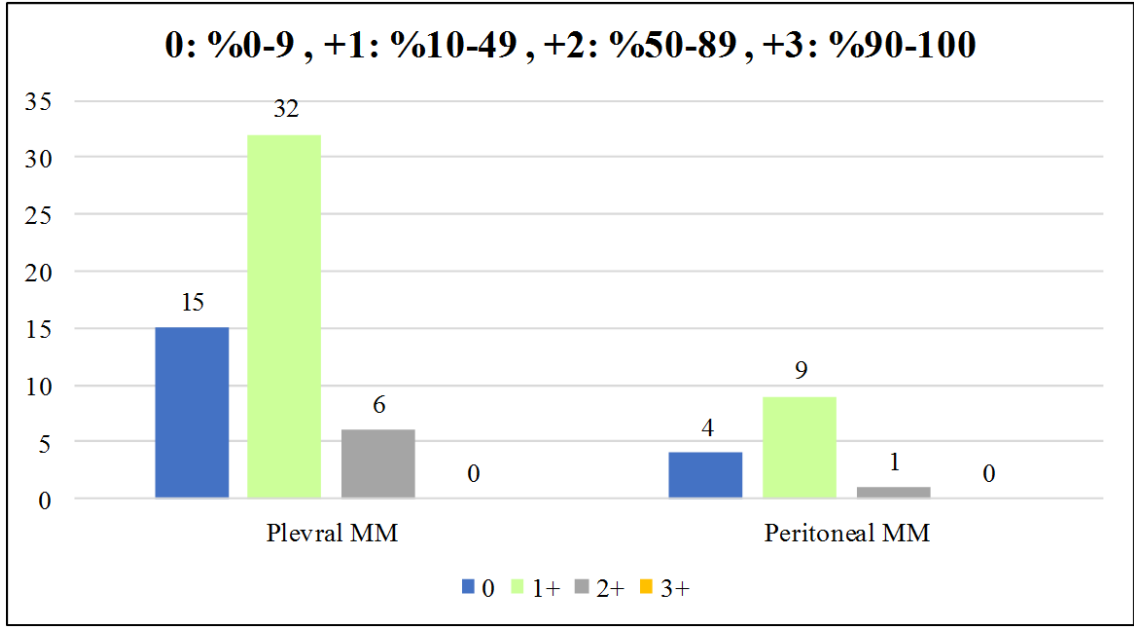
4.2.10. EZH-2 Ekspresyonu ve EZH-2 Ekspresyonuna Göre Sağkalım

Plevral ve peritoneal olgularda farklı iki sınır değeri alınarak bakılan EZH-2 ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı Şekil-39-40 ve Tablo-13-14'de gösterilmiştir.

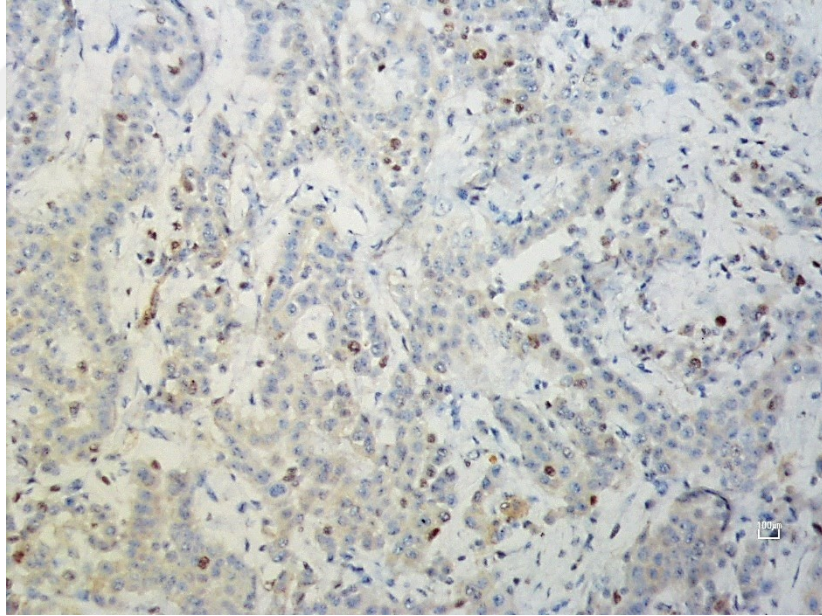
I- EZH-2 ekspresyonuna göre, 1: < % 10, 2: % 10-49, 3: % 50-90, 4: > %90 olarak değerlendirilip 4 gruba ayrıldı (Resim3-5) (280).

Tablo 13: EZH-2 ekspresyon düzeylerine göre olguların dağılımı (280)

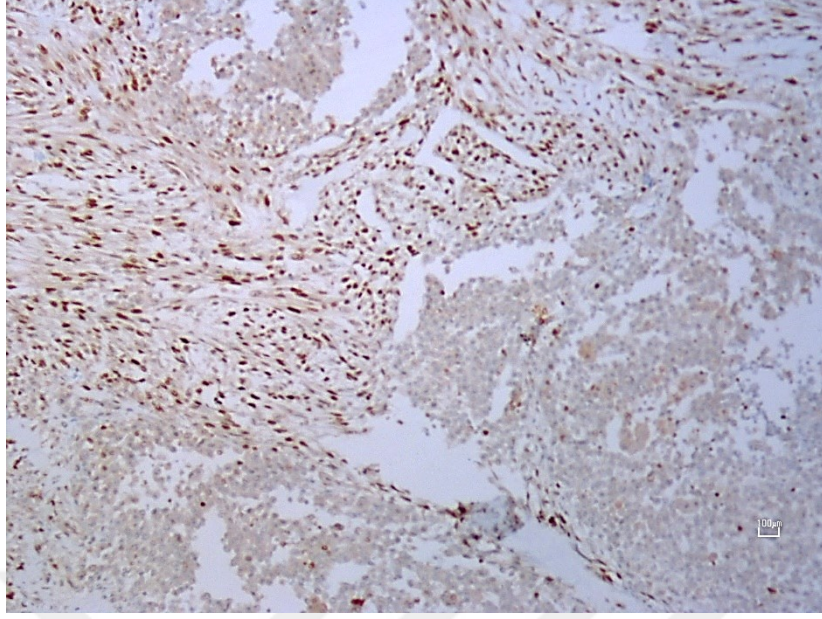
	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM
EZH-2 EKSPRESYONU	SAYI (%)	SAYI (%)
NEGATİF (0) (<10)	15 (28,3)	4 (28,6)
ZAYIF (+1) (%10-49)	32 (60,4)	9 (64,3)
ORTA (+2) (%50-90)	6 (11,3)	1 (7,1)
YÜKSEK (+3) (>90)	0 (0)	0 (0)



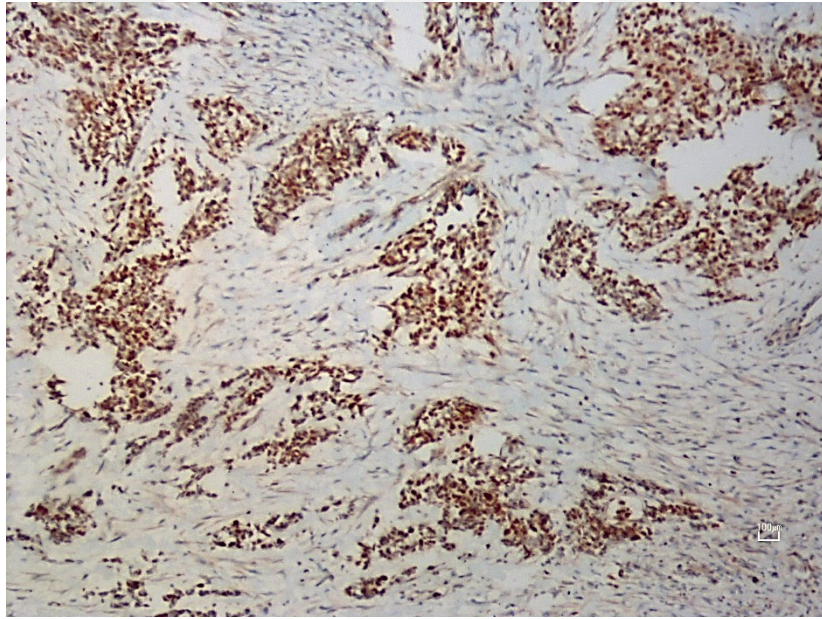
Şekil 39: Olguların EZH-2 ekspresyon düzeylerine ve tümör yerleşim yerine göre dağılımı (280)



Resim 3: EZH-2 ekspresyonu 0 (%0-9)



Resim 4: EZH-2 ekspresyonu +1 (%10-49)

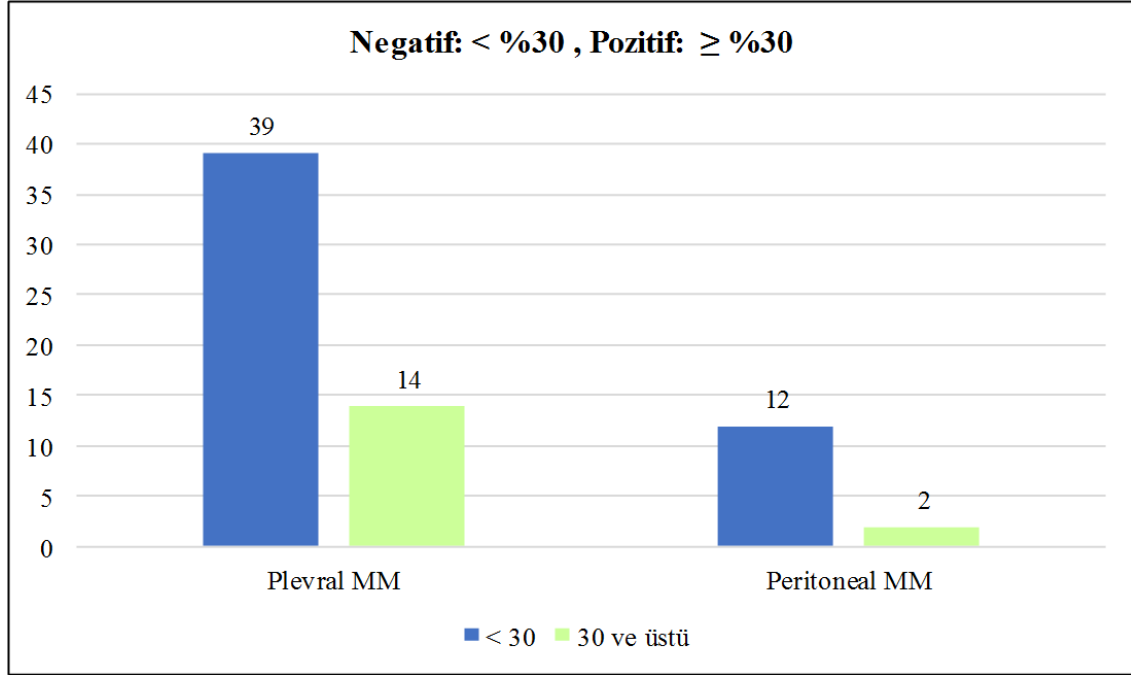


Resim 5: EZH-2 ekspresyonu +2 (%50-89)

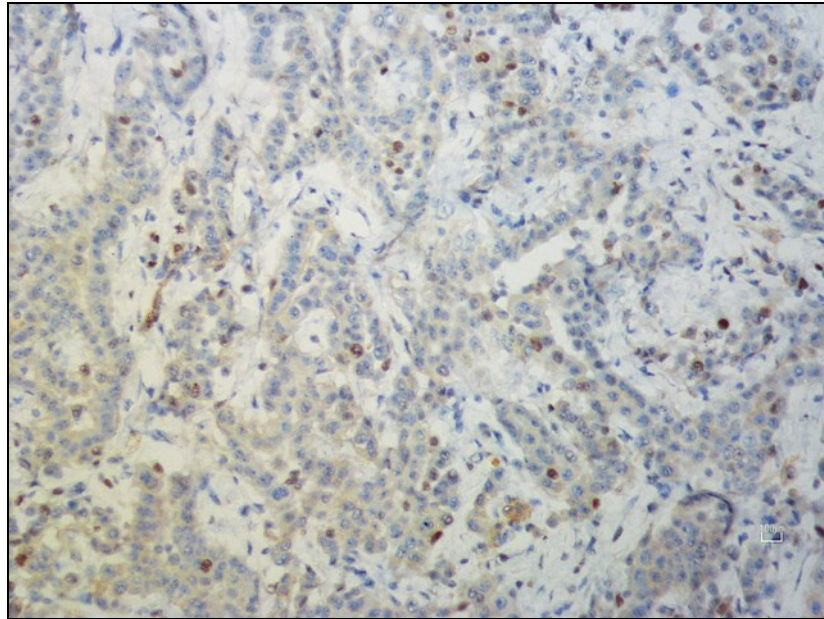
II- EZH-2 ekspresyonuna göre, > % 30 pozitif kabul edilirken, 30 ve altı negatif olarak değerlendirilerek 2 gruba ayrıldı. (Resim 6-7) (281).

Tablo 14: EZH-2 ekspresyon düzeylerine göre olguların dağılımı (281)

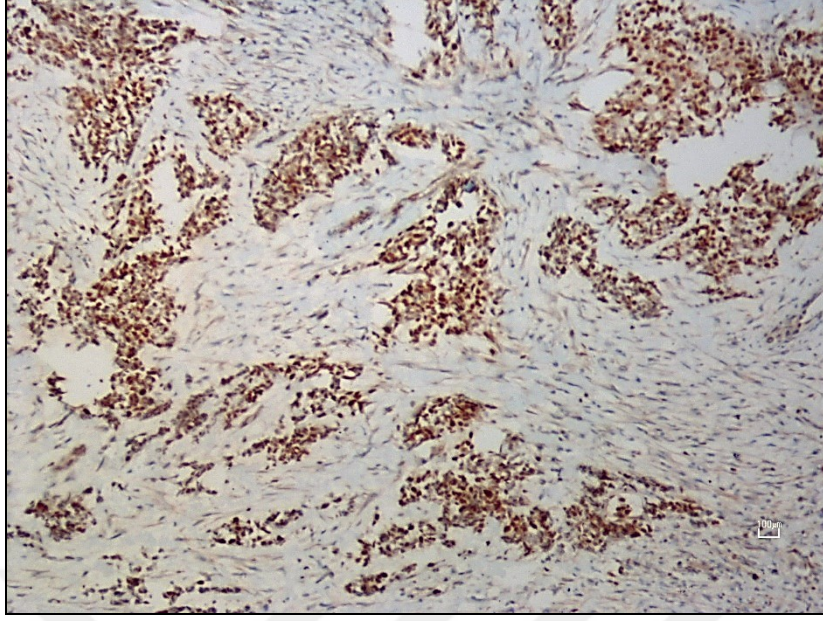
	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM
EZH-2 EKSPRESYONU	SAYI (%)	SAYI (%)
< 30 (0)	39 (73,5)	12 (85,8)
30 ve üstü (+1)	14 (26,5)	2 (14,2)



Şekil 40: Olguların EZH-2 ekspresyon düzeylerine ve tümör yerleşim yerine göre dağılımı (281)

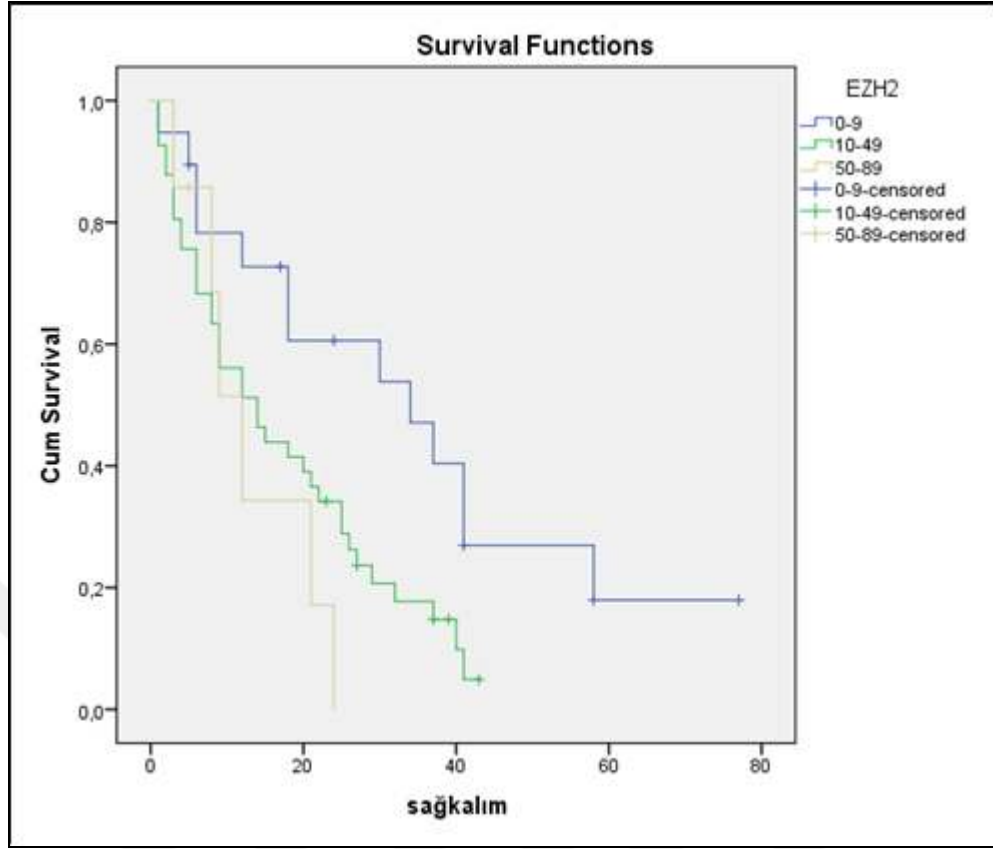


Resim 6: EZH-2 ekspresyonu negatif (< %30)



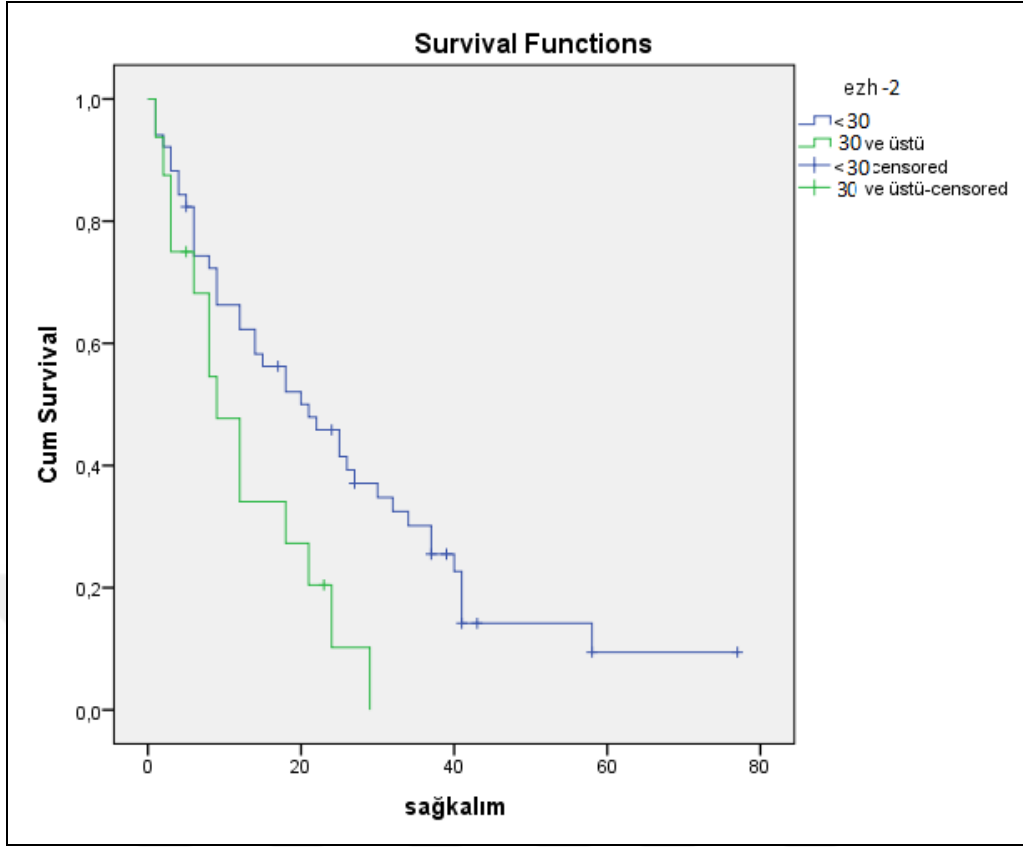
Resim 7: EZH-2 ekspresyonu negatif ($\geq$ %30)

EZH-2 ekspresyonu 0: %0-9, +1: %10-49, +2: %50-89, +3: %90-100 sınır değerlerine göre (280) incelendiğinde ortalama toplam sağkalım (0) olan grubun 34 ay, (1+) olan grubun 14 ay ve (2+) olan grubun ise 12 aydı. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,018$). Analiz Şekil-41'de gösterilmiştir.



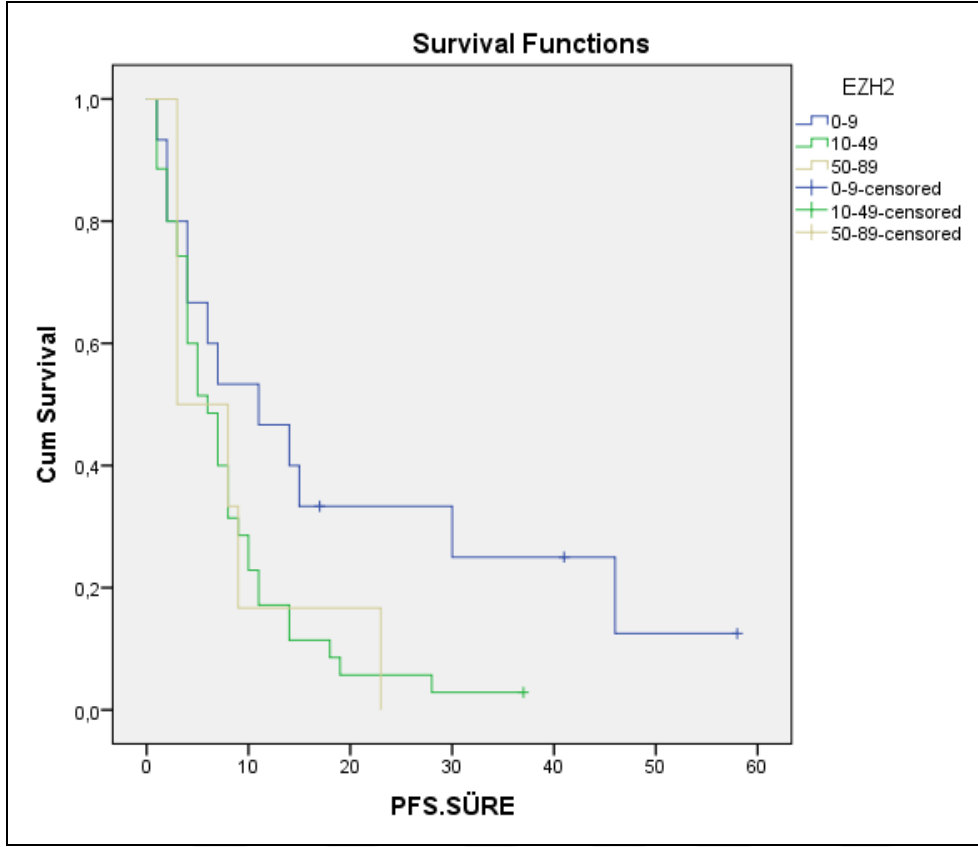
Şekil 41: Mezotelyoma olgularında EZH-2 ekspresyonuna göre toplam sağkalım
(ekspresyon için sınır değer 0: %0-9, +1: %10-49, +2: %50-89, +3: %90-100 olarak belirlendiğinde)

EZH-2 ekspresyonu Negatif: $< \%30$, Pozitif: $\geq \%30$ sınır değerlerine göre (281) incelendiğinde ortanca toplam sağkalım (0) olan grubun 20 ay, (1+) olan grubun 9 aydı. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,013$). Analiz Şekil-42'de gösterilmiştir.



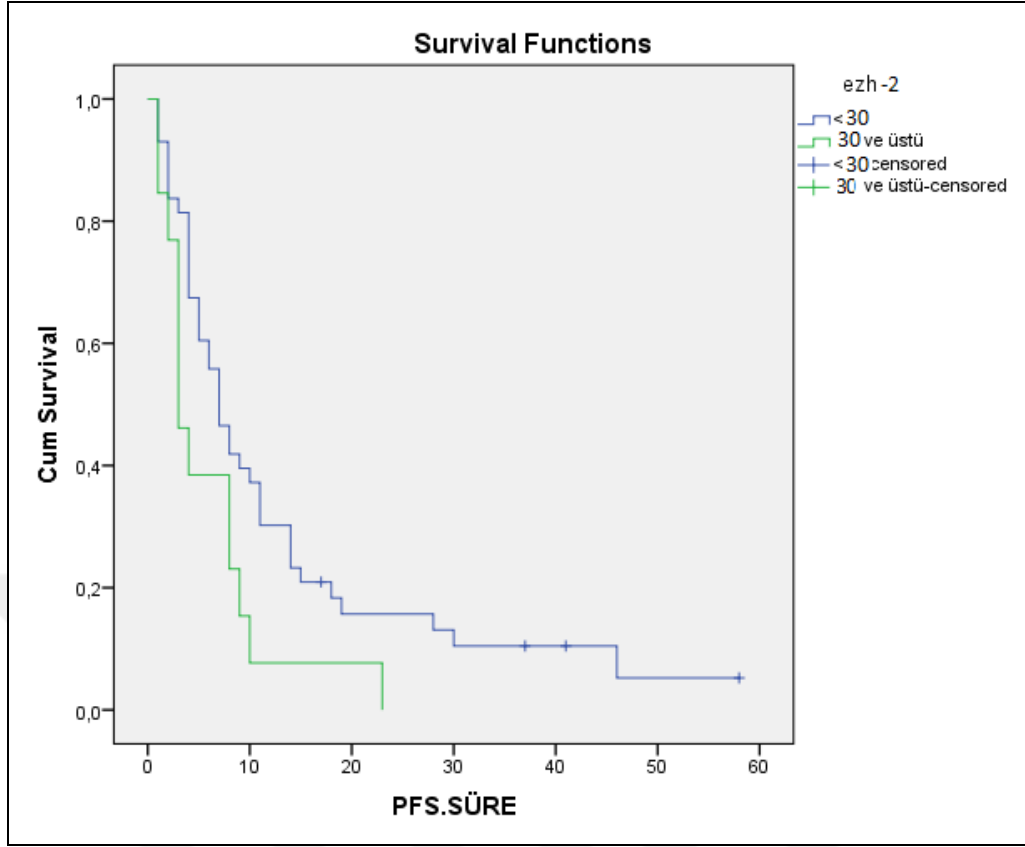
Şekil 42: Mezotelyoma olgularında EZH-2 ekspresyonuna göre toplam sağkalım
(sınır değer Negatif: < %30, Pozitif: $\geq$ %30 olarak belirlendiğinde)

EZH-2 ekspresyonu 0: %0-9, +1: %10-49, +2: %50-89, +3: %90-100 sınır değerlerine göre (280) incelendiğinde ortanca hastalıksız sağkalım (0) olan grubun 11 ay, (1+) olan grubun 6 ay ve (2+) olan grubun ise 3 aydı. Hastalıksız sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,078$). Ancak ikili analizlerde 0 olan grup ile (+1) olan grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p>0,03$). Analiz Şekil-43'de verilmiştir.



Şekil 43: Mezotelyoma olgularında EZH-2 ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım
(ekspresyon için sınır değer 0: %0-9, +1: %10-49, +2: %50-89, +3: %90-100 olarak belirlendiğinde)

EZH-2 ekspresyonu negatif: $< \%30$, pozitif: $\geq \%30$ sınır değerlerine göre (281) incelendiğinde ortalama hastalıksız sağkalım (0) olan grubun 7 ay, (1+) olan grubun 3 aydı. Hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0,039$). Analiz Şekil-44'de verilmiştir.



Şekil 44: Mezotelyoma olgularında EZH-2 ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım
(sınır değer negatif: < %3, pozitif: $\geq$ %30 olarak belirlendiğinde)

4.2.11. Merlin Kaybı ve Merlin Kaybına Göre Sağkalım

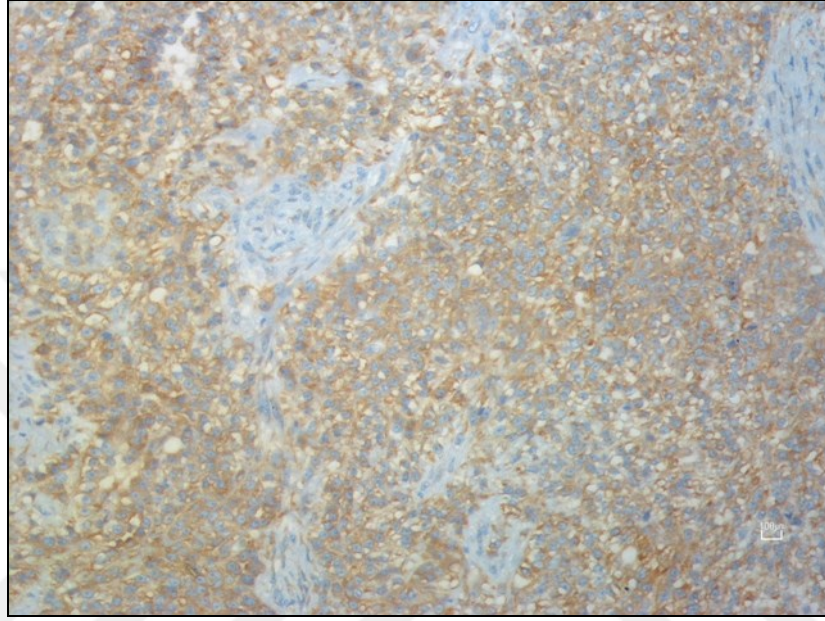
Merlin ekspresyon oranına göre zayıf, orta ve kuvvetli boyanma (Resim 9-10-11) şeklinde yapılan analizde 23 olguda Zayıf (+1), 13 olguda orta (+2) ve 31 olguda kuvvetli (+3) ekspresyon mevcuttu. Merlin ekspresyonunun tümör yerleşim yerine ve histolojik alt tipe göre dağılımı tabloda 15 ve 16 ' da verilmiştir.

Tablo 15: Mezotelyoma olgularında Merlin ekspresyonunun tümör yerleşim yerine göre dağılımı

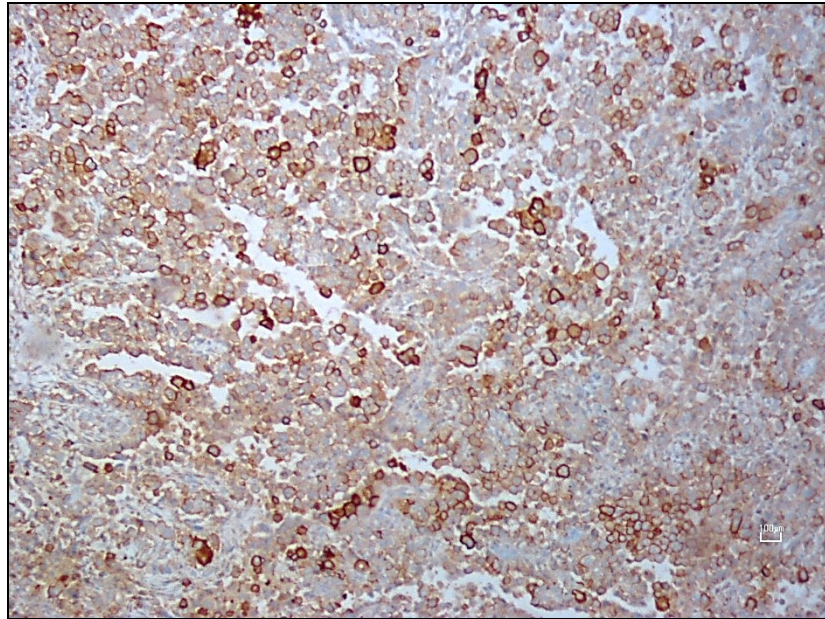
MERLİN	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM	TOPLAM
	SAYI (%)	SAYI (%)	
ZAYIF (+1)	19 (%35,8)	4 (%28,57)	23
ORTA (+2)	12 (% 22,7)	1 (% 7,14)	13
YÜKSEK (+3)	22 (% 41,5)	9 (% 64,29)	31
TOPLAM	53	14	

Tablo 16: Mezotelyoma olgularında Merlin ekspresyonunun histolojik tipe göre dağılımı

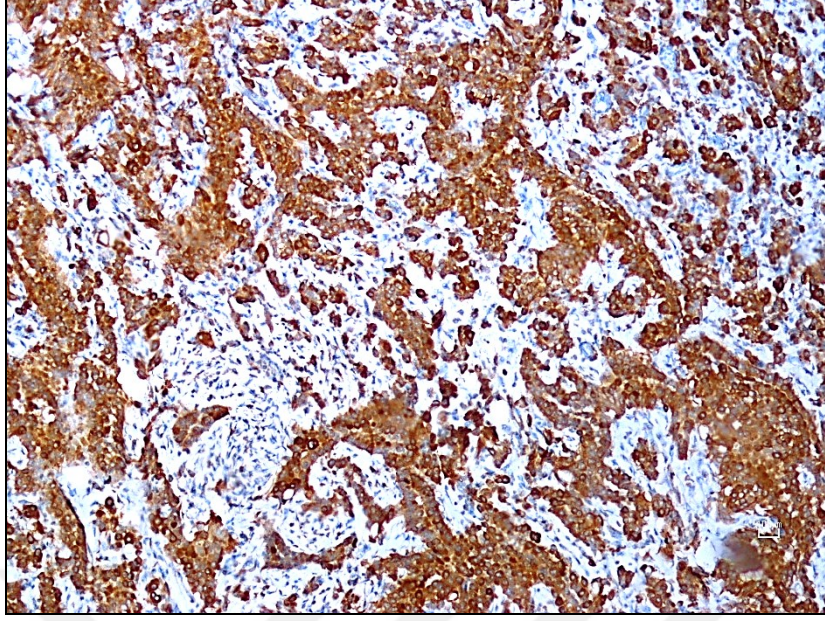
MERLİN	EPİTELOİD	SARKOMATOİD	BİFAZİK
	SAYI	SAYI	SAYI
ZAYIF (+1)	21	1	1
ORTA (+2)	8	0	5
YÜKSEK (+3)	25	1	5
TOPLAM	54	2	11



Resim 8: Merlin ekspresyonu zayıf (+1)

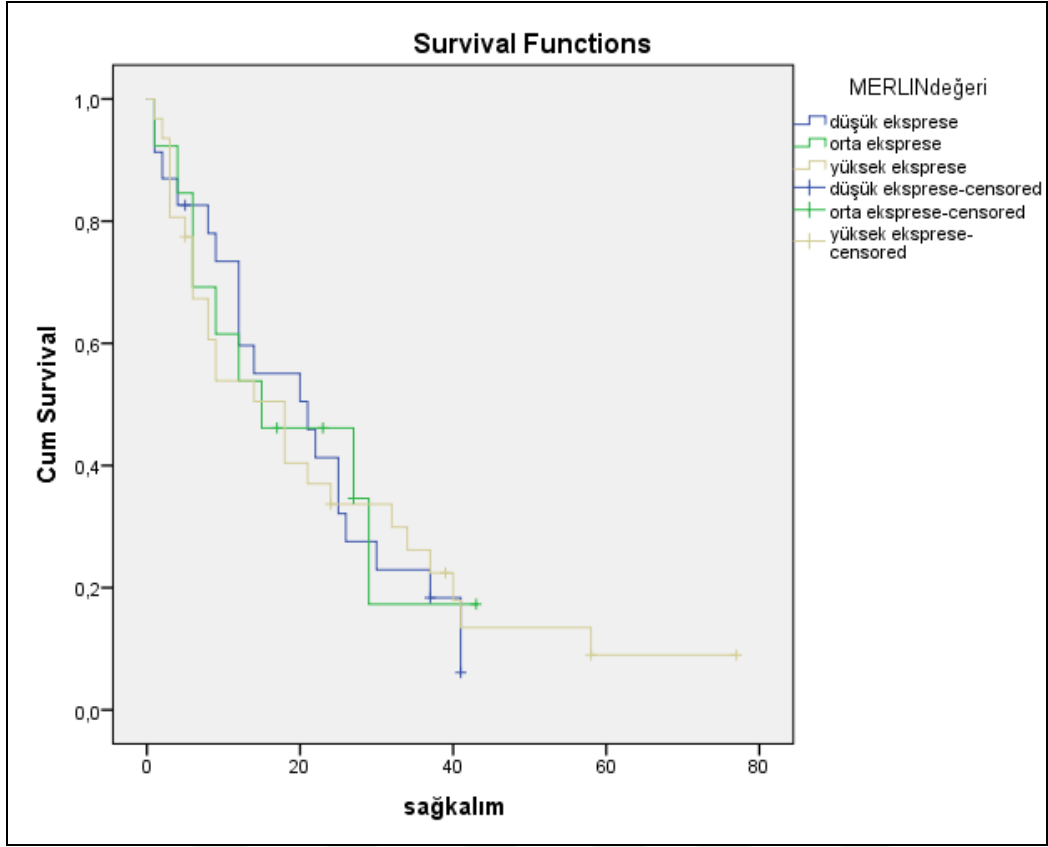


Resim 9: Merlin ekspresyonu orta (+2)



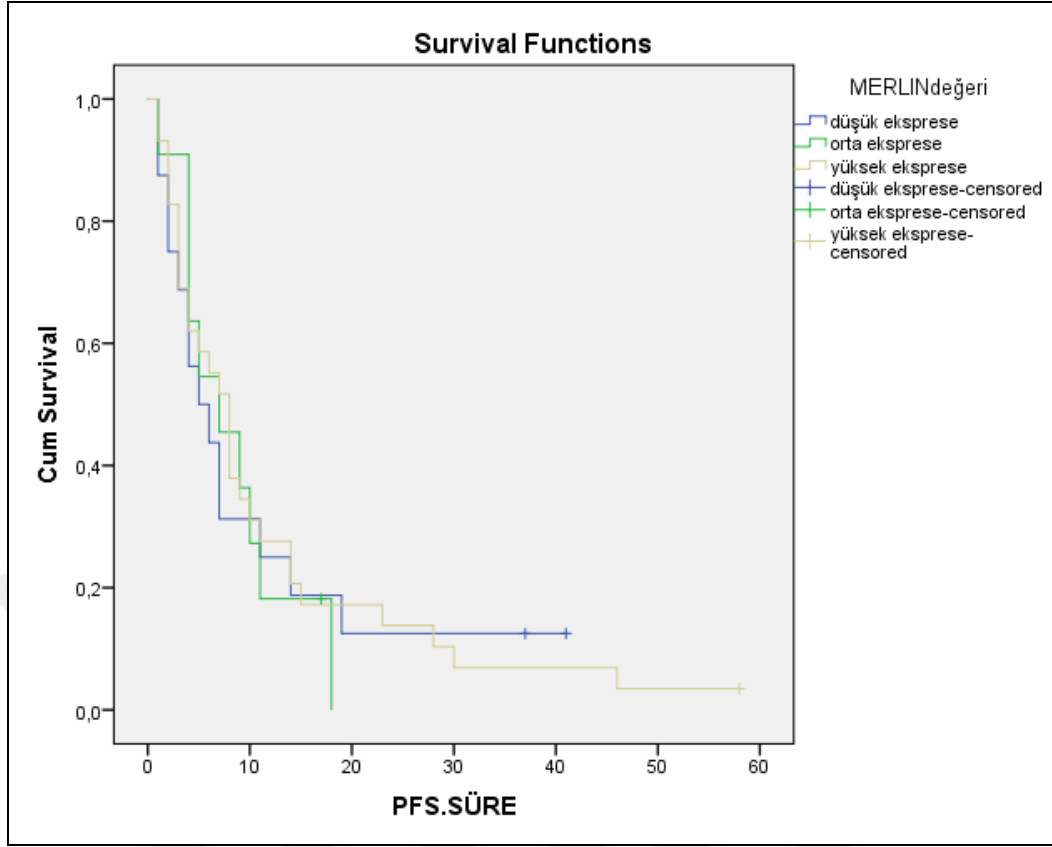
Resim 10: Merlin ekspresyonu yüksek (+3)

Mezotelyoma olgularında ortalanca toplam sağkalım Merlin ekspresyonuna göre incelendiğinde zayıf (+1) grubun 21 ay, orta (+2) grubun 15 ay ve kuvvetli (+3) grubun 18 ay olduğu görüldü. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildi. ($p=0,98$). Analiz Şekil-45 ' de gösterilmiştir.



Şekil 45: Mezotelyoma olgularında Merlin ekspresyona göre toplam sağkalım

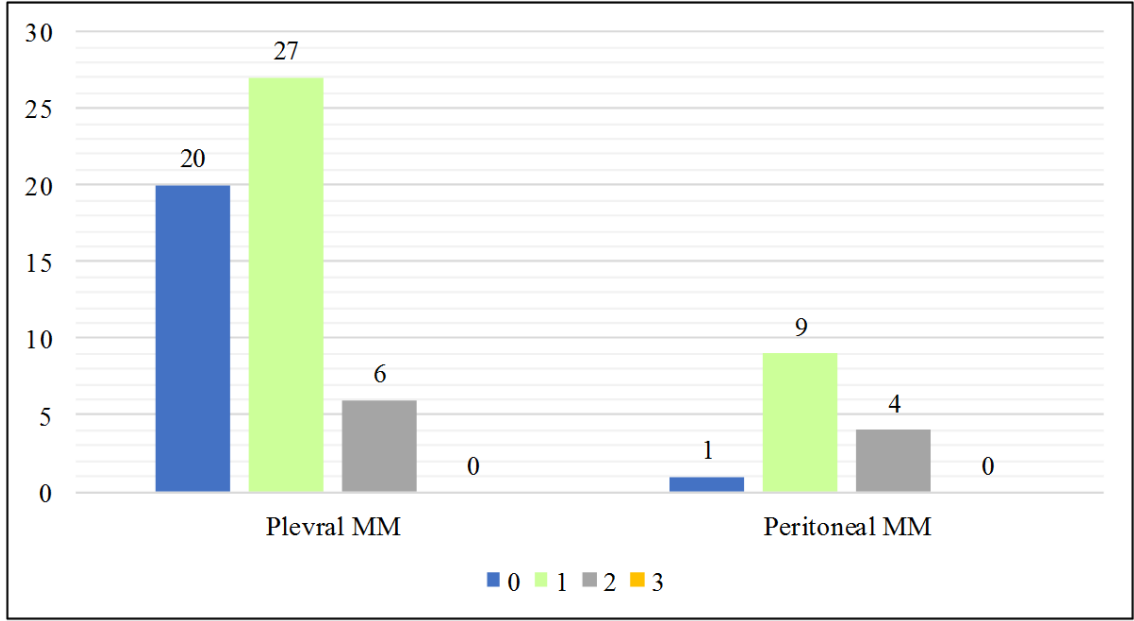
Mezotelyoma olgularında ortanca hastalıksız sağkalım Merlin ekspresyonuna göre incelendiğinde ise zayıf (+1) grubun 5 ay, orta (+2) grubun 7 ay ve kuvvetli (+3) grubun 8 ay olduğu görüldü. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildi. ($p=0,97$). Analiz Şekil-46 ' da gösterilmiştir.



Şekil 46: Mezotelyoma olgularında Merlin ekspresyona göre hastalıksız sağkalım

4.2.12. C-MYC Ekspresyonu ve C-MYC Ekspresyonuna Göre Sağkalım

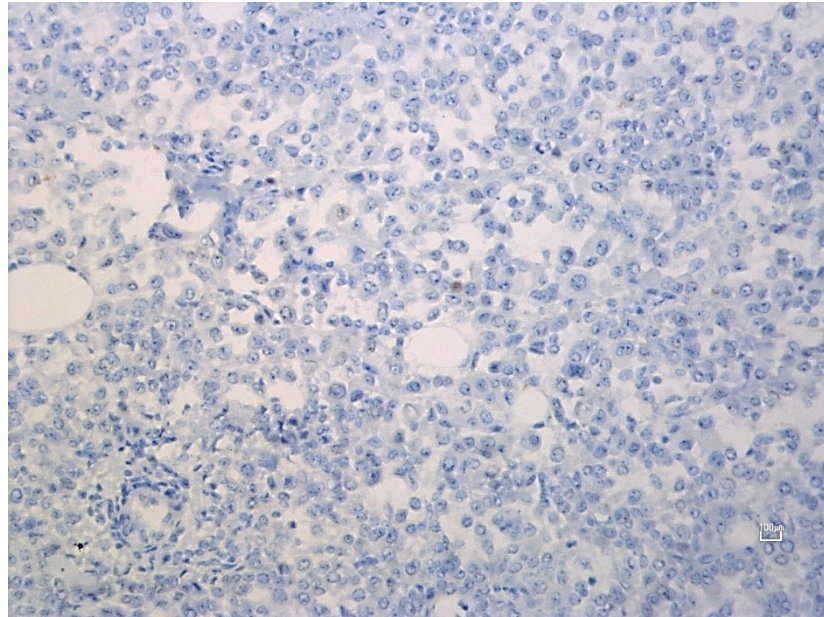
C-MYC ekspresyonunda negatif (0), zayıf (% 1-19), orta derecede (% 20-59), kuvvetli (% 60-100) (281) sınır değerler alınarak yapılan analizde olguların 21'inde c-MYC negatif, 36'sında zayıf (+1) ekspresyon ve 10'unda orta (+2) ekspresyon saptandı. Olgularda kuvvetli (+3) ekspresyon saptanmadı (Resim 12-15). Plevral ve peritoneal olgularda c-MYC ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı Şekil-47 ve Tablo-17'de gösterilmiştir.



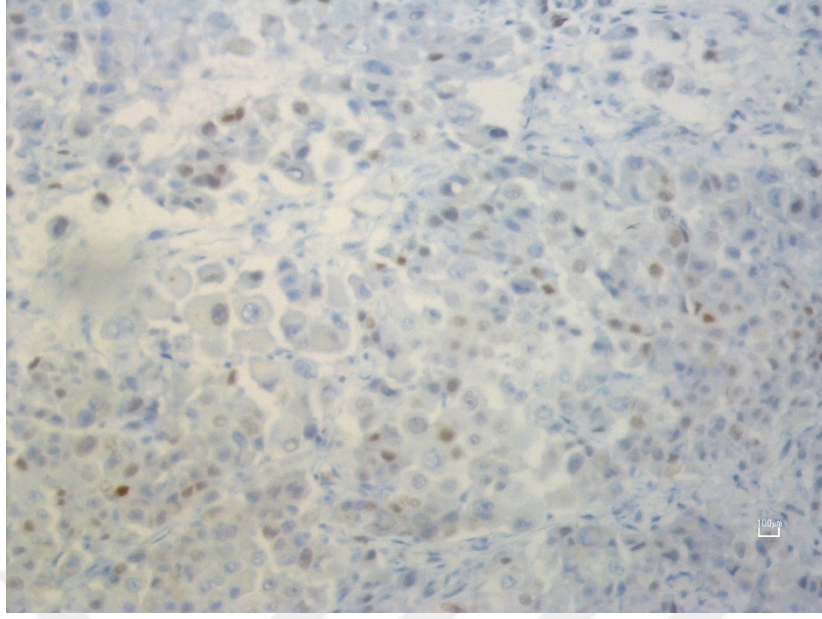
Şekil 47: c-MYC ekspresyon düzeylerine göre olguların sayısal dağılımı

Tablo 17: c-MYC ekspresyon düzeylerine göre olguların dağılımı (ekspresyon düzeyine göre zayıf, orta ve kuvvetli olarak belirlendiğinde (281))

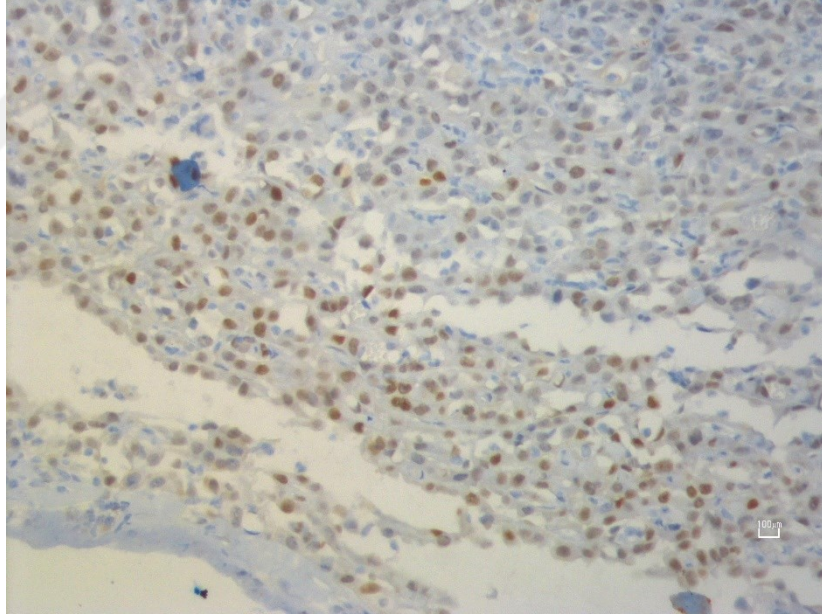
c-MYC	PLEVRAL MM	PERİTONEAL MM	TOPLAM
	SAYI (%)	SAYI (%)	
NEGATİF (0)	20 (% 37,7)	1 (% 7,1)	21
ZAYIF (+1)	27 (% 51)	9 (% 64,3)	36
ORTA (+2)	6 (% 11,3)	4 (% 28,6)	10
YÜKSEK (+3)	0 (% 0)	0 (% 0)	0
TOPLAM	53	14	



Resim 11: c-MYC ekspresyonu negatif (0)

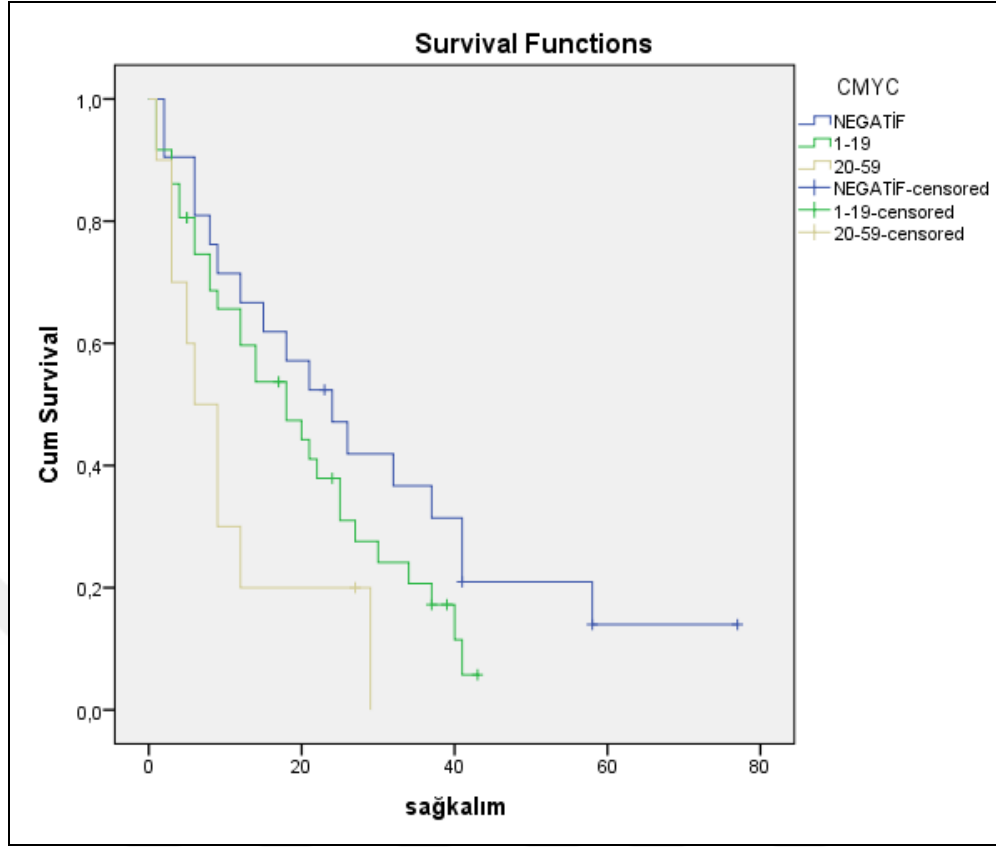


Resim 12: c-MYC ekspresyonu zayıf +1 (<%20)



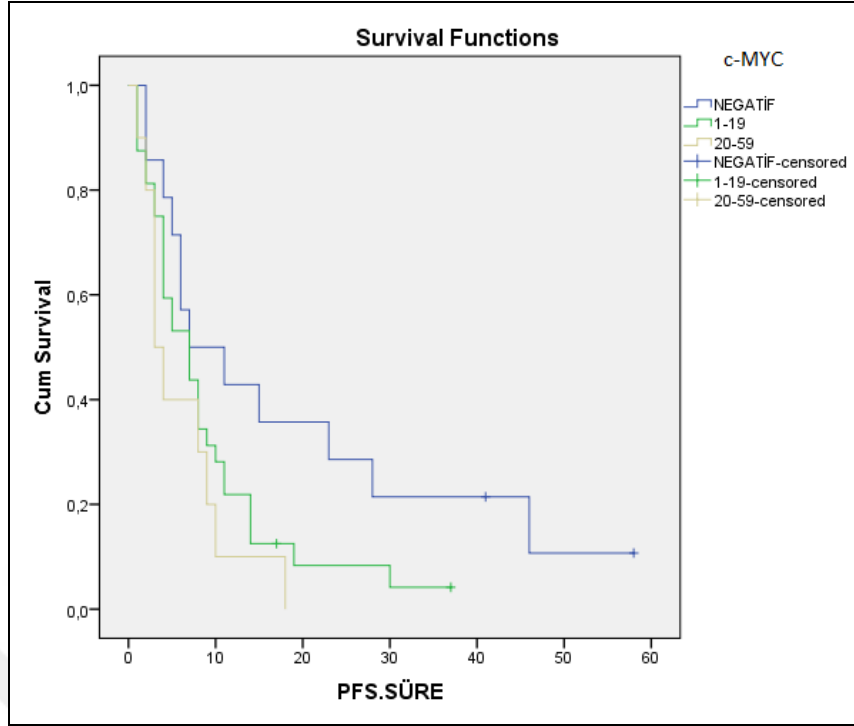
Resim 13: c-MYC ekspresyonu orta +2 (%20-60)

Olguların ortanca toplam sağkalımına bakıldığında c-MYC ekspresyonu (0) olanlarda 24 ay, (1+) olanlarda 18 ay ve (2+) olanlarda 6 ay olduğu görüldü. Toplam sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0,038$). Analiz Şekil-48'de verilmiştir.

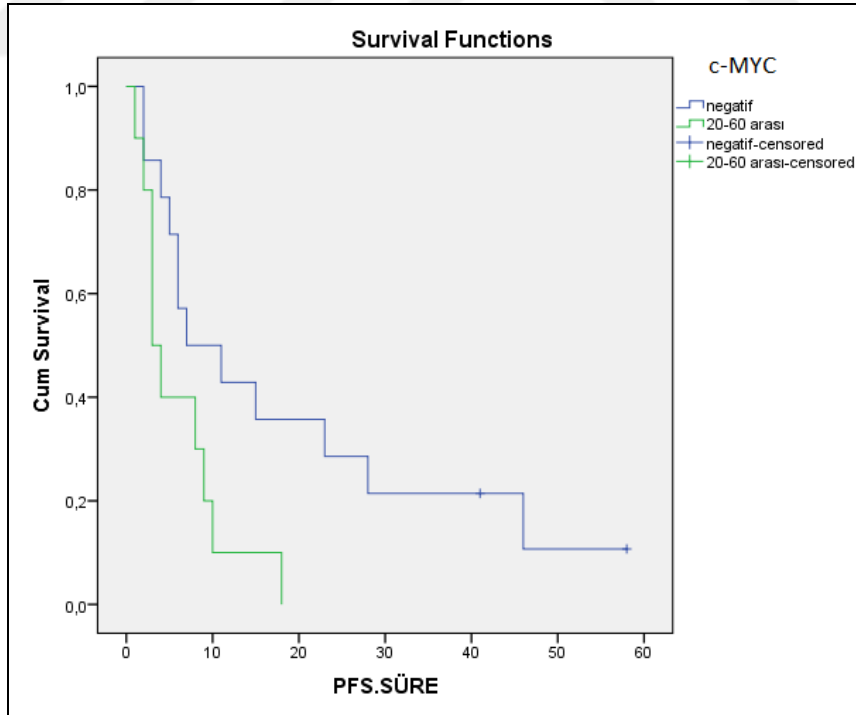


Şekil 48: Mezotelyoma olgularında c-MYC ekspresyonuna göre toplam sağkalım
(ekspresyon için sınır değer 0: negatif, +1: %1-19, +2: %20-59, +3: %60-100 olarak belirlendiğinde)

Olguların ortalama hastalıksız sağkalımına bakıldığında c-MYC ekspresyonu (0) olanlarda 7 ay, (1+) olanlarda 7 ay ve (2+) olanlarda 3 ay olduğu görüldü. Toplam sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,063$). Analiz Şekil-49'da verilmiştir. Ancak negatif olan olgular ile orta (+2) ekspresyon mevcut olan olgular kıyaslandığında ise hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p=0,032$). Analiz Şekil-50'de verilmiştir.



Şekil 49: Mezotelyoma olgularında c-MYC ekspresyonuna göre hastalıksız sağkalım
(ekspresyon için sınır değer 0: negatif, +1: %1-19, +2: %20-59, +3: %60-100 olarak belirlendiğinde (281))



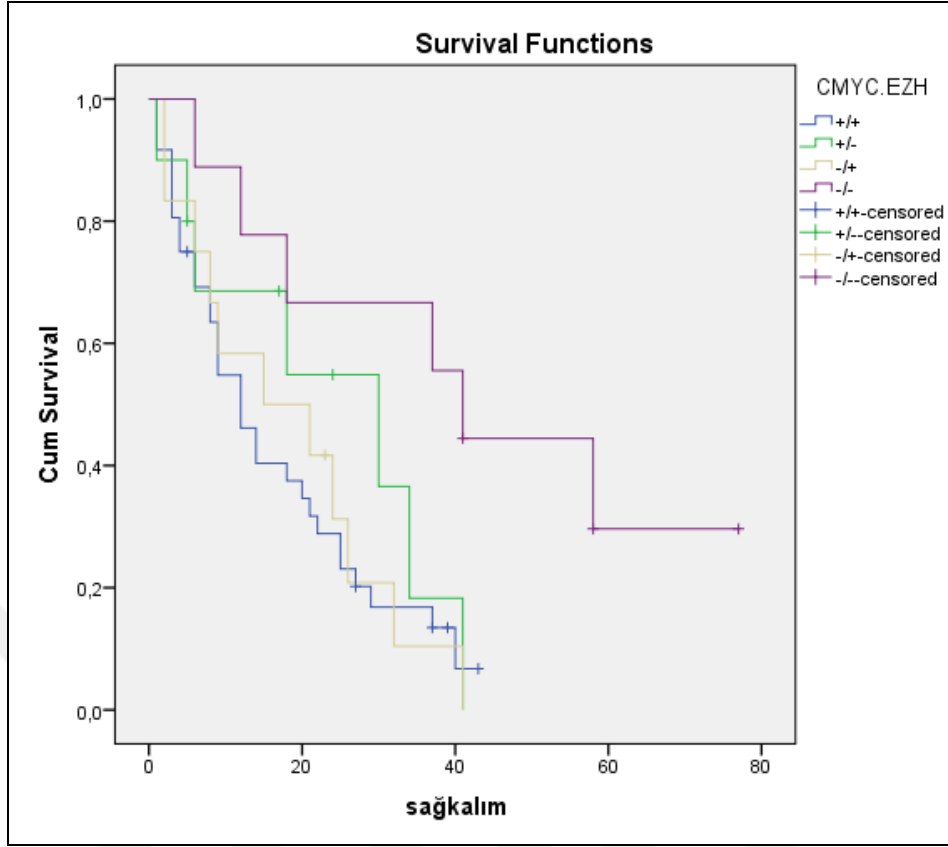
Şekil 50: Mezotelyoma olgularında c-MYC ekspresyonuna grup (0) ve grup (+2) göre hastalıksız sağkalım
(ekspresyon için sınır değer 0: negatif, +1: %1-19, +2: %20-59, +3: %60-100 olarak belirlendiğinde (281))

4.2.13. Kombine EZH-2 ve C-MYC Ekspresyonuna Göre Sağkalım

Mezotelyoma olguları kombine EZH-2 ve c-MYC ekspresyon durumuna göre değerlendirildi. EZH-2 değerlendirilmesinde boyama olmaması durumunda negatif kabul edilirken zayıf boyama da dahil olmak üzere boyama varlığı pozitif kabul edildi. C-MYC de boyama olmaması durumunda negatif kabul edilirken zayıf boyama da dahil olmak üzere boyama varlığı pozitif kabul edildi. EZH-2 ve c-MYC ile boyanma durumuna göre ;

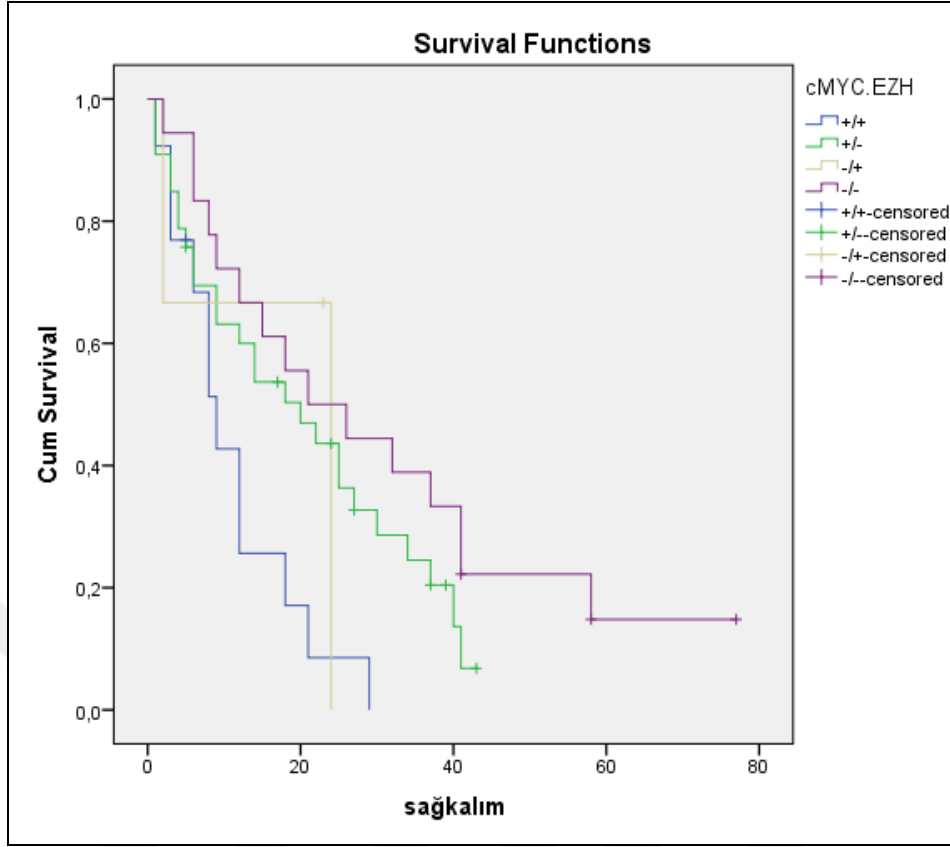
- grup 1 = c-MYC (+) / ezh-2 (+)
- grup 2 = c-MYC (+) / EZH-2 (-)
- grup 3 = c-MYC (-) / ezh-2 (+)
- grup 4 = c-MYC (-) / EZH-2 (-) olacak şekilde gruplandırıldı.

Ezh-2 ekspresyonunda sınır değerler 0: %0-9, +1: %10-49, +2: %50-89, +3: %90-100 olarak alındığında ortanca toplam sağkalım grup1'de 12 ay, grup 2'de 30 ay, grup 3'de 15 ay ve grup 4'de 41 ay olarak saptandı. Grupların tamamı ele alındığının anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,030$). İkili analizlere bakıldığında ise grup 1 ve grup 2 arasında da istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,018$). Analiz Şekil-51'de verilmiştir.



Şekil 51: Mezotelyoma olgularının c-MYC ve EZH-2 ekspresyon durumuna göre toplam sağkalımı

Ezh-2 ekspresyonunda sınır değerler Negatif: $< \%30$, Pozitif: $\geq \%30$ olarak alındığında oluşan grupların ortanca toplam sağkalımı grup 1’de 9 ay, grup 2’de 20 ay, grup 3’de 24 ay ve grup 4’de 21 ay olarak saptandı. Grupların tamamı ele alındığın anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,027$). Aralarındaki farkın en anlamlı olduğu iki grup ise grup 1 ve grup 4’tü ($p=0,005$). Analiz Şekil-52’de verilmiştir.



Şekil 52: Mezotelyoma olgularının c-MYC ve EZH-2 ekspresyon durumuna göre toplam sağkalımı

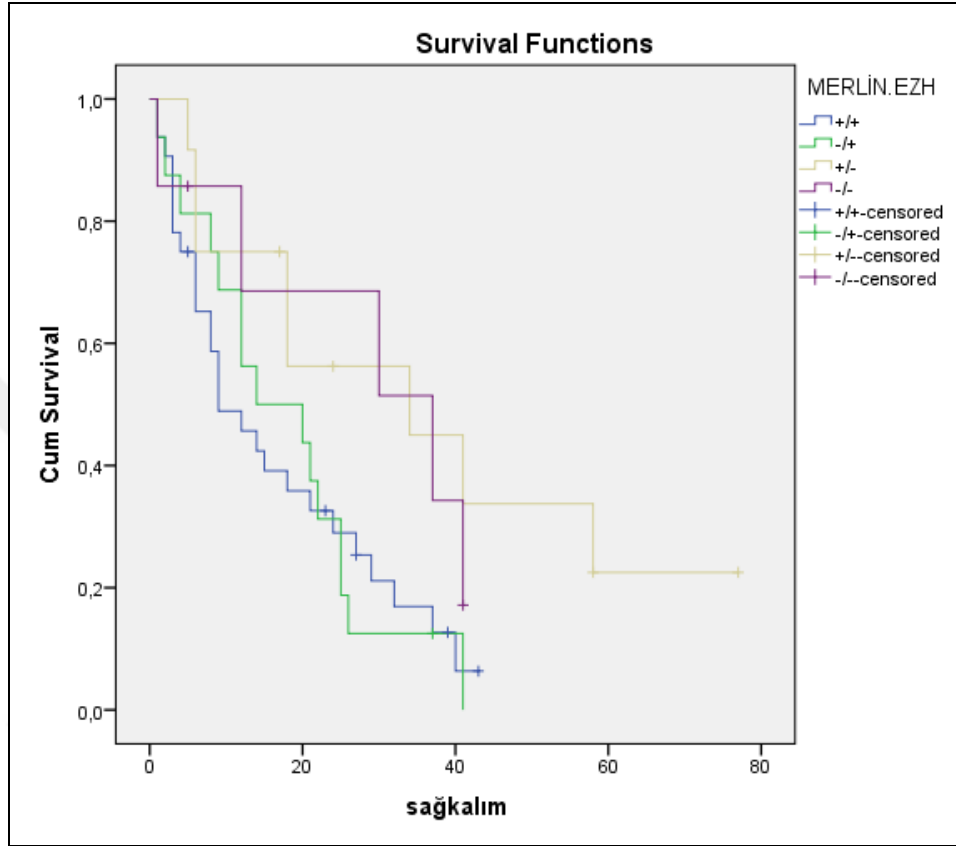
4.2.14. Kombine EZH-2 Ekspresyonu ve Merlin Kaybına Göre Sağkalım

Mezotelyoma olguları EZH-2 ekspresyonu ve merlin kaybı durumuna göre ikili değerlendirildi. EZH-2 değerlendirilmesinde boyama olmaması durumunda negatif kabul edilirken zayıf boyama da dahil olmak üzere boyama varlığı pozitif kabul edildi. Merlin değerlendirilirken ise zayıf boyama negatif kabul edilirken, orta ve kuvvetli boyama pozitif olarak kabul edildi. EZH-2 ve merlin ile boyanma durumuna göre;

- Grup 1 = merlin (+) / ezh-2 (+)
- Grup 2 = merlin(-) / ezh-2 (+)
- Grup 3 = merlin (+) / ezh-2 (-)
- Grup 4 = merlin (-) / ezh-2 (-) olacak şekilde gruplandırıldı.

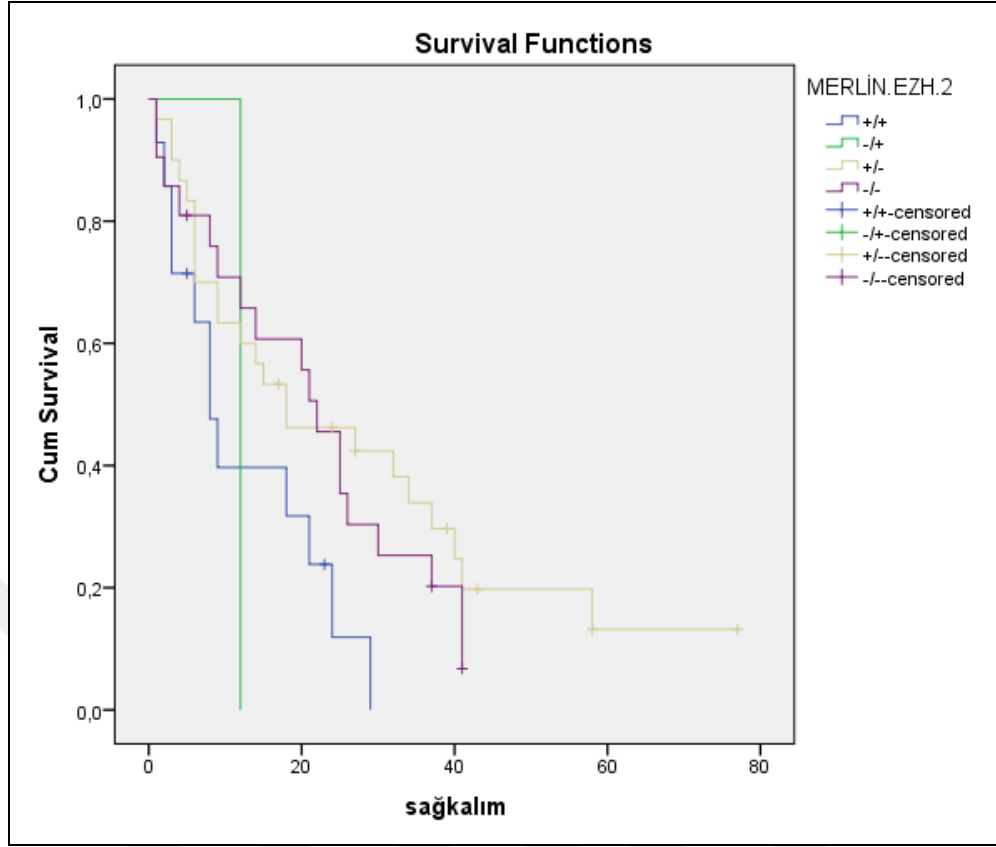
Ezh-2 ekspresyonunda sınır değerler 0: %0-9, +1: %10-49, +2: %50-89, +3: %90-100 olarak alındığında grup 1’de ortalama toplam sağkalımı 9 ay, grup 2’de 14 ay, grup 3’de 34 ay ve grup 4’de 37 ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı

farklılık yoktu ($P=0,066$). İkili analizlerde ise Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,029$). Analiz Şekil-53'de verilmiştir.



Şekil 53: Mezotelyoma olgularının merlin kaybı ve EZH-2 ekspresyonuna göre toplam sağkalımı-1

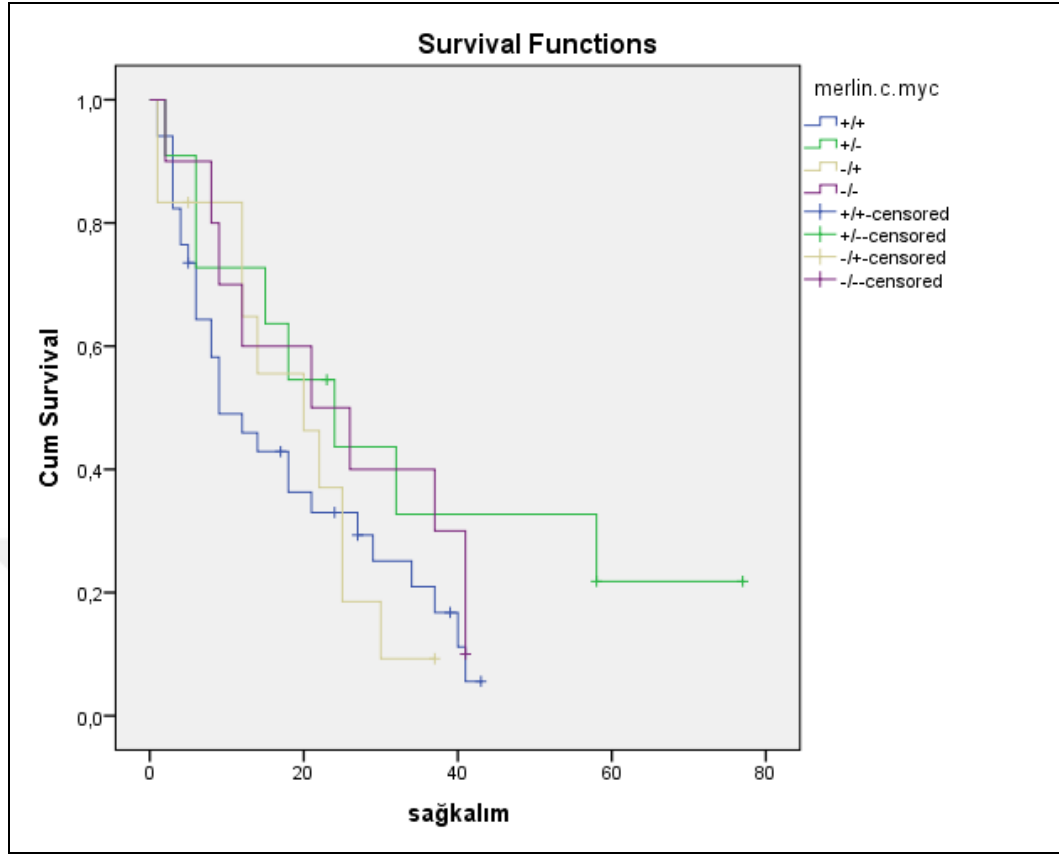
Ezh-2 ekspresyonunda sınır değerler Negatif: $< \%30$, Pozitif: $\geq \%30$ olarak alındığında grup 1'de ortalama toplam sağkalımı 8 ay, grup 2'de 12 ay, grup 3'de 18 ay ve grup 4'de 22 ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($P=0,088$). Grup 2'de 2 hasta olması nedeniyle bu grup ihmal edilerek değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,058$). Ancak grup 1 ile grup 3 arasında ($p=0,030$) ve grup 1 ile grup 4 arasında ($p=0,048$) anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu. Analiz şekil 54'de verilmiştir.



Şekil 54: Mezotelyoma olgularının merlin kaybı ve EZH-2 ekspresyonuna göre toplam sağkalımı-2

4.2.15. Kombine Merlin Kaybı ve c-MYC Ekspresyonuna Göre İkili Karşılaştırmada Sağkalım

Mezotelyoma olgularının c-MYC ekspresyonu ve merlin kaybı durumuna göre kombine değerlendirilmesinde hastalar c-MYC ve merlin ile boyanma durumuna göre; 1 = merlin (+) / c-MYC (+), 2 = merlin(+) / c-MYC (-), 3 = merlin (-) / c-MYC (+), 4 = merlin (-) / c-MYC (-) olacak şekilde gruplandırıldı. Merlin değerlendirilirken zayıf boyama (1) negatif kabul edilirken, orta ve kuvvetli boyama pozitif olarak kabul edildi. C-MYC de ise boyanma olmaması negatif kabul edilirken, zayıf-orta-kuvvetli boyanmalar pozitif kabul edildi. Belirlenen gruplar toplam sağkalım açısından değerlendirildiğinde grup 1'in ortalama toplam sağkalımı 9 ay, grup 2'nin 24 ay, grup 3'ün 21 ay ve grup 4'ün 20 ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Analiz Şekil-55'de verilmiştir.



Şekil 55: Mezotelyoma olgularının merlin kaybı ve c-MYC ekspresyonuna göre toplam sağkalım

Mezotelyoma olgularında prognostik değişkenler univariate analiz ile değerlendirildi. Cinsiyet, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ECOG skoru, evre, cerrahi durumu, sigara içimi öyküsü, EZH-2 ve c-MYC istatistiksel anlamlı bulundu. Analiz Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Mezotelyomada sağkalıma etkili faktörlerin tek değerkenli analizi

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Cinsiyet	0,603	0,266	5,154	1	0,023	1,828	1,086	3,076
Tümör Yerleşim Yeri	0,685	0,32	4,57	1	0,033	1,984	1,059	3,718
Histolojik Tip	0,514	0,173	8,779	1	0,003	1,672	1,19	2,348
ECOG	1,483	0,227	42,628	1	0	4,408	2,824	6,881
Evre	0,629	0,157	16,096	1	0	1,876	1,379	2,55
Cerrahi Durumu	-0,551	0,264	4,358	1	0,037	0,577	0,344	0,967
Sigara Öyküsü	0,524	0,26	4,044	1	0,044	1,688	1,013	2,813
EZH-2	0,779	0,329	5,62	1	0,018	2,179	1,144	4,149
c-MYC	0,513	0,218	5,524	1	0,019	1,67	1,089	2,56

Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan değişkenler cox regresyon analizi ile birlikte değerlendirildi. Cinsiyet, histolojik tip, ECOG skoru, Evre ve EZH-2 ekspresyon durumu istatistiksel anlamlı çıktı. Analiz Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: Mezotelyomada sağkalıma etkili faktörlerin çok değişkenli analizi

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Cinsiyet	1,072	0,547	3,838	1	0,05	2,92	1	8,53
Tümör Yerleşim Yeri	0,396	0,503	0,621	1	0,431	1,486	0,555	3,981
Histolojik Tip	0,455	0,223	4,159	1	0,041	1,576	1,018	2,441
ECOG	1,455	0,276	27,842	1	0	4,285	2,496	7,356
Evre	0,804	0,248	10,471	1	0,001	2,234	1,373	3,635
Cerrahi Durumu	-0,309	0,366	0,712	1	0,399	0,734	0,358	1,505
Sigara Öyküsü	-0,509	0,519	0,959	1	0,327	0,601	0,217	1,664
EZH-2	1,106	0,406	7,434	1	0,006	3,022	1,365	6,693
c-MYC	0,137	0,274	0,25	1	0,617	1,147	0,671	1,96

5. TARTIŞMA

Malign mezotelyoma (MM) plevral, peritoneal ve perikardiyal kavitenin serozal yüzeylerinden kaynaklanan agresif seyirli bir tümördür (1). Yaklaşık olguların %80 kadarında plevra kaynaklı iken, geri kalan kısım periton, perikard veya testiste tunika vajinalisten kaynaklanmaktadır (43). Mezotelyoma temel olarak yetişkinlerin hastalığıdır ve genellikle beşinci ila yedinci on yılda ortaya çıkar. 2002 yılında Roggli ve arkadaşlarının 1445 vaka ile yaptığı bir çalışmada, ortalama yaş 67 (17-94) olarak saptanırken, 2017 yılında ülkemizde yapılan ve 2008-2012 yıllarında MM tanısı konan 5617 hastayı kapsayan geniş bir çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 61.7 ± 13.4 olup, ortalama yaş 55.8 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yaş ortalaması/ortalama yaşa cinsiyete göre bakıldığında erkeklerde ortalama yaş 62 ± 13.2 (62) iken kadınlarda 61.3 ± 13.7 (62) olarak saptanmıştır (14, 283). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın 59'u (%78,7) plevra kaynaklı iken 16'sı (%21,3) diğer serozal yüzeylerden kaynaklanmaktaydı ve hastalarımızın ortalama yaşı 60 (37-84) idi. Cinsiyete göre bakıldığında ortalama/ ortalama yaş erkeklerde $60,79 \pm 10,9$ (61) iken kadınlarda $59,43 \pm 10,9$ (61) idi.

Malign plevral mezotelyomada toplam sağkalım serilerde farklılık göstermekle birlikte 6-21 ay arasında olduğu gösterilmiştir (16, 17). Bizim çalışmamızda da ortalama toplam sağkalım 20 ay olarak bulundu. Peritoneal mezotelyomada ise ortalama toplam sağkalım eski serilerde çoğunlukla 12 aydan daha kısa olarak bahsedilse de (18-20) yakın tarihli çalışmalarda daha uzun sağkalımdan (53 aya varan) bahsedilmiştir. (17, 21, 22). Bizim çalışmamızda ise ortalama toplam sağkalım peritoneal mezotelyomalı olgularda 3 ay olarak saptandı. Çalışmamızda ortalama toplam sağkalım açısından plevral ve diğer olguların karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu görüldü ($p=0,025$). Hastaliksız sağkalıma bakıldığında plevral ve peritoneal mezotelyoma arasında ortalama sağkalım açısından fark mevcuttu (7 ay – 3 ay) ancak istatistiksel anlamlılığı yoktu ($p=0,156$). Bu durumun hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Tümör yerleşim yerine göre bakıldığında literatürde farklı sonuçların olduğu görülmektedir. Plevral MM'nin daha uzun ortalama sağkalım süresi olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi (284-286), peritoneal MM'nin daha uzun ortalama sağkalıma

sahip olduğunu belirten çalışmalarda (287, 288) mevcuttur. Bir çalışmada ise tümör yerleşim yerinin sağkalım açısından farklılık yaratmadığı bildirilmiştir (289). Plevral Mezotelyoma olgularının semptomlarının daha erken ortaya çıkması ve tanısal işlemlerin daha erken yapılarak tanının daha hızlı konması ve dolayısıyla daha erken evrede hastalığın yakalanması muhtemelen plevral mezotelyomanın daha iyi sağkalım sağlamasının nedenidir. Yeni yapılan çalışmalarda peritoneal mezotelyoma olgularının sağkalımının artmasının muhtemel nedenleri ise sitoredüktif cerrahi yöntemlerdeki gelişmeler ve HIPEC gibi yeni uygulamaların kullanımının artmasıdır. Bizim çalışmamızda plevral mezotelyoma olgularında peritoneal mezotelyomaya göre daha uzun sağkalım saptandı. Bunun sebebinin hastalığın daha erken evrede yakalanması ve peritoneal mezotelyoma olgularının ileri evre olması nedeniyle sitoredüktif cerrahi tedavilerin uygulanamaması olabilir. Dolayısıyla mevcut tedaviler ile mezotelyoma için beklenen sağkalım süresi ve sağkalıma tümör yerleşim yerinin etkileri hakkında daha fazla bilgi edinebileceğimiz daha fazla hasta sayısı içeren ve yeni tedavi seçeneklerinin de değerlendirilebileceği daha geniş çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Hastalıksız sağkalım açısından bakıldığında ise istatistiksel anlamlılığın olmamasının nedeni hasta sayısının azlığı olabilir.

Mezotelyoma etiyolojisinde en önemli faktörlerden biri asbest maruziyetidir. Asbest ile Mezotelyoma arasındaki ilişki ilk defa 1960 yılında Wagner tarafından Güney Afrika'daki 33 mezotelyoma olgusuyla yapılan çalışmada bahsedilmiştir (26). Asbestin günümüzde endüstride kullanımının yaygınlaşması ise mesleksi maruziyeti ortaya çıkıştır. Bu maruziyetin erkeklerde daha fazla olması nedeniyle mesleki asbest temasının daha fazla olduğu gelişmiş ülkelerde hastalık daha ziyade erkeklerde görülürken çevresel asbest temasının sık görüldüğü toplumlarda ise kadın erkek oranı birbirine yakındır. Özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan bazı araştırmalarda % 70- 80 'e varan oranlarla erkek hakimiyeti saptanırken ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran daha düşük olarak saptanmıştır (290). 2002 yılında Roggli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların %90 'ı erkeklerden oluşmakta iken 2017 yılında ülkemizde yapılan çalışmada erkek/kadın oranı 1,36 (3241: 2376) olarak saptanmıştır (14). Bu da ülkemizdeki asbest maruziyetinin daha çok çevresel asbest maruziyeti şeklinde olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamıza katılan 75 olgunun 42'si kadın ve 33'ü erkekti. Ve kadın-erkek oranı 1,27 (42/33) olarak saptandı. Bu da ülkemizde yapılan

alışmalar ile uyumluydu. Olgularımızın yaşadığı yerler, alınan anamnezler ve Türkiye Ulusal Mezotelyoma İzleme ve evresel Asbest Maruz Kalma Kontrol Programı'nın belirlediği güncel asbest bölgeleri dikkate alınarak yapılan değerlendirmeler sonucunda 75 olgumuzun 23'nde (%30,7) asbest maruziyeti saptanırken, 52'sinde (%69,3) asbest maruziyeti olmadığı görüldü. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle asbest maruziyeti net olmayabilir. Asbest maruziyeti mezotelyoma için belirgin artmış risk teşkil ettiği saptanmış olmakla birlikte sağkalıma etkisi net açıklanamamıştır. Yapılan pek çok çalışmada asbest ile ortalama sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (285, 291). Bizim çalışmamız da asbest maruziyet öyküsü olanlar ile maruziyet bulunmayanlar ortanca toplam sağkalım açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,454$). Bu duruma asbest maruziyetinin belirlenmesinde güçlüklerin olması, maruziyet konusunda veri eksikliğinin olması ve olgu sayısının kısıtlı olması neden olabileceği ve bu konuda daha geniş ve daha detaylı bir çalışmanın yapılmasının gerekli olduğu telkin etmektedir.

Malign mezotelyomada cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi araştıran pek çok çalışma mevcut olup bunlarda farklı sonuçlar çıkmıştır. Cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (286), etkisi olduğu belirten çalışmalar da mevcuttur(292). Bizim alışmamızda erkeklerde ortanca toplam sağkalım 9 ay, kadınlarda ise 21 ay idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.018$). Erkeklerde sigara içiciliğinin fazla olduğu ve en kısa ortanca toplam sağkalıma sahip grubun sigara içen erkekler olduğu düşünülürse, bu sağkalım farkının sigaradan kaynaklandığı söylenebilir. Kadın erkek cinsiyet sigara içen içmeyen şeklinde değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,883$ ve $p= 0,334$). Bu durum sigara içen kadın ve sigara içmeyen erkek sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle daha fazla hasta sayısı ile ve sigara kullanım miktarını, sigaranın sebep olabileceği diğer hastalıkların varlığını da dikkate alarak değerlendirilmesi uygundur.

Histolojik alt tiplerine göre bakıldığında, epiteloid tip en sık görülen histolojik tip olup (~ %50), bunu sırasıyla bifazik ve sarkomatoid tip izlemektedir (13, 44, 45). Histolojik alt tanının belirlenmesi önemlidir. Zira sarkomatoid tip tedaviye dirençlidir, tanı konduktan sonra ortalama yaşam bir yıldan kısadır. Çoğunlukla iyi diferansiye olan epiteloid tipte tanı aldıktan sonra yaşam beklentisi daha uzundur (263). Bizim alışmamızda 75 hastamızın 60'ı (%80) epiteloid tip, 12'si (%16) bifazik tip ve 3'

(%4) sarkomatoid tipte idi. Histolojik alt tiplere göre toplam sağkalıma bakıldığında ise epiteloid tip olguların ortanca sağkalımı 21 ay, bifazik tip olguların 6 ay ve sarkomatoid tip olguların ise 3 ay olarak bulundu ve gruplar toplam sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,006$).

MPM'da evre, tedavi şeklini ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Pek çok çalışma hastalığın erken evrede teşhisi konusunda, toplam sağkalımın daha uzun olduğunu göstermektedir. Rusch ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı ve 88 mezotelyoma hastasını içeren bir çalışmada Evre 1 ve 2 olgularda toplam sağkalım 33,8 ay; Evre 3 ve 4 olgularda ise 10 ay olarak saptanmıştır (261). Rusch ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı ve 3101 mezotelyoma hastasını içeren bir çalışmada hastaların evrelerine göre sağ kalımlarına bakılmış, ortanca toplam sağkalım evre 1 'de 21 ay; evre 2 'de 19 ay; evre 3 'de 16 ay ve evre 4 'te 12 ay olarak saptanmıştır (261, 293). Mezotelyoma için kullanılan pek çok evreleme sistemi mevcut olup en sık kullanılanların biri TNM evreleme sistemidir. Çalışmamızda TNM evreleme sistemine göre Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 olacak şekilde 4 gruba ayrıldı (219). Ancak hasta sayısının azlığı nedeniyle evre 1 ve 2 bir grup olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Evre 1-2 'de 24 hasta, evre 3 'te 22 hasta ve evre 4 'te 29 hasta mevcuttu. Toplam ortanca sağkalım Evre 1-2 'de 32 ay, evre 3 'te 12 ay ve evre 4 'te 5 ay olduğu görüldü. Yapılan analizlerde gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu. ($p<0,001$). Hastaliksız ortanca sağkalıma bakıldığında ise Evre 1-2 'de 11 ay, evre 3 'te 7 ay ve evre 4 'te 3 ay olarak saptandı. Evre 1-2 ile evre 3 ve evre 1-2 ile evre 4 karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,004$ ve $p=0,001$). Erken evrede saptanan hastaların daha uzun sağkalım elde etmesinde muhtemelen daha iyi performans durumunda olup özellikle başta küratif cerrahi tedaviler olmak üzere tedavi modalitelerine uygun olmaları ve böylece hastalık kontrolünün daha iyi sağlanması etkilidir.

Malign mezotelyomada belirlenen prognostik faktörlerden biride performans skorudur. Düşük performans skoru düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ECOG ≥ 1 olan kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da olguların 12'sinin ECOG skoru 0, 33'ünün ECOG skoru 1, 20'sinin ECOG skoru 2 ve 10'unun ECOG skoru 3'tü. Olguların ortanca toplam sağkalımına bakıldığında ECOG skoru 0 olan olguların 38 ay, ECOG skoru 1 olan olguların 25 ay, ECOG skoru 2 olan olguların 6 ay, ECOG skoru 3 olan olguların 1 ay yaşadığı ve

gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,001$). Olguların ortanca hastalıksız sağkalımı ise ECOG skoru 0 olan olguların 10 ay, ECOG skoru 1 olan olguların 8 ay, ECOG skoru 2 olan olguların 4 ay, ECOG skoru 3 olan olguların 1 ay olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,001$) ki düşük ECOG skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu görüldü.

MPM'de cerrahi tedaviler; parsiyel plörektomi ve plörodezis gibi palyatif yöntemler ile total plörektomi ve ekstraplevral pnömonektomi (EPP) gibi küratif amaçlı yöntemler olmak üzere iki başlıkta incelenebilir. Bununla birlikte küratif amaçlı radikal cerrahi tedavi uygulanabilmesi için hastalık bir hemitoraksa sınırlı olmalı, uzak organ metastazı saptanmamalı, hastanın performansı yapılacak olan cerrahi ve ardından uygulanacak tedavileri tolere edebilecek durumda olmalıdır (241-244). Mezotelyoma için ideal tedavi net olarak belirlenmemiş olup günümüzde en çok önerilen trimodalite tedavilerdir. Sugarbaker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, seçilmiş hastalarda, adjuvan tedavilerle birlikte uygulanan EPP'nin en uygun tedavi şekli olduğu sonucuna varmışlar ve iki yıllık sağkalımı %45, beş yıllık sağkalımı ise %22 olarak bulmuşlardır (264). Dolayısı ile cerrahi tedavinin özellikle uzak metastazın olmadığı, performans skorunun iyi olduğu hastalarda uygulandığını, trimodalite tedavisinin bir parçası olduğunu, tekniğine ve hastaya uygun yapılan cerrahi işlem ile mevcut makroskopik tümörün tamamen çıkarılması ile metastaz riskinin de azalttığı düşünülürse, cerrahinin hastalara ek sağkalım katkısı sağlaması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da 42 hasta cerrahi işlem (küratif veya palyatif) yapılırken, 33 hastaya herhangi bir girişim yapılmadı. İleri analizler yapılan 59 plevral mezotelyoma olgusunun 39'una cerrahi girişim yapılırken, 16 peritoneal mezotelyoma olgusunun sadece 3'üne cerrahi yapılmıştı. Hastaların toplam ortanca sağkalımı cerrahi yapılanlarda 24 ay, yapılmayanlarda 12 ay olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$). Hastalıksız ortanca sağkalım cerrahi yapılanlarda 7 ay, yapılmayanlarda ise 3 aydı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı yoktu ($p=0,051$). Yapılan sitoredüktif cerrahinin mevcut makroskopik tümör varlığını en aza indirmesi sebebiyle uzak organ metastazını ve lokal invazyonu azaltarak ortalama sağkalıma katkı yaptığı, ancak hastaların pek çoğunda küratif cerrahinin mümkün olmaması nedeniyle progresyonun kaçınılmaz olduğu bir gerçektir.

Kemoterapi uygulamaları üç başlık altında değerlendirilebilir; Primer tedavi olarak kemoterapi, neo-adjuvan kemoterapi ve adjuvan kemoterapi. MPM'de birçok tek ajan ve kombinasyon kemoterapileri kullanılmıştır (256). Tek ajan tedavilerde cevap oranı sıklıkla %20'nin altındadır (256, 294). Bu nedenle MPM'da uzun yıllardır çoğu platin bazlı olan kombine kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir. İki randomize faz III çalışma sonrasında sisplatin – 3.jenerasyon antifolat (pemetreksed veya raltitreksed) kombinasyonunun son yıllarda mezotelyomada standart kemoterapi uygulaması haline geldiği; neo-adjuvan, adjuvan ve primer kemoterapi uygulamalarında bu ajanların yer aldığı görülmektedir (295, 296). Sisplatin – pemetreksed / raltitreksed'e alternatif olarak sisplatin – gemitabin ve sisplatin – vinorelbin MPM' da kullanılabilecek diğer kemoterapi şemaları olarak kabul görmektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda sisplatin – pemetreksed rejiminin sadece sisplatine göre, daha uzun bir ortanca toplam sağkalım (12.1 ay ve 9.3 ay), ve progresyonsuz sağkalım (5.7 ay ve 3.9 ay) ile daha yüksek objektif yanıt oranı (%41.3 ve %16.7) sağladığı gösterilmiştir(295). Bir diğer randomize faz III çalışmada, sisplatin ve raltitreksed' den oluşan tedavi, sadece sisplatin tedavisine göre daha uzun bir ortanca toplam sağkalım (11.4 ay ve 8.8 ay), daha yüksek 1–yıllık sağkalım oranı (%46 ve %40) ve objektif yanıt oranı (%23.6 ve %13.6) sağladığı gösterilmiştir (296).

Çalışmamızda hastalarımızın 38 'i (%50,6) birinci basamak kemoterapi almıştı. Birinci basamak kemoterapi alanların ortanca toplam sağkalımı 20 ay, tedavi almayanların ise 9 aydı. İki grup arasında belirgin sağkalım farkı olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlı değildi. Bu durumun nedeni bir kısım erken evre hastanın sitoredüktif cerrahi sonrası kemoterapi almamalarına rağmen uzun sağkalıma sahip olmaları veya hastaların ek komorbid hastalıklarının ortalama sağkalıma etkisi olabilir. Evrenin en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu bilindiğine göre daha fazla ileri evre hastalık olan grubun ortanca toplam sağkalımının daha kısa olması beklenen bir durumdur. Kemoterapi alan ve almayan grup arasında istatistiksel anlamlılık olmamasının bir nedeninin de bu olabileceği düşünüldü. Her iki gruptan evre 1-2 olanlar çıkarılarak analiz tekrarlandı. Birinci basamak kemoterapi alanların ortanca toplam sağkalımı 14 ay, almayanların ise 4 aydı. Ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,018$). Dolayısıyla evreler dikkate alınarak bakıldığında kemoterapinin belirgin bir sağkalım sağladı.

İkinci basamak kemoterapi alanların ortanca toplam sağkalımı 25 ay, almayanların 9 ay olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0,225$). Hastalıksız sağkalıma bakıldığında ise ikinci basamak tedavi alanların ortanca sağkalımı 8 ay, almayanların 4 ay olarak bulundu. İki grup arasında yine istatistiksel anlamlı fark yoktu. ($p=0,771$). Bu duruma hastaların ek ko-morbitelerinin sebep olabileceği gibi erken evre hastalığı olup kemoterapi almadan uzun sağkalıma sahip olan hastaların sebep olabileceği düşünüldü. Toplam sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma evre 1-2 çıkarılarak bakıldığında ise kemoterapi alanların ortanca toplam sağkalımı 25 ay, almayanların ise 6 aydı. Ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). Ortanca hastalıksız sağkalıma bakıldığında ise kemoterapi alanlarda 8 ay, almayanlarda ise 3 aydı. Ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,031$).

BAP-1 ekspresyon kaybının önemi

BAP-1, 3p21'de lokalize olan ve BAP-1 proteinini kodlayan tümör supresör gendir. BAP-1 proteini ise nükleer ubikuitin hidrolaz enzimidir. Hücre döngüsünü, hücre farklılaşmasını ve DNA onarımındaki hedef genleri düzenlemekte ve hücre döngüsü boyunca DNA hasarına yanıt olarak deubiqüinizasyonu regüle etmektedir. (155, 156) Akciğer, böbrek, meme kanserleri ile uveal melanom ve MM gibi çeşitli kanserlerde BAP1 kaybı bildirilmiştir ve BAP1 kaybı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (165).

Malign mezotelyomada ise farklı çalışmalarda farklı oranlar mevcut olmakla birlikte, somatik *BAP1* mutasyonları, Yoshikawa ve ark. yaptığı çalışmada % 61 oranında saptanırken, Bott ve ark. yaptığı çalışmada %23 oranında pozitif saptanmıştır (166, 171-174). Ayrıca Yoshikawa ve ark. yaptığı çalışmaya göre mutasyon sıklığının tümör histolojik tipleri arasında da farklılık gösterdiği ve epiteloid alt tiplerde non-epiteloidlere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (174). Ancak Bott ve ark. yaptığı çalışmada histolojik alt tipler arasında mutasyon sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (166). BAP1 Mutasyonu, uveal ve kutanöz melanom ve renal hücreli karsinomda kötü prognoz ile ilişkili iken MM hastaları için daha iyi prognoza işaret etmektedir (170). Biz de çalışmamızda 67 hastanın mevcut dokularında BAP-1 mutasyonu sonucu gelişen BAP-1 protein kaybını immünohistokimyasal olarak

inceledik. Yoshimura ve arkadaşlarının çalışmasını dikkate alarak hücrelerin BAP-1 ekspresyonuna göre $<50\%$ ve $\geq 50\%$ olarak iki gruba ayırdık (282). Olguların 14'ü $< 50\%$ 'lık grupta iken, 53 'ünde 50% ve üstünde BAP-1 ekspresyonu mevcuttu. 50% 'nin altında ekspresyon olan grupta ortalama toplam sağkalım 12 ay, 50% ve üstünde ekspresyon olan grupta ise 18 aydı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,772$). Olgularda ortalama hastalıksız sağkalım bakıldığında ise 50% 'nin altında ekspresyon olan grupta ortalama toplam sağkalım 4 ay, 50% ve üstünde ekspresyon olan grupta ise 7 aydı. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildi. ($p=0,944$). Diğer pek çok tümörde kötü prognoz ile ilişkili olmasına karşılık mezotelyomada iyi prognoz bulgusu olan BAP-1 kaybı bizim çalışmamızda hem kötü sağkalım ile ilişkiliydi hem de daha az oranda görüldü. Hem kayıp oranı hem de prognoza etkisi literatür ile belirgin farklı çıkması kullanılan antikör klonu ile ilişkili olabileceği gibi boyama tekniğindeki farklılıktan da kaynaklanabileceği düşünüldü. Bu hususta daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü.

EZH-2 Ekspresyonunun Önemi

EZH-2 çoğalma, farklılaşma, hücre tipinin belirlenmesi, yaşlanma ve plastisite gibi çeşitli hücresel olaylarda ayrıca kromatin yapısının düzenlenmesinde görev almakta olan PRC2 protein ailesinin bir üyesidir (178). Diğer PRC2 üyeleriyle birlikte histon proteini 3 (H3)'ün 27. lizin rezidüsünün trimetilasyonunu (H3K27me3) katalizler. Böylece hedef genlerinin epigenetik olarak sessizleştirilmelerini düzenler. Bir başka ifade ile birçok genin transkripsiyonel düzeyde baskılanmasına neden olur (179, 180). EZH-2 geni kromozom 7q36.1'de lokalizedir ve malignitelerde EZH-2 geninde mutasyonlara rastlanmıştır. EZH-2'nin aşırı ekspresyonu, meme, prostat ve akciğer kansinimleri da dahil olmak üzere birçok malignitede saptanmış olup sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (183). 2016 yılında 32 mezotelyomalı hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar EZH-2 ekspresyonu açısından değerlendirilmiş; ekspresyon oranına göre $0-9\%$ arası negatif (0), $10-49\%$ arası zayıf (1+), $50-89\%$ arası orta derecede (2+), $90-100\%$ arası ise kuvvetli (3+) olarak gruplara ayrılmış ve grup 0-1 düşük ekspresyon, grup 2-3 yüksek ekspresyon olarak tekrar gruplandırılmış. Gruplar yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, sağkalım açısından değerlendirilmiş. Yapılan analizlerde

yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi açısından anlamlı farklılık saptanmamış iken yüksek EZH-2 ekspresyonu daha kötü toplam sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada EZH-2 ekspresyonu ile histolojik tip arasındaki ilişki de incelenmiş; epitelooid MM olgularının %43'ünde (10 olgu) düşük, %57'sinde (13 olgu) yüksek EZH-2 ekspresyonu, sarkomatoid MM olgularının %50 sinde (1 olgu) düşük, %50 sinde (1 olgu) yüksek EZH-2 ekspresyonu ve bifazik MM olgularının %100 'de (7 olgu) yüksek EZH-2 ekspresyonu saptanmıştır. Histolojik alt tipler arasında EZH-2 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (280).

Biz de çalışmamızda immünohistokimya ile EZH-2 ekspresyonu ile yaş, histolojik alt tip, tümör lokalizasyonu ve hastalık prognozu açısından değerlendirildi. Shinozaki-Ushiku ve ark. çalışmasında önerdiği sınır değere göre değerlendirdiğimiz (280) EZH-2 ekspresyonunu histolojik alt tiplere göre incelediğimizde ise epitelooid MM olguların %89 'unda (48 olgu) düşük ekspresyon, % 11'inde (6 olgu) yüksek EZH-2 ekspresyonu, sarkomatoid MM olgularının %50 'sinde (1 olgu) düşük ekspresyon, %50 sinde (1 olgu) yüksek EZH-2 ekspresyonu, bifazik MM olgularının ise % 100 'ünde (11 olgu) düşük EZH-2 ekspresyonu saptandı. Histolojik alt tipler arasında EZH-2 ekspresyonu açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmasa da özellikle daha uzun sağkalımı olan epitelooid MM olgularının düşük EZH-2 ekspresyonu ile birlikte olması dikkat çekici bulundu. Toplam sağkalıma bakıldığında EZH-2 negatif olan grupta (19 hasta - %28) ortalanca toplam sağkalım 34 ay, (+1) zayıf eksprese (41 hasta - % 61) olan grupta ortalanca sağkalım 14 ay ve (+2) orta eksprese (7 hasta - %11) olan grupta ise ortalanca sağkalım 12 ay olarak bulundu. EZH-2 ekspresyonu ile kısa sağkalım ilişkisi literatür ile uyumlu olup toplam sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,018$). Daha önce yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız EZH-2 ekspresyonu ile toplam sağkalım arasındaki ilişki, EZH-2'nin prognostik bir faktör olduğuna işaret etmektedir. Yine önceki çalışmalarda EZH-2 ekspresyonunun reaktif mezotel hiperplazisiden anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanması, EZH-2'yi MM onkogenezi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Diğer taraftan EZH-2 inhibitörü ile tedavinin, MM hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü baskıladığı saptanmıştır. Bu veriler, yüksek EZH-2 ekspresyonunun potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini ve EZH-2'nin uygun şekilde manipülasyonunun, MM tedavisi için umut verici

olabileceğini düşündürmektedir (185, 297). Özellikle yüksek ekspresyonu olan ve konvansiyonel tedavilere yanıt düşük olan sarkomatoid tipler için potansiyel bir seçenek olabilir.

Merlin Ekspresyon Kaybının Önemi

Tümör supresör protein olan Merlin'i kodlayan Nörofibromatozis tip 2 (*NF2*) geni malign mezotelyomaların %40-50'sinde mutanttır. Mutasyonu en sık sarkomatoid tip tümörlerde saptamış olup, epitelyal tümörler en düşük *NF2* mutasyon oranına sahiptir (103, 110-114). Yapılan çalışmalarda *NF2* kaybının, hem toplam sağkalımı hem de progresyonsuz sağkalımı azalttığı görülmüştür(115). Çalışmamızda 67 olgumuzda merlin protein kaybına bakıldı ve önceki çalışmalardan örnekle hücre boyanma oranına göre olgular 3 gruba ayrıldı (278). Merlin ekspresyonu histolojik tipe göre bakıldığında epiteloid tipte 21'i zayıf, 8'i orta ve 25'i kuvvetli boyandı. Sarkomatoid tipte 1'i zayıf ve 1'i kuvvetli boyandı. Bifazik tipte ise 1'i zayıf, 5'i orta ve 5'i kuvvetli boyanma gösterdi. Bu sınıflamaya göre her gruptaki hasta sayısındaki yetersizlik nedeniyle merlin kaybının histolojik tip ile ilişkisi değerlendirilemedi.

Olgularda ortanca toplam sağkalım Merlin kaybına göre incelendiğinde zayıf (+1) grubun 21 ay, orta (+2) grubun 15 ay ve kuvvetli (+3) grubun 18 ay olduğu görüldü. Gruplar arasında toplam sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. (p=0,98). Ortanca hastalıksız sağkalım Merlin kaybına göre incelendiğinde ise zayıf (+1) grubun 5 ay, orta (+2) grubun 7 ay ve kuvvetli (+3) grubun 8 ay olduğu görüldü. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. (p=0,97).

Yapılan çalışmalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilen merlin kaybının çalışmamızda sağkalımla ilişkisinin gösterilememesi hasta sayısının kısıtlı olması ile ilgili olabilir. Özellikle pek çok metabolik yolakla bağlantılı olan merlin proteini mezotelyoma için potansiyel terapotik bir hedef olabilir mi sorusunun yanıtı için geniş hasta serileri ile çalışılması gerekmektedir.

C-MYC Ekspresyonunun Önemi

Büyüme, proliferasyon, apoptoz ve farklılaşma gibi hücresel tepkilerde yer alan çoklu genlerin ekspresyonunu düzenleyen c-MYC, kanserlerde en sık aktive olan

onkogenlerden biridir. C-MYC genlerini içeren 8q24 bölgesi MM ve diğer pek çok kanser için potansiyel bir terapötik hedeftir. MYC lokusunun düzensiz amplifikasyonu ve ekspresyonu, kolon, prostat ve meme karsinomları dahil olmak üzere insan kanserlerinin ~% 30'unda saptanmıştır ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (188, 189). C-MYC genomik kararsızlığı artırarak tümör oluşumunu teşvik eder, proliferasyon ve apoptozu indükler, anjiyogenez ve göçü uyarır ve hipoksik bir mikroçevreye adaptasyonu teşvik eder (189). Yapılan çalışmalarda MM hücre hatları ve tümör örneklerinde c-MYC ekspresyonunun oldukça sık olduğu bulunmuş ancak klinikopatolojik özellikler ile hasta/tümör özellikleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bir ilişki bulunamaması, bu tümörlerin agresifliği nedeniyle olabileceği ve bunun hastalar için ayrıntılı klinik, tedavi ve uzun süreli takip verileri elde etmeyi zorlaştıracığı düşünülmüştür. C-MYC ve plasmacytoma variant transcription 1 (PVT1) işbirliği, proliferasyonun uyarılmasına, platin terapisine duyarlılığın azaltılmasına sebep olduğu bulunmuştur (190). Biz de çalışmamızda 67 hastamızı c-MYC ekspresyonu açısından inceledik. Daha önceki çalışmaları (280) örnek alarak c-MYC ekspresyonuna göre hastalarımızı gruplandırdık ve Olguların 21'inde c-MYC negatif, 36'sında zayıf (+1) ekspresyon ve 10'unda orta (+2) ekspresyon saptandı. Kuvvetli (+3) ekspresyon olan olgu yoktu. Olguların ortalama toplam sağkalımına bakıldığında c-MYC ekspresyonu negatif (0) olanlarda 24 ay, zayıf (1+) olanlarda 18 ay ve orta (2+) olanlarda ise 6 ay olduğu görüldü. Toplam sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0,038$). Olguların ortalama hastalıksız sağkalımına bakıldığında c-MYC ekspresyonu negatif (0) olanlarda 7 ay, zayıf (1+) olanlarda 7 ay ve orta (2+) olanlarda ise 3 ay olduğu görüldü. Hastalıksız sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,063$). Ancak negatif olan olgular ile orta (+2) ekspresyon mevcut olan olgular kıyaslandığında ise hastalıksız sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcut olduğu görüldü ($p=0,032$). Bizim çalışmamızda da c-myc ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili olup, ekspresyonun fazla olduğu olgularda ortalama sağkalım kısaydı. Bu veriler c-myc hedeflemesinin MM tedavisinde önemli bir seçenek olabileceğini telkin etmektedir.

Olgularımızı 4 farklı biyobelirteç ile tek tek inceledikten sonra bu parametreler için kombine ekspresyon ya da kayıp durumuna göre yeniden analizler yapıldı.

EZH-2 ve c-MYC ekspresyonuna göre kombine değerlendirildiğinde (EZH-2 ekspresyonu için Shinozaki-Ushiku, A ve ark. yaptığı çalışma örnek alındı (280)) c-MYC(+)/ezh-2(+) olan grupta 12 ay, c-MYC(+)/EZH-2(-) olan grupta 30 ay, c-MYC(-)/ezh-2(+) olan grupta 15 ay, c-MYC(-)/EZH-2(-) olan grupta 41 ay olarak saptandı. Grupların tamamı ele alındığın anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0,030$). Literatürde her iki gen ekspresyonu da kötü prognoz ile uyumlu olup (188, 189, 280) en kötü sağkalıma sahip hastalar her ikisinin de ekspresyonunun yüksek olduğu grup ve en uzun sağkalım ise her ikisinin ekspresyonun negatif olduğu gruptu.

Ezh-2 ekspresyonu için Wang, C.G ve ark. yaptığı çalışma (281) örnek alındığında ise gruplar toplam sağkalım açısından değerlendirildiğinde ise ortanca toplam sağkalım c-MYC(+)/ezh-2(+) olan grupta 9 ay, c-MYC(+)/EZH-2(-) olan grupta 20 ay, c-MYC(-)/ezh-2(+) olan grupta 24 ay, c-MYC(-)/EZH-2(-) olan grupta 21 ay olarak saptandı. Grupların tamamı ele alındığın anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu ($p=0,027$). Burada da en kısa sağ kalıma sahip grup her ikisinin de ekspresyonunun pozitif olduğu grup olup, sağkalım farkının en anlamlı olduğu iki grup her ikisinin (+) ve her ikisinin (-) olduğu gruptu ($p=0,005$). Bu veri de EZH-2 ve C-MYC'in birlikte inhibisyonunun MM olgularında daha iyi ufuklar açacağı düşüncesini desteklemektedir.

Olgularımız kombine EZH-2 ekspresyonu ve merlin kaybı durumuna göre ikili değerlendirildi. EZH-2 değerlendirilmesinde iki farklı sınır değer belirlendi alındı (280, 281). EZH-2 (Shinozaki-Ushiku ve ark. yaptığı çalışma örnek alındığında(280)) ve merlin ile boyanma durumuna göre toplam ortanca sağkalım Merlin(+)/EZH-2 (+) grupta 9 ay iken Merlin(+) / EZH-2(-) olan grupta 34 ay ve Merlin(-)/EZH-2 (-) olan grupta 37 ay bulundu. İkili analizlerde ise sadece Merlin (+)/ EZH-2 (+) olan grup ile Merlin (+)/ EZH-2 (-) olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,029$).

EZH-2 (Wang, C.G ve ark. yaptığı çalışma örnek alındığında (281)) ve merlin ile boyanma durumuna göre toplam ortanca sağkalım Merlin(+)/EZH-2 (+) grupta 8 ay iken Merlin(+) / EZH-2(-) olan grupta 18 ay ve Merlin(-)/EZH-2 (-) olan grupta 22 ay bulundu. Merlin(+)/EZH-2 (+) grup ile Merlin(+) / EZH-2(-) olan grup arasında ve Merlin(+)/EZH-2 (+) grup ile Merlin(-) / EZH-2(-) olan grup arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,030$ ve $p=0,048$). Merlin değişikliğinde anlamlı fark saptanmazken, EZH-2'nin ekspresyon değişikliğinde ortalama sağ kalım farkı

oluşmaktaydı. Bu da EZH-2'nin prognoza etkisinin başka bir kanıtı olarak değerlendirildi.

Olgularının kombine c-MYC ekspresyonu ve merlin kaybı durumuna göre değerlendirilmesinde ise herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

MM olgularında baktığımız bütün prognostik değişkenler tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Cinsiyet, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ECOG skoru, evre, cerrahi durumu, sigara içimi öyküsü, EZH-2 ekspresyonu ve c-MYC ekspresyonu istatistiksel anlamlı bulundu. Anlamlı çıkan değişkenler birlikte değerlendirildi. Cinsiyet, histolojik tip, ECOG skoru, Evre ve EZH-2 ekspresyon durumu istatistiksel anlamlı çıktı ve MM için bağımsız birer prognostik faktör olarak değerlendirildi.



6. SONUÇ

1- Çalışmaya 75 hasta alındı. 42'si (%56) kadın, 33'ü (%44) erkek idi. Ortanca yaş 60 (37-84)olarak saptandı. Olguların yaş ortalaması $60 \pm 10,8$ (37-84) olarak saptandı.

2- Tümör yerleşim yeri 59 hastada (%78,7) plevra, 16 hastada ise (%21,3) peritondur. Plevral yerleşimli tümörlerin toplam sağkalımı anlamlı şekilde daha uzundur ($p=0,025$). Hastalıksız sağkalımda ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,156$).

3- Histolojik alt tiplere göre 60 olgu (%80) epitelyal, 12 olgu (%16) bifazik ve 3 olgu ise (%4) sarkomatöz idi. Histolojik alt tipler arasında anlamlı toplam ve hastalıksız sağkalım farkı (21 ay) olup, en uzun toplam sağkalım epitelioid tipte (21 ay), en kısa toplam sağkalım (6 ay) ise sarkomatoid tipte saptandı ($p=0,006$).

4- Olguların 52' sinde (%69,3) asbest maruziyeti öyküsü mevcutken, 23 hastada (%30,7) maruziyet öyküsü yoktu. Asbest maruziyeti anlamlı toplam ve hastalıksız sağkalım farkı oluşturmamış ($p=0,454$ ve $p=0,203$).

5- Sigara içen olgu sayısı 37 (%49,3), içmeyen olgu sayısı 38 (%50,7) idi. Sigara içmeyen grupta toplam sağkalım içen gruba göre daha uzundur ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,037$). Hastalıksız sağkalımda ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,366$).

6- Cinsiyete göre toplam sağkalıma bakıldığında kadınlarda 21 ay iken erkeklerde 9 aydır ve istatistiksel anlamlıydı ($p=0,018$). Hastalıksız sağkalım açısından ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,541$).

7- Evreler incelendiğinde 10 olgu evre 1, 14 olgu evre 2, 22 olgu evre 3, 29 hasta evre 4'tü. Evre 1 ve 2 bir grup olarak kabul edilerek bakıldığında, ortanca toplam sağkalım evre 1-2'de 32 ay, evre 3'te 12 ay ve evre 4'te 5 aydır ve gruplar arası fark istatistiksel anlamlıydı ($p=0,001$). Ortanca hastalıksız sağkalım ise Evre 1-2'de 11 ay, Evre 3'te 7 ay ve Evre 4'te 3 aydır ve evre 1-2 olan grup ile evre 3 ve evre 4 olan grup arasında anlamlı istatistiksel fark vardır ($p=0,004$ ve $p=0,001$).

8- ECOG skorlarına göre incelendiğinde, 12'sinin ECOG skoru 0, 33'ünün ECOG skoru 1, 20'sinin ECOG skoru 2 ve 10'unun ECOG skoru 3 olduğu saptandı. Ortanca toplam sağ kalım ECOG skoru 0 olanlarda 38 ay, ECOG skoru 1 olanlarda 25 ay, ECOG skoru 2 olanlarda 6 ay, ECOG skoru 3 olanlarda 1 aydır ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardır ($p=0,001$). Ortanca hastalıksız sağ kalım ise ECOG skoru

0 olanlarda 10 ay, ECOG skoru 1 olanlarda 8 ay, ECOG skoru 2 olanlarda 4 ay, ECOG skoru 3 olanlarda 1 aydı ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0,001$).

9- Cerrahi yöntemlerin sağkalıma etkisi incelendiğinde olguların 42'sine (%56) cerrahi girişim yapıldığı, 33'üne (% 44) herhangi bir cerrahi işlem yapılmadığı saptandı. Tümör yerleşim yerine göre bakıldığında ise plevral mezotelyoma olgularının %66'sına cerrahi işlem yapıldığı, peritoneal Mezotelyoma olgularının ise sadece %18'ine cerrahi işlem yapıldığı görüldü. Ortanca toplam sağ kalımına bakıldığında cerrahi yapılan olguların 24 ay, yapılmayan olguların ise 12 ay yaşadığı saptanmış olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,001$). Ortanca hastalıksız sağ kalıma bakıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,51$).

10- Çalışmaya alınan olguların 38'i birinci basamak kemoterapi almış olup bunların 29'u MPM ve 9'u MPeM idi. En sık tercih edilen rejim pemetrexad + sisplatin olup olguların 31'ine verilmişti. Birinci basamak kemoterapi alan ve almayanların ortanca toplam ve hastalıksız sağkalımı olarak bakıldığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,666$ ve $p=0,189$). Ancak erken evre olguları (evre 1-2) çıkarıp analiz edildiğinde ise kemoterapi alanların ortanca toplam sağkalımı 14 ay, almayanların ise 4 aydı. Ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,018$).

11- Nüks gelişen ve performans durumu iyi olan 21 olguya ikinci basamak kemoterapi verildi. En çok tercih edilen rejim gemsitabin + sisplatin'di. İkinci basamak kemoterapi alan ve almayanların ortanca toplam ve hastalıksız sağkalımına bakıldığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0,235$ ve $p=0,771$). Ancak erken evre olguları (evre 1-2) çıkarıp analiz ettiğimizde ise kemoterapi alanların ortanca toplam sağkalımı 25 ay, almayanların ise 6 aydı. her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$). Ortanca hastalıksız sağkalım ise kemoterapi alanlarda 8 ay, almayanlarda ise 3 aydı. Ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,031$).

12- BAP-1 kaybına göre toplam ve hastalıksız sağkalım incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,449$ ve $p=0,561$)

13- EZH-2 ekspresyonu değerlendirilirken iki farklı sınır değeri belirlendi. Bu değerlere göre belirlenen gruplarda en uzun ortanca toplam sağkalım EZH-2 ekspresyonu en az olan gruba aitti ve gruplar arası anlamlı istatistiksel fark mevcuttu

($p=0,018$ ve $p=0,013$). Boyanma oranı %30 sınır değeri olarak belirlendiğinde ortanca hastalıksız sağkalımda da gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,039$).

14- Mezotelyoma olgularında ortanca toplam ve hastalıksız sağkalım Merlin kaybına göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,98$ ve $p=0,97$).

15- Olgular c-MYC ekspresyonu, negatif (0), zayıf (% 1-19), orta derecede (% 20-59), kuvvetli (% 60-100) sınır değerler alınarak incelendiğinde en az ekspresyon olan olgularda hastalıksız ve toplam yaşam süresi en uzundu.

16- EZH-2 ve c-MYC ekspresyonu kombine değerlendirildi. EZH-2 için 0: %0-9, +1: %10-49, +2: %50-89, +3: %90-100 ve negatif: < %30, pozitif: $\geq$ %30 olmak üzere iki farklı sınır değeri ve c-MYC için 0: negatif, +1: %1-19, +2: %20-59, +3: %60-100 sınır değerleri alındı. Her iki ekspresyon için 0: negatif kabul edilirken diğer ekspresyon değerleri: pozitif kabul edildi. En uzun toplam sağkalım her ikisinin ekspresyonunun negatif olduğu grup, en kısa sağ kalıma sahip grup her ikisinin de ekspresyonunun pozitif olduğu gruptu.

17- Olgular kombine EZH-2 ekspresyonu ve Merlin ekspresyonuna göre kombine değerlendirildi. EZH-2 ekspresyonu için 0: %0-9, +1: %10-49, +2: %50-89, +3: %90-100 ve negatif: < %30, pozitif: $\geq$ %30 olmak üzere iki farklı sınır değeri belirlenirken ve merlin için düşük ekspresyon negatif kabul edilirken, orta ve kuvvetli boyanma pozitif kabul edildi. İlk çalışmada toplam ortanca sağkalım Merlin(+)/EZH-2 (+) grupta 9 ay, Merlin(+)/EZH-2(-) olan grupta 34 ay ve Merlin(-)/EZH-2 (-) olan grupta 37 aydı. İkili analizlerde Merlin (+)/ EZH-2 (+) olan grup ile Merlin (+)/ EZH-2 (-) olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,029$). İkinci çalışmaya göre ise toplam ortanca sağkalım Merlin(+)/EZH-2 (+) grupta 8 ay, Merlin(+)/EZH-2(-) olan grupta 18 ay ve Merlin(-)/EZH-2 (-) olan grupta 22 aydı. Merlin(+)/EZH-2 (+) grup ile Merlin(+)/EZH-2(-) olan grup arasında ve Merlin(+)/EZH-2 (+) grup ile Merlin(-)/EZH-2(-) olan grup arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,030$ ve $p=0,048$).

18- Olgularının kombine c-MYC ekspresyonu ve merlin kaybı durumuna göre değerlendirilmesinde ise herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

19- MM olgularında baktığımız bütün prognostik değişkenler tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Cinsiyet, tümör yerleşim yeri, histolojik tip, ECOG skoru, evre, cerrahi durumu, sigara içimi öyküsü, EZH-2 ekspresyonu ve c-MYC ekspresyonu

istatistiksel anlamlı bulundu. Anlamlı çıkan değişkenler çok değişkenli analiz ile değerlendirildi. Cinsiyet, histolojik tip, ECOG skoru, Evre ve EZH-2 ekspresyonu istatistiksel anlamlı çıktı ve MM için bağımsız birer prognostik faktör olarak değerlendirildi.



KAYNAKLAR

1. Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, Flores RM, Hillerdal G, Jaurand MC, et al. Eighth International Mesothelioma Interest Group. *Oncogene*. 2007;26:6959.
2. Boutin C, Schlessner M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. 1998;12(4):972-81.
3. Neumann V, Loseke S, Nowak D, Herth FJ, Tannapfel A. Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(18):319-26.
4. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Seminars in oncology*. 2002;29(1):2-17.
5. STERMAN DH, ALBELDA SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2005;10:266–83.
6. Abakay A, Babayigit C, Dagli C, Senyigit A, Tanrikulu A. Environmental malignant pleural mesothelioma in Southeast Turkey. *Saudi Medical Journal*. 2006;27:1605-7.
7. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer biology & therapy*. 2002;1(4):348-53.
8. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, Ucgun I, Metintas S, Baykul C, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respiratory medicine*. 1999;93(5):349-55.
9. Murphy FA, Schinwald A, Poland CA, Donaldson K. The mechanism of pleural inflammation by long carbon nanotubes: interaction of long fibres with macrophages stimulates them to amplify pro-inflammatory responses in mesothelial cells. *Particle and fibre toxicology*. 2012;9:8-.
10. Sezer A, Smbl AT, Abalı H, Mertsoylu H, Ozyılkan O. Malignant pleural mesothelioma: a single-center experience in Turkey. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:825-32.
11. Emri S, U Demir A. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000–20022004. S17-20 p.
12. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occupational and environmental medicine*. 1999;56(8):505-13.
13. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 21994. p. 2222-30.

14. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H, Yılmaz Ü, Karadağ M, Ak G, et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(11).
15. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000-2002. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2004;45 Suppl 1:S17-20.
16. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(12):2081-90.
17. Amin W, Linkov F, Landsittel DP, Silverstein JC, Bashara W, Gaudioso C, et al. Factors influencing malignant mesothelioma survival: a retrospective review of the National Mesothelioma Virtual Bank cohort. *F1000Res*. 2018;7:1184-.
18. Antman KH, Pomfret EA, Aisner J, MacIntyre J, Osteen RT, Greenberger JS. Peritoneal mesothelioma: natural history and response to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1983;1(6):386-91.
19. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, de Lajarte M, de Lajarte AY, Rembeaux A, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. A study of 167 patients. *Chest*. 1988;93(1):159-62.
20. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax*. 1997;52(6):507-12.
21. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Intraperitoneal chemotherapy: Rationale, applications, and limitations. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2013;20(5):369-80.
22. Faig J, Howard S, Levine EA, Casselman G, Hesdorffer M, Ohar JA. Changing pattern in malignant mesothelioma survival. *Transl Oncol*. 2015;8(1):35-9.
23. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007;18(7):1196-202.
24. Adeyinka A, Pierre L. Air Leak. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2018 Nov 14.
25. Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, et al. Pleura space anatomy. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(Suppl 1):S27-32.
26. Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thoracic surgery clinics*. 2013;23(1):1-10, v.

27. Kothari H, Kaur G, Sahoo S, Idell S, Rao LV, Pendurthi U. Plasmin enhances cell surface tissue factor activity in mesothelial and endothelial cells. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(1):121-31.
28. Light RW. *Pleural Diseases*. 5 ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
29. Gray H, Williams PL, Bannister LH. *Gray's anatomy : the anatomical basis of medicine and surgery*. 38 ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.
30. Bernaudin JF, Fleury-Feith J. [Structure and physiology of the pleura and the pleural space]. *Revue de pneumologie clinique*. 2006;62(2):73-7.
31. Sahn SA. State of the art. The pleura. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(1):184-234.
32. Yılmaz N. Plevranın anatomi ve histolojisi. *Plevra hastalıkları özel sayı*. 42002. p. 73-5.
33. Skandalakis JE. *Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*. 2. Greece: Paschalidis Medical Publications Ltd; 2004. p. 119-54.
34. Cagle PT, Allen TC. Pathology of the pleura: what the pulmonologists need to know. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2011;16(3):430-8.
35. Cancer IAfRo. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: World Health Organization; 2015.
36. Healy JC, Reznick RH. Peritoneal anatomy. 2000;12(1):1-9.
37. Hills BA. Graphite-like lubrication of mesothelium by oligolamellar pleural surfactant. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1992;73(3):1034-9.
38. van Baal JO, Van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJ, van Driel WJ, Sturk A, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue & cell*. 2017;49(1):95-105.
39. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology. *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*. 2006;183:i-vii, 1-144, back cover.
40. Meyers MA. *Dynamic radiology of the abdomen and pathological anatomy*. 4 ed. New York, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1994.
41. HALEFOĞLU AM. SpecialTopics-PeritonealveSubperitoneal NeoplastikHastalıklar. *Türkiye Klinikleri JRadiol*. 2015;8(1):19-26.

42. Wasnik AP, Maturen KE, Kaza RK, Al-Hawary MM, Francis IR. Primary and secondary disease of the peritoneum and mesentery: review of anatomy and imaging features. *Abdominal imaging*. 2015;40(3):626-42.
43. Tischoff I, Tannapfel A. [Mesothelioma]. *Der Pathologe*. 2017;38(6):547-60.
44. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(2):142-54.
45. Gelder T, Hoogsteden HC, Vandenbroucke JP. The influence of the diagnostic technique on the histopathological diagnosis in malignant mesothelioma. *Virchows Archiv A*. 1991;418:315-7.
46. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, Colby TV. Localized malignant mesothelioma. *American Journal of Surgical Pathology*. Jul 2005;29(7):Pages (from-to)866-73.
47. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(1):89-108.
48. Isik R, Metintas M, Gibbs AR, Metintas S, Jasani B, Öner Ü, 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. *Respiratory medicine*. 2001;95(7):588-93.
49. Barış Yİ. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara: Semih Offset Matbaacilik; 1987. p. 8-33.
50. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9483):397-408.
51. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2012;1(4):491-6.
52. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest*. 1993;103(4 Suppl):373s-6s.
53. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest*. 1995;107(6 Suppl):332s-44s.
54. Marsh GM, Riordan AS, Keeton KA, Benson SM. Non-occupational exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2017;74(11):838-46.

55. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *The Annals of occupational hygiene*. 2000;44(8):565-601.
56. Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, Kalyoncu AF, Sahin AA, Baris YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest*. 1992;102(3):790-6.
57. Carbone M, Emri S, Dogan AU, Steele I, Tuncer M, Pass HI, et al. A mesothelioma epidemic in Cappadocia: scientific developments and unexpected social outcomes. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(2):147-54.
58. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S, Dumortier P. Endemic malignant mesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors. *Archives of environmental & occupational health*. 2010;65(2):86-93.
59. Donaldson K, Poland CA. Nanotoxicology: new insights into nanotubes. *Nature nanotechnology*. 2009;4(11):708-10.
60. Ryman-Rasmussen JP, Cesta MF, Brody AR, Shipley-Phillips JK, Everitt JI, Tewksbury EW, et al. Inhaled carbon nanotubes reach the subpleural tissue in mice. *Nature nanotechnology*. 2009;4(11):747-51.
61. Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, Misawa N, Yamashita Y, Akatsuka S, et al. Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(49):E1330-8.
62. 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. *The Journal of toxicological sciences*. 2009;34(1):65-76.
63. 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.
64. Emri S, Kocagoz T, Olut A, Gungen Y, Mutti L, Baris YI. Simian virus 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally induced malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer research*. 2000;20(2a):891-4.
65. Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, Flores RM, Hillerdal G, Jaurand MC, et al. Eighth international mesothelioma interest group. *Oncogene*. 2007;26(49):6959-67.
66. Cicala C, Pompetti F, Carbone M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *The American journal of pathology*. 1993;142(5):1524-33.

67. Rivera Z, Strianese O, Bertino P, Yang H, Pass H, Carbone M. The relationship between simian virus 40 and mesothelioma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(4):316-21.
68. Vilchez RA, Butel JS. Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(3):495-508.
69. Risberg B, Nickels J, Wagermark J. Familial clustering of malignant mesothelioma. *Cancer*. 1980;45(9):2422-7.
70. Carbone M, Yang H. Mesothelioma: recent highlights. *Ann Transl Med*. 2017;5(11):238-.
71. Napolitano A, Pellegrini L, Dey A, Larson D, Tanji M, Flores EG, et al. Minimal asbestos exposure in germline BAP1 heterozygous mice is associated with deregulated inflammatory response and increased risk of mesothelioma. *Oncogene*. 2016;35(15):1996-2002.
72. Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI, Emi M, Nasu M, Pagano I, et al. A Subset of Mesotheliomas With Improved Survival Occurring in Carriers of BAP1 and Other Germline Mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;Jco2018790352.
73. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis*. 2013;34(7):1413-9.
74. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. Current treatment options in oncology. 2008;9(2-3):147-57.
75. Witherby SM, Butnor KJ, Grunberg SM. Malignant mesothelioma following thoracic radiotherapy for lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2007;57(3):410-3.
76. Testa J, Giordano A. SV40 and cell cycle perturbations in malignant mesothelioma 2001. 31-8 p.
77. Boutin C, Dumortier P, Rey F, Viallat JR, De Vuyst P. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(1):444-9.
78. Gaudino G, Yang H, Carbone M. HGF/Met Signaling Is a Key Player in Malignant Mesothelioma Carcinogenesis. 2014;2(4):327-44.
79. Yang H, Rivera Z, Jube S, Nasu M, Bertino P, Goparaju C, et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(28):12611-6.
80. Gaudino G, Yang H, Carbone M. HGF/Met Signaling Is a Key Player in Malignant Mesothelioma Carcinogenesis. *Biomedicines*. 2014;2(4):327-44.

81. Ault JG, Cole RW, Jensen CG, Jensen LC, Bachert LA, Rieder CL. Behavior of crocidolite asbestos during mitosis in living vertebrate lung epithelial cells. *Cancer research*. 1995;55(4):792-8.
82. Tanaka S, Choe N, Iwagaki A, R Hemenway D, Kagan E. Asbestos exposure induces MCP-1 secretion by pleural mesothelial cells2000. 241-55 p.
83. Choe N, Tanaka S, Xia W, Hemenway DR, Roggli VL, Kagan E. Pleural macrophage recruitment and activation in asbestos-induced pleural injury. *Environmental health perspectives*. 1997;105 Suppl 5:1257-60.
84. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5 Pt 1):1666-80.
85. Choe N, Zhang J, Iwagaki A, Tanaka S, Hemenway DR, Kagan E. Asbestos exposure upregulates the adhesion of pleural leukocytes to pleural mesothelial cells via VCAM-1. *The American journal of physiology*. 1999;277(2):L292-300.
86. Mohamed F, H Sugarbaker P. Peritoneal mesothelioma2002. 375-86 p.
87. Zanella CL, Posada J, Tritton TR, Mossman BT. Asbestos causes stimulation of the extracellular signal-regulated kinase 1 mitogen-activated protein kinase cascade after phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer research*. 1996;56(23):5334-8.
88. Liu Z, Klominek J. Chemotaxis and chemokinesis of malignant mesothelioma cells to multiple growth factors. *Anticancer research*. 2004;24(3a):1625-30.
89. Galffy G, Mohammed KA, Dowling PA, Nasreen N, Ward MJ, Antony VB. Interleukin 8: an autocrine growth factor for malignant mesothelioma. *Cancer research*. 1999;59(2):367-71.
90. Strizzi L, Catalano A, Vianale G, Orecchia S, Casalini A, Tassi G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *The Journal of pathology*. 2001;193(4):468-75.
91. Cacciotti P, Libener R, Betta P, Martini F, Porta C, Procopio A, et al. SV40 replication in human mesothelial cells induces HGF/Met receptor activation: a model for viral-related carcinogenesis of human malignant mesothelioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(21):12032-7.
92. Wagner J. Historical background and perspectives of mesothelioma. In: Jaurand M-C, Bignon J, editors. *The mesothelial cell and mesothelioma*. Marcel Dekker: New York 1994 p. 1-15.
93. Jones J. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993;3:22-4.

94. Craighead JE. Current pathogenetic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human pathology*. 1987;18(6):544-57.
95. Antman K, Shemin R, Ryan L, Klegar K, Osteen R, Herman T, et al. Malignant mesothelioma: 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988;6(1):147-53.
96. Latief KH, Somers JM, Hewitt M. High-resolution ultrasound in the diagnosis of childhood malignant peritoneal mesothelioma. *Pediatric radiology*. 1998;28(3):173.
97. Jean D, Daubriac J, Le Pimpec-Barthes F, Galateau-Salle F, Jaurand MC. Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(3):277-93.
98. Musti M, Kettunen E, Dragonieri S, Lindholm P, Cavone D, Serio G, et al. Cytogenetic and molecular genetic changes in malignant mesothelioma. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2006;170(1):9-15.
99. Krismann M, Müller K-M, Jaworska M, Johnen G. Molecular cytogenetic differences between histological subtypes of malignant mesotheliomas: DNA cytometry and comparative genomic hybridization of 90 cases. 2002;197(3):363-71.
100. Rdzanek M, Fresco R, Pass HI, Carbone M. Spindle cell tumors of the pleura: differential diagnosis. *Seminars in diagnostic pathology*. 2006;23(1):44-55.
101. Toyooka S, Kishimoto T, Date H. Advances in the molecular biology of malignant mesothelioma. *Acta medica Okayama*. 2008;62(1):1-7.
102. Bianchi AB, Mitsunaga SI, Cheng JQ, Klein WM, Jhanwar SC, Seizinger B, et al. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(24):10854-8.
103. Sekido Y, Pass HI, Bader S, Mew DJ, Christman MF, Gazdar AF, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer research*. 1995;55(6):1227-31.
104. Tallet A, Nault JC, Renier A, Hysi I, Galateau-Salle F, Cazes A, et al. Overexpression and promoter mutation of the TERT gene in malignant pleural mesothelioma. *Oncogene*. 2014;33(28):3748-52.
105. Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nature cell biology*. 2002;4(5):E131-6.

106. Musti M, Kettunen E, Dragonieri S, Lindholm P, Cavone D, Serio G, et al. Cytogenetic and molecular genetic changes in malignant mesothelioma. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2006;170(1):9-15.
107. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis*. 2013;34(7):1413-9.
108. Altomare DA, Menges CW, Xu J, Pei J, Zhang L, Tadevosyan A, et al. Losses of both products of the Cdkn2a/Arf locus contribute to asbestos-induced mesothelioma development and cooperate to accelerate tumorigenesis. *PloS one*. 2011;6(4):e18828.
109. Tada Y, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine. *BioMed research international*. 2013;2013:572609.
110. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrell JR, Duyao MP, Parry DM, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell*. 1993;72(5):791-800.
111. Altomare DA, You H, Xiao G-H, Ramos-Nino ME, Skele KL, De Rienzo A, et al. Human and mouse mesotheliomas exhibit elevated AKT/PKB activity, which can be targeted pharmacologically to inhibit tumor cell growth. *Oncogene*. 2005;24(40):6080-9.
112. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nature genetics*. 2016;48(4):407-16.
113. de Assis LVM, Locatelli J, Isoldi MC. The role of key genes and pathways involved in the tumorigenesis of Malignant Mesothelioma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2014;1845(2):232-47.
114. Sato T, Sekido Y. NF2/Merlin Inactivation and Potential Therapeutic Targets in Mesothelioma. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(4).
115. Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, Bartlett DL, Pingpank JF, Zeh HJ, et al. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016;29(1):14-24.
116. McClatchey AI, Giovannini M. Membrane organization and tumorigenesis--the NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes & development*. 2005;19(19):2265-77.
117. Morrison H, Sherman LS, Legg J, Banine F, Isacke C, Haipek CA, et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes & development*. 2001;15(8):968-80.

118. Johnson KC, Kissil JL, Fry JL, Jacks T. Cellular transformation by a FERM domain mutant of the Nf2 tumor suppressor gene. *Oncogene*. 2002;21(39):5990-7.
119. Poulikakos PI, Xiao GH, Gallagher R, Jablonski S, Jhanwar SC, Testa JR. Re-expression of the tumor suppressor NF2/merlin inhibits invasiveness in mesothelioma cells and negatively regulates FAK. *Oncogene*. 2006;25(44):5960-8.
120. Kato T, Sato T, Yokoi K, Sekido Y. E-cadherin expression is correlated with focal adhesion kinase inhibitor resistance in Merlin-negative malignant mesothelioma cells. *Oncogene*. 2017;36(39):5522-31.
121. Xiao GH, Gallagher R, Shetler J, Skele K, Altomare DA, Pestell RG, et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, inhibits cell proliferation and cell cycle progression by repressing cyclin D1 expression. *Molecular and cellular biology*. 2005;25(6):2384-94.
122. Dulbecco R, Stoker MG. Conditions determining initiation of DNA synthesis in 3T3 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1970;66(1):204-10.
123. Gottardi CJ, Gumbiner BM. Adhesion signaling: how beta-catenin interacts with its partners. *Current biology : CB*. 2001;11(19):R792-4.
124. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
125. Okada T, Lopez-Lago M, Giancotti FG. Merlin/NF-2 mediates contact inhibition of growth by suppressing recruitment of Rac to the plasma membrane. *The Journal of cell biology*. 2005;171(2):361-71.
126. Bosco EE, Nakai Y, Hennigan RF, Ratner N, Zheng Y. NF2-deficient cells depend on the Rac1-canonical Wnt signaling pathway to promote the loss of contact inhibition of proliferation. *Oncogene*. 2010;29(17):2540-9.
127. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
128. Pan D. The hippo signaling pathway in development and cancer. *Developmental cell*. 2010;19(4):491-505.
129. Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nature reviews Cancer*. 2013;13(4):246-57.
130. Zanonato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ at the Roots of Cancer. *Cancer cell*. 2016;29(6):783-803.

131. Yokoyama T, Osada H, Murakami H, Tatematsu Y, Taniguchi T, Kondo Y, et al. YAP1 is involved in mesothelioma development and negatively regulated by Merlin through phosphorylation. *Carcinogenesis*. 2008;29(11):2139-46.
132. Tanaka I, Osada H, Fujii M, Fukatsu A, Hida T, Horio Y, et al. LIM-domain protein AJUBA suppresses malignant mesothelioma cell proliferation via Hippo signaling cascade. *Oncogene*. 2015;34(1):73-83.
133. Murakami H, Mizuno T, Taniguchi T, Fujii M, Ishiguro F, Fukui T, et al. LATS2 is a tumor suppressor gene of malignant mesothelioma. *Cancer research*. 2011;71(3):873-83.
134. Li W, You L, Cooper J, Schiavon G, Pepe-Caprio A, Zhou L, et al. Merlin/NF2 suppresses tumorigenesis by inhibiting the E3 ubiquitin ligase CRL4(DCAF1) in the nucleus. *Cell*. 2010;140(4):477-90.
135. Li W, Cooper J, Zhou L, Yang C, Erdjument-Bromage H, Zagzag D, et al. Merlin/NF2 loss-driven tumorigenesis linked to CRL4(DCAF1)-mediated inhibition of the hippo pathway kinases Lats1 and 2 in the nucleus. *Cancer cell*. 2014;26(1):48-60.
136. Pawson T. Introduction: protein kinases. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1994;8(14):1112-3.
137. Hay N. The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer. *Cancer cell*. 2005;8(3):179-83.
138. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;168(6):960-76.
139. Albert V, Hall MN. mTOR signaling in cellular and organismal energetics. *Current opinion in cell biology*. 2015;33:55-66.
140. Yang H, Rudge DG, Koos JD, Vaidialingam B, Yang HJ, Pavletich NP. mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature*. 2013;497(7448):217-23.
141. Sato T, Akasu H, Shimono W, Matsu C, Fujiwara Y, Shibagaki Y, et al. Rheb protein binds CAD (carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamoylase, and dihydroorotase) protein in a GTP- and effector domain-dependent manner and influences its cellular localization and carbamoyl-phosphate synthetase (CPSase) activity. *The Journal of biological chemistry*. 2015;290(2):1096-105.
142. Robitaille AM, Christen S, Shimobayashi M, Cornu M, Fava LL, Moes S, et al. Quantitative phosphoproteomics reveal mTORC1 activates de novo pyrimidine synthesis. *Science (New York, NY)*. 2013;339(6125):1320-3.
143. Ben-Sahra I, Howell JJ, Asara JM, Manning BD. Stimulation of de novo pyrimidine synthesis by growth signaling through mTOR and S6K1. *Science (New York, NY)*. 2013;339(6125):1323-8.

144. Lopez-Lago MA, Okada T, Murillo MM, Socci N, Giancotti FG. Loss of the tumor suppressor gene NF2, encoding merlin, constitutively activates integrin-dependent mTORC1 signaling. *Molecular and cellular biology*. 2009;29(15):4235-49.
145. James MF, Han S, Polizzano C, Plotkin SR, Manning BD, Stemmer-Rachamimov AO, et al. NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth. *Molecular and cellular biology*. 2009;29(15):4250-61.
146. Suzuki Y, Murakami H, Kawaguchi K, Taniguchi T, Fujii M, Shinjo K, et al. Activation of the PI3K-AKT pathway in human malignant mesothelioma cells. *Molecular medicine reports*. 2009;2(2):181-8.
147. Rehfeld F, Rohde AM, Nguyen DT, Wulczyn FG. Lin28 and let-7: ancient milestones on the road from pluripotency to neurogenesis. *Cell and tissue research*. 2015;359(1):145-60.
148. Zhou J, Ng SB, Chng WJ. LIN28/LIN28B: an emerging oncogenic driver in cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(5):973-8.
149. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*. 2005;120(5):635-47.
150. Kumar MS, Lu J, Mercer KL, Golub TR, Jacks T. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis. *Nature genetics*. 2007;39(5):673-7.
151. Hikasa H, Sekido Y, Suzuki A. Merlin/NF2-Lin28B-let-7 Is a Tumor-Suppressive Pathway that Is Cell-Density Dependent and Hippo Independent. *Cell reports*. 2016;14(12):2950-61.
152. Bouwmeester T, Bauch A, Ruffner H, Angrand PO, Bergamini G, Croughton K, et al. A physical and functional map of the human TNF-alpha/NF-kappa B signal transduction pathway. *Nature cell biology*. 2004;6(2):97-105.
153. Scudiero I, Zotti T, Ferravante A, Vessichelli M, Reale C, Masone MC, et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 7 is required for TNFalpha-induced Jun NH2-terminal kinase activation and promotes cell death by regulating polyubiquitination and lysosomal degradation of c-FLIP protein. *The Journal of biological chemistry*. 2012;287(8):6053-61.
154. Rippo MR, Moretti S, Vescovi S, Tomasetti M, Orecchia S, Amici G, et al. FLIP overexpression inhibits death receptor-induced apoptosis in malignant mesothelial cells. *Oncogene*. 2004;23(47):7753-60.
155. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *Journal of translational medicine*. 2012;10:179.

156. Cheung M, Talarchek J, Schindeler K, Saraiva E, Penney LS, Ludman M, et al. Further evidence for germline BAP1 mutations predisposing to melanoma and malignant mesothelioma. *Cancer genetics*. 2013;206(5):206-10.
157. Scheuermann JC, de Ayala Alonso AG, Oktaba K, Ly-Hartig N, McGinty RK, Fraterman S, et al. Histone H2A deubiquitinase activity of the Polycomb repressive complex PR-DUB. *Nature*. 2010;465(7295):243-7.
158. Misaghi S, Ottosen S, Izrael-Tomasevic A, Arnott D, Lamkanfi M, Lee J, et al. Association of C-terminal ubiquitin hydrolase BRCA1-associated protein 1 with cell cycle regulator host cell factor 1. *Molecular and cellular biology*. 2009;29(8):2181-92.
159. Machida YJ, Machida Y, Vashisht AA, Wohlschlegel JA, Dutta A. The deubiquitinating enzyme BAP1 regulates cell growth via interaction with HCF-1. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(49):34179-88.
160. Eletr ZM, Wilkinson KD. An emerging model for BAP1's role in regulating cell cycle progression. *Cell biochemistry and biophysics*. 2011;60(1-2):3-11.
161. Yu H, Mashtalir N, Daou S, Hammond-Martel I, Ross J, Sui G, et al. The ubiquitin carboxyl hydrolase BAP1 forms a ternary complex with YY1 and HCF-1 and is a critical regulator of gene expression. *Molecular and cellular biology*. 2010;30(21):5071-85.
162. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nature reviews Cancer*. 2013;13(3):153-9.
163. Ismail IH, Davidson R, Gagne JP, Xu ZZ, Poirier GG, Hendzel MJ. Germline mutations in BAP1 impair its function in DNA double-strand break repair. *Cancer research*. 2014;74(16):4282-94.
164. Yu H, Pak H, Hammond-Martel I, Ghram M, Rodrigue A, Daou S, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(1):285-90.
165. Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *Journal of clinical pathology*. 2016;69(9):750-3.
166. Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nature genetics*. 2011;43(7):668-72.
167. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nature genetics*. 2011;43(10):1022-5.
168. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nature genetics*. 2011;43(10):1018-21.

169. Mochel MC, Piris A, Nose V, Hoang MP. Loss of BAP1 Expression in Basal Cell Carcinomas in Patients With Germline BAP1 Mutations. *American journal of clinical pathology*. 2015;143(6):901-4.
170. Cheung M, Kadariya Y, Talarchek J, Pei J, Ohar JA, Kayaleh OR, et al. Germline BAP1 mutation in a family with high incidence of multiple primary cancers and a potential gene-environment interaction. *Cancer letters*. 2015;369(2):261-5.
171. Cheung M, Testa JR. BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. *Translational lung cancer research*. 2017;6(3):270-8.
172. Nasu M, Emi M, Pastorino S, Tanji M, Powers A, Luk H, et al. High Incidence of Somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(4):565-76.
173. Yoshikawa Y, Emi M, Hashimoto-Tamaoki T, Ohmuraya M, Sato A, Tsujimura T, et al. High-density array-CGH with targeted NGS unmask multiple noncontiguous minute deletions on chromosome 3p21 in mesothelioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(47):13432-7.
174. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Emi M, Morinaga T, Fukuoka K, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer science*. 2012;103(5):868-74.
175. Zauderer MG, Bott M, McMillan R, Sima CS, Rusch V, Krug LM, et al. Clinical characteristics of patients with malignant pleural mesothelioma harboring somatic BAP1 mutations. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013;8(11):1430-3.
176. Ladanyi M, Zauderer MG, Krug LM, Ito T, McMillan R, Bott M, et al. New strategies in pleural mesothelioma: BAP1 and NF2 as novel targets for therapeutic development and risk assessment. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(17):4485-90.
177. Schuettengruber B, Chourrout D, Vervoort M, Leblanc B, Cavalli G. Genome regulation by polycomb and trithorax proteins. *Cell*. 2007;128(4):735-45.
178. Nikoloski G, van der Reijden BA, Jansen JH. Mutations in epigenetic regulators in myelodysplastic syndromes. *International journal of hematology*. 2012;95(1):8-16.
179. Cao R, Wang L, Wang H, Xia L, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science (New York, NY)*. 2002;298(5595):1039-43.
180. Yamaguchi H, Hung MC. Regulation and Role of EZH-2 in Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2014;46(3):209-22.

181. Völkel P, Dupret B, Le Bourhis X, Angrand P-O. Diverse involvement of EZH-2 in cancer epigenetics. *Am J Transl Res.* 2015;7(2):175-93.
182. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2011;118(7):1723-35.
183. Kim KH, Roberts CWM. Targeting EZH-2 in cancer. *Nature medicine.* 2016;22:128.
184. Kemp CD, Rao M, Xi S, Inchauste S, Mani H, Fetsch P, et al. Polycomb repressor complex-2 is a novel target for mesothelioma therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2012;18(1):77-90.
185. Chapel DB, Churg A, Santoni-Rugiu E, Tsujimura T, Hiroshima K, Husain AN. Molecular pathways and diagnosis in malignant mesothelioma: A review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2019;127:69-75.
186. LaFave LM, Béguelin W, Koche R, Teater M, Spitzer B, Chramiec A, et al. Loss of BAP1 function leads to EZH-2-dependent transformation. *Nature medicine.* 2015;21:1344.
187. LaFave LM, Beguelin W, Koche R, Teater M, Spitzer B, Chramiec A, et al. Loss of BAP1 function leads to EZH-2-dependent transformation. *Nature medicine.* 2015;21(11):1344-9.
188. Feo S, Di Liegro C, Jones T, Read M, Fried M. The DNA region around the c-myc gene and its amplification in human tumour cell lines. *Oncogene.* 1994;9(3):955-61.
189. Dang CV, Kim JW, Gao P, Yustein J. The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nature reviews Cancer.* 2008;8(1):51-6.
190. Riquelme E, Suraokar MB, Rodriguez J, Mino B, Lin HY, Rice DC, et al. Frequent coamplification and cooperation between C-MYC and PVT1 oncogenes promote malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2014;9(7):998-1007.
191. Deveci F. Diffüz malign plevral mezotelyomanın klinik özellikleri ve tanısal yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics.* 2011;4:18-26.
192. Berk S, Yalcin H, Dogan O. The assessment of the malignant mesothelioma cases and environmental asbestos exposure in Sivas province. *Environ Geochem Health* 2014;36:56-64.
193. Özlü T, Metintaş M, Kaya A, Karadağ M. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitab. In: Özlü T, editor. 2. İSTANBUL: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010. p. 1979-95.

194. Meerbeeck J, Scherpereel A, Surmont V, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: The standard of care and challenges for future management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011;78:92-111.
195. Harvey I, Nicholas TP, Vogelzang T, Steven M, Hahn MC. Benign and Malignant Mesothelioma. *CANCER principles & practice of oncology*. 8: Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business 2008. p. 1835-62.
196. Parker C, Neville E. Lung cancer 8: Management of malignant mesothelioma. *Thorax*. 2003;58:809-13.
197. Miller WT, Geftter WB. Asbestos-Related Chest Diseases: Plain Radiographic Findings. *Seminars in Roentgenology*. 1992;27(2):102-20.
198. Acherman YI, Welch LS, Bromley CM, Sugarbaker PH. Clinical presentation of peritoneal mesothelioma. *Tumori*. 2003;89(3):269-73.
199. Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, Acikalin M. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *European radiology*. 2003;13(12):2620-6.
200. Antman KH. Clinical presentation and natural history of benign and malignant mesothelioma. *Seminars in oncology*. 1981;8(3):313-20.
201. van Gelder T, Hoogsteden HC, Versnel MA, de Beer PH, Vandenbroucke JP, Planteydt HT. Malignant peritoneal mesothelioma: a series of 19 cases. *Digestion*. 1989;43(4):222-7.
202. Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(2):348-53.
203. Cao S, Jin S, Cao J, Shen J, Hu J, Che D, et al. Advances in malignant peritoneal mesothelioma. *International journal of colorectal disease*. 2015;30(1):1-10.
204. Vogelzang N, Rusthoven J, Symanowski J. Phase III Study of Pemetrexet in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Plevral Mesothelioma *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21:2636-44.
205. Chang K, Pai L, Pass H, Pogrebniak H, Tsao M, I IP, et al. Monoclonal antibody K1 reacts with epithelial mesoihe-lioma but not with lung adenocarcinoma. *Am J SurgPalhol*. 1992;16:259-68.
206. Ismail-Khan R, Robinson L, Williams C, Garrett CJ, Bepler G, Simon G. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2006;13(4):255-63.

207. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg S. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Current opinion in oncology*. 2003;15(2):131-8.
208. Senyigit A, Özates M, Isık R, Coşkunsel M, Topçu F. Malign Plevral Mezotelyomada Toraks Bilgisayarlı Tomografisi Bulguları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998;46(4):331-7.
209. Wang Z, Reddy G, Gotway M, Higgins C, Jablons D, Ramaswamy M. Malignant pleural mesothelioma: Evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24:105-19.
210. Zervos M, C CB, Pass H. Malignant mesothelioma 2008. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:303-9.
211. Butchart E. Surgery of mesothelioma of the pleura. In: Weisenburger T, editor. *Thoracic oncology*. Philadelphia: Saunders; 1991. p. 566-73
212. Gerbaudo V, Sugarbaker D, Britz-Cunningham S, Carli MFD, C CM, Treves S. Assessment of malignant pleural mesothelioma with (18) F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. *J Nucl Med* 2002;43:1144-9.
213. Benard F, Sterman D, Smith R, Kaiser L, Albelda S, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998;114:713-22.
214. Benard F, Sterman D, Smith R, Kaiser L, Albelda S, Alavi A. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1999;1241-5.
215. Sterret G, VVhitaker D, Shilken K, VValters M. Fine needle aspiration cytology of malignant mesothelioma. *Açta Cytol* 1987;31:185-93.
216. Boutin C, Viallat J, Rey F, Astoul P. Clinical diagnosis of pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993;3:18-21.
217. Chahinlan A. Malignant mesothelioma. In: Bast JHR, Morton D, Frei E, Kufe D, Weichselbaum R, editors. *Cancer Medicine*. 4 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 1805-27.
218. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995;108(4):1122-8.
219. Network NCC. Malignant Pleural Mesothelioma (Version 2.2019) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf].
220. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer*. 1993;72(2):394-404.

221. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: a disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988;6(3):527-35.
222. Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Current opinion in oncology*. 1991;3(2):328-34.
223. Metintas M, Metintas S, Ucgun I, Gibbs AR, Harmanci E, Alatas F, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respiratory medicine*. 2001;95(10):829-35.
224. Metintaş M. Mezotelyoma. In: Göksel T, Özlü T, editors. *Akciğer ve plevra Maligniteleri Tedavisi*. Ankara: Poyraz tıbbi yayıncılık; 2008. p. 78-111
225. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998;113(3):723-31.
226. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):145-52.
227. Spirtas R, Connelly RR, Tucker MA. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *International journal of cancer*. 1988;41(4):525-30.
228. Stenton SC. Asbestos, Simian virus 40 and malignant mesothelioma. *Thorax*. 1997;52 Suppl 3(Suppl 3):S52-7.
229. Arzt L, Quehenberger F, Halbwedl I, Mairinger T, Popper HH. BAP1 protein is a progression factor in malignant pleural mesothelioma. *Pathology oncology research : POR*. 2014;20(1):145-51.
230. Farzin M, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Watson N, Andrici J, et al. Loss of expression of BAP1 predicts longer survival in mesothelioma. *Pathology*. 2015;47(4):302-7.
231. Tang J, Xi S, Wang G, Wang B, Yan S, Wu Y, et al. Prognostic significance of BRCA1-associated protein 1 in colorectal cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2013;30(2):541.
232. Fan LH, Tang LN, Yue L, Yang Y, Gao ZL, Shen Z. BAP1 is a good prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 2012;35(4):E182-9.
233. Shah AA, Bourne TD, Murali R. BAP1 protein loss by immunohistochemistry: a potentially useful tool for prognostic prediction in patients with uveal melanoma. *Pathology*. 2013;45(7):651-6.

234. Joseph RW, Kapur P, Serie DJ, Eckel-Passow JE, Parasramka M, Ho T, et al. Loss of BAP1 protein expression is an independent marker of poor prognosis in patients with low-risk clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014;120(7):1059-67.
235. Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis*. 2015;36(1):76-81.
236. Basu S, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Current evidence base of FDG-PET/CT imaging in the clinical management of malignant pleural mesothelioma: emerging significance of image segmentation and global disease assessment. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2011;13(5):801-11.
237. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, Boucek JA, Nowak AK, Phillips M, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med*. 2007;48(9):1449-58.
238. Nowak AK, Francis RJ, Phillips MJ, Millward MJ, van der Schaaf AA, Boucek J, et al. A novel prognostic model for malignant mesothelioma incorporating quantitative FDG-PET imaging with clinical parameters. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(8):2409-17.
239. Yin W, Zheng G, Yang K, Song H, Liang Y. Analysis of prognostic factors of patients with malignant peritoneal mesothelioma. *World journal of surgical oncology*. 2018;16(1):44.
240. Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2006;1(2):175-6.
241. Hilaris BS, Nori D, Kwong E, Kutcher GJ, Martini N. Pleurectomy and intraoperative brachytherapy and postoperative radiation in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1984;10(3):325-31.
242. YÜKSEL C, CANGIR AK. Operabl Malign Plevral Mezotelyomada Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klinikleri Göğüs Cerrahisi Özel Sayısı*. 2008;1:72-9.
243. GRUBU TMÇ. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. Metintaş M, editor2014.
244. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, Muller S, Waller DA. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2001;20(6):1117-21.
245. Bovolato P, Casadio C, Bille A, Ardisson F, Santambrogio L, Ratto GB, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective

analysis of 1365 consecutive patients. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(3):390-6.

246. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2006;1(6):591-601.
247. Kelly RJ, Sharon E, Hassan R. Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011;73(3):256-63.
248. Blomberg C, Nilsson J, Holgersson G, Edlund P, Bergqvist M, Adwall L, et al. Randomized Trials of Systemic Medically-treated Malignant Mesothelioma: A Systematic Review. *Anticancer research*. 2015;35(5):2493-501.
249. Nowak AK. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a review of current management and a look to the future. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2012;1(4):508-15.
250. Tomek S, Manegold C. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: past results and recent developments. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2004;45 Suppl 1:S103-19.
251. Janne PA. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Clinical lung cancer*. 2003;5(2):98-106.
252. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2016;25(142):472-86.
253. Kelly K, Azzoli CG, Zatloukal P, Albert I, Jiang PY, Bodkin D, et al. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2012;7(6):1041-8.
254. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(14):2636-44.
255. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):6881-9.
256. Stermann DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1999;116(2):504-20.

257. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2016;387(10026):1405-14.
258. Rusch V, Figlin R. Pleural mesothelioma. In: Haks C, editor. *Cancer treatment*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 639-45.
259. Markman M, Cleary S, Pfeifle C, Howell SB. Cisplatin administered by the intracavitary route as treatment for malignant mesothelioma. *Cancer*. 1986;58(1):18-21.
260. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest*. 1995;108(3):754-8.
261. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;122(4):788-95.
262. Rossini M, Rizzo P, Bononi I, Clementz A, Ferrari R, Martini F, et al. New Perspectives on Diagnosis and Therapy of Malignant Pleural Mesothelioma. *Frontiers in oncology*. 2018;8:91.
263. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;117(1):54-63; discussion -5.
264. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, Harpole DH, Jr., Healy-Baldini E, DeCamp MM, Jr., et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. *Annals of surgery*. 1996;224(3):288-94; discussion 94-6.
265. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, Bignon J, Vanderschueren R, Guerin JC, et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 1994;74(9):2460-7.
266. Goey SH, Eggermont AM, Punt CJ, Slingerland R, Gratama JW, Oosterom R, et al. Intrapleural administration of interleukin 2 in pleural mesothelioma: a phase I-II study. *British journal of cancer*. 1995;72(5):1283-8.
267. Jackaman C, Bundell CS, Kinnear BF, Smith AM, Fillion P, van Hagen D, et al. IL-2 intratumoral immunotherapy enhances CD8+ T cells that mediate destruction of tumor cells and tumor-associated vasculature: a novel mechanism for IL-2. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2003;171(10):5051-63.
268. Boutin C, Viallat JR, Van Zandwijk N, Douillard JT, Paillard JC, Guerin JC, et al. Activity of intrapleural recombinant gamma-interferon in malignant mesothelioma. *Cancer*. 1991;67(8):2033-7.

269. Kruklitis RJ, Singhal S, Delong P, Kapoor V, Sterman DH, Kaiser LR, et al. Immuno-gene therapy with interferon-beta before surgical debulking delays recurrence and improves survival in a murine model of malignant mesothelioma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;127(1):123-30.
270. Dong Y, Sun Q, Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget*. 2017;8(2):2171-86.
271. Xu P, Chen H, Chen YJ, Chen YB, Gu GH, Wu MY, et al. [Expression of PD-1/PD-L1 in peripheral blood mononuclear cells in lung cancer patients and its biological significance]. *Zhonghua zhong liu za zhi* [Chinese journal of oncology]. 2013;35(12):910-3.
272. Tartarone A, Lerosé R, Aieta M. Is there a role for immunotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Medical oncology* (Northwood, London, England). 2018;35(7):98.
273. Langer LF, Clay TM, Morse MA. Update on anti-CTLA-4 antibodies in clinical trials. *Expert opinion on biological therapy*. 2007;7(8):1245-56.
274. Simone CB, 2nd, Cengel KA. Photodynamic therapy for lung cancer and malignant pleural mesothelioma. *Seminars in oncology*. 2014;41(6):820-30.
275. Bissett D, Macbeth FR, Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clinical oncology* (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 1991;3(6):315-7.
276. Middleton GW, Smith IE, O'Brien ME, Norton A, Hickish T, Priest K, et al. Good symptom relief with palliative MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1998;9(3):269-73.
277. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;43(3):511-6.
278. Meerang M, Bérard K, Friess M, Bitanhirwe BK, Soltermann A, Vrugt B, et al. Low Merlin expression and high Survivin labeling index are indicators for poor prognosis in patients with malignant pleural mesothelioma. 2016;10(8):1255-65.
279. Brenna SMF, Zeferino LC, Pinto GA, Souza RA, Andrade LAL, Vassalo J, et al. c-Myc protein expression is not an independent prognostic predictor in cervical squamous cell carcinoma %J *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002;35:425-30.
280. Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, Anraku M, Nakajima J, Fukayama M. Diagnostic utility of BAP1 and EZH-2 expression in malignant mesothelioma. 2017;70(5):722-33.

281. Wang CG, Ye YJ, Yuan J, Liu FF, Zhang H, Wang S. EZH-2 and STAT6 expression profiles are correlated with colorectal cancer stage and prognosis. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(19):2421-7.
282. Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Hida T, Oda Y, et al. Highly expressed EZH-2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2019;130:187-93.
283. Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, Sporn T, Vollmer RT. Malignant Mesothelioma and Occupational Exposure to Asbestos: A Clinicopathological Correlation of 1445 Cases. *Ultrastructural Pathology*. 2002;26(2):55-65.
284. Musk AW, Olsen N, Alfonso H, Reid A, Mina R, Franklin P, et al. Predicting survival in malignant mesothelioma. 2011;38(6):1420-4.
285. Marinaccio A, Nesti M. Analysis of survival of mesothelioma cases in the Italian register (ReNaM). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2003;39(9):1290-5.
286. Berk S, Dogan OT, Kilickap S, Epozturk K, Akkurt I, Seyfikli Z. Clinical characteristics, treatment and survival outcomes in malignant mesothelioma: eighteen years' experience in Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012;13(11):5735-9.
287. Faig J, Howard S, Levine EA, Casselman G, Hesdorffer M, Ohar JA. Changing pattern in malignant mesothelioma survival. *Transl Oncol*. 2015;8(1):35-9.
288. Amin W, Linkov F, Landsittel DP, Silverstein JC, Bashara W, Gaudioso C, et al. Factors influencing malignant mesothelioma survival: a retrospective review of the National Mesothelioma Virtual Bank cohort. *F1000Res*. 2018;7:1184.
289. Haber SE, Haber JM. Malignant Mesothelioma: A Clinical Study of 238 Cases. *Industrial Health*. 2011;49(2):166-72.
290. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:34-.
291. Fusco V, Ardizzoni A, Merlo F, Cinquegrana A, Faravelli B, De Palma M, et al. Malignant pleural mesothelioma: Multivariate analysis of prognostic factors on 113 patients. *Anticancer research*. 1993;13(3):683-9.
292. Metintas M, Metintas S, Ucgun I, Gibbs AR, Harmanci E, Alatas F, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respiratory medicine*. 2001;95(10):829-35.

293. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial Analysis of the International Association For the Study of Lung Cancer Mesothelioma Database. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(11):1631-9.
294. AP F, JA E, JA F, MA G, LR K. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3 ed. R S, editor. USA: Mc Graw-Hill Companies; 1998.
295. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207-14.
296. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16.
297. Yamagishi M, Uchamaru K. Targeting EZH-2 in cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(5):375-81.

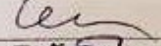
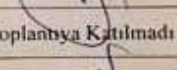
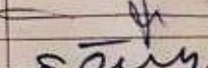
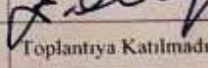
EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
88	3 Mayıs 2019

KARAR NO 14- Kurulumuzun 1 Haziran 2018 tarihli ve 78 sayılı toplantısında alınan 15 numaralı karara konu olan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Semra Paydaş yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Ahmet Melih Arslan tarafından yürütülen, "Mezotelyomada C-MYC ve EZH2 Ekspresyonu ile Merlin Kaybının Klinik Önemi" başlıklı tıpta uzmanlık tezinde protokol değişikliği yapılması ve tez başlığının "Mezotelyomada C-MYC ve EZH2 Ekspresyonu ile Merlin ve BAP1 Kaybının Klinik Önemi" olması hakkındaki bildirim araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülyah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ahmet Melih ARSLAN
Doğum Tarih ve Yeri : 25.07.1987
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Kışla mah. 4525 sok. DSİ Toki Konutları Y1
Blok no: 10 kat:4 Yüreğir / ADANA

Telefon : 0 554 905 52 53

Faks :

E.posta : Dramarslan@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi :

Görev Yerleri : Erzincan Devlet Hastanesi
Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi

Dernek Üyelikleri : Türk Tabipler Birliği

Alınan Burslar :

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Diğer Hususlar :