



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PLEVRAL MALİGN MEZOTELYOMADA BAP1, MTAP
VE 5-HMC İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ YERİ VE
ÖNEMİ**

**Dr. Büşra Nur ATEŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ**

ADANA-2023



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

PLEVRAL MALİGN MEZOTELYOMADA BAP1, MTAP VE 5-HMC İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLERİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ YERİ VE ÖNEMİ

**Dr. Büşra Nur ATEŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ**

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2022-14605 nolu Projesi ile desteklenmiştir.

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Derya Gümürdülü'ye teşekkür ederim.

Saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Suzan Zorludemir, Prof. Dr. Gülfiliz Gönülüşen, Prof. Dr. Figen Doran, Prof. Dr. Şeyda Erdoğan, Prof. Dr. Melek Ergin, Prof. Dr. Aysun Hatice Uğuz, Prof. Dr. Arbil Açıklan, Doç. Dr. Kıvılcım Eren Erdoğan, Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Toyran'a uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini paylaştıkları için teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi tez sürecimde de her zorlandığımda çekinmeden ulaşabildiğim, yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Emine Kılıç Bağır'a ayrıca teşekkür ederim.

Çalışmamın laboratuvar sürecinde başta Sinan Özbulat ve Kürşat Mutlu olmak üzere tüm laboratuvar ekibi arkadaşlarıma, arşivden mutfağa bölümümüzde görevli tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca yanımda olan, sevgi ve minnetimi ifade etmeye kelime yetiremeyeceğim çok kıymetli arkadaşlarım Ayşegül Şen Demir, Merve İnceman, Savalan Karim, Aslı Aydoğdu, Özge Yaprak, Merve Aksın, Ayşe Daş Çerçi, Evin Kuşsever, Hande Yanar, Fatma Çalkan Gündüz, Arzu Demir, Melis Ladin Yamaç, Ayşe Büşra Çetinkaya, Merve Avluklu ve Hayriye Tezcan'a çok teşekkür ederim.

Son olarak sevgi, şefkat ve maddi manevi desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem, babam, ablam ve kardeşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plevra Anatomisi.....	3
2.2. Plevra Embriyolojisi	4
2.3. Plevra Histolojisi ve Fizyolojisi.....	5
2.4. Mezotelyal Tümörler	6
2.4.1. Benign ve Preinvaziv Lezyonlar	7
2.4.1.1. Plevranın Adenomatoid Tümörü	7
2.4.1.2. Plevranın İyi Differansiye Papiller Mezotelyal Tümörü	7
2.4.1.3. Mezotelyoma İn Situ.....	8
2.4.2. Mezotelyoma	10
2.4.2.1. Mezotelyoma Epidemiyolojisi.....	10
2.4.2.2. Mezotelyoma Etyolojisi ve Patogenezi.....	11
2.4.2.3. Mezotelyoma Genetik Özellikleri.....	16
2.4.2.4. Klinik ve Radyolojik Bulgular.....	19
2.4.2.5. Makroskobik ve Mikroskobik Bulgular.....	21

2.4.2.6. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	24
2.4.2.7. Ayırıcı Tanı.....	25
2.4.2.7.1. Reaktif Mezotelyal Proliferasyonlar ile Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı	25
2.4.2.7.2. Epiteloid Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı.....	27
2.4.2.7.3. Sarkomatoid Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı.....	28
2.4.2.7.4. Bifazik Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı	29
2.4.2.8. Tedavi ve Prognoz	29
2.4.2.9. Mezotelyomalarda Güncel TNM Sınıflaması ve Evreleme.....	31
2.5. BRCA1 İlişkili Protein-1 (BAP1).....	32
2.5.1. BAP1 ve Kanser.....	34
2.5.1.1. BAP1 Germline Mutasyonları	34
2.5.1.2. BAP1 Somatik Mutasyonları	35
2.5.2. BAP1 ve Mezotelyoma.....	35
2.6. 5-HİDROKSİMETİLSİTOZİN (5-HMC)	37
2.6.1. 5-HMC ve Mezotelyoma	39
2.7. Metiltioadenozin Fosforilaz (MTAP)	40
2.7.1. MTAP ve Mezotelyoma.....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Olgu Seçimi	43
3.2. Etik Kurul	43
3.3 Yöntem.....	43
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	44
3.5. İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	46
4.1. Klinikopatolojik Bulgular	46

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	49
4.3. Sağkalım Analizi.....	61
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR.....	84
7. KAYNAKLAR	86



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Mezotelyal tümörler.....	7
Tablo 2. Epiteloid mezotelyoma histomorfolojik sınıflandırması	22
Tablo 3. Epiteloid mezotelyomalarda derecelendirme	23
Tablo 4. Sarkomatoid mezotelyomaların histomorfolojik sınıflandırılması	23
Tablo 5. Epiteloid mezotelyoma ayırıcı tanısında immünohistokimyasal belirteçler	28
Tablo 6. Mezotelyomanın TNM sınıflaması.....	31
Tablo 7. Mezotelyomada evreleme	32
Tablo 8. İmmünohistokimyasal yöntemle çalışılan antikorların marka, klon ve dilüsyonları	43
Tablo 9. Olguların yaş dağılımı	46
Tablo 10. Olguların klinikopatolojik özellikleri	47
Tablo 11. İmmünohistokimyasal belirteçlerin cinsiyet ile ilişkisi.....	50
Tablo 12. İmmünohistokimyasal belirteçlerin hasta yaşı ile ilişkisi.....	50
Tablo 13. Mezotelyoma alt tiplerinde ve benign grupta BAP1	51
Tablo 14. Mezotelyoma alt tipleri ve benign grupta MTAP	53
Tablo 15. Mezotelyoma ve benign grupta farklı eşik değerlere göre 5-hmC	57
Tablo 16. Mezotelyoma alt tiplerinde ve benign grupta 5-hmC (%25 eşik değeri ile).....	57
Tablo 17. Mezotelyoma ve benign grupta immünohistokimyasal belirteçler.....	61
Tablo 18. Mezotelyoma alt tiplerine göre sağkalım	62
Tablo 19. İmmünohistokimyasal belirteçler ve sağkalım ilişkisi.....	63
Tablo 20. Mezotelyoma epiteloid tipte BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybına göre sağkalım	65
Tablo 21. Mezotelyoma bifazik tipte BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybına göre sağkalım	67
Tablo 22. Mezotelyoma sarkomatoid tipte BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybına göre sağkalım	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Plevra anatomisi	5
Şekil 2. Plöroperikardiyal membranların oluşumu	6
Şekil 3. Plevranın histolojik katmanları.....	6
Şekil 4. Uzun süreli asbest maruziyeti sonrası mezotelyoma için tümörögenesis basamakları.....	13
Şekil 5. Asbestin sebep olduğu karsinogenez mekanizması.....	14
Şekil 6. CDKN2A bölgesinin hücre döngüsü ile ilişkisi	17
Şekil 7. BAP1 proteinin yapısı	32
Şekil 8. DNA metilasyon ve demetilasyonunda yer alan sitozin ilişkili reaksiyonlar	38
Şekil 9. Poliamin ve pürin metabolizmasında MTAP'ın rolü	40
Şekil 10. Kromozom 9p21 bölgesi.....	41
Şekil 11. Cinsiyete göre yaş dağılımı	46
Şekil 12. Olguların tanılara göre dağılımı.....	47
Şekil 13. Mezotelyoma alt tiplerinde immünohistokimyasal belirteçlerin sensitive değerleri.....	58
Şekil 14. Mezotelyoma olgularında BAP1, 5-hmC ve MTAP	61
Şekil 15. Mezotelyomalarda alt tiplere göre sağkalım eğrileri.....	62
Şekil 16. Mezotelyomalarda BAP1 durumuna göre sağkalım eğrileri.....	63
Şekil 17. Mezotelyomalarda MTAP durumuna göre sağkalım eğrileri	64
Şekil 18. Mezotelyomalarda 5-hmC durumuna göre sağkalım eğrileri	64
Şekil 19. Epiteloid tip mezotelyomada BAP1 durumuna göre sağkalım eğrileri	65
Şekil 20. Epiteloid tip mezotelyomada MTAP durumuna göre sağkalım eğrileri.....	66
Şekil 21. Epiteloid tip mezotelyomada 5-hmC durumuna göre sağkalım eğrileri.....	66
Şekil 22. Bifazik tip mezotelyomada BAP1 durumuna göre sağkalım eğrileri.....	67
Şekil 23. Bifazik tip mezotelyomada MTAP durumuna göre sağkalım eğrileri.....	68
Şekil 24. Bifazik tip mezotelyomada 5-hmC durumuna göre sağkalım eğrileri.....	68
Şekil 25. Sarkomatoid tip mezotelyomalarda BAP1 durumuna göre sağkalım eğrileri.....	70
Şekil 26. Sarkomatoid tip mezotelyomalarda MTAP durumuna göre sağkalım eğrileri	70
Şekil 27. Sarkomatoid tip mezotelyomalarda 5-hmC durumuna göre sağkalım eğrileri	71

RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa No</u>
Resim 1. Mezotelyoma, epiteloid tip (H&E, X20).....	48
Resim 2. Mezotelyoma, sarkomatoid tip (H&E, X20).....	48
Resim 3. Mezotelyoma, bifazik tip (H&E, X20)	49
Resim 4. Fibröz plörit (H&E, X10).....	49
Resim 5. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinde BAP1 nükleer ekspresyon kaybı (X20).....	51
Resim 6. Mezotelyoma, sarkomatoid tip. Tümör hücrelerinde BAP1 nükleer ekspresyon kaybı (X40).....	52
Resim 7. Fibröz plörit. Korunmuş nükleer BAP1 ekspresyonu (X40)	52
Resim 8. Mezotelyoma, bifazik tip. Epiteloid ve sarkomatoid komponentte nükleer BAP1 kaybı (X20)	52
Resim 9. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinde MTAP sitoplazmik ekspresyon kaybı (X20)	54
Resim 10. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinde korunmuş sitoplazmik MTAP ekspresyonu (X20).....	54
Resim 11. Mezotelyoma, bifazik tip. Epiteloid ve sarkomatoid komponent tümör hücrelerinde MTAP sitoplazmik ekspresyon kaybı (X20)	55
Resim 12. Mezotelyoma, sarkomatoid tip. Tümör hücrelerinde MTAP sitoplazmik ekspresyon kaybı (X40)	55
Resim 13. Kronik fibröz plörit. Korunmuş sitoplazmik MTAP ekspresyonu (X20)	56
Resim 14. Reaktif mezotel hücre hiperplazisi. Korunmuş sitoplazmik MTAP ekspresyonu (X10).....	56
Resim 15. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinin tamamında 5-hmC nükleer ekspresyon kaybı (X20)	58
Resim 16. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinde korunmuş (%100) nükleer 5-hmC ekspresyonu (X20).....	59
Resim 17. Mezotelyoma, sarkomatoid tip. Tümör hücrelerinin %80'inde 5-hmC nükleer ekspresyon kaybı (X20)	59
Resim 18. Reaktif mezotel hücre hiperplazisi. Mezotel hücrelerinde korunmuş (%100) 5-hmC nükleer ekspresyonu (X20).....	60

KISALTMALAR LİSTESİ

5-caC	: 5-karboksilsitozin
5-fC	: 5-formilsitozin
5-hmC	: 5-hidroksimetilsitozin
5-mc	: 5-metilsitozin
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
BAP1	: BRCA-1 Associated Protein-1
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDK	: Cyclin Dependant Kinase
CDKN2A	: Cyclin Dependant Kinase 2A
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4
DNMT	: DNA Metil-Transferaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EZH-2	: Enhancer of Zeste Homolog 2
FISH	: Floresan İn-Situ Hibridizasyon
HDAC	: Histone Deasetilaz
HMGB-1	: High Mobility Group Box-1
HR	: Homolog Rekombinasyon
IASLC	: The International Association for the Study of Lung Cancer
IGF-1	: İnsulin-Like Growth Factor-1
MMR	: Miss-Match Repair
MR	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTAP	: Metiltioadenozin Fosforilaz
NER	: Nucleotide Excision Repair
NF-2	: Nörofibromatozis-2
NF-kB	: Nükleer Transkripsiyon Faktörü-Kappa B
NHEJ	: Non-Homologous End Joining
PARP	: Poli-ADP Riboz Polimeraz
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PD-1	: Programlı Hücre Ölümü Proteini-1
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi

Rb	: Retinoblastom
SV40	: Simian Virüs 40
TET	: Ten-Eleven Translocation
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör-a
TNM	: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
UICC	: Union for International Cancer Control



ÖZET

Plevral Malign Mezotelyomada BAP1, MTAP ve 5-HMC İmmünohistokimyasal Belirteçlerinin Tanı ve Prognozdeki Yeri ve Önemi

Amaç: Mezotelyomalar en sık primer plevral tümörlerdir. Nadir görülen ve oldukça kötü prognozlu olan bu tümörlerin en önemli ayırıcı tanılarından biri reaktif mezotelyal proliferasyonlar, fibröz plörit gibi benign lezyonlardır. Mezotelyoma lehine kesin bulgu olan çevre doku invazyonunu, küçük biyopsi materyallerinde saptamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu amaçla önceden kullanılan çeşitli immünohistokimyasal belirteçlerin yeterince güvenilir olmaması nedeniyle, yeni belirteçler araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı mezotelyomalarda güncel belirteçler olan BAP1, MTAP ve 5-hmC'nin, mezotelyoma tanı ve prognozundaki yeri ve önemini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2017 yılları arasında tanı almış 65 mezotelyoma ile reaktif mezotel hücre hiperplazisi/kronik plörit/fibröz plörit tanılı 28 olgu çalışmaya alınmıştır. Olgulara ait formalinle fikse parafin bloğa BAP1, MTAP ve 5-hmC antikorları immünohistokimyasal olarak uygulanmış, belirteçlerde kayıp olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmada bu belirteçlerin mezotelyoma olgularında sağkalım üzerine etkisi de incelenmiştir.

Bulgular: BAP1, MTAP ve 5-hmC plevral mezotelyomaları benign gruptan ayırmada %100 spesifiktir; belirteçlerin sensitivitesi sırasıyla %67,7, %61,5, %52,3 olarak belirlenmiştir. Her üç belirteç birlikte kullanıldığında sensitivite %95,4'e ulaşmaktadır. BAP1, MTAP ve 5-hmC'nin mezotelyomaların tümünde veya alt tiplerinde sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Sonuç: Mezotelyoma olgularının çoğu, hastaneye başvuru anında cerrahi rezeksiyon için uygun şartları taşımamaktadır. Bu nedenle olguların histopatolojik tanısı, küçük biyopsi örnekleriyle verilmeye çalışılmaktadır. Özellikle çevre yağ dokunun izlenemediği örneklerde reaktif lezyon ile mezotelyoma ayırıcı tanısı yapmak oldukça zordur. Bu ayırmada, güncel immünohistokimyasal belirteçler olan BAP1, MTAP ve 5-hmC mezotelyoma için oldukça spesifiktir. Bu belirteçlerin birlikte kullanımları, tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Bu nedenle mezotelyal orijini kanıtlanmış bir lezyonda, birinci sırada BAP1 kullanılmak üzere bu belirteçlerin algoritmik olarak uygulanması, mezotelyoma olgularının büyük bir kısmına tanı konulmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Plevra, mezotelyoma, BAP1, MTAP, 5-hmC

ABSTRACT

The Role and Importance of BAP1, MTAP and 5-HMC Immunohistochemical Markers in Diagnosis and Prognosis in Pleural Malignant Mesothelioma

Purpose: Mesotheliomas are the most common primary pleural tumors. One of the most important differential diagnoses of these tumors, which are rare and have a very poor prognosis, is benign lesions such as reactive mesothelial proliferations and fibrous pleuritis.

Surrounding tissue invasion is a definite finding in favor of mesothelioma, however, it is not always possible to detect this feature in small biopsy materials. Since various immunohistochemical markers previously used for this purpose are not reliable enough, new markers are being investigated. The aim of this study is to investigate the role and importance of the current markers BAP1, MTAP and 5-hmC, in the diagnosis and prognosis of mesothelioma.

Materials and Methods: 65 mesothelioma and 28 reactive mesothelial cell hyperplasia/chronic pleuritis/fibrous pleuritis cases diagnosed in Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology between 2010-2017 were included in the study. BAP1, MTAP and 5-hmC antibodies were immunohistochemically applied to the formalin-fixed paraffin embedded block of the cases, and the loss of markers was evaluated. In the study, the effects of these markers on survival in mesothelioma cases were also examined.

Results: BAP1, MTAP and 5-hmC are 100% specific in distinguishing pleural mesotheliomas from the benign group; the sensitivity of the markers was determined as 67.7%, 61.5% and 52.3%, respectively. When all three markers are used together, the sensitivity reached 95.4%. BAP1, MTAP and 5-hmC were not found to be statistically significantly associated with survival in all or subtypes of mesothelioma.

Conclusion: Most mesothelioma cases do not meet the appropriate conditions for surgical resection at the time of admission to the hospital. For this reason, histopathological diagnosis of the cases is tried to be given with small biopsy samples. It is very difficult to make the differential diagnosis of reactive lesion and mesothelioma, especially in samples where the surrounding adipose tissue cannot be observed. In this distinction, current immunohistochemical markers BAP1, MTAP and 5-hmC are highly specific for mesothelioma. The combined use of these markers has higher sensitivity than their individual use. Therefore, the algorithmic application of these markers to use BAP1 in the first line in a lesion with proven mesothelial origin will enable the diagnosis of the majority of mesothelioma cases.

Keywords: Pleura, mesothelioma, BAP1, 5-hmC, MTAP

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mezotelyoma serozal yüzeyleri döşeyen mezotel hücrelerinden köken alan, tüm maligniteler içinde %0,3 oranında görülen, oldukça nadir ve agresif bir tümördür.¹ En sık yerleşim yeri %85-90 ile plevradır, bunu ikinci sıklıkta periton izlemektedir. Çok daha nadir olarak da perikard ve tunika vaginalis testisten de gelişebilir.²⁻⁵

Mezotelyomaların önemli bir kısmı, asbest maruziyeti zemininde gelişmektedir.⁶⁻¹⁰ Maruziyetten sonra uzun bir latent periyoda sahip olması nedeniyle, özellikle gelişmiş ülkelerde asbest kullanımına getirilen kısıtlamalar henüz etkisini göstermemiştir¹¹ ve mezotelyoma insidansı artmaya devam etmektedir.¹²⁻¹⁴

Plevrada görülen tümörler sıklıkla metastatik tümörlerdir ancak en sık primer plevral tümör mezotelyomadır.^{15, 16} Mezotelyoma kesin tanısı histopatolojik incelemeye dayanır. Mezotelyomalar, ilk olarak plevraya metastaz yapan akciğer, meme, gastrointestinal sistem karsinomları gibi metastatik tümörlerden ayırt edilmelidir. Bu amaçla iki mezotelyal belirteç (kalretinin, CK5/6, WT-1, D2-40 vb.) ile iki karsinom belirtecinin (BerEp-4, MOC 31, CEA vb.) panel şeklinde birlikte kullanılması önerilmektedir.^{2, 17} Ancak mezotelyoma tanısında ikinci bir zorluk da reaktif mezotelyal lezyonlar ile mezotelyoma ayırımıdır. Enfeksiyon, pulmoner infarkt, ilaç reaksiyonları, travma gibi çeşitli nedenler mezotel hücrelerinde reaktif hiperplaziye ve plevrada fibroze neden olabilir.² Reaktif lezyonlarda da sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite, nekroz, papiller proliferasyon gibi malignite düşündürecek bulgular izlenebilir ama çevre yağ dokuya invazyon mezotelyoma lehine kesin bulgudur.^{2, 17, 18} Ancak küçük biyopsi materyallerinde çevre doku her zaman görülmemektedir. Bununla birlikte sitolojik materyallerde de invazyon değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle reaktif lezyonlar ile mezotelyomaları özellikle yüksek spesifite ile ayıracak yardımcı yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla önceden kullanılan desmin, GLUT-1, EMA, p53 gibi immünohistokimyasal belirteçlerin mezotelyoma patogeneziindeki rolleri, çoğunlukla bilinmemektedir; sensitivite ve spesifiteleri nedeniyle güvenilirlikleri oldukça tartışmalıdır.^{2, 3, 12} Bu nedenle mezotelyomalarda genetik bir temele dayanan BAP1, MTAP ve 5-hmC gibi yeni belirteçler araştırılmaktadır.

BAP1 geninde somatik ya da germline mutasyon, mezotelyomalarda en sık görülen genetik değişikliklerden biridir.^{3, 18} İmmünohistokimyasal olarak BAP1 kaybı,

mezotelyomalarda %100 spesifiktir ve sensitivitesi %50-71 arasında değişmektedir.^{3, 13, 18-20} BAP1 geninde inaktivasyon, mezotelyoma olgularının prognozunu da etkilemektedir. BAP1 kaybının, germline ya da somatik mutasyon sonucu olmasına bakılmaksızın, daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar^{3, 21-23} yanı sıra, tek başına prognostik belirteç olmadığına dair çalışmalar da vardır.²⁴

Mezotelyomalarda %48-88 oranında saptanan CDKN2A genindeki homozigot delesyon, mezotelyomaları reaktif mezotelyal proliferasyonlardan ayırmada %100 spesifiktir.^{3, 17, 24} Ancak bu delesyonu saptamak için kullanılan FISH (floresan in-situ hibridizasyon) yönteminin, tecrübe gerektirmesi, daha uzun zamanda sonuç vermesi ve maliyetinin yüksek olması gibi nedenlerden dolayı her laboratuvarında uygulanması mümkün değildir.^{20, 25} CDKN2A gen ürünü olan p16 proteininin immünohistokimyasal olarak nükleer kaybı çeşitli çalışmalarda araştırılmış ancak gen delesyonunu saptamada güvenilir olmadığı anlaşılmıştır.^{17, 25} MTAP gen delesyonu, mezotelyomalarda CDKN2A homozigot delesyonuna sıklıkla eşlik etmektedir.^{25, 26} İmmünohistokimyasal olarak MTAP sitoplazmik kaybı, CDKN2A delesyonunu saptamada %96-100 spesifik, %74-95 sensitif olarak bulunmuştur.²⁷ Mezotelyomaların %43-65'inde de immünohistokimyasal olarak MTAP kaybı mevcuttur.³ MTAP kaybı, tanısal kullanımı yanı sıra prognostik açıdan da araştırılmaya adaydır. CDKN2A delesyonunun kötü prognostik faktör olduğunu belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur^{14, 24, 28} ancak MTAP kaybı ile prognoz arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlar oldukça az sayıdadır.^{23, 29, 30}

5-hmC, DNA metilasyon basamaklarında oluşan epigenetik özellikte ara bir moleküldür. Çeşitli tümörlerde azalmış ekspresyonu bilinen 5-hmC, son yıllarda yapılan birkaç çalışma ile mezotelyomalarda da gündeme gelmiştir. Ancak bu alanda literatürde oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır ve mezotelyomalarda güvenilirliğini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.^{3, 31}

Bu çalışmada plevral mezotelyoma histolojik alt tiplerinde, BAP1, MTAP ve 5-hmC'nin mezotelyoma tanısında kullanılabilirliğini araştırmak, mezotelyomalarda bu belirteçlerden oluşan algoritmik bir yaklaşım belirlemek ve bu belirteçlerin sağkalım ile ilişkilerini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra Anatomisi

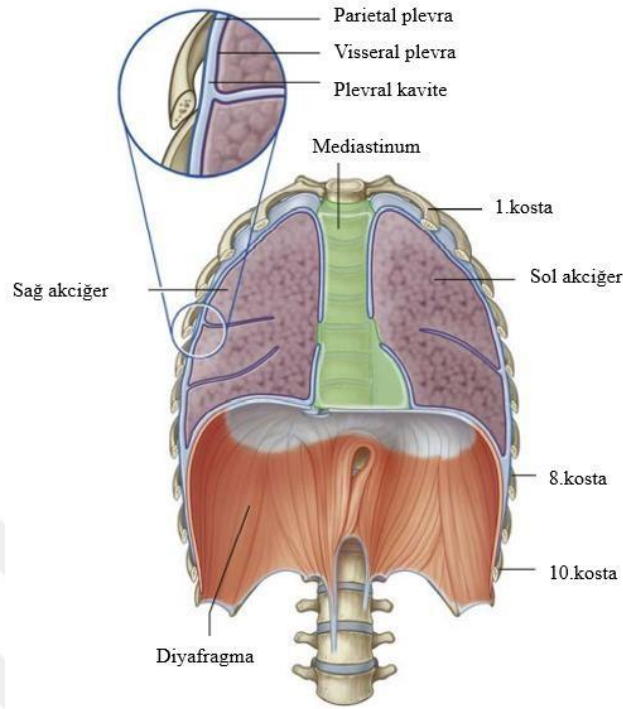
Plevra, visseral ve parietal plevra olarak ikiye ayrılır, tek sıralı basıklaşmış epitel (mezotel) ve bunu destekleyen konnektif dokudan oluşur. Visseral plevra, akciğer yüzeyini interlobar fissürler de dahil olmak üzere sıkıca sararken, parietal plevra diyaframın torasik yüzünü de içerecek şekilde tüm toraks boşluğunu çevreler.^{32, 33} İki zar arasında plevral kavite denilen boşluk vardır (Şekil 1).

Parietal plevra, ilişkili olduğu yapılara göre kostal, diyafragmatik, mediastinal ve servikal plevra olarak dört bölüme ayrılır.² Visseral ve parietal plevra (mediastinal), akciğer hilusunda birbiriyle devamlılık gösterir.

Mediastinal kısmı perikardiyofrenik arter, diyafragmatik kısmı süperior frenik ve muskulofrenik arterler olmak üzere, parietal plevra kan desteğini interkostal arterlerden alır; venöz drenajı aynı isimli venlerle sağlanır. Visseral plevranın ise bronşial arteriel sistemden beslendiği düşünülmektedir. Venöz akım ise pulmoner venlere yönlendirilir.^{34, 35}

Visseral plevra geniş bir lenfatik sisteme sahiptir ve plevral kavite ile ilişkisi yoktur. Bunun aksine parietal plevra, lenfatik kanallar ile önce plevral aralığa, takiben de parasternal, periaortik nodlar ve torasik duktus ile venöz sisteme drene edilir.³⁵

Parietal plevra, somatik afferent lifler tarafından innerve edilir. Bunlardan kostal plevra duyusu interkostal lifler ile; diyafragmatik ve mediastinal plevra duyusu ise C3, C4 ve C5'ten köken alan frenik sinirler ile taşınır. Bu nedenle kostal plevra ağrısı göğüs duvarında hissedilirken, diyafragmatik ve mediastinal plevra ağrısı lateral boyun ve omuz kuşağında, supraklaviküler bölgede hissedilir.³³

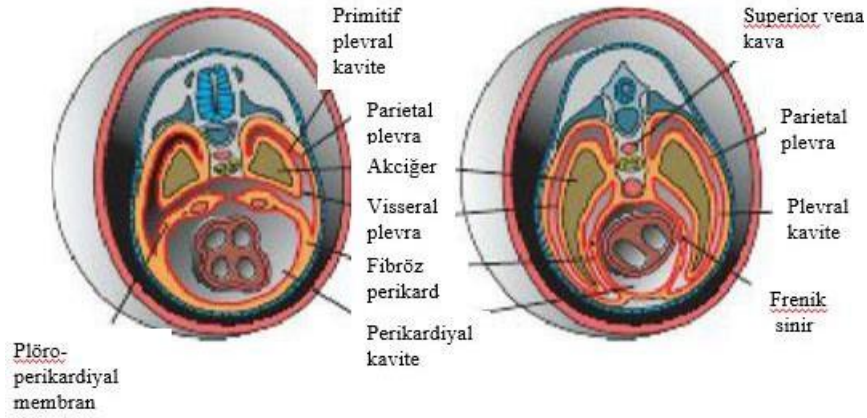


Şekil 1. Plevra anatomisi³³

2.2. Plevra Embriyolojisi

Seröz membranlar, gebeliğin üçüncü haftasının sonundan itibaren, intraembriyonik mezodermden farklılaşan lateral yaprak mezodermden gelişmeye başlar. Lateral yaprak mezodermin parietal tabakası, seröz membranların dış kısımlarını, visseral tabakası ise organlara temas eden kısımlarını oluşturur.³⁶

Plevra, erken embriyogenezis sürecinde vertebralarda üç vücut boşluğundan (plevral, peritoneal ve perikardial kavite) biri olarak, çöломik kaviteden gelişir. Akciğer tomurcukları, bir balona atılan yumruk şeklinde plevral kavitenin içine doğru büyür. Çöломik kavitenin akciğer tomurcuğuna temas eden ve çevreleyen bölgesi visseral plevrayı oluştururken, göğüs duvarı, diyafragma ve mediastenle ilişkili kısmı parietal plevrayı şekillendirir (Şekil 2). Akciğerler büyüdükçe, visseral ve parietal plevra arada az miktarda glikoproteinden zengin bir sıvı içermek üzere, birbirlerine iyice yaklaşırlar.³⁷

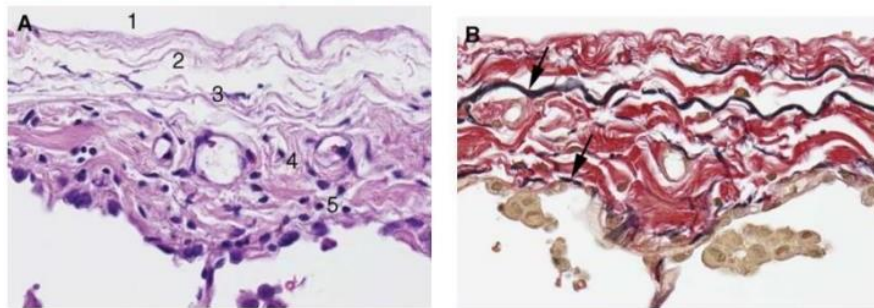


Şekil 2. Plöroperikardiyal membranların oluşumu³⁶

2.3. Plevra Histolojisi ve Fizyolojisi

Histolojik olarak plevra, ışık mikroskopunda seçilemeyecek kadar ince translüsen bir membrandır. Plevral yüzeyden başlayarak mezotel; submezotelyal bağ doku; yüzeyel elastik tabaka; arter, ven, sinir ve lenfatiklerden zengin ikinci bir bağ doku; akciğer parankimine bitişik derin elastik tabaka olmak üzere beş katmandan oluşur. Bu katmanlar histokimyasal boyalar ile ışık mikroskopunda gösterilebilir (Şekil 3).³⁷

Mezotel hücreleri apikal sıkı bağlantılar, desmosomlar, sitoplazmik tonofilamanlar içeren, yassı ya da alçak küboidal hücrelerdir.³⁴ Bu hücrelerin elektron mikroskopik incelemesinde yüzeyinde mikrovilluslar içerdiği görülür. Mikrovilluslar, visseral yaprakta parietal yaprağa göre daha fazla sayıdadır. Bu mikrovilluslar, plevral kaviteye hyalüronik asitten zengin sıvı salgılamakla görevli olup, absorpsiyon yapmadıkları düşünülmektedir.³⁷



Şekil 3. Plevranın histolojik katmanları (A) 1)mezotel 2) Submezotelyal bağ doku 3) Yüzeyel elastik tabaka 4) gevşek subplevral bağ doku 5) Derin fibroelastik tabaka (B) Elastik lamina (Ok işaretleri) ve kollajen (kırmızı renkli boyanan alanlar)³⁷

Nefes alıp verirken akciğerler plevral kavite içerisine doğru ileri geri hareket ederler. Bu hareketi kolaylaştırmak, kayganlığı sağlamak ve sürtünmeyi azaltmak için plevral kavitede az miktarda (20-50 mililitre) sıvı her zaman bulunur.^{38, 39} Bu sıvı kayganlaştırıcı özelliğini içerisindeki az miktardaki protein komponentinden alır. Ayrıca plevral sıvı nadir olarak normal mezotel hücresi, lenfosit ve makrofaj içerir.³⁷ Pulmoner ve sistemik dolaşım arasındaki basınç farkı, plevral aralıktaki sıvıyı oluşturan temel etmenlerdendir. Bu sıvı özellikle mediastinal, diyafragmatik ve alt kostal parietal plevradaki mezotel hücreleri arasında bulunan açıklıklar yoluyla lenfatik sisteme drene olur.⁴⁰

2.4. Mezotelyal Tümörler

1767 yılında Joseph Lietaud, 3000 otopsi çalışmasında muhtemelen mezotelyoma olan iki adet plevral tümör saptamıştır.⁴¹ Mezotelyoma terminolojisi ise ilk olarak 1921 yılında Eastwood ve Martin tarafından kullanılmıştır. 1960'ta Wagner ve arkadaşları, Güney Afrikalı madenciler üzerinde yaptıkları gözlem ve araştırmalar sonucu asbest ile mezotelyoma gelişimi arasında ilişki kurmuşlardır. İkinci dünya savaşından 1970'lere kadar olan süreçte, sanayileşmenin ve asbest kullanımının yaygınlaşması sonucu mezotelyoma vakaları 2010- 2020 yılları arasında pik yapmıştır.^{42, 43}

Plevrada en sık görülen malign tümörler, başta akciğer ve meme olmak üzere metastatik tümörlerdir ancak primer plevral tümörler içerisinde en sık görülen ise mezotelyomalardır.^{44, 45} Günümüzde mezotelyal neoplastik lezyonlar, benign lokalize tümörlerden, çevre dokuya infiltratif, metastaz potansiyeli olan, agresif seyirli mezotelyomalara kadar değişen bir grup tümörden oluşur.³ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), mezotelyal tümörleri, benign ve preinvaziv mezotelyal tümörler ve mezotelyoma olarak iki ana başlık altında toplamıştır (Tablo 1).⁴⁶

Tablo 1. Mezotelyal tümörler⁴⁶

Benign ve Preinvaziv Mezotelyal Tümörler	Mezotelyoma
Plevranın adenomatoid tümörü	Lokalize plevral mezotelyoma
Plevranın iyi differansiye papiller mezotelyal tümörü	Diffüz plevral mezotelyoma
Mezotelyoma in situ	

2.4.1. Benign ve Preinvaziv Lezyonlar

2.4.1.1. Plevranın Adenomatoid Tümörü

Adenomatoid tümörler mezotelyal kökenli nadir benign tümörlerdir. Sıklıkla genitoüriner sistemde, erkeklerde paratestiküler bölgede ve kadınlarda uterus ve fallop tüplerinde görülen bu tümörler ilk olarak Golden ve Ash tarafından tanımlanmıştır^{47, 48}. Bu tümörler ekstrasjenital sistemde daha da nadir olup literatürde yirmiden az sayıda plevral adenomatoid tümör olgusu bulunmaktadır.⁴⁶

Adenomatoid tümör, plevrada genellikle başka bir nedenle yapılan operasyon veya otopsi sırasında rastlantısal olarak saptanır. 40-70 yaşları arasında görülen bu tümörün etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Ancak asbest maruziyeti ile ilişkisinin olmadığı, geçirilmiş operasyon, travma, enfeksiyon veya endometriozise ikincil olarak, reaktif mezotel hücre proliferasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir.⁴⁰ Genital sistemde TRAF-7 gen mutasyonu ile de ilişkili olabileceği düşünülen bu tümörlerin plevrada daha az oranda görülme sebebi henüz bilinmemektedir.^{46, 49}

Adenomatoid tümörler makroskopik olarak iyi sınırlı, nodüler, kapsülsüz, boyutları 5- 30 mm arasında değişen, ekspansil büyüme paterni gösteren, mikrokistik alanlar içeren tümörlerdir. Mikroskopik olarak, psödoglandüler, psödoasküler boşluklar, taşlı yüzük benzeri alanlar, tübüller ve papillalar içerebilir. Tümör hücreleri epitelioid, dar sitoplazmalı, sakin görünümlü nükleuslara sahiptir.⁴⁶ Belirgin mitotik aktivite içermezler.⁴⁷

Adenomatoid tümörün ayırıcı tanısında, hemanjiom ya da lenfanjiom gibi benign tümörler, adenokarsinom metastazları ve mezotelyoma gibi malign tümörler yer alır. Özellikle plevrada, mezotelyal kökeni immünohistokimyasal olarak gösterildikten mezotelyoma ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. İyi sınırlı olması, mitotik aktivitenin düşük olması ve sakin sitolojik özellikler göstermesi bu ayırmada yardımcı olabilecek morfolojik özelliklerdir. Lezyonun tam eksizyonu sonrasında prognozu iyidir ve rekürrens beklenmez.⁴⁷

2.4.1.2. Plevranın İyi Differansiye Papiller Mezotelyal Tümörü

DSÖ 2015 sınıflamasında iyi differansiye papiller mezotelyoma olarak anılan bu tümör, genellikle genç kadınlarda peritonda görülmektedir. Literatürde plevrada elliden

az sayıda olgu bulunmaktadır.⁴⁶ Hastalar solunum güçlüğü ve tek taraflı, tekrarlayan plevral efüzyon ile başvururlar. Bazen de insidental olarak saptanır. Etyoloji ve epidemiyolojisi olgu sayısının az olması nedeniyle kesin olarak bilinmemektedir. Bazı olguların asbest maruziyeti ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.⁵⁰

Makroskopik olarak, 50 mm'ye ulaşabilen tek bir nodül, ya da her biri 10 mm'den küçük çok sayıda nodüllerden oluşan ve plevraya granüler bir görünüm veren bu tümörlerin mikroskopik incelemesinde, sakin görünümlü, basıklaşmış ya da küboidal mezotelyal hücreler fibrovasküler korlar içeren papillalar etrafında dizilim gösterir. Bu hücreler nükleol belirginliği göstermez ve stromal invazyon yapmaz ancak yüzeyel yayılma eğilimindedirler.^{46, 51} Papiller yapıların sırt sırta vermesi invazyon ile karışabilir. Nadir vakalar stromaya yüzeyel invazyon gösterebilir ve bu vakalar literatürde invaziv odak içeren iyi differansiye papiller mezotelyal tümör olarak isimlendirilmiştir.⁵¹ Bu olguların gerçek bir malign mezotelyoma ya da iyi differansiye papiller mezotelyal tümör olup olmadığı tartışma konusudur.⁴⁰

Mezotelyomanın aksine bu tümörler yavaş seyirlidir ve prognozları daha iyidir. Yapılan bir çalışmada ortalama yaşam süresi 74 ay olarak bulunmuştur.⁵¹ Tam cerrahi eksizyon küratiftir ancak neoplastik papillaların mikroskobik stromal invazyonu veya multifokalite, rekürrens ile sonuçlanabilir.⁵²

2.4.1.3. Mezotelyoma İn Situ

Malign tümörlerin in situ evreleri çok çeşitli organda tanımlanmıştır. Örneğin serviks ya da özofagus karsinomları in situ evrede tanı alıp lokal rezeksiyon ya da ablasyon ile tam tedavi edilebilirler. Mezotelyomalar ise asbest maruziyetinden sonra uzun sürede gelişmeleri nedeniyle genellikle tanı anında ileri evrededirler, tedaviden faydalanma oranları düşüktür. Bu nedenle mezotelyomaları erken evrede doğru olarak tanıyabilmek küratif tedavi için olanak sağlayabilir.⁵³

Mezotelyoma in situ, ilk olarak 1992 yılında Whitaker ve arkadaşları tarafından, “serozal yüzeylerdeki benign mezotelyal hücrelerin, malign neoplastik mezotel hücreleriyle yer değiştirmesi” şeklinde tarif edilmiştir. Daha sonra yapılan bir çalışmada, bir adet “fokal invazyon odağı içeren in situ mezotelyoma” olgusu bildirilmiştir.⁵⁴

Hastalar tekrarlayan plevral efüzyon ile başvurabilirler veya bu olgular başka bir sebeple yapılan cerrahi sonucu insidental olarak saptanabilir. Radyolojik olarak belirgin tümöral kitle bulunmaz.⁵⁵ Mikroskopik incelemede atipili/atipisiz basıklaşmış veya küboidal mezotel hücrelerinin serozal yüzeyi tek sıralı döşemesi ve invazyon göstermemesi ile karakterizedir. Bazen küçük papiller yapılanmalar içerebilir.^{46, 55} Bu lezyonları benign reaktif mezotel hücrelerinden ve mezotelyomadan ayırt etmek gerekmektedir. Reaktif mezotel hücreleri de belirgin atipi içerebilirler. Mezotelyoma etyolojisinde yer alan BAP1 (BRCA1 associated protein 1), MTAP (metiltioadenozin fosforilaz) mutasyonları ve CDKN2A (cyclin dependant kinase 2A) homozigot delesyonunun, mezotelyoma in situ olgularında da görülmesi, bu lezyonların reaktif değil neoplastik olduğu yönünde uyarıcıdır. Churg ve arkadaşları mezotelyoma in situyu tanımlarken;

- BAP1 kaybı gösteren tek sıralı mezotelyal hücre proliferasyonu
- Görüntüleme yöntemleri veya direkt bakı ile invaziv tümör açısından bulgu görülmemesi
- Biyopsi yapıldıktan sonra 1 yıl içerisinde invaziv tümör gelişmemesi

kriterlerini kullanmışlardır. Son kriter, yetersiz örnekleme sonucu invaziv odağın biyopside görülmemesi olasılığını ekarte etmek için uygulanmıştır.⁵⁵ DSÖ'ye göre tanı için olmazsa olmaz kriterler ise;

- İnatçı plevral efüzyon,
- Görüntüleme yöntemleri ile tümör görülmemesi,
- Mikroskopik olarak, atipili veya atipisiz tek sıralı mezotel hücre proliferasyonu
- İmmünohistokimyasal olarak BAP1 ve/veya MTAP kaybı ve/veya FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi ile homozigot CDKN2A kaybının gösterilmesi
- Multidisipliner yaklaşım'dır.⁴⁶

Ortalama 5 yıllık takipte, olguların %70'inde invaziv mezotelyoma gelişmektedir. Sitoloji materyalinde, invazyon değerlendirilemeyeceği için mezotelyoma in situ tanısı verilmemelidir.⁴

2.4.2. Mezotelyoma

Mezotelyoma, plevra, periton, perikard ve tunika vaginaliste görülen malign tümördür. Tüm vakaların % 80'i plevral kökenlidir ve plevral kökenli olguların da % 80'i visseral, % 20'si parietal plevra kaynaklıdır.^{6, 56}

DSÖ, plevral mezotelyomaları lokalize ve diffüz mezotelyoma olarak iki gruba ayırmaktadır.⁴⁶ Lokalize mezotelyoma, klinik olarak metastatik lezyon veya primer sarkom ile karışan serozal/subserozal tabanlı nadir bir tümördür. Histopatolojik, ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal özellikleri diffüz mezotelyoma ile aynıdır ancak lokalize mezotelyoma makroskopik ya da mikroskopik olarak diffüz yayılım göstermeyen, lokalize nodüler bir kitle oluşturur.^{46, 57} Ayrıca bu iki antitenin tedavisi farklıdır ve lokalize mezotelyoma daha iyi prognoza sahiptir.⁵⁸

2.4.2.1. Mezotelyoma Epidemiyolojisi

Genç yaşlarda da görülebilmeye rağmen mezotelyoma sıklıkla ileri yaşların hastalığıdır. Sanayileşmenin artması ile birlikte asbest maruziyetinin artması, nadir görülen bu olguların insidansında artışa neden olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde son 10 yılda % 50 artış saptanmıştır, yıllık vaka sayısı 2200 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde, çalışma ortamı ve genel çevrede asbest maruziyetini azaltmak için yasal düzenlemeler getirilmiştir.⁵⁶

Plevral mezotelyomalar tüm kanser vakalarının % 2'sinden azını oluşturur. 2018 yılı verilerine göre, tüm dünyada 30444 yeni vaka, 25580 ölüm saptanmıştır.⁵⁹ Mezotelyoma insidansının yüksek olduğu ülkeler İngiltere, Hollanda, Malta, Belçika, Avusturalya ve Yeni Zelanda'dır. Avrupa ülkelerinin büyük bir kısmı ve Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans nispeten daha düşüktür.⁶⁰ Mezotelyoma insidansı kadınlarda daha düşüktür ancak Türkiye'de Eskişehir ve İtalya'nın Güney Lombardy bölgesi bu konuda istisna teşkil etmektedir.⁴⁶

Türkiye'de, Anadolu'nun belirli bölgeleri asbest ve erionit minerali açısından zengindir ve ülkemizde asbestin önemli bir halk sağlığı sorunu olabileceği düşüncesi ilk olarak Hacettepe Üniversitesinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ileri sürülmüştür.⁶¹ Türkiye'de mezotelyoma insidansı erkeklerde 1,06/100,000; kadınlarda 0,39/100,000 olarak saptanmıştır. Ancak asbest maruziyetinin yüksek olduğu kırsal alanlarda yapılan çalışmalarda mezotelyoma insidansı erkekler için yılda 100,000 kişide

114,8; kadınlar için 159,8 olarak bulunmuştur. Bu oranlar erionit maruziyeti olan köylerde daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda kullanılan yöntem farklılıkları nedeniyle bu bulguları birleştirmek mümkün olmamıştır.⁶²

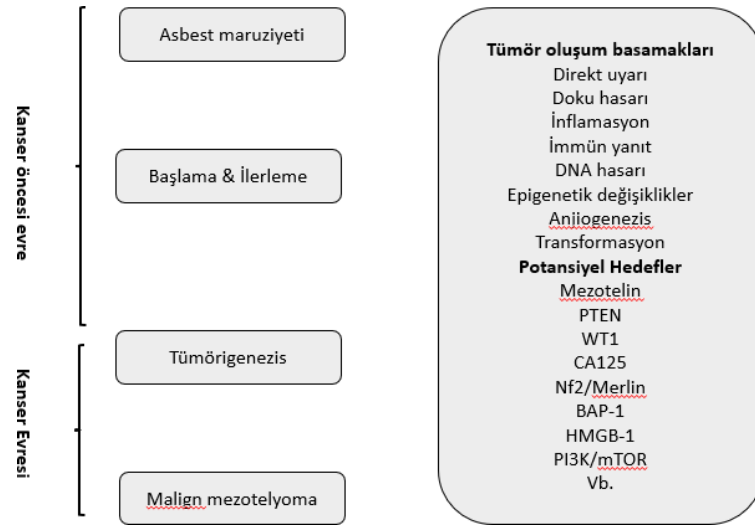
2.4.2.2. Mezotelyoma Etiyolojisi ve Patogenezi

Asbest: Asbest ailesi, serpentin ve amfibol isimli iki gruptan oluşan fibröz hidrate magnezyum silikat kristallerini içerir. Serpentin form, krizolit; amfibol form amozit, krokidolit, antofilit, aktinolit ve tremolit isimli mineral gruplarından oluşur.⁶³ Özellikle krizolit, amozit ve krokidolit, başlıca inşaat endüstrisinde olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. En zararsız formu krizolit, en karsinojen formu ise krokidolit olarak bilinmektedir.⁶⁴ Mesleki asbest maruziyeti olan hastalar, çeşitli solunum yolu hastalıkları ile birlikte başta akciğer kanseri olmak üzere larinks, mide ve kolon kanserleri için de risk altındadırlar.^{44, 56}

Asbestoz doza bağımlı olarak mezotelyoma gelişimi için risk faktörüdür ancak güvenli olduğu söylenebilecek bir alt seviyesi yoktur. Kristallerin şekil ve boyutlarının karsinogenezde önemli olduğu, küçük çaplı asbest kristallerinin daha karsinojen olduğu nilinmektedir.⁶ Amfibol lifler genellikle hava akışına p aralel dizilime sahip olup, alveolar duktuslarda birikirken, serpentin lifler karışık ve heterojen dizilim içermeleri sebebiyle hava yolu bifurkasyonlarında birikirler. Silya içeren alanlarda biriken fibriller, mukosiliyer aktiviteyle dışarı atılarak akciğerde hasara sebep olmazlar.⁶⁵

Asbest partiküllerinin çeşitli mekanizmalarla mezotelyoma gelişimde rol oynadığı düşünülmüştür (Şekil 4):⁶⁵

- Direkt mekanik hasar
- Reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin oluşumu
- Hücre sinyal yollarında değişiklikler
- Tümör süpresör genlerin kaybı, onkogenlerin aktivasyonu
- Kromozom ve DNA değişiklikleri



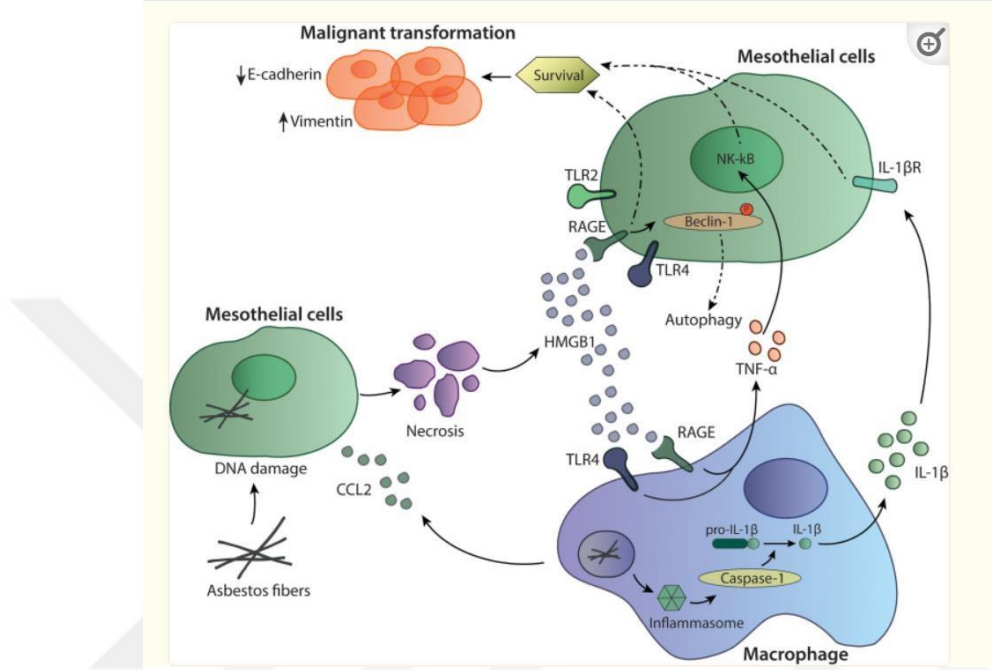
Şekil 4. Uzun süreli asbest maruziyeti sonrası mezotelyoma için tümörögenезis basamakları⁶

Asbest lifleri, birincil olarak inflamasyon, apoptozis ve oksidatif stres yolağı üzerinden maligniteye sebep olmaktadır. Bu lifler ayrıca mekanik olarak da hava yolu epiteline hasar verirler. Solunum yolu ile alınan asbest lifleri, solunum yolu epiteli ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu fagositoz, epitelde geçirgenlik artışına neden olur.³⁷

Asbest lifleri, içerisinde bulunan demir ile Fenton reaksiyonuna sebep olarak serbest oksijen radikalleri üretimini tetikler. Serbest oksijen radikalleri ise hücreyi hem mekanik olarak hasarlandırır, hem de inflamatuvar kaskadı aktive eder. Yang ve arkadaşları insan mezotel hücreleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, asbest liflerinin, hücrelerin nekroz ile ölümüne sebep olduklarını bulmuşlardır. Bu da ekstrasellüler matrikse HMGB-1 (high mobility group box-1) salınımı ile kronik inflamatuvar süreci başlatır. Makrofaj akümülayonu ve TNF-a (tumour necrosis factor-a) sekresyonu, NF-kB (nuclear transcription factor-kappa B) yolağının aktivasyonuna neden olarak asbest maruziyeti sebebiyle genetik olarak hasarlanan hücrenin ölmesini engeller.⁶⁴ NF-kB ayrıca hücre proliferasyonu ve inflamatuvar yolaklarda yer alan bir çok genin düzenlenmesinde görevli bir transkripsiyon faktörüdür. Asbest kristalleri hücre membranı ilişkili fosfolipaz C ve D aktivasyonunu da indükler. Bu aktivasyon, gen regülasyonu ve hücre büyümesi gibi görevlere sahip olan Protein Kinaz C'nin de hücre

membranına transferine ve böylece hüresel işlevlerin yeniden düzenlenmesine neden olur (Şekil 5).³⁷

Asbest kristalleri mitoz sırasında mekanik olarak kromozom kırıklarına yol açabilir. Ayrıca reaktif oksijen türevleri de direk olarak DNA hasarı yapabilmektedir.⁶⁵



Şekil 5. Asbestin sebep olduğu karsinogenez mekanizması⁶⁶

Erionit: Erionit, ülkemizde özellikle Kapadokya olmak üzere, dünyada çeşitli bölgelerde volkanik tüflerde ve toprakta bulunan doğal fibröz bir mineraldir. Yapısal olarak amozit veya krokidolite benzer ancak erionit bu asbest türlerine göre çok daha karsinojendir.^{64, 67} Wagner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, asbest enjekte edilen hayvanların % 48'inde mezotelyoma gelişirken, erionit enjekte edilen hayvanların tamamında mezotelyoma geliştiği bildirilmiştir.⁶⁴

Ülkemizde Kapadokya bölgesinde bulunan Karain, Tuzköy ve Sarıhıdır köylerinde mezotelyoma oranlarının çok yüksek olduğu saptanmıştır.⁶¹ Araştırmacılar bu durumu önce asbest maruziyeti ile ilişkilendirmiştir ancak daha sonra yapılan minerolojik çalışmalar olası sebep olarak erioniti ortaya koymuştur. Erionit bu bölgede topraklarda yaygın olarak bulunmakta ve evlerin dış sıvasında kullanılmaktadır. Çevresel erionit maruziyeti olan bu bölgede yıllık mezotelyoma olgu sayısı 1 milyon

insanda 2200-8000 olarak belirlenmiştir ki bu oran, bildirilen en yüksek insidanstır.⁶⁷ Ayrıca bu köylerde ölümlerin yaklaşık % 50'si mezotelyoma kaynaklıdır.

Erionitin mezotelyomaya nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemekle birlikte asbest ile benzer mekanizma gösterdiği düşünülmektedir. Erionit inhale edildiğinde makrofajlardan reaktif oksijen metabolitlerinin salınımını indükler. Mezotel hücreleri üzerinde, İnterlökin-1 ile düzenlenen otokrin bir geri besleme mekanizması başlatır. Ayrıca mezotel hücrelerinde *c-fos* ve *c-jun* proto-onkogenlerini stimüle eder.^{67, 68}

Erionit ayrıca, yine asbeste benzer şekilde hyalinize plevral plaklar, plevral kalınlaşma ve efüzyonlara sebep olabilir.

SV40: SV40 maymun orijinli, küçük, sirküler, 5243 baz çiftine sahip çift sıralı DNA sarmalı içeren bir poliomavirüstür. Maymun böbrek hücreleri kullanılarak hazırlanan SV40 ile kontamine olan poliovirüs aşıları 1955-1963 yılları arasında Amerika'da, 1978'e kadar Sovyetler Birliği'nde, 1991'e kadar İtalya'da uygulanmıştır.⁶⁹

SV40 virüsü, literatürde insan ve hamsterlarda beyin ve kemik tümörleri, lenfoma ve mezotelyomalarla ilişkilendirilmiştir. Hamsterlarda yapılan bazı çalışmalar, intrakardiyak SV40 enjeksiyonu sonrası hayvanların % 60'ında; intrapulmoner enjeksiyon sonrasında ise tamamında mezotelyoma geliştiğini göstermiştir.⁶⁹ Viral replikasyon sırasında virüs DNA'sının bir zincirinden replikasyondan sorumlu erken genler ve yapısal proteinlerden sorumlu geç genler açığa çıkar. Erken genler, büyük ve küçük T antijenlerini (Tag ve tag) ve 17kT proteinini içerir. SV40 virüsünün transforme edici özellikleri, hücre sinyal yolları üzerinden ilerler. Tag proteini, spontan olarak tümör süpresör gen ürünleri olan Rb ve P53 proteinlerine bağlanır ve bunları inaktive eder; tag ise AP1 isimli transkripsiyon faktörünün üretimini artırır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda virüs ile enfekte hücrelerde Met ve Notch-1 onkogenleri ile IGF-1 oranlarında (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) artış saptanmıştır. Ayrıca bu hücrelerin telomerez aktivitesi kazandığı gösterilmiştir. Asbestoz, bu sistemde ko-karsinojen faktör olarak düşünülmüştür.⁷⁰ Her ne kadar kemirgenlerde SV40 virüsüne bağlı mezotelyoma izlenmiş olsa da, bu virüsün insanlarda mezotelyomaya yol açıp açmadığı tartışma konusudur. Mezotelyoma olgularında retrospektif olarak PCR (polimerase chain reaction) ile saptanan virüslerin plazmid kontaminasyonu olabileceğini düşünen

araştırmacılar da vardır. Aynı spesmenlerle yapılan çalışmaların bazılarında laboratuvarlar arası uyumsuzluklar mevcuttur.⁶⁸

Radyasyon: İyonizan radyasyon ve mezotelyoma ilişkisinin olup olmadığı, olgu serilerinden, tıbbi görüntüleme için kontrast madde olarak radyoaktif torium dioksit kullanılan vakalardan ve nükleer santral çalışanlarında yapılan araştırmalardan elde edilmeye çalışılmıştır.⁷¹ Roggli ve arkadaşları radyoterapi öyküsü olan 62 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 5 adet mezotelyoma olgusu bildirmişlerdir.⁶⁴ Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, germ hücreli tümörler, Wilms tümörü ve meme karsinomu nedeniyle radyoterapi alan hastalarda plevral, peritoneal ve perikardiyal mezotelyoma gelişebildiğine dair literatür mevcuttur. Tüm bu bilgiler direkt olarak ışınlanan bölgelerde ve daha az oranda olmak üzere hedef bölgelerin çevresinde, radyasyonun mezotelyoma için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.⁶⁸

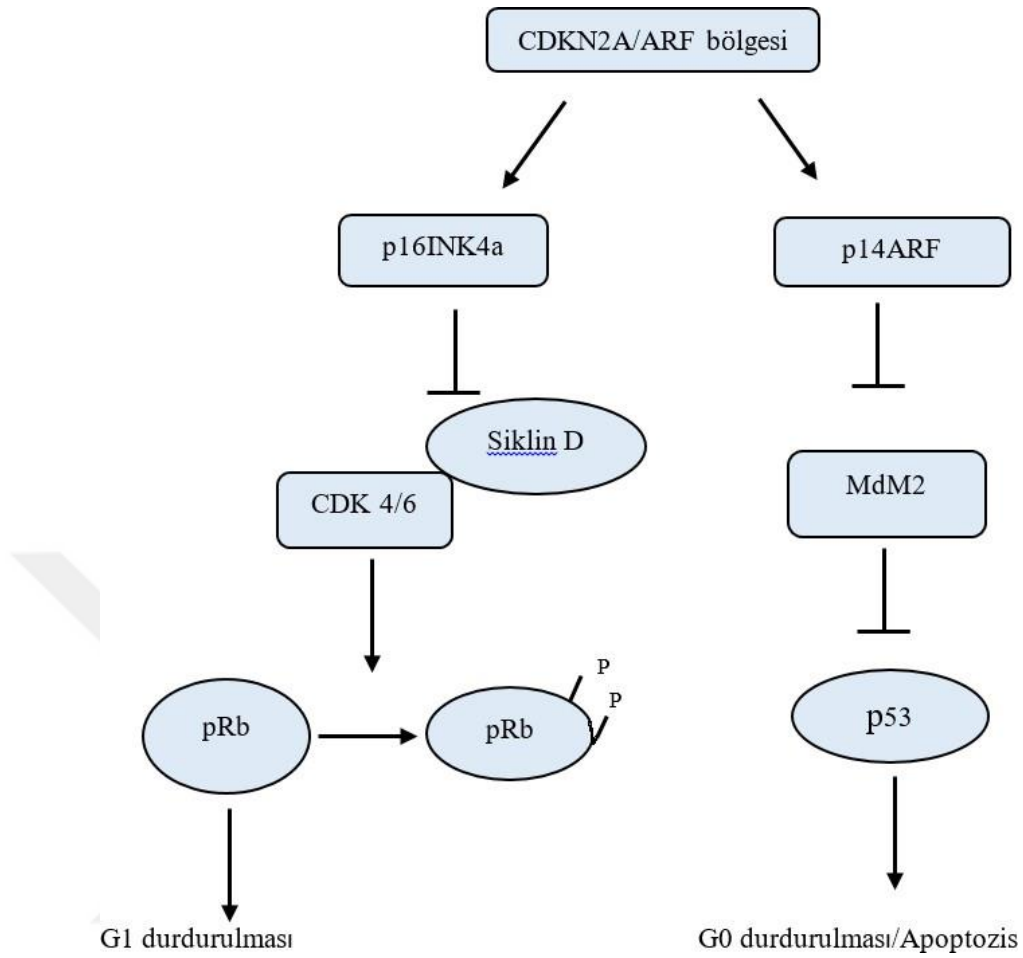
Kalıtsal Faktörler: Uzun süre asbest maruziyeti olan hastaların yalnızca % 5’inde mezotelyoma geliştiğinin gözlenmesi ve erionit inhalasyonu olan mezotelyomalı hastalarda Mendelian otozomal dominant yatkınlığın keşfedilmesi ile bu hastalığın genetik ve çevre etkileşimi sonucu geliştiği düşüncesi doğmuştur.⁷² Mezotelyoma gelişimine eğilim oluşturduğu en iyi bilinen germline mutasyon BAP1 mutasyonudur. Etkilenen ailelerde üveal/kutanöz melanom, böbreğin şeffaf hücreli karsinomu, atipik spitzoid nevüs gibi çeşitli neoplazilere yatkınlığa neden olan “BAP1 hereditör kanser yatkınlık sendromu” tanımlanmıştır. BAP1 germline mutasyonunun insidansı net olarak bilinmemektedir. Testa ve arkadaşları spontan mezotelyomaların %7,7’sinde germline BAP1 mutasyonu saptamışlardır. Germline BAP1 kanser sendromu vakalarının mezotelyomaların çok az bir kısmını oluşturduğu düşünülmektedir.⁶⁸

BAP1 mutasyonunun keşfedilmesi, mezotelyomalı hastalarda başka germline mutasyonların varlığının araştırılmasına öncülük etmiştir. Bulunan genlerin yarısından fazlası DNA tamir mekanizmalarına ait genlerdir. Bunların bir kısmı DNA tamir yolağında homolog rekombinasyon (HR), bir kısmı hatalı eşleşme onarımı (MMR), bir kısmı nükleotid eksizyon tamiri (NER) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) basamaklarında görev almaktadır.⁵

2.4.2.3. Mezotelyoma Genetik Özellikleri

Mezotelyomada izlenen genetik değişikliklerin büyük bir kısmı, protoonkogen aktivasyonundan daha çok, tümör süpresör genlerde fonksiyon kaybı ile ilişkilidir.⁸ En yaygın kayıplar 1p, 3p14, 4, 6q, 9p ve 22q kromozomlarında meydana gelir. Mezotelyoma gelişimde en sık izlenen somatik mutasyonlar tümör süpresör genler olan BAP1 (3p), CDKN2A (9p21) ve NF-2 (22q, merlin) genlerinde görülür.^{11, 34} CDKN2A (p16^{INK4a} ve p14^{ARF}) genlerinde homozigot delesyon mezotelyomaların % 72'sinde saptanır.⁷³

p16^{INK4a} ve p14^{ARF} (CDKN2A/ARF), kromozom 9p21'de yerleşen aynı isimli proteinleri kodlayan tümör süpresör genlerdir. p16^{INK4a}, CDK 4/6 (cyclin dependant kinase 4/6) - siklin D kompleksini parçalayarak retinoblastom proteininin aktif hipofosforile durumda kalmasını sağlar; böylece G1 fazında hücre siklusunu durdurur. p14^{ARF} ise Mdm2'yi parçalama yoluyla p53 proteininin degradasyonunu önleyerek hücre siklusunun ilerlemesini engeller.^{73, 74} Aynı kromozom lokusunda bulunan bir diğer tümör süpresör gen olan p15^{INK4b} (CDKN2B) ise TGF (transforming growth factor) tarafından indüklenen bir başka CDK inhibitörüdür. Bu genlerde oluşan fonksiyonel kayıplar, hücre döngüsü üzerinde büyük rol oynayan p53 ve Rb proteinlerinde inaktivasyona sebep olur (Şekil 6).



Şekil 6. CDKN2A bölgesinin hücre döngüsü ile ilişkisi

P53 ve Rb genlerinde meydana gelen mutasyonlar, akciğer kanseri de dahil birçok kanser türünde görülmektedir. Ancak mezotelyomalarda yapılan çok sayıda çalışma, bu olgularda p53 ve Rb genlerinin mutant olmadığını göstermiştir.⁷⁴

p16^{INK4a} ve p14^{ARF} genetik değişiklikleri, mezotelyomalarda histolojik tipe göre değişiklik göstermektedir. Epiteloid tiplerin yaklaşık % 70'inde bu değişiklikler izlenirken, sarkomatoid ve bifazik tiplerde bu oran hemen hemen % 100'dür.⁷⁵ Yapılan bir çalışmada insan mezotelyoma hücrelerinin p14^{ARF} eksprese eden bir adenovirüs ile enfekte edilmesi sonucu, p53 seviyelerinin arttığı ve hücre döngüsünün durduğu, hücre büyümesinin engellendiği ve hücrenin apoptozise gittiği izlenmiştir. Aynı zamanda Rb'nin hiperfosforilasyonunu engelleyen p21WAF proteininin de hücre içinde seviyesi yükselmiştir.⁷⁴ Bu nedenle delesyona uğrayan bu genlerin yeniden ekspresyonuna yönelik çalışmalar, mezotelyoma tedavisi için umut vadetmektedir.

NF2, kromozom 22q12 bölgesinde bulunan bir tümör süpresör gendir. Mutasyonları sonucu bilateral vestibüler schwannom ve menenjiomlarla karakterize kalıtsal bir kanser yatkınlık sendromu olan nörofibromatozis tip 2 gelişir. Meme, prostat, karaciğer ve böbrek gibi solid organ tümörleri yanı sıra, biallelik inaktivasyon sonucu mezotelyoma gelişiminde de rol oynadığı gösterilmiştir.⁷⁶ 1995'te yapılan bir çalışmada mezotelyomaların % 40- 50'sinde NF2'yi inaktive eden mutasyon saptanmıştır.⁷³ Asbeste maruz bırakılan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, NF2'nin bir allelinde inaktivasyon içeren farelerde, NF2 mutasyonu olmayanlara göre daha sık mezotelyoma geliştiği gözlenmiştir. NF2 ekspresyonunun restorasyonu sağlandığında mezotelyoma hücrelerinde büyümenin engellendiği saptanmıştır.^{76,77}

LATS2, mezotelyoma gelişiminde etkili olabileceği düşünülen bir başka gendir. LATS, ilk olarak *Drosophila* 'larda saptanan bir tümör süpresör gendir. İnsanda LATS1 ve LATS2 olmak üzere ikiye ayrılır. LATS2, 13q11-12 kromozomunda yer almakta ve heterozigot kaybı kansere neden olmaktadır.⁷³ Bu gen, NF2 ile birlikte Hippo sinyal yolağını kullanır. Hippo sinyal yolağı ise hücre-hücre etkileşimi, hücre polaritesi, mekanik sinyaller ve hücrenin enerji durumunun düzenlenmesi başta olmak üzere homeostazisin düzenlenmesinde görev alır. Hippo yolağının düzenlenmesinin bozulması, karsinogenezde önemli rol oynar.⁶⁵

BAP1, kromozom 3p21 bölgesinde lokalize bir tümör süpresör gendir. BAP1 proteini, genellikle bir protein kompleksinin parçası olarak, kromatin yeniden yapılanması, hücre döngüsünün düzenlenmesi, hücre büyümesi ve DNA hasarına cevap oluşturmada görev alır.⁵ Germline mutasyonu, başta üveal melanom ve mezotelyomayı da içeren çeşitli kanserlere eğilim yaratan, otozomal dominant geçişli bir kanser yatkınlık sendromuna neden olur. BAP1'in somatik mutasyonları da kanser gelişiminde rol oynar. Heterozigot BAP1 mutasyonu olan farelerin, mutasyon olmayanlara göre asbeste daha duyarlı olduğu gözlenmiştir.⁷⁸ Bir çalışmada mezotelyoma olgularının yaklaşık % 61'inde BAP1 değişiklikleri izlenmiştir. Bu değişiklikler, epitelooid tiplerde, bifazik ve sarkomatoid tiplere göre daha yüksek orandadır.⁷⁹

MikroRNA, transkripsiyon sonrasında hedef genin ekspresyonunu düzenleyen 18-25 baz çifti uzunluğunda, kodlama yapmayan RNA'lardır ve bunların tüm genlerin yaklaşık üçte birinin ekspresyonunu düzenlediği düşünülmektedir.⁸⁰ Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikroRNA ekspresyonlarındaki değişikliklerin kanserlerin çoğunun

gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir. Başta Past ve arkadaşları olmak üzere birçok araştırmacı, mezotelyomalarda, normal mezotelyumdan farklı bir mikroRNA profili bulunduğunu göstermişlerdir.⁸¹ Bir çalışmada da mezotelyoma hücrelerinde miR-31 ekspresyonu olmadığı, miR-15/16 ekspresyonunun da azaldığı saptanmıştır.⁷³

DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu, tümör süpresör genleri inaktive ederek birçok tümör gelişiminde rol alan epigenetik değişikliklerdir. Metilasyon profilleri, neoplastik mezoteli, hem normal mezotelden hem de başka tümörlerden ayırt etmeye yardımcı olabilir. Yapılan bir çalışmada TMEM30B, KAZALD1 ve MAPK13 genlerinin mezotelyomada hipermetile durumda olduğu saptanmıştır.^{11, 81} Bir başka çalışma ise mezotelyomalarda, bir tümör süpresör gen olan RASSF1A geninin, göreceli olarak daha yüksek oranda metilasyona uğradığını göstermiştir.⁷⁰

Mezotelyomalardaki genetik değişiklikler bahsi geçenlerle sınırlı olmayıp bu konudaki bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Binlerce genin eş zamanlı analizine olanak veren yeni teknolojik gelişmeler sayesinde mezotelyomalar, moleküler olarak sınıflandırılmaya çalışılmaktadır.¹¹ Bu çalışmaların prognoz tayini ve kişiselleştirilmiş tedavilere imkan sağlaması umulmaktadır.

2.4.2.4. Klinik ve Radyolojik Bulgular

Mezotelyoma en sık 6. dekada ortaya çıkar. Literatürde sayıları 300'den az olmak üzere bildirilen çocuk hastalar da mevcuttur.²⁶ Daha erken yaşlarda ortaya çıkan hastalarda genellikle çocukluk döneminde asbest maruziyeti öyküsü vardır. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Klinik semptomlar hastalığın evresine göre değişir. Hastalar en sık nefes darlığı (% 60) ve göğüs duvarında ağrı (%60) ile başvururlar. Bu semptomlar genellikle plevral efüzyona bağlıdır. Semptomların sinsi başlangıçlı olması ve mezotelyomaya spesifik olmayışı tanıda gecikmeye yol açabilir. Kilo kaybı, halsizlik gibi semptomlar tanı anında genellikle % 30'dan az oranda görülür, bu semptomların varlığı hastalığın muhtemelen ileri evrede olduğunu gösterir.^{42, 82} Bazı olgular herhangi bir semptom vermez, başka sebeple yapılan incelemeler sırasında insidental olarak saptanır.

Mezotelyoma lokal agresif bir tümör olmasına rağmen ileri evrelerde metastaz yapabilir. Lokal olarak spinal kord invazyonu sırt ağrısına, perikardiyal invazyon perikardiyal efüzyon/tamponada veya karşı akciğere invazyon, kontralateral plevral

efüzyona sebep olabilir.⁸² Otopsi çalışmaları, olguların yaklaşık % 90'ında metastaz olduğunu göstermektedir.²⁶ Ancak mezotelyoma, nadiren metastatik hastalık ile semptom verir.

Fizik muayenede akciğer bazallerinde unilateral matite, göğüs duvarında kitle veya kitle tarafına doğru skolyoz bulunabilir.

İngiliz Toraks Topluluğu'nun (The British Thoracic Society) 2018 yılında yayınladığı kılavuza göre, klinik olarak mezotelyoma düşünülen hastalarda uygulanacak ilk görüntüleme yöntemi direk göğüs grafisidir. Grafisi şüpheli bulunan veya uzun süredir semptom gösteren ve asbest maruziyeti olan hastalar ise daha ileri görüntüleme yöntemleriyle incelenmelidir. Görüntülemede ikinci aşama kontrastlı toraks tomografisidir. Yanlış pozitif sonuçlar göz önünde bulundurulmak kaydıyla PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi) de mezotelyoma tanısı için faydalıdır. MR (Manyetik Rezonans) görüntüleme, hastanın cerrahi tedaviye uygunluğunu değerlendirmek amacıyla, invazyon derinliğini ölçmek veya lokal hastalıkta radyoterapiyi planlamak için kullanılmaktadır.^{82, 83}

Direk göğüs radyografisinde en yaygın bulgu, tek taraflı plevral efüzyondur. Plevral mezotelyomaların % 60'ı sağ taraflıdır.⁸⁴ Olguların % 60'ında plevral kalınlaşma, % 45-60'ında ise plevral kitle mevcuttur.⁸⁵ Bazı hastalarda kosta destrüksiyonu ya da pnömotoraks izlenebilir. Direk grafinin mezotelyoma tanısında sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

BT (Bilgisayarlı Tomografi)'de en sık görülen bulgu (% 90-92 oranında) plevral kalınlaşmadır.⁸⁶ Bu kalınlaşmanın derecesi, yayılımı ve nodüleritesi değişkendir. Hastalık ilerledikçe akciğeri çepeçevre zırh gibi sarabilir ve hacim kaybına neden olabilir. Diğer sık görülen bulgular, hastaların %74-89'unda izlenen tek taraflı plevral efüzyon ve %73-86'sında saptanan interlober fissür tutulumudur.^{16, 86} Normal yağ ve doku planlarının kaybı, trakea ve özofagusun %50'den fazlasının örtülü olması gibi bulgular, mediastinal invazyon şüphesini doğurur.⁸⁵ Malign plevral kalınlaşma, benign kalınlaşmadan ayırt edilmelidir. Sirkümferansiyel veya nodüler kalınlaşma, parietal plevra kalınlığının 1 cm'den fazla olması ve mediastinal plevra tutulumu malignite lehinedir.⁸⁷ BT, mezotelyomada sadece tanıda değil, evreleme, tedavi planlama, tedavi takibi ve biyopsi kılavuzu olarak da kullanılmaktadır.

Metabolik olarak aktif malign hücrelerde bir glukoz analogu olan pozitron yayımlayan F18- florodeoksiglukoz (F18-FDG) kullanımını artırır. Bu prensibe dayanan **PET-BT**, birçok organda benign ve malign neoplazilerin ayrımında kullanılır. Mezotelyomada, interlober fissürlerin ve diyafragmatik yüzeylerin tutulumunu göstermek, intra ve ekstratorasik metastazları değerlendirmek için uygun bir yöntemdir.⁸⁸ Ancak sarkoidoz, pnömoni, round atelektazi ve kazeifiye granülomlarda da F18-FDG tutulumu olabileceğinden anatomik yapıları daha iyi gösteren BT ile birlikte değerlendirilmesi uygundur.¹⁶

MR, mezotelyomalı hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Mezotelyomanın en sık bulgularından olan plevral efüzyon, T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens olarak izlenir. Plevral kalınlaşma, nodül ya da kitleler ise T1 ağırlıklı görüntülemelerde izointens/hafif hiperintens olarak görünür. MR, göğüs duvarı, diyafram, mediasten ve kardiyovasküler yapıların değerlendirilmesinde BT'ye üstündür. Ayrıca yeni gelişen teknolojilerle MR'ın mezotelyomalarda kullanım alanı genişlemektedir. Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin, mezotelyomaların histolojik tiplerini ayırt edebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁸⁹

2.4.2.5. Makroskopik ve Mikroskopik Bulgular

Mezotelyoma, erken dönemde kendini plevral yüzeyde dağınık çok sayıda küçük nodüller şeklinde gösterir. Akciğer parankimine yayılımı sınırlıdır. Hastalık ilerledikçe bu nodüller birleşir, akciğeri zırh gibi saran bir kitleye dönüşür. İnterlober fissürlere, akciğer parankimine ve göğüs duvarına yayılır. Kitle makroskopik olarak gri-beyaz renkli, yumuşak kıvamlıdır. Mukoid benzeri materyal içeren çok sayıda kistik alan içerebilir.⁴⁶

Mezotelyomalar histolojik olarak epiteloid, bifazik ve sarkomatoid olarak üç ana gruba ayrılır. Epiteloid tip % 60-80, bifazik tip % 10-15, sarkomatoid tip ise % 10'dan az oranda görülür. Ancak rezeksiyon spesmenlerinde sarkomatoid tipin daha az, bifazik tipin daha fazla olduğu söylenmektedir. Bu durum, biyopsilerde örneklemenin, alt tiplendirme için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.²⁶ Mezotelyomalar, prognozları kötü, ortalama yaşam süresi 9-12 ay olan tümörlerdir ancak tümörün epiteloid veya epiteloid dışı olması, hastalığın evresinden ya da tedaviden bağımsız

olarak tek başına prognostik faktördür.^{4, 90} Epiteloid tümörlerin prognozu nispeten daha iyidir ve cerrahi tedaviden yarar görme olasılıkları daha yüksektir.

Epiteloid tip: En sık görülen tiptir. Klasik olarak yanıltıcı şekilde üniform, küboidal hücrelerden oluşur ve genellikle tübülopapiller büyüme paterni gösterir.⁴ Hücreler eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak nükleuslu, veziküler kromatinlidir ve küçük nükleol içerebilirler. Mitoz sık değildir. Ancak az diferansiye tümörlerde kaba kromatin, belirgin nükleol ve yüksek mitotik aktivite görülebilir.⁴⁶ Epiteloid mezotelyomalar çeşitli yapısal patern, sitolojik ve stromal özelliklerde olabilirler (Tablo 2). Bunlardan bazıları ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilmesi nedeniyle tanınmalıdır; bazıları da prognostik öneme sahiptir.

Tablo 2. Epiteloid mezotelyoma histomorfolojik sınıflandırması^{46, 91}

Yapısal Paternler	Sitolojik Özellikler	Stroma
Tübülopapiller	Rabdoid	Mikzoid
Trabeküler	Desiduoid	
Adenomatoid	Küçük hücreli	
Solid	Şeffaf hücreli	
Mikropapiller	Taşlı yüzük hücreli	
	Lenfhistiositoid	
	Pleomorfik	

Tübülopapiller ve trabeküler paternler ile mikzoid stroma içeren epiteloid mezotelyomaların daha iyi prognozlu olduğu düşünülmektedir. Buna karşın pleomorfik özellikler içerenlerin prognozu, sarkomatoid mezotelyomaya benzer şekilde kötüdür. Bunu solid ve mikropapiller paternler takip eder.^{92, 93} Lenfhistiositik, taşlı yüzük hücreli, küçük hücreli ve desiduoid mezotelyoma, literatürde çok az sayıda bulunduğundan bunlarla ilgili bilgi kısıtlıdır. Rezeksiyon spesmenlerinde patern yüzdesi, sitolojik ve stromal özellikler patoloji raporunda yer almalıdır. Küçük biyopsilerde ise bu özellikler görülebildiği kadarıyla raporda belirtilmelidir.⁹³

DSÖ 2021 sınıflamasında yer alan değişikliklerden biri de epiteloid mezotelyomaların nükleer derece (nükleer atipi ve mitoz sayısı) ve nekroz varlığına göre düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmasıdır (Tablo 3).⁴⁶

- Nükleer derece

Nükleer atipi: 1 hafif, 2 orta, 3 şiddetli

Mitoz sayısı (2 mm²'de) 1 veya daha az: skor 1

2-4 ise: skor 2

5 ve üzeri: skor 3

- Toplam skor 2-3: nükleer derece I

4-5: nükleer derece II

6: nükleer derece III

Tablo 3. Epiteloid mezotelyomalarda derecelendirme⁹¹

Düşük dereceli mezotelyoma:	Yüksek dereceli mezotelyoma:
• Nekroz +/-, nükleer derece I • Nekroz -, nükleer derece II	• Nekroz +, nükleer derece II • Nekroz +/-, nükleer derece III

Sarkomatoid Tip: Bu tip, diffüz ve infiltratif büyüme paterni gösteren iğsi hücrelerden oluşur. Bu hücreler fasiküller şeklinde veya tamamen düzensiz bir paternde çevre yağlı dokuyu ve/veya akciğer parankimini infiltre ederler.⁴ Tümör hücrelerinin atipisi minimalden şiddetliye doğru bir spektrum gösterebilir. Atipik dev hücreler, pleomorfik nükleuslar ve atipik mitozlar görülebilir, sıklıkla nekroz mevcuttur.⁹³ Nadiren osteosarkom, kondrosarkom veya rabdomyosarkom gibi heterolog elemanlar bulunabilir (Tablo 4).⁹¹

Tablo 4. Sarkomatoid mezotelyomaların histomorfolojik sınıflandırılması⁹¹

Yapısal Patern	Sitolojik Özellikler	Stroma
-	Lenfhistiositoid	Desmoplastik
	Transizyonel	Heterolog farklılaşma içeren
	Pleomorfik	

Desmoplastik patern, minimal atipi gösteren iğsi hücrelerin, herhangi bir patern göstermeden yoğun hyalinize stroma içinde dağılımından oluşur. Bu tanının verilebilmesi için tariflenen özelliklerin rezeksiyon spesmeninde tümörün % 50'den fazlasını oluşturması gerekir. Küçük biyopsilerde 'desmoplastik özellikler içeren' terminolojisi kullanılmalıdır.⁴⁶ Desmoplastik patern sarkomatoid mezotelyomayı, fibröz plöritten ayırmaya yardımcı bulgular göğüs duvarı/ akciğer invazyonu, nekroz, fokal alanlarda belirgin sarkomatoid histoloji görülmesi ve uzak metastazdır.²⁶

Transizyonel mezotelyoma, epiteloid ve sarkomatoid arasında bir morfolojiye sahiptir. Belirgin sitoplazmik sınırlara sahip, elonge ancak şişkin hücrelerin tabakalar şeklinde diziliminden oluşur.^{4, 26} Epiteloid tip mezotelyomadan ayırmak için retikülün histokimyasından yararlanılabilir. Retikülün, transizyonel hücreleri tek tek çevrelerken, epiteloid hücreleri gruplar şeklinde sarar.⁴

Sarkomatoid mezotelyomanın prognozu oldukça kötüdür. Ortalama yaşam süresi 3,5-8 aydır. Transizyonel özelliklerin prognoz üzerinde olumsuz etkisi vardır.⁴

Bifazik Tip: Epiteloid ve sarkomatoid komponentlerin her birinden en az % 10 oranında içerir. Rezeksiyon spesmenlerinde geçerli olan yüzde şartı, küçük biyopsilerde aranmaz.⁴⁶ Prognozu epiteloid ve sarkomatoid komponent yüzdesine göre değişmektedir. % 50'den fazla epiteloid komponent veya % 80'den az sarkomatoid komponentin daha iyi prognoza sahip olduğu söylenmektedir.^{26, 93} Bu nedenle hem küçük biyopsilerde hem de rezeksiyon materyallerinde epiteloid ve sarkomatoid tiplerin oranı verilmelidir.

2.4.2.6. İmmünohistokimyasal Bulgular

Mezotelyomalar, nadir görülen agresif seyirli tümörler olduklarından doğru tanı almaları hayati önem taşır. Plevrada en sık görülen tümörler metastazlardır. Mezotelyomaların hem metastazlardan hem de reaktif benign lezyonlardan ayırt edilmeleri gerekir. Ancak bazen, klinik bilgi eksikliği, incelenen materyalin küçük olması gibi çeşitli nedenlerle sadece histomorfolojik olarak tanıya ulaşmak mümkün olmamaktadır. Plevra tabanlı bir tümörde ilk aşama, tümörün hücre kökenini belirlemektir.³ Mezotelyoma için kullanılan belirteçlerin sensitivitesi ve spesivitesi değişken olduğundan, iki pozitif ve iki negatif belirteç kullanılması önerilmektedir.⁹⁴

Kalretinin en sık kullanılan belirteçlerden biridir, sitoplazmik ve güçlü nükleer boyanma birlikteliği, mezotelyal kökeni kuvvetle destekler. Sadece sitoplazmik boyanma negatif olarak değerlendirilmelidir.⁹⁵ Poliklonal antikor kullanıldığında sensitivitesi epiteloid tip için % 80-100 olarak saptanmıştır ancak sarkomatoid tipte bu oran % 50-60 civarındadır. Ayrıca meme karsinomlarının bir kısmı ve skuamöz hücreli karsinomlar gibi çeşitli tümörlerde de pozitifliği söz konusu olduğundan, mezotelyoma için spesifik değildir.³

CK 5/6 yaygın kullanılan bir mezotelyal belirteçtir. King ve arkadaşları plevral tümörlerde yaptıkları bir çalışmada sensitivitesini % 83, spesivitesini % 85 saptamışlardır.⁹⁶ Temel kullanımı akciğer adenokarsinomları ile epiteloid mezotelyoma ayırımıdır. CK5/6 akciğer dışı adenokarsinomlarda eksprese edilebilirken, akciğer adenokarsinomlarında pozitifliği genellikle % 5'ten azdır.³

WT-1 nükleer pozitifliği anlamlı olan bir belirteçtir. Mezotelyomalar yanı sıra, melanom, renal hücreli karsinom, çeşitli adenokarsinomlar ve özellikle ovaryan düşük ve yüksek dereceli seröz karsinomlarda pozitif olabilir.^{56, 95}

HBME-1 mezotelyomalarda % 85 sensitif, %43 spesifik bir belirteçtir.⁹⁶ Mezotelyomalarda membranöz boyanma gösterirken akciğer adenokarsinomlarında diffüz sitoplazmik boyandığı söylenmektedir.⁹⁷ Ancak bu paternlerin ayırımı her zaman kolay olmadığından ve seröz over tümörleri de dahil olmak üzere çeşitli karsinomlarda pozitif olabildiğinden dolayı mezotelyoma için güvenilir bir belirteç değildir.⁹⁸

Mezotelyal kökeni destekleyebilecek diğer belirteçler podoplanin (D2-40), HEG-1, mezotelin, trombomodülin, GATA-3, hyalüronik asit, CD44 ve karbonik anhidraz 9'dur.^{95, 98} Ancak bunların kullanımı, spesifitelerinin düşük olması ve yeni belirteçlerin ortaya çıkması nedeniyle oldukça kısıtlıdır. D2-40'ın sarkomatoid mezotelyomalarda da sensitivitesinin yüksek olduğunu belirten yayınlar vardır. Lenfatik kanalları da boyayan bu belirteç, dikkatli değerlendirilmelidir.³

Mezotelyomalarda negatif olduğu bilinen belirteçlerden bazıları, TTF-1, Claudin-4, CEA, MOC-31, Ber-EP4, BG-8 ve B72.3'tür.^{26, 56}

2.4.2.7. Ayırıcı Tanı

2.4.2.7.1. Reaktif Mezotelyal Proliferasyonlar ile Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı

Mezotelyal hücreler, hava, sıvı, kan, inflamasyon ve diğer iritanlara, proliferasyon ile karşılık verirler. Bu proliferasyon, mezotel hücrelerinde tabakalanma artışı veya yüzeyde gevşek papiller yapılar şeklinde kendini gösterir.⁹⁹ Reaktif mezotelyal proliferasyonlarda neoplaziyi telkin edebilecek özellikler bulunabilir. Bunlar, sellülaritede ve mitoz sayısında artış, sitolojik atipi, nekroz varlığı, papiller yapılanmalar, mezotelyal hücrelerin invazyonu taklit eder şekilde fibröz doku arasına sıkışmasıdır.¹⁰⁰ Mezotelyomanın aksine, reaktif papiller yapılar genellikle tomurcuklanma şeklinde olup gerçek fibrovasküler kor içermezler. Benign proliferasyon eğer inflamasyona bağlı ise; hücreler plevral yüzeyde daha fazla olup göğüs duvarına doğru azalacak şekilde bir zonasyon gösterirler. Yüzeyde de fibrin ve granülasyon dokusu beklenir.²⁶ Mezotelyomada tümör nekrozu, iskemik nekroza eşlik eden sakin görünümlü bir nekrozdur. Tüberküloz benzeri inflamatuvar durumlarda görülenin aksine belirgin inflamasyon ve hücre artışı içermez.¹⁰¹

Malignite lehine bulgular, stroma veya yağlı dokuya aşikar invazyon, stromal genişlemeye yol açan sellüler nodüller, plevra kalınlığı boyunca yayılan atipik hücreler, pleomorfizm, atipik mitoz, belirgin olmayan (*bland*) nekrozdur.¹⁰¹ İnvazyon tek başına mezotelyoma tanısı için yeterlidir. Ancak diğer malign özellikler mevcut ise tanı için invazyon görülmesi şart değildir.¹⁰⁰ Küçük biyopsilerde, tanjansiyel kesitler yalancı invazyon görünümüne neden olabilir. Mezotel hücre inklüzyonları, lümen oluşturacak şekilde dizilenebilir. Eğer bu patern daha disorganize olursa materyal malignite açısından daha şüpheli hale gelebilir. Yağlı doku invazyonu, etrafında desmoplastik reaksiyona sebep olduğunda tanınması kolaylaşır ancak bazı materyallerde invazyon belirsiz olabilir, bu durumda sitokeratin ve kalretinin belirteçleri faydalı olacaktır.^{99, 100}

Benign proliferasyonlar ile mezotelyomayı ayırt edebilmek üzere çok sayıda immünohistokimyasal belirteç çalışılmıştır. Desmin, EMA, p53, IMP-3, GLUT-1, PDGF-R, Bcl-2 bunlardan bazılarıdır. Desmin pozitifliği reaktif lehineyken, EMA pozitifliği mezotelyoma lehine yorumlanmıştır. Yapılan bir çalışmada desminin, mezotelyoma olgularının % 10'unda, reaktif olguların % 85'inde ekprese olduğu gözlenmiştir. Ancak başka bir çalışmada mezotelyomada % 56'ya varan oranlarda desmin pozitifliği olabileceği gösterilmiştir.¹⁰² EMA beş farklı grup tarafından yürütülen çalışmanın neticesinde, mezotelyomada % 74 sensitif, % 89 spesifik bulunmuştur. Ancak bu gruplardan ikisi reaktif mezotel hücrelerinde EMA ekspresyonunu % 10'dan az saptarken, bir diğeri % 50'sinden fazlasında pozitif sonuç olabileceğini göstermiştir.¹⁰³ Desmin ve EMA'nın boyanma paternlerinin sebebi açıklanamamıştır, insidental bir bulgu olarak görünmektedir. Churg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, GLUT-1 ve IMP-3 hem mezotelyomada, hem de reaktif proliferasyonlarda değişen oranlarda pozitif olabilmektedir.¹⁰⁴ Bu nedenle bu belirteçlerin rutin kullanımı kısıtlıdır, yeni markerlar araştırılmaktadır.

Mezotelyomalarda hem germline hem de somatik BAP1 mutasyonları olabilir. Bunu destekler nitelikte, immünohistokimyasal olarak nükleer BAP1 kaybı, mezotelyomayı reaktif süreçlerden ayırmada % 50-65 sensitif, % 100 spesifiktir.³ 9p21 kromozomunda bulunan CDKN2A gen delesyonları da mezotelyomalarda oldukça sık görülmektedir. CDKN2A geninin ürünü olan p16, immünohistokimyasal olarak kullanılabilen bir markerdır ancak p16 kaybının, FISH yöntemiyle saptanan gen delesyonu ile korelasyonu düşüktür.¹⁰⁴ CDKN2A delesyonuna sıklıkla eşlik eden bir

diğer gen delesyonu da MTAP'tır. MTAP immünohistokimyasal belirtecinin sitoplazmik kaybı mezotelyoma lehine % 45 sensitif, % 100 spesifiktir. Bir diğer yeni belirteç olan 5-hmc'nin nükleer kaybının da mezotelyoma için % 92 sensitif, % 100 spesifik olduğu söylenmektedir.²⁶

2.4.2.7.2. Epiteloid Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı

Plevrada, mezotelyomadan daha sık metastatik tümörler görülür. Bunlar içinde de en sık görülenler akciğer, meme ve böbrek tümörleridir.¹⁰⁵ Epiteloid mezotelyomalar, çok çeşitli histomorfolojik görünümüne sahip olabileceğinden geniş bir ayırıcı tanı listesi mevcuttur. Kesin tanı için klinik ve radyolojik bilgilerin edinilmesi gerekir. Örneğin hastanın daha önceden bilinen bir tümörü varsa metastaza yönelmek kolaylaşır.

Tübülopapiller patern gösteren epiteloid mezotelyoma, iyi differansiye papiller mezotelyal tümör ile karışabilir. İyi differansiye papiller mezotelyal tümör, plevradan daha sıklıkla periton yerleşimlidir. Literatürde az sayıda fokal invazyon gösteren olgu bulunmasına rağmen, genellikle invaziv olmayan papillalardan oluşur. Nükleuslar, küçük düzgün konturludur; nükleolus içermez ve mitoz nadirdir.¹⁷ Şeffaf hücreli tip, şeffaf hücreli renal hücreli karsinom metastazı ile; desiduoid tip ektopik desidual reaksiyon, hepatosellüler ve adrenokortikal karsinom metastazları ile; küçük hücreli tip, akciğerin küçük hücreli karsinom metastazı, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör veya lenfomalar ile ayırıcı tanıya girer. Bunların yanı sıra timoma, melanom, epiteloid hemanjioendotelyoma ve epiteloid anjiosarkom da epiteloid mezotelyomaların ayırıcı tanısında yer alır.^{17, 106}

Ayırıcı tanı için klinik bilgiler, histomorfoloji yanı sıra immünohistokimyadan da yardım alınmalıdır. Akciğer adenokarsinomu için TTF-1 ve Napsin A; renal hücreli karsinom için Pax-2, Pax-8 ve RCC markerı; meme karsinomu için ER, PR, GCDFP-15 belirteçleri kullanılabilir. GATA-3, mezotelyomalarda da pozitif olabileceğinden, meme karsinomu ayırıcı tanısında kullanılması önerilmez. Epiteloid mezotelyoma ayırıcı tanısında kullanılabilecek belirteçler Tablo 5'te yer almaktadır.^{107, 108}

Tablo 5. Epiteloid mezotelyoma ayırıcı tanısında immünohistokimyasal belirteçler

Akciğer adenokarsinomu	TTF-1, Napsin A
Meme karsinomu	ER, PR, GCDFP-15
Renal Hücreli Karsinom	Pax-2, Pax-8, RCC markerı
Gastrointestinal sistem karsinomları	CDX-2
Hepatosellüler Karsinom	Hep-Par1
Adrenokortikal Karsinom	İnhibin
Küçük hücreli karsinom	Kromogranin, sinaptofizin
Epiteloid hemanjiyotelyoma/Epiteloid anjiyosarkom	CD31, CD34, Faktör VIII
Timoma	TdT, CD1a
Melanom	HMB-45, Melan-A
Lenfoma	CD45

2.4.2.7.3. Sarkomatoid Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı

Çeşitli sarkomlar, sarkomatoid karsinomlar ve reaktif plevral fibrozis sarkomatoid mezotelyoma ayırıcı tanısında yer alır. Özellikle osteosarkom, kondrosarkom gibi heterolog eleman içerenler sarkomları taklit edebilir.¹⁰⁶ Soliter fibröz tümör ve desmoid tümör yanı sıra malign melanom metastazı da plevrada görülebilir. Melanom özellikle iğsi hücreli olduğunda ayırıcı tanıya girer. İmmünohistokimyasal olarak pansitokeratin pozitifliği, mezotelyoma lehindedir. Ancak monofazik sinovyal sarkom ve anjiyosarkomlarda da keratin pozitifliği görülebilir. Bunlarda mezotelyomaların aksine boyanma, zayıf ve fokaldır.^{99, 109}

Sarkomatoid mezotelyomada tanı zorluğu yaratan temel lezyonlar, özellikle reaktif fibrinöz/fibröz plörit ve sarkomatoid karsinomlardır. Sarkomatoid karsinomlar akciğer veya böbrek kaynaklı olabilir.

Reaktif fibrinöz/fibröz plörit, özellikle desmoplastik mezotelyoma ile ayırıcı tanıya girer. İnflamasyona cevap olarak mezotel hücrelerinde reaktif değişiklikler ve plevra yüzeyinde fibrinöz eksüda meydana gelir. Granülasyon dokusu ile karışık bu eksüda, olay kronikleştikçe yerini kollajenize fibröz dokuya bırakır.⁹⁹ Desmoplastik mezotelyomalar da yoğun kollajenizasyon içerdiklerinden, iki antite birbirinin ayırıcı tanısındadır. Mezotelyoma lehine değerlendirilecek bulgular, sarkomatoid büyüme odağının görülmesi, nekroz, göğüs duvarı invazyonu ve storiform paterndir. Kapiller damarların yüzeye dik uzanması ve zonasyon paterni ise reaktif lezyon düşündürür.¹⁰⁶

Sarkomatoid mezotelyomalarda, mezotelyal orijini destekleyen kalretinin (sensitivite % 39-70) ve CK5/6 (sensitive % 0-29) gibi belirteçlerin ekspresyonu oldukça düşük olduğundan, özellikle sarkomatoid karsinomla ile ayrımları zordur.¹⁰⁶ TTF-1,

Napsin A, p63 ve p40 pozitifliği akciğer sarkomatoid karsinomu için destekleyici olabilir. D2-40, pozitif olduğunda yüksek sensitivite ve spesifite ile mezotelyoma lehinedir.^{17, 91} GATA-3 de, mezotelyomada güçlü ve diffüz nükleer pozitifken, akciğerin sarkomatoid karsinomlarında negatif ya da fokal zayıf pozitifdir.⁹¹ Sarkomatoid renal hücreli karsinomlar da plevraya metastaz yapabilir. Bunlarda CK5/6 negatif olarak bildirilmiştir. Ancak böbrek kökenini göstermek için uygulanan Pax-8'in bu olgularda sensitivitesi düşüktür (< % 45).¹⁷

Sarkomatoid mezotelyomalarda keratin pozitifliği yaklaşık % 70 oranındadır.¹⁰⁶ Negatif saptandığında farklı bloklar seçilerek tekrar uygulanmalıdır. Keratin negatifliği varsa fokal kalretinin ve D2-40 pozitifliği mezotelyal orijin açısından güvenilir değildir, bu belirteçlerin çeşitli sarkomlarda pozitiflikleri bildirilmiştir.¹⁰⁷ Bu nedenle tüm olgular, histomorfoloji ve immünohistokimyasal çalışmalar ile birlikte, klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde değerlendirilmelidir.

2.4.2.7.4. Bifazik Mezotelyoma Ayırıcı Tanısı

Bifazik mezotelyoma ayırıcı tanısında, başta akciğer olmak üzere pleomorfik karsinom metastazları, bifazik sinoviyal sarkom, epiteloïd hemajioendotelyoma, malign melanom bulunur. Pleomorfik olmayan karsinom metastazları da, aşırı stromal yanıtı neden olarak bifazik bir görünüme sebep olabilir.^{17, 99, 106}

2.4.2.8. Tedavi ve Prognoz

Plevral mezotelyoma için çeşitli tedavi modaliteleri mevcuttur. Bunların hangisinin seçileceğine, hasta ve hastalık ilişkili faktörler değerlendirilerek karar verilir. En yaygın tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve immünoterapidir. Tedavinin etkinliğini artırmak için bunlar sıklıkla kombine edilerek kullanılır.¹¹⁰ Cerrahi tedavi ekstraplevral pnömonektomi, genişletilmiş plörektomi/dekortikasyon, plörektomi/dekortikasyon veya parsiyel plörektomi şeklinde yapılabilir. Bu rezeksiyonların temel amacı tümör yükünü azaltmaktır. Ancak tam redüksiyon genellikle mümkün olmaz, bu yüzden cerrahi tedavi, diğer modalitelerle kombine edilir. Kardiyovasküler rezervi ve performans durumu iyi, epiteloïd histomorfolojili, evre I/II hastalar cerrahi tedavi için en uygun gruptur.^{7, 111} Lenf nodu metastazı olan, göğüs duvarı, diyafram ve mediasteni diffüz tutan, epiteloïd dışı

histoloji gösteren olgular, cerrahi girişimden fayda görmez; intraperitoneal yayılım, karşı hemitoraks veya ekstratorasik uzak metastaz, cerrahi tedavi için kontraendikasyondur.¹¹¹

Kemoterapi, cerrahi öncesi tümör yükünü azaltmak amacıyla ya da cerrahi tedavi için uygun olmayan hastalarda kullanılır. Standart sistemik kemoterapi modaliteleri, ilk aşamada sisplatin ve pemetrexed veya sisplatin ve raltitrexed kombinasyonlarıdır. Ne yazık ki, bu tedaviler sırasında veya sonrasında hastalık genellikle progresyon gösterir. Klinik çalışma sayısı az olsa da gemesitabin ve vinorelbin, ikinci aşamada başvuru kemoterapötik ajanlardır.^{7, 110}

Mezotelyomalar, radyoterapiye bir miktar duyarlı olsalar da, radyoterapinin akciğer ve çevre organlara toksik etkisinden dolayı kullanımları kısıtlıdır. Ekstraplevral pnömonektomi sonrası RT lokal nüksü önler ancak sağ kalıma katkısı yoktur. Preoperatif RT ise, radyasyon pnömonisine sebep olabilir ve sağ kalımı iyileştirdiğine dair kanıt yoktur. Doz ayarlı RT (*intensity- modulated radiation therapy*), toksik etkilerin azaltılmasında umut vadeci olabilir.¹¹² Ağrıya veya obstrüktif semptomlara (disfaji, hava yolu obstrüksiyonu vb.) sebep olan lokal ileri hastalıkta düşük dozlardaki RT, palyatif amaçlı değerlendirilebilir.^{7, 112}

İmmünoterapi, malignitelerin yönetiminde artan bir öneme sahiptir. İmmün kontrol noktaları olan CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen 4), PD-1 (programlı hücre ölümü proteini-1) ve onun ligandı PD-L1'i inhibe ederek etkisini gösterir. Bu amaçla, anti-CTLA-4 antikorları tremelimumab ve ipilimumab; anti-PD-L1 antikorları pembrolizumab ve anti PD-1 antikorları nivolumabın tek başlarına veya kombine kullanımlarının mezotelyomalar üzerindeki etkilerini araştırarak klinik çalışmalar artarak devam etmektedir.^{110, 111} Ayrıca mezotelyoma etyolojisinde rol oynayan çeşitli biyomarkerları temel alan, mezotelin hedefli tedaviler ve EZH-2 (*Enhancer of Zeste Homolog 2*), PARP (*Poly-ADP Ribose Polymerase*), HDAC (*histone deacetylases*), p13K/mTOR (*mammalian target of rapamycin*), CDK4/6 inhibitörleri için de araştırmalar sürmektedir.⁷

Tedavi seçeneklerindeki ilerlemelere rağmen, mezotelyoma kötü prognozlu bir tümördür. Genellikle lokal invazyon ile ilerleyerek akciğer, kalp, göğüs duvarı ve vertebra infiltrasyonu gösterir; uzak organlara hematogen metastaz nadirdir. Ancak

literatürde karaciğer, beyin, tiroid, adrenal, böbrek, lenf nodu, pankreas, kemik, yumuşak doku, cilt ve hatta dil metastazları bildirilmiştir.¹¹³

Epiteloid tiplerde ortalama yaşam süresi 12-27, sarkomatoid tipte 7-18, bifazik tiplerde 8-12 aydır.¹¹⁰ 5 yıllık sağ kalım, % 10'dan azdır.⁷ Kötü performans durumu, kanda yüksek lökosit sayısı, erkek cinsiyet, sarkomatoid histomorfoloji, göğüs duvarında ağrı, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.⁸²

2.4.2.9. Mezotelyomalarda Güncel TNM Sınıflaması ve Evreleme

Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği (UICC) tarafından kabul edilen, TNM'nin sekizinci baskısı olan mevcut evreleme sistemi, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği (IASLC) tarafından toplanan geniş bir hasta serisinin geriye dönük analizine dayanmaktadır.⁴⁶

Tablo 6. Mezotelyomanın TNM sınıflaması¹¹⁴

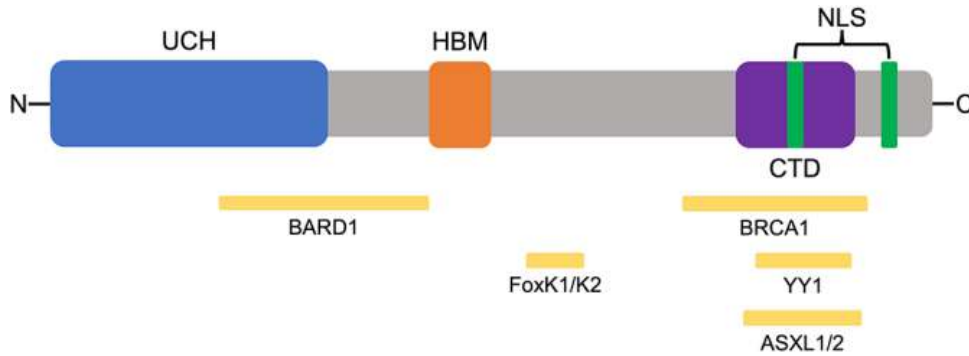
Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör için kanıt yok
T1	İpsilateral parietal ± visseral ± mediastinal ± diyafragmatik plevra tutulumu
T2	İpsilateral plevral yüzeylerin (parietal, visseral, mediastinal, diyafragmatik) her birinin tutulumu ile birlikte diyafragmatik kas invazyonu ve/veya tümörün visseral plevrayı aşmış alttaki akciğer parankimine uzanımı
T3	Lokal ileri ancak potansiyel olarak rezeke edilebilir tümör. Tüm ipsilateral plevral yüzeyleri tutmuş tümör, aşağıdaki özelliklerden en az birini içermek şartıyla: - Endotorasik fasya invazyonu - Mediastinal yağ dokuya uzanım - Göğüs duvarının yumuşak dokularına uzanım gösteren, soliter, tam olarak rezeke edilebilecek tümör odağı - Tam kat olmayan perikard invazyonu
T4	Lokal ileri, teknik olarak rezeksiyona uygun olmayan tümör. Tüm ipsilateral plevral yüzeyleri tutmuş tümör, aşağıdaki özelliklerden en az birini içermek şartıyla: - Göğüs duvarına diffüz yayılım gösteren ya da multifokal kitleler oluşturan tümör (± kosta destrüksiyonu) - Peritona direkt trans-diyafragmatik uzanım - Kontralateral plevraya direkt uzanım - Mediastinal organlara direkt uzanım - Vertebraya direkt uzanım - Perikardiumun iç yüzeyine direkt uzanım (± perikardiyal efüzyon) - Miyokard tutulumu
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral bronkopulmoner, hiler, mediastinal (internal mammarian, peridiyafragmatik, perikardiyal yağ yastığı veya interkostal lenf nodları da dahil) lenf nodlarına metastaz
N2	Kontralateral mediastinal, ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 7. Mezotelyomada evreleme¹¹⁴

	N0	N1	N2
T1	IA	II	IIIB
T2	IB	II	IIIB
T3	IB	IIIA	IIIB
T4	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV

2.5. BRCA1 İlişkili Protein-1 (BAP1)

3p21.1 kromozomunda bulunan BAP1 geni, ilk olarak 1998 yılında Jensen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. BAP1 geni, 729 aminoasit içeren, 81 kDa ağırlığında, bir multi-domain protein olan BAP1 proteinini kodlar.¹¹⁵ BAP1 proteini, amino terminalinde BARD-1 bağlayıcı bölge ve tiol proteazlarla aminoasit açısından homolog olan ‘Ubiquitin C- Terminus Hidrolaz (UCH)’ içerir. Proteinin orta kısımlarında HCF-1 (*Host cell factor 1*) bağlayıcı domain (HBM), karboksi terminal ucunda ise YY1 (Ying Yang 1), BRCA-1 (*Breast cancer associated protein 1*) ve ASXL 1/2 proteinleriyle ilişki kuran domainler bulunur (Şekil 7).¹¹⁶ BAP1 hücrede nükleer ve sitoplazmik aktivite göstererek, deubiquitinizasyon ile tümör süpresyonu, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, hücresel farklılaşma, DNA hasar onarımı, hücre ölümü ve hücre metabolizmasında görev alır.

**Şekil 7. BAP1 proteinin yapısı^{21, 117}**

Ubiquitin kısımların ayrılması, proteinlerin hücresel lokalizasyonlarının, stabilite ve aktivasyonlarının değişmesine sebep olur. BAP1, PRC (*Polycomb repressive complex*) ve PR-DUB (*Polycomb group repressive deubiquitinase complex*) komplekslerinin oluşumu için gereklidir. ASXL 1/2 ile biraraya gelen BAP1, PR-DUB’u oluşturur. Bu kompleks, histon H2A K119 ve HCF-1’i deubiquitinize ederek bu

genlerin transkripsiyonunu artırır. PRC1 ise H2A'ya monoubiquitin ekleyerek genlerin epigenetik regülasyonunu sağlar.^{116, 118}

BAP1, iyonize radyasyon ilişkili DNA hasarında, BRCA-1 ve RAD51 gibi homolog rekombinasyon faktörlerinin hasarlı bölgeye toplanmasında görev alır. BAP1'in hasarlı bölgede toplanmasında ise PARP1 ve PARP2 (*poly ADP ribose polymerase 1 ve 2*) rol oynar. BAP1 fosforile olarak aktif hale gelir, H2A'yı deubiquitine eder ve tamir sürecini başlatır.^{115, 119} BAP1, DNA sentezi sırasında replikasyon çatalının da ilerlemesini sağlar. Replikasyon sürecinde, kromatin yeniden yapılanmasında ve genomik dayanıklılıkta görev alan INO80 proteinini deubiquitine ve stabilize eder.^{119, 120} BAP1'den yoksun hücrelerde çeşitli kromozomal aberrasyonlar ve anöploidi görülmektedir.

BAP1 hücre yaşam ve ölümünü düzenleyen bir çok mekanizmayı birlikte yönetmektedir. Endoplazmik retikulumda bulunan BAP1, mitokondriyal membranlar ile ilişkili kısımdan sitoplazmaya Ca^{++} salınımına neden olan IP3R3 (tip 3 inositol-1,4,5-trifosfat) reseptörünü stabilize eder. Sitoplazmaya salınan fazla Ca^{++} , mitokondri tarafından absorbe edilir. Artan mitokondriyal Ca^{++} ise, sitoplazmaya sitokrom C çıkışına neden olarak apoptozu indükler.^{119, 120} BAP1, ferropitozla da ilişkilidir. Ferropitoz, hücrede sistin azalması sonucu demir bağımlı lipid peroksidasyonunun artmasıyla ortaya çıkan, non-apoptotik bir hücre ölüm formudur. Sistin hücre içine, SLC7A11 ve SLC3A2 isimli komponentlerden oluşan sistin/glutamat antiporter sistemi ile alınır. Alınan sistin, sistein üzerinden bir antioksidan madde olan glutatyona çevrilir. Glutasyon, lipid hidroperoksitlerini ortadan kaldıran glutasyon peroksidaz enziminin çalışması için gereklidir. BAP1, SLC7A11 gen transkripsiyonunu deubiquitinasyon ile süprese eder, hücre içine sistin alımını azaltır ve hücreyi ferropitoz ile ölüme yönlendirir.¹¹⁹ Bununla birlikte BAP1, ATF3 ve CHOP genlerini baskılar; bunun sonucu olarak katlanmamış protein yanıtını engelleyerek (*Unfolded protein response*) anti-apoptotik olarak da görev yapar.¹²⁰ Çeşitli hücrelerde BAP1 eksikliğinin, anti-apoptotik proteinler olan Bcl-2 ve Mcl-1'de azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir.¹¹⁹

BAP1^{+/-} aile üyelerinin serum analizi ve primer fibroblast kültürlerinden elde edilen bulgular, BAP1 kaybı olan hücrelerin oksidatif fosforilasyon yerine aerobik glikozilasyon yaptığını göstermiştir (Warburg etkisi). Bu durum, BAP1 kaybı ile gelişen tümörde hipoksik ortamda dahi yaşamaya olanak sağlar. Glukoz ve lipid

metabolizmasında da etkili olan BAP1, PGC-1a'nın parçalanmasını önleyerek glukoneogeneze katkı sağlar. Faregiller üzerinde BAP1 inaktive edilerek yapılan bir çalışmada, karaciğerde kolesterol biyosentezinin arttığı, glukoneogenezis ve lipid homeostazı ile ilgili proteinlerin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca mitokondriyal proteinlerin azalması da pankreatit ile sonuçlanmıştır.¹²⁰ BAP1, glikoz ve lipid metabolizması üzerinde etkili bir tümör süpresör gen olan LKB-1'i de stabilize ederek, hücre metabolizmasında rol oynar.¹¹⁹

2.5.1. BAP1 ve Kanser

Tümörögenizde enzimlerin epigenetik disregülasyonu, kritik öneme sahiptir. Epigenetik değişiklikler, fonksiyon kazanımı ya da kaybına yol açabilir. BAP1, insan kanserlerinde mutasyon oranı yüksek bir epigenetik komplekstir. BAP1 somatik mutasyonlarının çoğu, UCH içeren N-terminal uçta gerçekleşirken; germline mutasyonların çoğu C-terminal uçtaadır. Germline mutasyonlar, nükleer lokalizasyon sinyalini değiştirerek BAP1'in sitozolde akümüülasyonuna neden olur. Memelilerde BAP1'in tümör süpresör etkinliğini kanıtlamak için fareler üzerinde BAP1 inaktive edilerek yapılan bir çalışmada, farelerde 4 hafta içinde splenomegali gelişmiş, lenf nodu ve kemik iliğinde myeloid seride belirgin artış görülmüştür. Başka bir çalışmada, BAP1 kompleksinin, MLL COMPASS isimli genel bir tümör süpresör ailesinin formasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. BAP1 yokluğu, GRHL2, RBMS3, DACT2 ve DSC3 gibi bir çok tümör süpresör genin baskılanmasına yol açmaktadır.¹²¹ BAP1 kaybı, kromozomal delesyonlar ve/veya delesyon, çerçeve kayması (*frameshift*), anlamsız (*nonsense*), yanlış anlamlı (*missense*) gibi inaktive edici mutasyonlar ile gerçekleşebilir. Bunlardan en sık olanlar heterozigot tek kopya kaybı, kesilme (*truncating*) mutasyonları ve nokta mutasyonlardır.¹¹⁸ BAP1 inaktive edici mutasyonlar, ilk olarak küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında tanımlanmıştır.¹¹⁹

2.5.1.1. BAP1 Germline Mutasyonları

BAP1 germline mutasyonları sonucu, mezotelyoma, üveal melanom, kutanöz melanom, şeffaf hücreli renal hücreli karsinom, meme kanseri, akciğer adenokarsinomu, menenjiom ve bazal hücreli karsinom gibi birçok kansere yatkınlık oluşturan, otozomal dominant kalıtmımlı “BAP1 kanser sendromu” gelişir.^{21, 118} BAP1 germline mutasyonu,

ayrıca nöroendokrin karsinom, paraganglioma, kolanjiokarsinomların da gelişiminde rol alabilir.^{21, 79} *De novo* germline mutasyon, kalıtsal olana göre çok daha az sıklıktadır.

BAP1 germline mutasyonuna sahip 87 aileden 215 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, en sık görülen tümör % 28 ile üveal melanom olarak bulunmuştur. Bu olguların sporadik üveal melanom olgularına göre daha fazla metastaz yaptıkları ve yaşam sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır. İkinci sıklıktaki tümör ise % 22 oran ile mezotelyomadır. Sporadik olgular ortalama 74 yaşta görülürken, BAP1 kanser sendromu ilişkili mezotelyomalar çok daha erken yaşta görülmektedir ve üveal melanomun aksine prognozları sporadik olanlara göre çok daha iyidir.⁴⁶ Kutanöz melanomların % 18'i, renal hücreli karsinomların % 9'u germline BAP1 mutasyonu içermektedir. Ayrıca BAP1 ilişkili kanser sendromuna sahip 53 hastanın tüm vücut taraması sonucu, % 75'inde benign, BAP1 inaktive nevüs/melanositom saptanmıştır.²¹

2.5.1.2. BAP1 Somatik Mutasyonları

Primer üveal melanomların % 45'inde, metastatiklerin ise yaklaşık % 84'inde somatik BAP1 mutasyonu mevcuttur.^{21, 79} Mezotelyomaların yaklaşık % 60'ı, renal hücreli karsinomların ise yaklaşık % 15'i somatik BAP1 mutasyonu içerir. BAP1'in germline ya da somatik mutasyonu sonucu en sık gelişen kanserlerin aynı olması, üveal hücrelerin, mezotelyal hücrelerin ve böbrek hücrelerinin BAP1 kaybına duyarlılıklarının yüksek olduğunu göstermektedir.¹²⁰ Somatik BAP1 mutasyonu içeren diğer tümörlerden bazıları prostat, over, kolon/rektum, meme, akciğer, pankreas, biliyer trakt, mide ve santral sinir sistemi tümörleridir.⁷⁹

2.5.2. BAP1 ve Mezotelyoma

Mezotelyomaların %21-63'ünde somatik ya da germline BAP1 mutasyonu bulunur.²¹ Bu mutasyonlar, delesyon, nokta mutasyonu veya epigenetik gen susturulması şeklinde olabilir, sonuç hepsinde BAP1'de fonksiyon kaybıdır. Mezotelyomalarda germline BAP1 mutasyonu literatürde %3-31 arasında değişirken, sporadik mutasyonlar %23-61 olarak belirtilmektedir. Sporadik olguların yalnızca %1-2'sinde germline mutasyon gelişmektedir.¹²² BAP1 inaktivasyonuna sebep olan değişiklikler, plevral mezotelyomalarda peritoneal mezotelyomalara göre daha sık

görülür. Öyle ki BAP1, plevral mezotelyomalarda en sık mutasyona uğrayan gendir (%57).¹²³

BAP1 kaybı ile mezotelyoma gelişimi arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Ancak gen-çevre etkileşiminin mezotelyoma insidansında artışa neden olduğu saptanmıştır. Fareler ile yapılan bir çalışmada, düşük doz asbeste maruz bırakılan BAP^{+/-} farelerde mezotelyoma gelişme oranına, BAP^{+/+} farelerin ancak 10 katı fazla asbeste maruz bırakılması ile ulaşılmıştır. Asbeste maruz bırakılmayan BAP^{+/-} farelerde de mezotelyoma ve bilinen bir karsinogen ile ilişkisi olmayan diğer birçok kanser türünün gelişebilmesi ise BAP1 mutasyonlarının genotoksik bir stres olmadan, kanser gelişimini tetikleyebileceğini düşündürmüştür.¹²⁰

BAP1 mutasyonları, immünohistokimyasal olarak BAP1 nükleer kaybı ile gösterilebilir. Nükleer BAP1 kaybı, mezotelyoma için % 100 spesifiktir ancak sensitivitesi daha düşüktür (%50-65). Sensitive, epiteloid mezotelyomada % 61-77, bifazik tipte % 33-49, sarkomatoid tipte % 0-22 olarak saptanmıştır.³ BAP1 kaybının mezotelyomada spesifitesinin yüksek olması, bu belirtecin tanısal amaçlı kullanıma uygun olup olmadığı sorusunu doğurmuştur. Yapılan çok sayıda çalışmada reaktif mezotel hücrelerinde kayıp görülmemiştir.^{95, 122, 124} Reaktif mezotel hücreleri, maligniteyle karışabilecek atipi içerebildiklerinden dolayı, stromal invazyon değerlendirmenin mümkün olmadığı küçük biyopsiler veya sitolojik materyallerde reaktif/neoplastik ayrımı yapmak için BAP1 immünohistokimyasal belirtecinden faydalanılabilir. BAP1, epiteloid tümör hücrelerinin çevresindeki iğsi hücreleri de reaktif/neoplastik yönünden ayırt ederek, tümör tipini epiteloid/bifazik olarak tayin etmede yararlı olabilir. Ayrıca plevraya sıklıkla metastaz yapan akciğer, meme, mide kanserleri gibi tümörlerin ayırıcı tanısında da BAP1, yüksek spesifite ile mezotelyoma lehinedir. BAP1 kaybı ile birlikte tümörün mezotelyal kökeni mutlaka kanıtlanmalıdır. Renal hücreli karsinom, melanom gibi tümörlerin de plevraya metastaz yapabileceği ve BAP1 nükleer kaybı gösterebileceği akılda tutulmalıdır.³ BAP1 kaybı ayrıca, DSÖ torasik tümörler 5.baskıda yerini alan ‘mezotelyoma in situ’nun da tanı kriterlerinden biridir.⁴⁶

BAP1, mezotelyomada prognoz tayininde de kullanılabilir. Germline BAP1 mutasyonu olan mezotelyomalı hastaların yaşam süresi, mutasyon olmayanlara göre 7 kat daha uzundur, bu da BAP1 kanser sendromu zemininde gelişen mezotelyomaların

daha az agresif olduğunu göstermektedir.^{122, 125} Kazanılmış BAP1 mutasyonu içeren olguların birkaç ay ile sınırlı olarak daha iyi prognozlu olduğu söylenen çalışmalar vardır ancak bu olguların genellikle epiteloid histolojili olmaları; epiteloid histolojinin ise tek başına iyi prognostik faktör olması nedeniyle somatik BAP1 mutasyonunun tek başına prognostik önemi kanıtlanamamıştır.^{120, 122}

Mezotelyoma da dahil BAP1 ilişkili tümörlerin çoğu, güncel tedavi seçeneklerine dirençlidir. Bu nedenle BAP1 kaybının etkilerini geri çevirebilecek yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır. H2A'nın BAP1 kaybına bağlı hiperubikuitinizasyonunun, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri ile engellenebileceği düşünülmüştür. HDAC inhibitörü vorinostat ve plasebo kullanılarak yürütülen bir faz 3 çalışmasında, vorinostatın sağ kalıma katkısı olmadığı görülmüştür ancak bu çalışma için seçilen olguların BAP1 mutasyon durumu bilinmemektedir.^{115, 120}

BAP1 kaybı, PRC-2'nin bir sübüniti olan EZH2 seviyelerinin artmasına yol açar. Mezotelyoma hücre serilerinde, EZH2 inhibitörlerinin, yumuşak agarda hücre proliferasyonunu, klonaliteyi ve invazyonu azalttığı görülmüştür. Mezotelyomalı farelerde de EZH2 inhibitörlerinin toksisiteye yol açmadan tümör boyutunu küçülttüğü saptanmıştır.¹²⁶

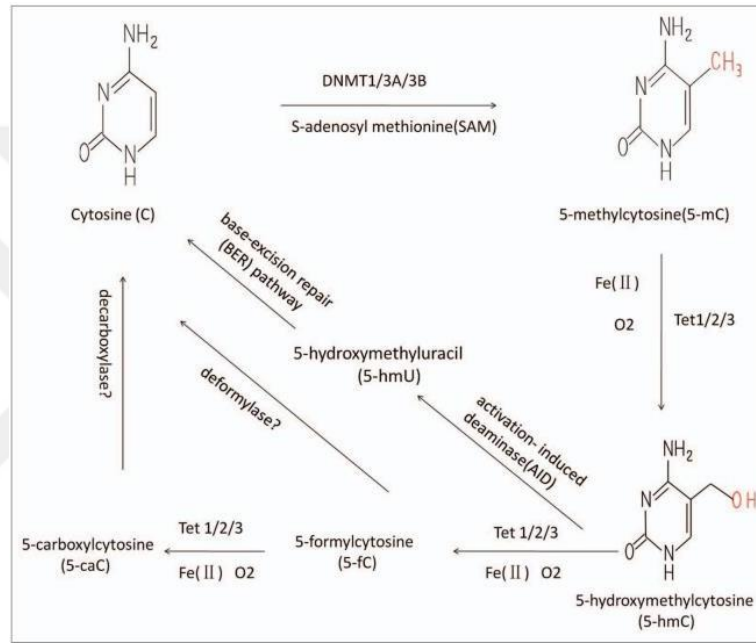
BAP1 kaybının hücrelerde PARP inhibitörlerine duyarlılığı arttırdığını belirten çalışmalar vardır, ancak bu konu henüz netliğe kavuşmamıştır.¹²⁰

2.6. 5-HİDROKSİMETİLSİTOZİN (5-HMC)

DNA metilasyonu, karsinogenezde rol oynayan ve üstünde en fazla çalışma yapılan epigenetik modifikasyonlardan biridir. Memelilerde DNA metilasyonu, temel olarak CpG adalarındaki sitozinlerin C-5 atomu üzerinde gerçekleşerek, kromatin organizasyonu ve gen aktivitesinin düzenlenmesini sağlar.¹²⁷ En iyi bilinen epigenetik işaret, DNA replikasyonu sonrasında, serbest sitozin bazlarına DNA metiltransferaz (DNMT) enzimleri ile metil grubu eklenerek oluşan 5-metilsitozindir (5-mC). 5-mC, gen transkripsiyonunu baskılayarak, hücre farklılaşması, gen regülasyonu, X-kromozom inaktivasyonu, genomik imprinting, transpozonların uzun süreli susturulması ve kanser gelişiminde etkilidir.^{128, 129}

DNA sitozin modifikasyonları, iki enzim ailesi tarafından gerçekleştirilir. DNMT'ler (özellikle DNMT1 olmak üzere DNMT3A ve 3B), S-adenozil metionini

metil vericisi olarak kullanarak, 2'-deoksisitidini 5-mC'ye çevirir. Fe (II) ve a-ketoglutarat bağımlı deoksijenazlar grubundan olan TET (ten-eleven translocation) ailesi (TET1, 2 ve 3) ise 5-mC'yi sırasıyla 5-hmC, 5-formilsitozin (5-fC) ve 5-karboksilsitozin (5-caC)'e oksitler. Bu oksidize bileşikler, 5-mC'yi ortadan kaldırarak pasif demetilasyona sebep olurlar. Ayrıca 5-fC ve 5-caC de baz eksizyon tamir sürecinde, timin DNA glikozilazlar (TDG) ile normal sitozine çevrilerek DNA'nın aktif demetilasyonu sağlanır (Şekil 8).^{130, 131}



Şekil 8. DNA metilasyon ve demetilasyonda yer alan sitozin ilişkili reaksiyonlar¹²⁹

5-hmC, DNA demetilasyonu yanısıra, spesifik faktörlerle etkileşerek ve/veya DNMT1, metil bağlayıcı proteinler, transkripsiyon faktörleri gibi proteinlerin 5-mC'ye bağlanmasını önleyerek, gen regülasyonunda görev alır.¹³¹ Embriyonel pluripotent kök hücrelerde ve nöral dokularda 5-hmC seviyelerinin yüksek olması dikkat çekicidir. Fare embriyonel kök hücrelerinde TET1,2 ve 3 genlerinde inaktivasyon ve sonucunda düşük 5-hmC seviyelerinin farklılaşmayı ve embriyo gelişimini olumsuz etkilediği gözlenmiştir.¹³⁰ 5-hmC, myeloid farklılaşma gösteren hematolojik malignitelerin patogeneğinde yer almaktadır. Çeşitli glial tümörler, kolorektal kanserler, karaciğer, böbrek, akciğer, meme, prostat kanseri ve melanom gibi çok çeşitli tümörlerde 5-hmC seviyeleri, normal dokulara göre düşük bulunmuştur.¹²⁹ Bu durum 5-hmC'nin kanser

gelişimini engellediğini göstermektedir. 5-hmC seviyelerinin azalması, TET genlerinin mutasyonuna bağlı olabileceği gibi izositrat dehidrojenaz 1/2 (IDH 1/2) mutasyonları ilişkili de olabilir. IDH 1/2 mutasyonları sonucu oluşan 2-hidroksiglutarat, TET proteinlerini inaktive eder.¹²⁷ TET mutasyonu gösterdiği bilinen bazı tümörler, akut myeloid lösemi, kronik myelomonositik lösemi, myelodisplastik sendromlardır. Düşük ve yüksek dereceli gliomlar ile akut myeloid lösemilerde de IDH mutasyonlarına rastlanabilmektedir.^{128, 130}

Çeşitli kanserlerle ilişkisi gösterilen 5-hmC, prognostik ve terapötik olarak da araştırılmaktadır. Liu ve arkadaşları, hepatosellüler karsinomlarda düşük 5-hmC seviyelerinin daha kötü prognozla sonuçlandığını saptamıştır. Çeşitli çalışmalarda, 5-hmC negatif/düşük seviyede izlenen renal hücreli karsinom, mide ve over gibi birçok tümörün daha fazla lenf nodu metastazı yaptığı ve daha ileri TNM evresinde olduğu görülmüştür. Bu olgularda ayrıca yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım oranları da daha düşük bulunmuştur.¹²⁷ 5-hmC ilişkili tedavi seçenekleri araştırılan bir konudur. DNA hipometilasyonunu sağlayacak desitabin ve azasitidinin myelodisplastik sendromlarda kullanımı onaylanmıştır. C-vitamininin de *in vitro* ortamda 5-hmC seviyelerini artırdığı ve aktif demetilasyona katkı sağladığı görülmüştür.¹³²

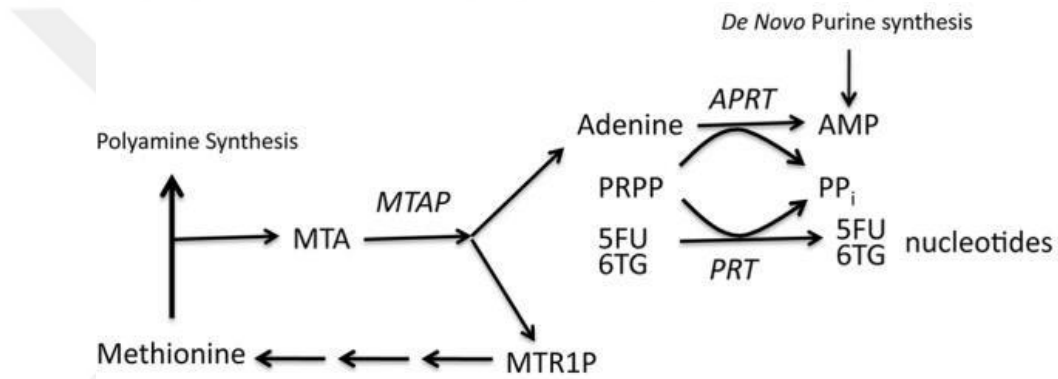
2.6.1. 5-HMC ve Mezotelyoma

Fare ve insan hücre serilerinde yapılan bir çalışmada, mezotelyomada TET ve 5-hmC seviyelerinde azalma farkedilmesi, 5-hmC ve mezotelyoma ilişkisine ilgiyi artırmıştır. Azalan 5-hmC seviyesi, immünohistokimyasal olarak nükleer boyanma kaybı ile tespit edilebilmektedir.¹³³ 5-hmC daha önce bahsi geçen birçok tümörde azalabileceğinden, ekspresyon kaybı diğer tümörler ile mezotelyomayı ayırt etmez ancak bir mezotelyal proliferasyonda reaktif/neoplastik ayrımına yardımcı olabilir. Plevrada 49 mezotelyoma ve 23 reaktif mezotel hücre proliferasyonu ile yapılan bir çalışmada tümör hücrelerinde %50'den fazla nükleer 5-hmC kaybının, mezotelyoma için %100 spesifik ve %92 sensitif olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada mezotelyoma histolojik alt tiplerinde kayıp oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Histolojik derecesi yüksek epiteloid mezotelyomalarda ise derecesi düşük olanlara göre 5-hmC kaybı daha fazla saptanmıştır. Ayrıca 5-hmC kaybının yaşam süresiyle negatif korelasyonu, bu belirtecin kaybının mezotelyoma için agresif tümör biyolojisine işaret

edebileceğini düşündürmüştür.^{3, 31} 5-hmC'nin plevral mezotelyomalarda tanısıl, prognostik ve ileri tedavi seçenekleri sunacak bir belirteç olarak rutin kullanıma uygunluğu, araştırılması gereken bir konudur. Literatürde bu alanda oldukça az sayıda çalışma mevcut olup, kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.7. Metiltioadenozin Fosforilaz (MTAP)

Metiltioadenozin fosforilaz, metionin ve ATP kurtarma yolağında rol alan bir enzimdir. Poliamin biyosentezinde bir yan ürün olan 5'-deoksi-5'-metiltioadenozini (MTA), adenin ve 5-metiltioriboz-1-fosfata (MTR-1-P) ayırır (Şekil 9).¹³⁴

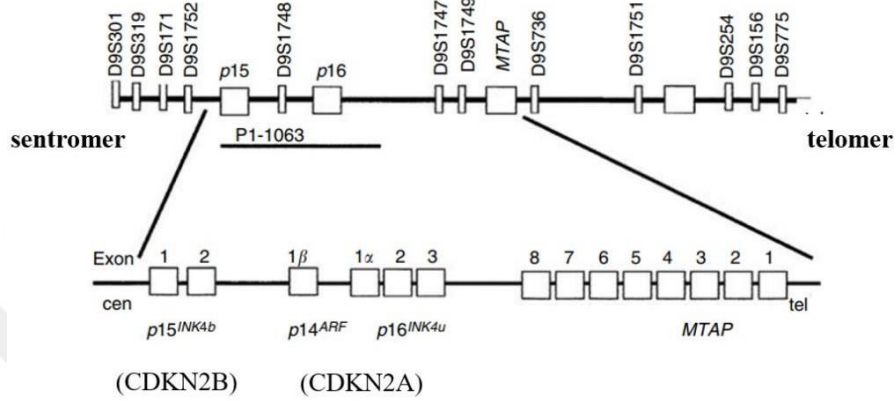


Şekil 9. Poliamin ve pürin metabolizmasında MTAP'ın rolü. APRT, adenin-fosforibozil transferaz. PRPP, 5'-fosforibozil-1-pirofosfat. 5FU, 5-florourasil. 6TG, 6-tioguanin. PRT, sellüler fosforibozil transferazlar

MTAP enzimi, tüm insan dokularında bulunur. Çeşitli kanserlerde MTAP kaybı saptanan çalışmalar literatürde mevcuttur. Bunlardan bazıları erişkin T hücreli lösemi, prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi, diffüz büyük B hücreli lenfoma ve mantle hücreli lenfoma gibi hematolojik maligniteler, pankreas kanseri, osteosarkom, kondrosarkom, yumuşak doku sarkomları, endometrial karsinom, gastrointestinal stromal tümör gibi solid tümörlerdir.¹³⁵ MTAP geni delesyon ya da promoter hipermetilasyonu ile inaktive olabilir. Güncel çalışmalar, MTAP'ın ATP yolağındaki rolü yanı sıra, tümör süpresör fonksiyon da gösterdiğine işaret etmiştir.¹³⁴

2.7.1. MTAP ve Mezotelyoma

Plevral mezotelyomalarda 9p21 delesyonları oldukça sık, yaklaşık %70 oranında görülür.^{29, 136} Bu bölge CDKN2A (p16), CDKN2B (p15^{INK5}), p14^{RF} ve MTAP genlerini içerir (Şekil 10).



Şekil 10. Kromozom 9p21 bölgesi

CDKN2A homozigot delesyonu, mezotelyal proliferasyonlarda malignite/reaktif proliferasyon ayırımı için %100'e yakın spesifiktir. Sensitivitesi ise %50-65 arasındadır, ancak sarkomatoid tipte bu oran %80-100'dür.³ CDKN2A delesyonu için FISH yöntemi kullanılmaktadır ancak pahalı ve ulaşılabilirliğinin düşük olması, daha fazla zaman ve değerlendirme deneyimi gerektirmesi nedeniyle bu delesyonu saptayacak yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla kullanılan p16 immünohistokimyasal markerının nükleer kaybının FISH ile korelasyonu, yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermektedir, bu nedenle güvenilir değildir.^{137, 138}

Yapılan çalışmalarda, CDKN2A delesyonu içeren tümörlerin % 80-90'ında MTAP ko-delesyonu olduğu görülmüştür.¹³⁹ İllei ve arkadaşları, homozigot CDKN2A delesyonu içeren plevral mezotelyomaların % 91'inde MTAP ko-delesyonu saptamışlardır.²⁹ FISH ile MTAP delesyonu, rutin pratikte henüz kullanılmamaktadır. Ancak immünohistokimyasal olarak MTAP sitoplazmik kaybı, CDKN2A homozigot delesyonu için % 65-88 sensitif, % 96-100 spesifik; mezotelyoma ve reaktif mezotelyal proliferasyon ayırımında mezotelyoma için % 43-65 sensitif ve yaklaşık % 100 spesifiktir.^{3, 29} Sitoplazmik kayıp, nükleer kayıptan daha anlamlıdır. CDKN2A ve MTAP ko-delesyonu, küçük hücreli dışı akciğer adenokarsinomları, pankreas ve

özofagus karsinomları, gliomlar gibi birçok tümörde görülebileceğinden, bunlar ile mezotelyoma ayırımında MTAP immünohistokimyası kullanmak uygun değildir. CDKN2A delesyonunun sarkomatoid mezotelyomalarda sensitivitesinin daha yüksek olması ile uyumlu şekilde, bu vakalarda MTAP kaybının, BAP1 kaybına göre daha sensitif olduğunu (%61) saptayan çalışmalar vardır.¹⁴⁰ MTAP kaybı ayrıca, ‘mezotelyoma in situ’nun tanı kriterleri arasında yer almaktadır.⁴⁶

Mezotelyomalarda CDKN2A homozigot delesyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.¹⁴¹ Brcic ve arkadaşları, CDKN2A ve MTAP ko-delesyonunun, kötü prognoza yol açtığını belirtmişlerdir.²⁹ Ancak bu konudaki çalışmalar oldukça az sayıdadır.

Normal hücrelerde korunup, çeşitli tümör hücrelerinde inaktive olan MTAP, potansiyel kanser tedavileri için araştırma konusudur. Çeşitli çalışmalar, MTAP kaybı gösteren hücrelerin kayıp olmayan hücelere göre, azaserin, metotreksat, 6-merkaptopürin gibi pürin biyosentez inhibitörlerine karşı daha duyarlı olduğunu göstermiştir.¹³⁵ Ayrıca MTAP kaybı olan olgulara, sitotoksik ajanlarla birlikte metiltioadenozin verilmesiyle tümör selektif etki oluşturabileceği düşünülmüştür.¹³⁴

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde, 2010-2017 yılları arasında plevrada mezotelyoma tanısı almış toplam 83 olgu çalışmaya alındı. Olguların demografik bilgilerine, tanı aldıkları tarihe, hayatta olup olmadıklarına dair bilgilerine, hayatta değil ise ölüm tarihine hastane bilgi sistemi ve ÇÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan kayıtlardan ulaşıldı. Tüm olguların hematoksilin&eozen (H&E) kesitleri yeniden değerlendirildi. Ezilme artefaktı veya yaygın nekroz sebebiyle değerlendirilmeye uygun olmayan, tanısı net olmayan, blokta yeterli tümör hücresi kalmayan, bloklarına arşivden ulaşılamayan (dış merkeze teslim-iade vb. sebepler nedeniyle) ve hayatta olup olmadığı bilgisine ulaşılamayan toplam 18 olgu çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 65 mezotelyoma olgusu ve kontrol grup olarak, kronik plörit/fibröz plörit/reaktif mezotel hücre hiperplazisi tanılı 28 olgu çalışmaya alındı.

3.2. Etik Kurul

TTU-2022-14605 protokol numaralı projemiz, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 4 Şubat 2022 tarih, 20 no'lu kararı ile onaylandı.

3.3 Yöntem

Olguların H&E boyalı kesitleri yeniden değerlendirildi, reaktif mezotel hücre hiperplazisi, kronik plörit, fibröz plörit, epiteloid, bifazik ve sarkomatoid mezotelyoma tanıları not edildi. Tüm benign ve mezotelyomalı olgulara immünohistokimyasal yöntem ile BAP1 (C-4, Santa Cruz), 5-hmC (RM236, Revmab), MTAP (2G4, Abnova) antikorları uygulandı (Tablo 8).

Tablo 8. İmmünohistokimyasal yöntemle çalışılan antikorların marka, klon ve dilüsyonları

Primer antikor	Klon	Marka	Dilüsyon
BAP1	(C-4) 200 µg	Santa Cruz	1:150
5-hmC	antibody [RM236] 50 µg	Revmab	1:2000
MTAP	(2G4)	Abnova	1:100

İmmünohistokimyasal çalışma için mezotelyoma (n=65) ve kontrol gruba (n=28) ait formalin ile fikse, parafine gömülü dokulardan 5 mikronluk kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60 derecelik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek dehidrate edilip distile suda yıkandı. BenchMark XT marka otomatik boyama cihazında BAP1, 5-hmC, MTAP antikorları, üreticinin talimatına uygun prosedürde uygulanarak boyama gerçekleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. Antikorlar internal pozitif kontroller (inflamatuvar hücreler, alveol epiteli, damar endotel hücreleri, stromal hücreler) eşliğinde değerlendirildi.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Uygulanan her üç belirteç, internal kontrol eşliğinde değerlendirildi. BAP1 ve 5-hmC için nükleer; MTAP için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. BAP1 için, tümör hücrelerinin %50'sinde fazla nükleer kayıp (tamamen negatif ya da internal kontrolden daha zayıf boyanma), "BAP1 kaybı"; MTAP için tümör hücrelerinin %50'sinden fazla sitoplazmik kayıp (tamamen negatif ya da internal kontrolden daha zayıf boyanma) "MTAP kaybı" olarak değerlendirildi.^{13, 20, 142} 5-hmc için nükleer kayıp oranı %25 ve üzeri, %50 ve üzeri, %75 ve üzeri olarak 3 gruba ayrıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS v.25 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (medyan) ve minimum-maksimum olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) şeklinde gösterildi.

Analizler sonucu "Demografik Veriler (Cinsiyet, yaş vb)" için; kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde (%) şeklinde, sürekli değişkenlerde ise ortalama $\pm$ standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve minimum-maksimum şeklinde veriler verildi. Sensitivite (Se), spesifite (Sp), pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) belirlemede satır ve sütun yüzdeleri hesaplanmak üzere Çapraz Tablolar kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi uygulandı. Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler ile bağımsız kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Bağımsız Gruplarda T-Testi (Independent T-

test) kullanıldı. Sağkalım analizi için ise Kaplan-Meier ve Log Rank testleri kullanılmış olup, sonuçlar tablo ve grafiksel olarak da gösterildi.

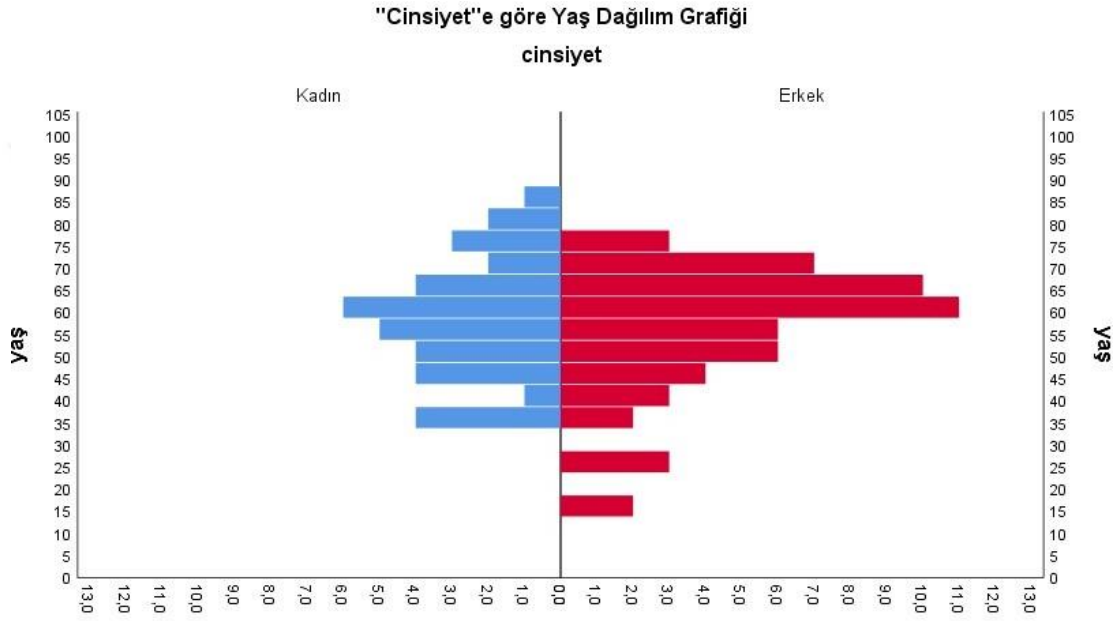
İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya alınan mezotelyoma olgularının 29'u (%44,6) kadın, 36'sı (%55,4) erkekti (erkek/kadın=1,24). Yaş aralığı 37-80 arasında değişmekte olup ortalaması 60,31 ($\pm 10,4$) ve medyan değer 61 olarak saptandı (Şekil 11, Tablo 9).

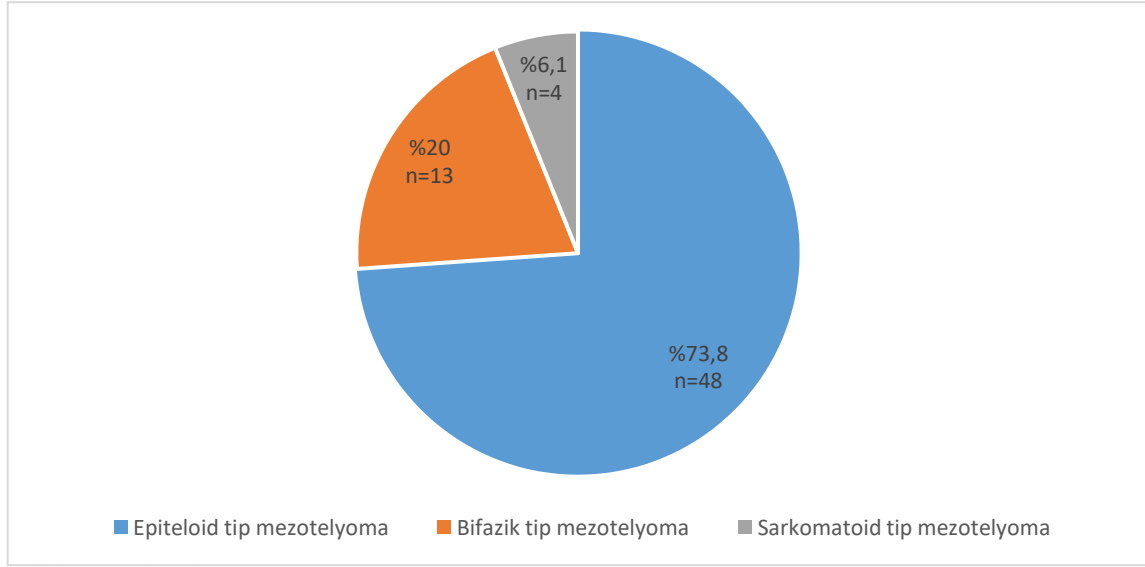


Şekil 11. Cinsiyete göre yaş dağılımı

Tablo 9. Olguların yaş dağılımı

	MEZOTELYOMA	BENİGN GRUP
<i>SAYI</i>	65	28
<i>ORT.</i>	60,31	48,39
<i>SS.</i>	10,403	17,472
<i>MED.</i>	61,00	51,00
<i>MİN.</i>	37	16
<i>MAX.</i>	80	86

Mezotelyoma olgularının 48'i (%73,8) epitelioid tip, 13'ü (%20) bifazik tip, 4'ü ise (%6,1) ise sarkomatoid tipten oluşmaktaydı. Tüm olguların tanılara göre dağılımı Şekil 12'de gösterilmiştir.

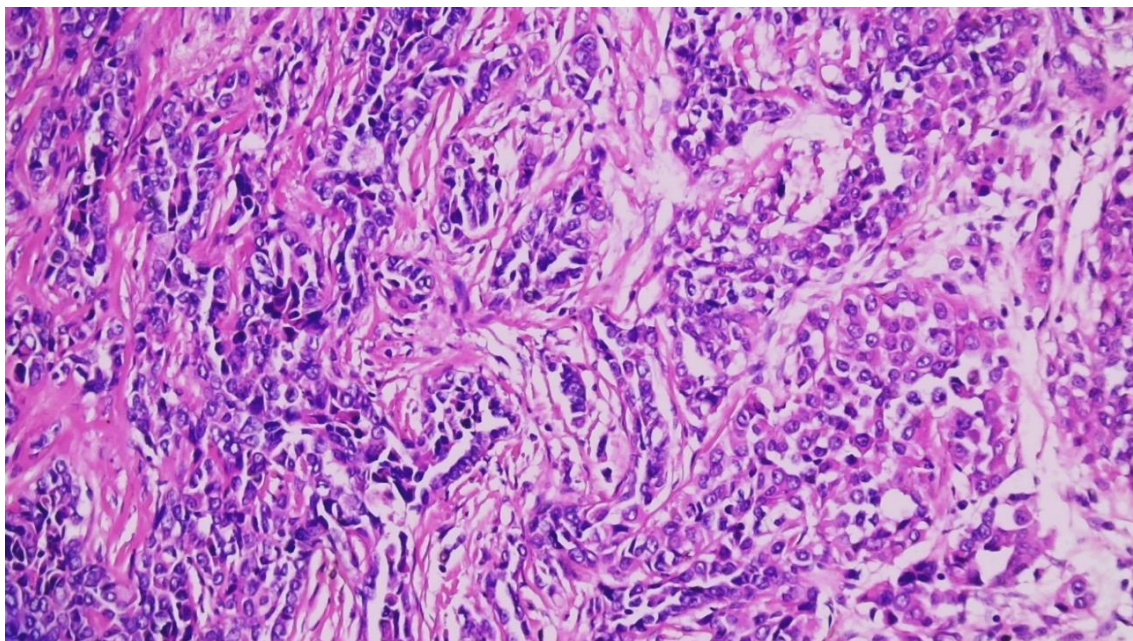


Şekil 12. Olguların tanılara göre dağılımı

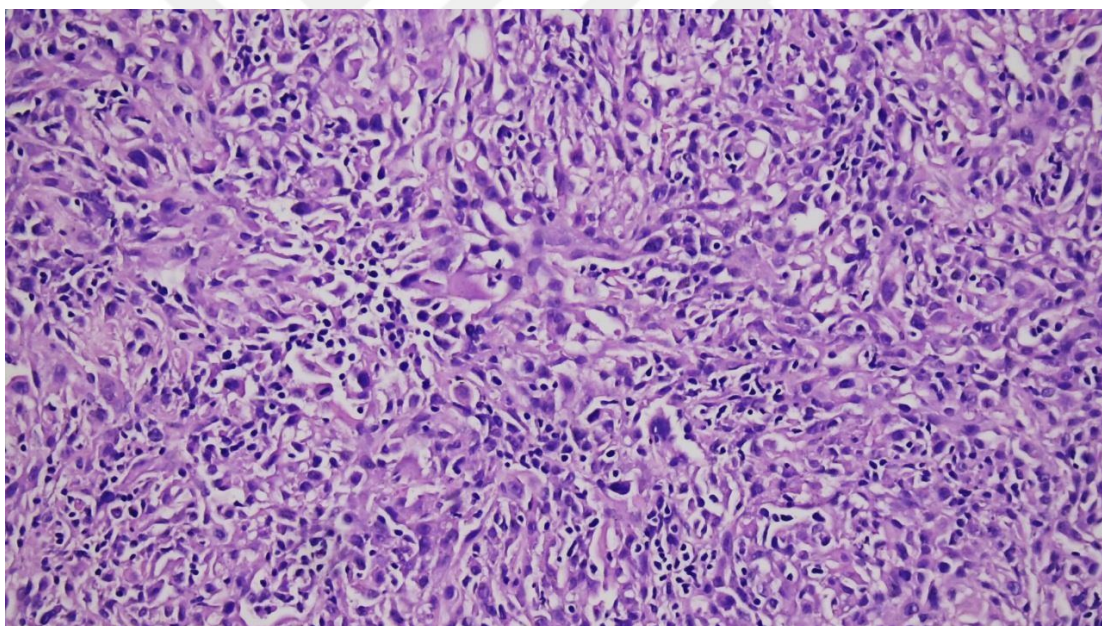
Spesmen tipleri dağılımı incelendiğinde, %33,3 ile biyopsi, en fazla incelenen spesmen tipi iken bunu %24,7 ile dekortikasyon ve %22,6 ile plörektomi materyalleri izlemekteydi. Olguların klinikopatolojik özellikleri Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Olguların klinikopatolojik özellikleri

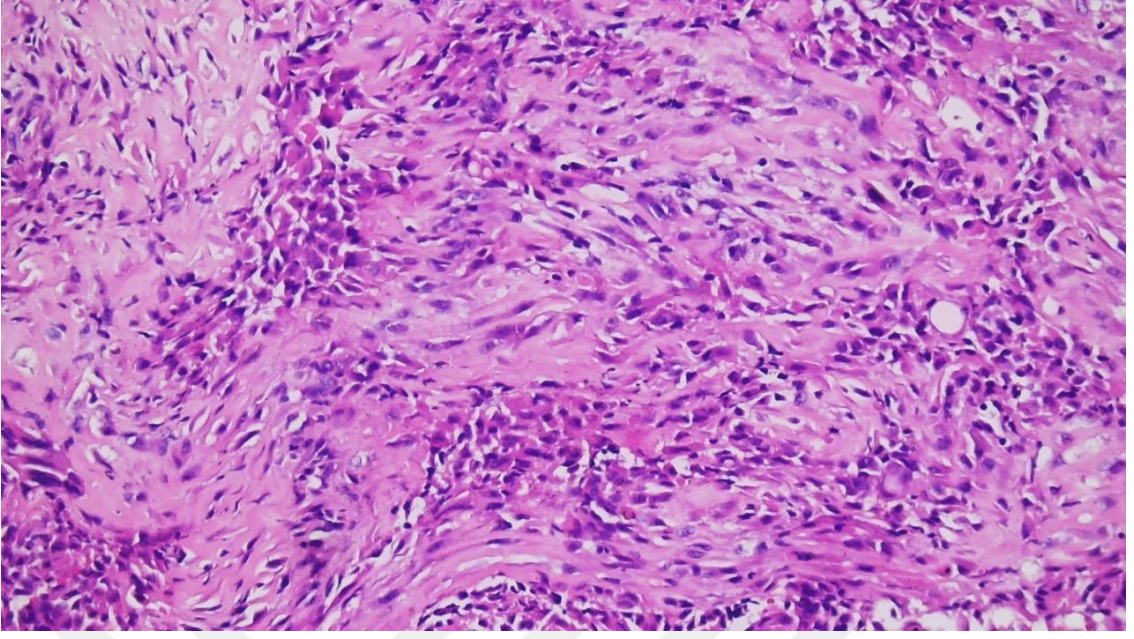
		n	%
CİNSİYET	Kadın	36	38,7
	Erkek	57	61,3
	Toplam	93	100,0
TANI	Benign Lezyon	28	30,1
	Mezotelyoma, Epiteloid Tip	48	51,6
	Mezotelyoma, Bifazik Tip	13	14,0
	Mezotelyoma, Sarkomatoid Tip	4	4,3
	Toplam	93	100,0
SPESMEN TİPİ	Biyopsi	31	33,3
	Dekortikasyon	23	24,7
	Plörektomi	21	22,6
	Konsültasyon (Dış Merkez)	9	9,7
	Ekstraplevral Pnömonektomi	3	3,2
	Wedge Rezeksiyon	3	3,2
	Lobektomi	1	1,1
	Pnömonektomi	1	1,1
	Kitle Eksizyonu	1	1,1
	Toplam	93	100,0
TANI TİPİ	Malign	65	69,9
	Benign	28	30,1
	Toplam	93	100,0



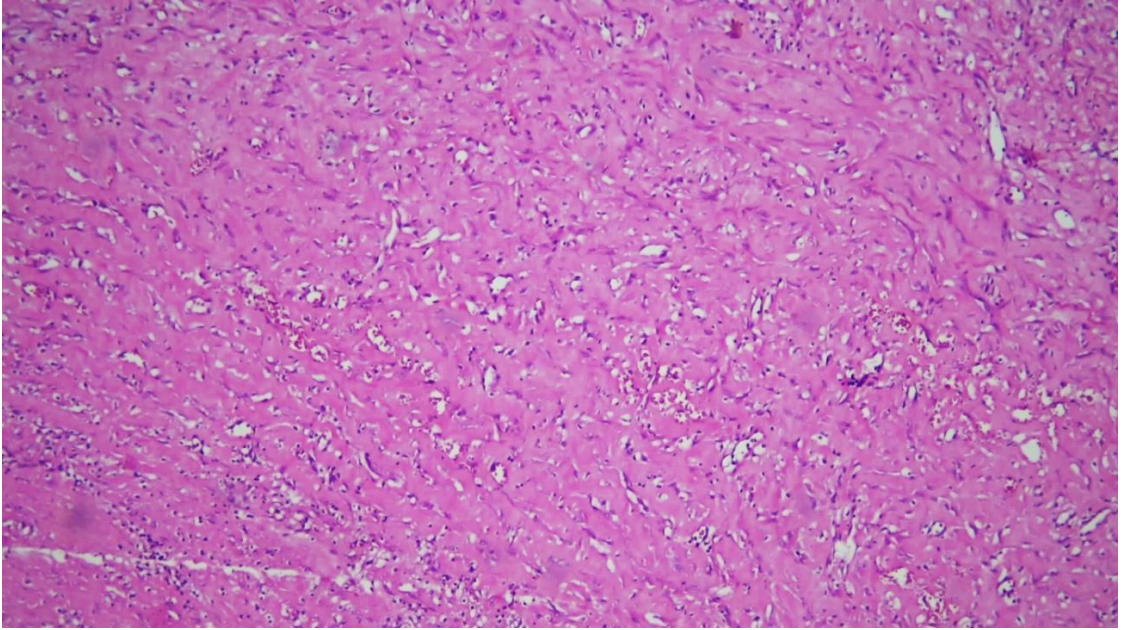
Resim 1. Mezotelyoma, epiteloid tip (H&E, X20)



Resim 2. Mezotelyoma, sarkomatoid tip (H&E, X20)



Resim 3. Mezotelyoma, bifazik tip (H&E, X20)



Resim 4. Fibröz plörit (H&E, X10)

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Mezotelyoma olguları değerlendirildiğinde BAP1 kaybı gösteren olguların 23'ü kadın, 21'i erkek; MTAP kaybı gösteren olguların 18'i kadın, 22'si erkek ve 5-hmC kaybı gösteren olguların 12'si kadın, 22'si erkek cinsiyetteydi. BAP1, MTAP ve 5-hmC durumu ile hasta cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. İmmünohistokimyasal belirteçlerin cinsiyet ile ilişkisi

Değişkenler	Gruplar	Erkek n (%)*	Kadın n (%)*	χ^2 **	p
BAP1	Kayıp var	23 (52,3)	21 (47,7)	0,534	0,465
	Kayıp yok	13 (61,9)	8 (38,1)		
MTAP	Kayıp var	22 (55,0)	18 (45,0)	0,006	0,937
	Kayıp yok	14 (56,0)	11 (44,0)		
5-hmC (%25)	Kayıp var	22 (64,7)	12 (35,3)	2,507	0,113
	Kayıp yok	14 (45,2)	17 (54,8)		

*Satır yüzdesi kullanılmıştır. **Pearson ki-kare değeri

İmmünohistokimyasal belirteçlerde kayıp gösteren olguların yaş ortalamaları BAP1 için $60,89 \pm 9,54$; MTAP için $59,78 \pm 10,88$ ve 5-hmC için $60,18 \pm 8,94$ 'tü. İmmünohistokimyasal belirteçlerde kayıp olup olmamasının, hasta yaşı ile istatistiki olarak anlamlı bir ilişkisi yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. İmmünohistokimyasal belirteçlerin hasta yaşı ile ilişkisi

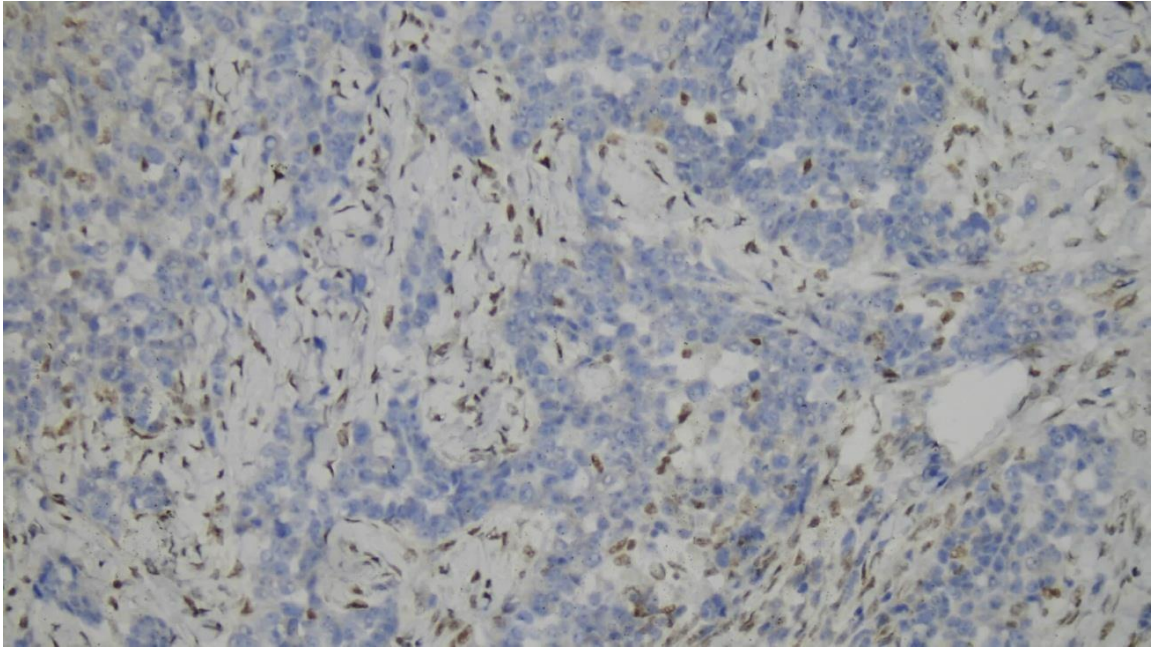
Değişkenler	Gruplar	Kişi Sayısı	Yaş Ortalaması	Standart sapma	t	p
BAP1	Kayıp var	44	60,89	9,548	0,646	0,520
	Kayıp yok	21	59,10	12,165		
MTAP	Kayıp var	40	59,78	10,885	-0,519	0,605
	Kayıp yok	25	61,16	9,737		
5-hmC (%25)	Kayıp var	34	60,18	8,946	-0,106	0,916
	Kayıp yok	31	60,45	11,949		

65 mezotelyoma olgusunun 44'ünde (%67,7) nükleer BAP1 kaybı saptandı. Bunların 36'sı epiteloïd tip, 7'si bifazik tip, 1'i sarkomatoid tip mezotelyoma idi. Buna göre BAP1 kaybı tüm mezotelyomalar için %67,7 sensitiftir. Bu oran epiteloïd tip için %75, bifazik tip için %53,8 sarkomatoid tip için %25'tir. Bifazik tip mezotelyomaların hiçbirinde epiteloïd ve sarkomatoid komponentler arasında boyanma farklılığı görülmedi. Benign kontrol grubunda BAP1 kaybı görülen olgu yoktu, bu nedenle BAP1 kaybı, benign olgularla mezotelyoma ayırımında mezotelyoma için %100 spesifiktir. BAP1 kaybının mezotelyomada pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri ise %57,1 olarak tespit edildi (Tablo 13).

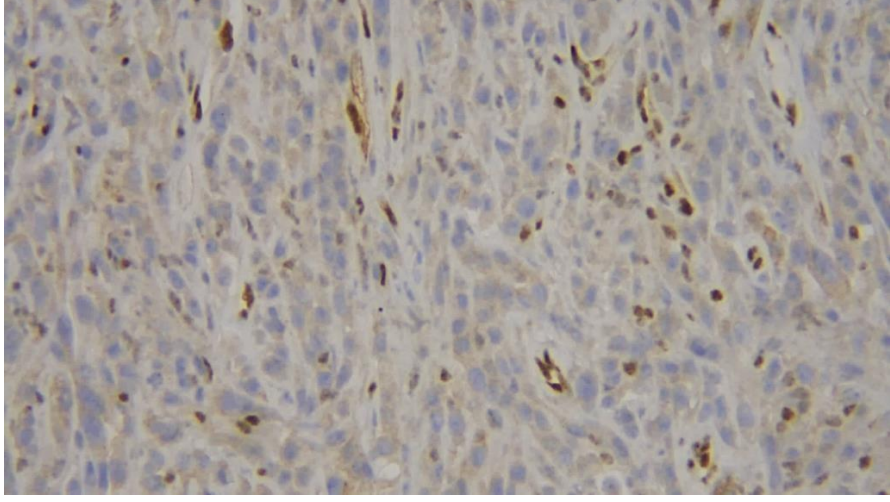
Tablo 13. Mezotelyoma alt tiplerinde ve benign grupta BAP1

	n	BAP1 %
Epiteloid tip (n=48)		
Kayıp var	36	75
Kayıp yok	12	25
Bifazik tip (n=13)		
Kayıp var	7	53,8
Kayıp yok	6	46,2
Sarkomatoid tip (n=4)		
Kayıp var	1	25
Kayıp yok	3	75
Benign grup (n=28)		
Kayıp var	-	-
Kayıp yok	28	100
Se (%)		67,7
Sp (%)		100
PPD (%)		100
NPD (%)		57,1

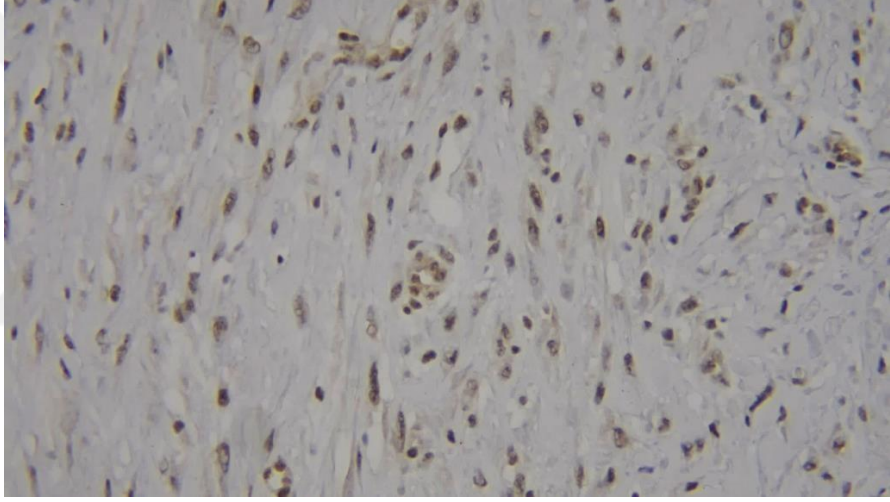
Se: Sensitivite, Sp: Spesifite, PPD: Pozitif prediktif değer NPD: Negatif prediktif değer



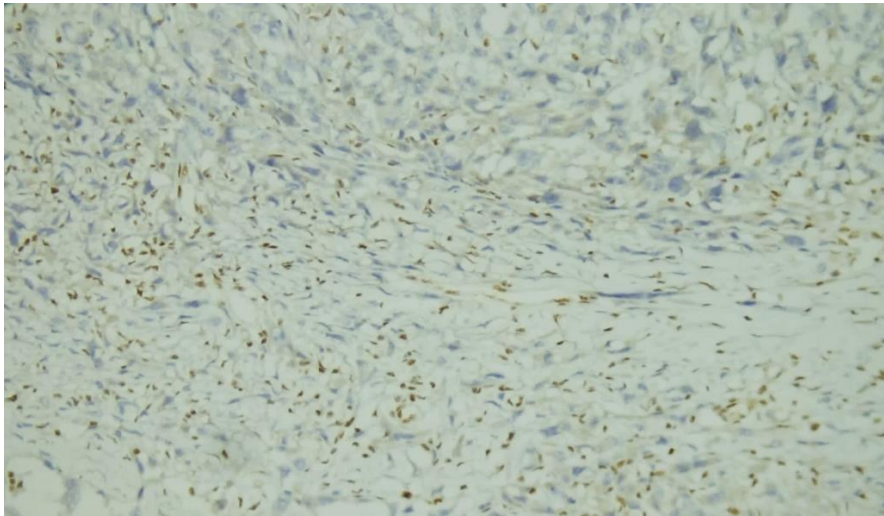
Resim 5. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinde BAP1 nükleer ekspresyon kaybı (X20)



Resim 6. Mezotelyoma, sarkomatoid tip. Tümör hücrelerinde BAP1 nükleer ekspresyon kaybı (X40)



Resim 7. Fibröz plörit. Korunmuş nükleer BAP1 ekspresyonu (X40)



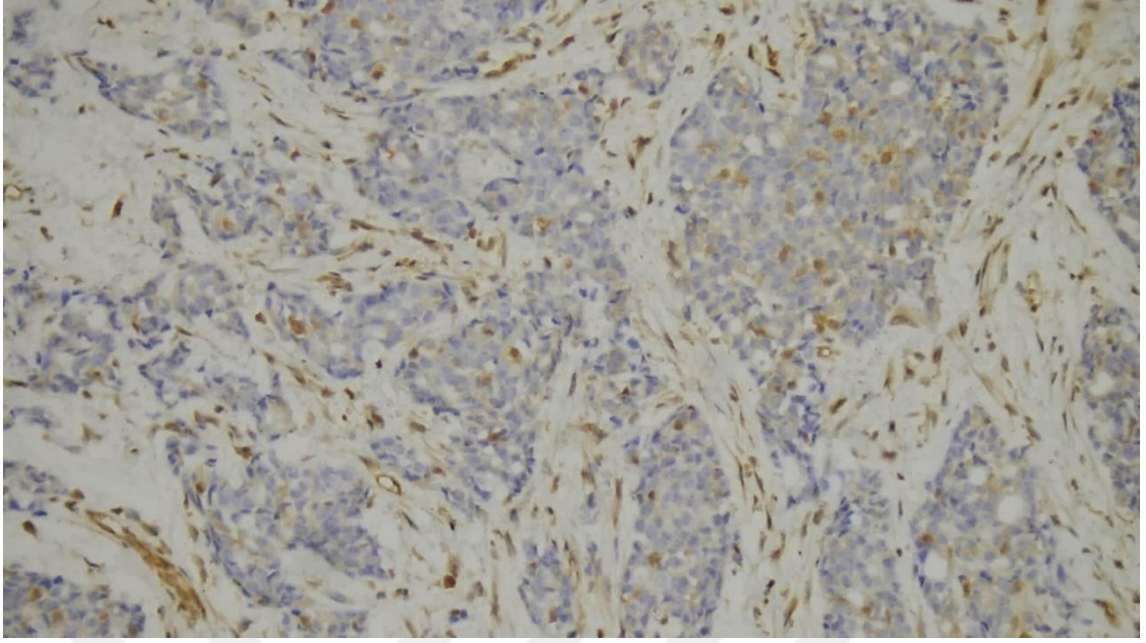
Resim 8. Mezotelyoma, bifazik tip. Epiteloid ve sarkomatoid komponentte nükleer BAP1 kaybı (X20)

Mezotelyoma olgularının 40'ında sitoplazmik MTAP kaybı mevcuttu. Bu olguların 32'si epiteloid tip, 7'si bifazik tip, 1'i ise sarkomatoid tip mezotelyoma idi. Benign grupta olguların hiçbirinde MTAP kaybı izlenmedi. Buna göre, MTAP kaybı mezotelyoma için %61,5 sensitif, %100 spesifik olarak saptandı. Pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %52,8'di. MTAP kaybının mezotelyoma histolojik alt tiplerine dağılımı incelendiğinde, sensitivitesi epiteloid tipte %66,7, bifazik tipte %53,8, sarkomatoid tipte %25 idi (Tablo 14). Bifazik tip mezotelyomaların hiçbirinde epiteloid ve sarkomatoid komponentler arasında boyanma farklılığı saptanmadı.

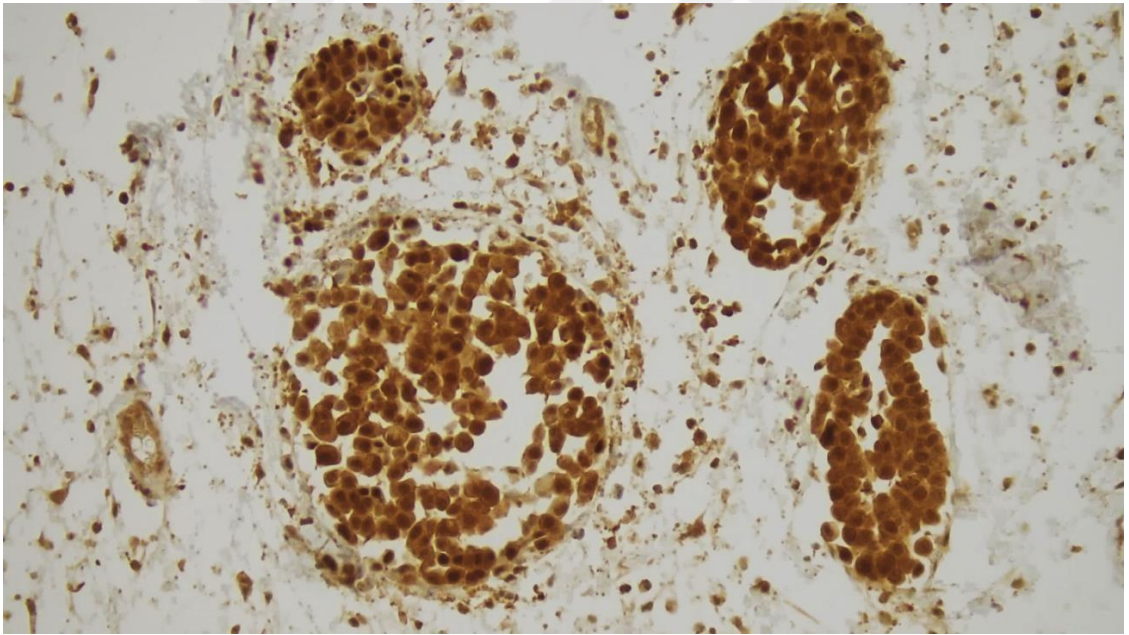
Tablo 14. Mezotelyoma alt tipleri ve benign grupta MTAP

		MTAP
	n	%
Epiteloid tip (n=48)		
Kayıp var	32	66,7
Kayıp yok	16	33,3
Bifazik tip (n=13)		
Kayıp var	7	53,8
Kayıp yok	6	46,2
Sarkomatoid tip (n=4)		
Kayıp var	1	25
Kayıp yok	3	75
Benign grup (n=28)		
Kayıp var	-	-
Kayıp yok	28	100
Se (%)		61,5
Sp (%)		100
PPD (%)		100
NPD (%)		52,8

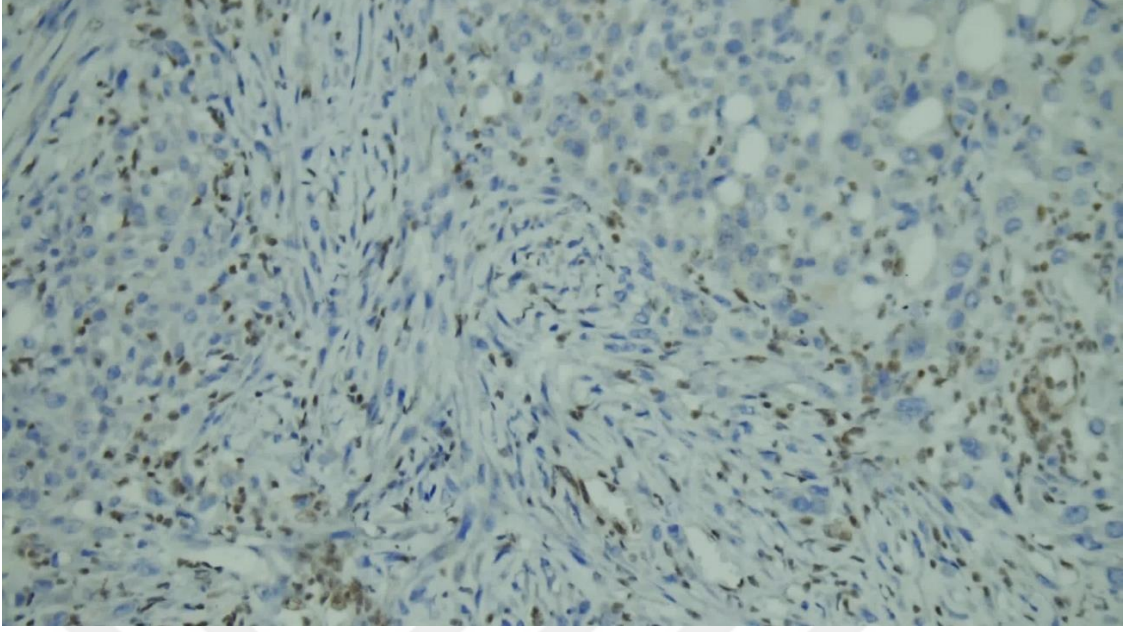
Se: Sensitivite, Sp: Spesifite, PPD: Pozitif prediktif değer NPD: Negatif prediktif değer



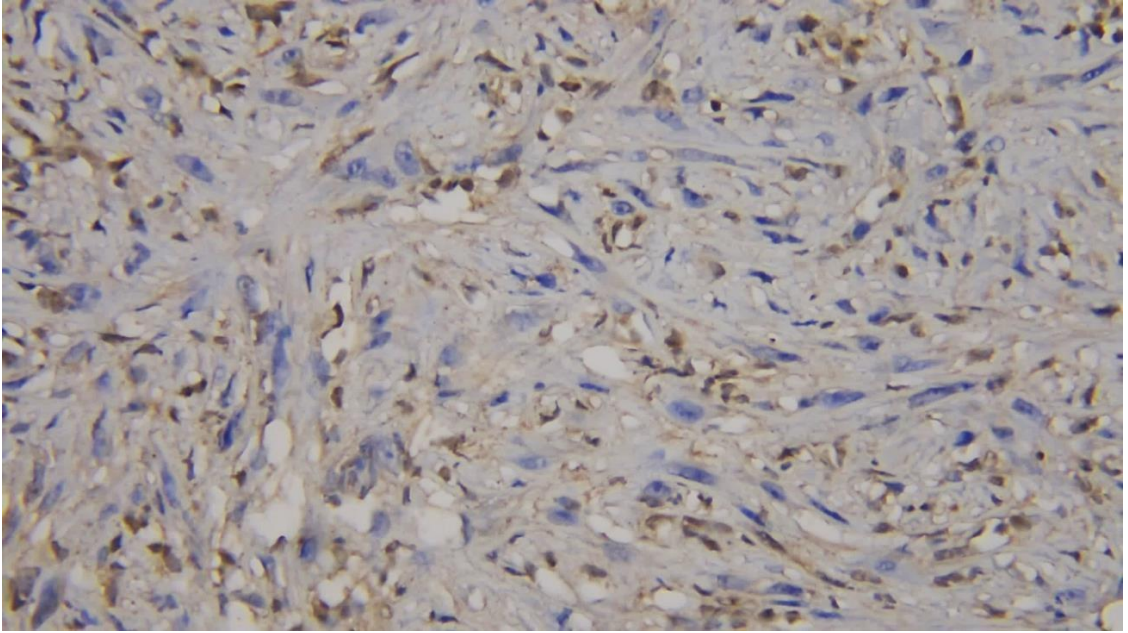
Resim 9. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinde MTAP sitoplazmik ekspresyon kaybı (X20)



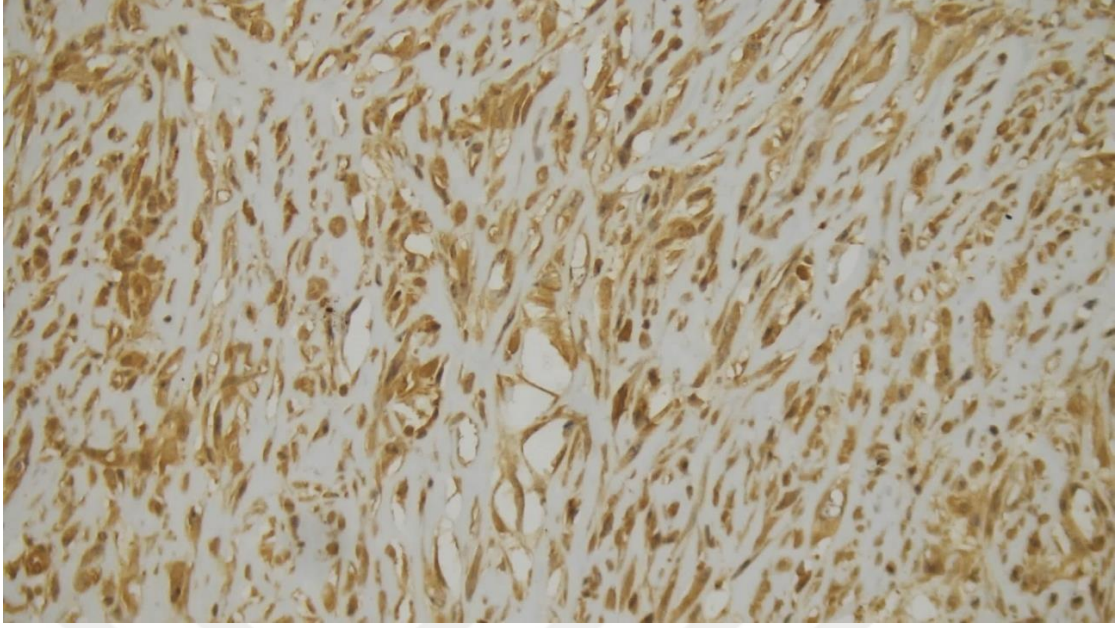
Resim 10. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinde korunmuş sitoplazmik MTAP ekspresyonu (X20)



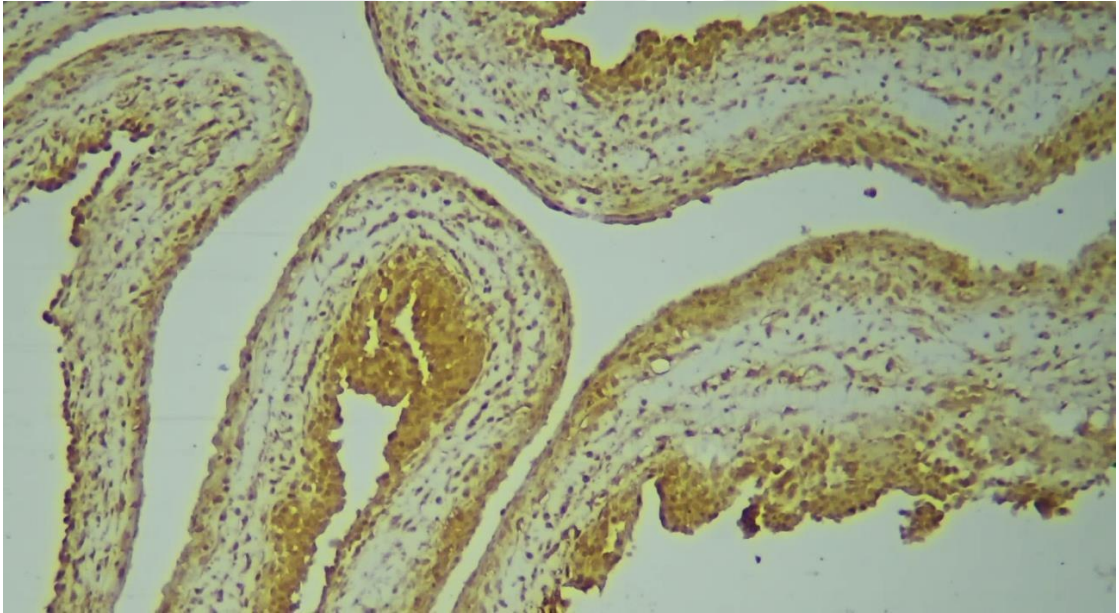
Resim 11. Mezotelyoma, bifazik tip. Epiteloid ve sarkomatoid komponent tümör hücrelerinde MTAP sitoplazmik ekspresyon kaybı (X20)



Resim 12. Mezotelyoma, sarkomatoid tip. Tümör hücrelerinde MTAP sitoplazmik ekspresyon kaybı (X40)



Resim 13. Kronik fibröz plörit. Korunmuş sitoplazmik MTAP ekspresyonu (X20)



Resim 14. Reaktif mezotel hücre hiperplazisi. Korunmuş sitoplazmik MTAP ekspresyonu (X10)

Çalışmada 5-hmC, %25 ve üzeri, %50 ve üzeri ve %75 ve üzeri kayıp olmak üzere üç farklı eşik değeri kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucu, 5-hmC sensitivitesi tüm mezotelyomalarda %25 ve üzeri eşik değeri ile %52,3; %50 ve üzeri eşik değeri ile %35,4; %75 ve üzeri eşik değeri ile %16,9 olarak saptandı. Spesifitesi ise her üç eşik değeri ile de %100 olarak tespit edildi. Bu nedenle çalışmada yapılan bundan sonraki analizlerde %25 ve üzeri nükleer kayıp, “kayıp var” olarak

değerlendirilmiştir. Bu eşik değerinde 5-hmC'nin mezotelyoma için pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %47,5'tir (Tablo 15).

5-hmC, %25 ve üzeri eşik değer ile mezotelyoma alt tiplerine göre değerlendirildiğinde 48 epiteloid tip mezotelyomanın 24'ünde (%50), 13 bifazik tip mezotelyomanın 7'sinde (%53,8). 4 adet sarkomatoid mezotelyomanın 3'ünde (%75) kayıp mevcuttu (Tablo 16). Bifazik tip mezotelyomaların 10 tanesinde epiteloid ve sarkomatoid komponentler arasında boyanma durumu açısından farklılık yoktu. Ancak 1 olguda epiteloid komponentte %30 oranında kayıp varken sarkomatoid komponentte %10 oranında kayıp; 2 olguda da epiteloid komponentte %10 oranında kayıp mevcutken sarkomatoid komponentte %30 oranında kayıp izlendi. Her iki komponent birlikte değerlendirildiğinde, üç olguda da tüm tümör hücrelerinin %20'sinde kayıp saptandı. Bu oran eşik değerinin (%25) altında kaldığından olgular "5-hmC kaybı yok" olarak değerlendirildi.

Tablo 15. Mezotelyoma ve benign grupta farklı eşik değerlere göre 5-hmC.

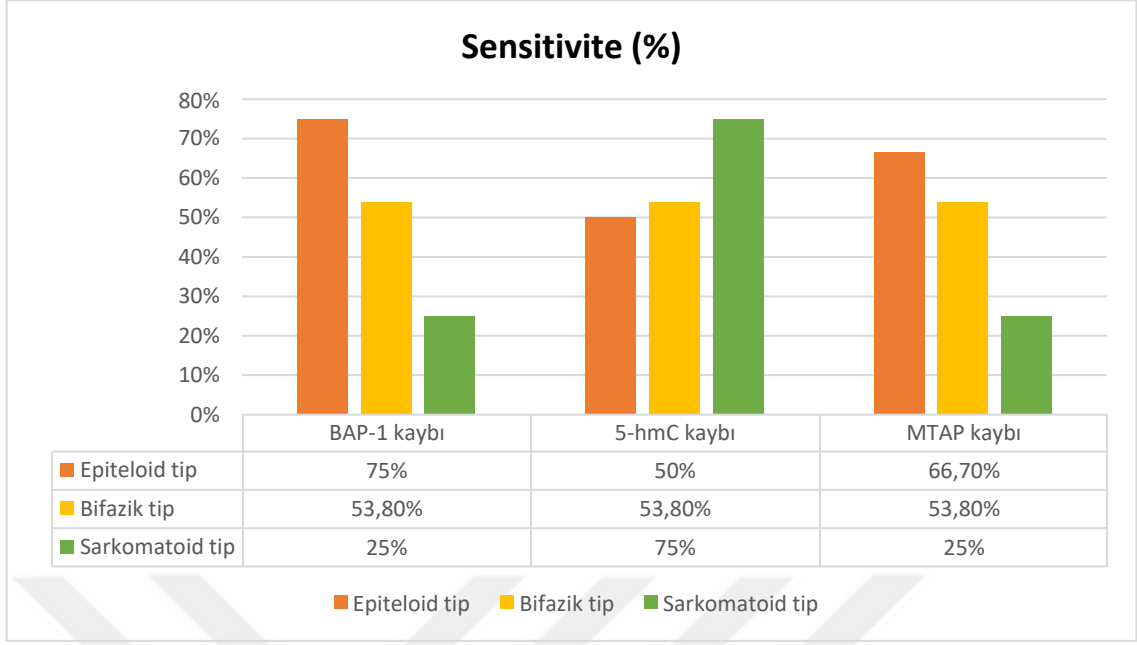
5-hmC	Mezotelyoma (n=65)		Benign grup (n=28)		Se (%)	Sp (%)	PPD (%)	NPD (%)
	Kayıp var	Kayıp yok	Kayıp var	Kayıp yok				
%25	34	31	0	28	52,3	100	100	47,5
%50	23	42	0	28	35,4	100	100	40
%75	11	54	0	28	16,9	100	100	34,1

Se: Sensitivite, Sp: Spesifite, PPD: Pozitif prediktif değer NPD: Negatif prediktif değer

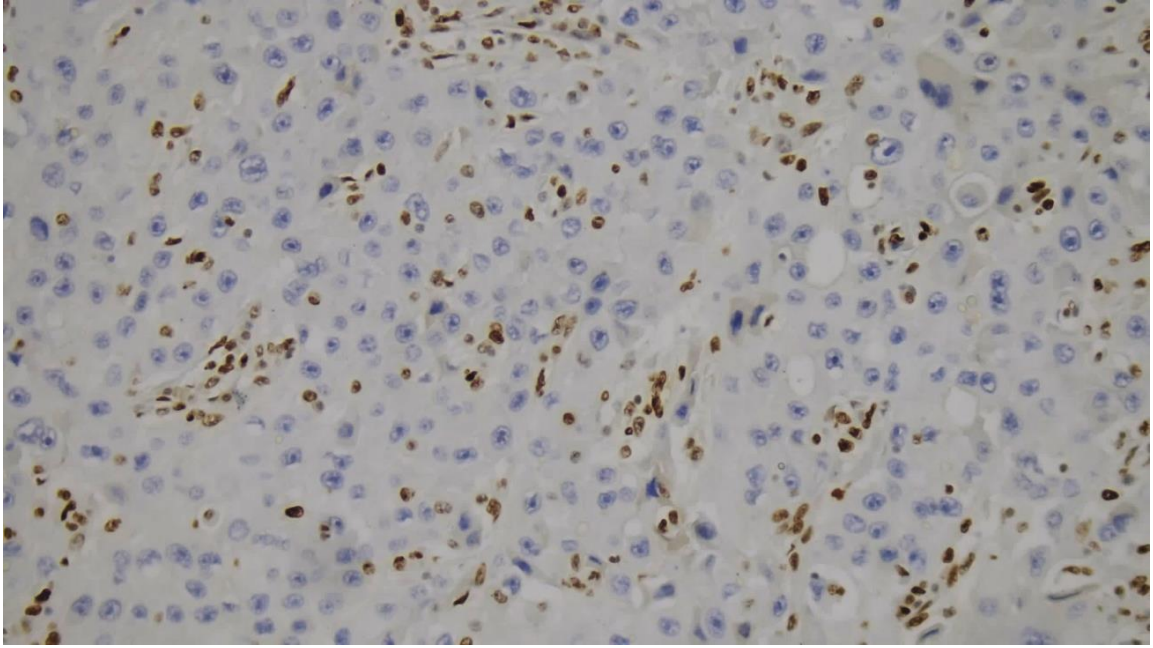
Tablo 16. Mezotelyoma alt tiplerinde ve benign grupta 5-hmC (%25 eşik değer ile)

	5-hmC (%25)	
	n	%
Epiteloid tip (n=48)		
Kayıp var	24	50
Kayıp yok	24	50
Bifazik tip (n=13)		
Kayıp var	7	53,8
Kayıp yok	6	46,2
Sarkomatoid tip (n=4)		
Kayıp var	3	75
Kayıp yok	1	25
Benign grup (n=28)		
Kayıp var	-	-
Kayıp yok	28	100
Se (%)		52,3
Sp (%)		100
PPD (%)		100
NPD (%)		47,5

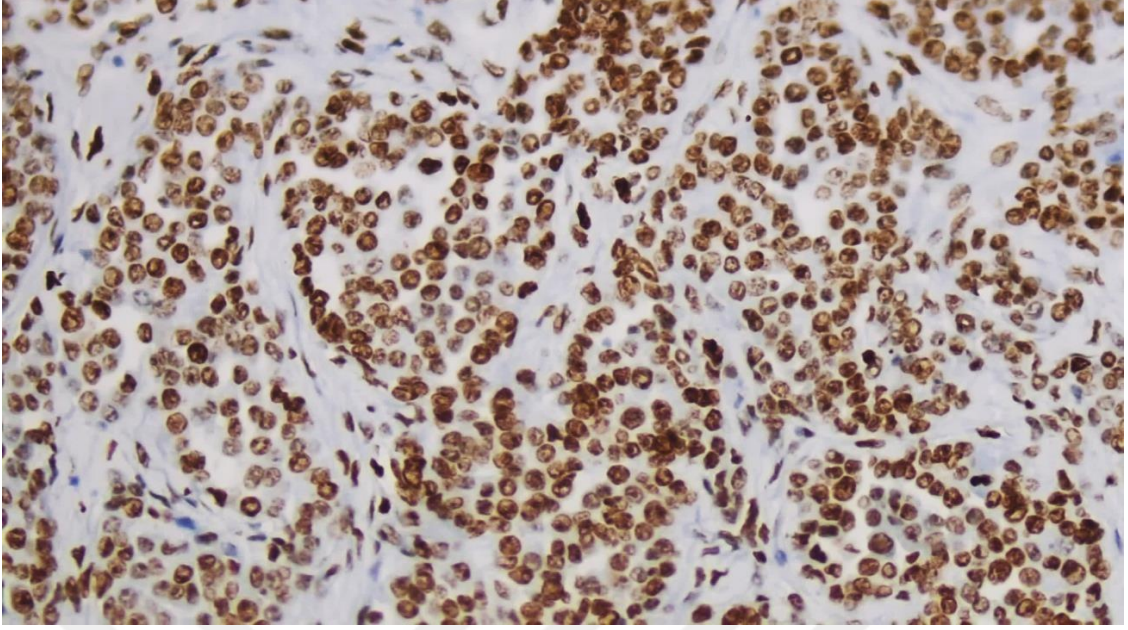
Se: Sensitivite, Sp: Spesifite, PPD: Pozitif prediktif değer NPD: Negatif prediktif değer



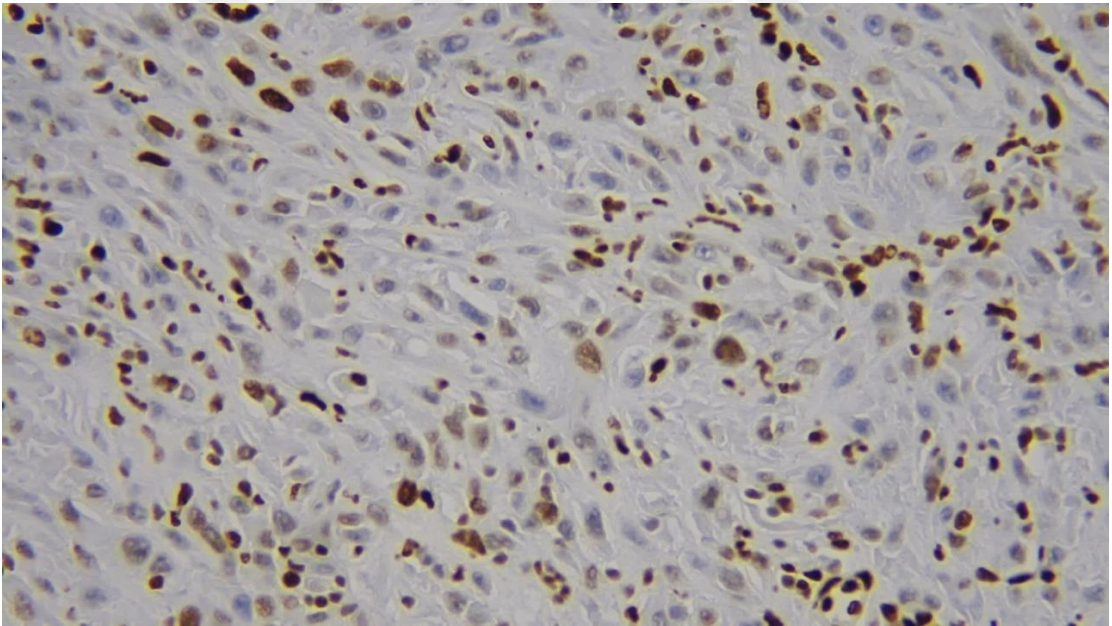
Şekil 13. Mezotelyoma alt tiplerinde immünohistokimyasal belirteçlerin sensitive değerleri



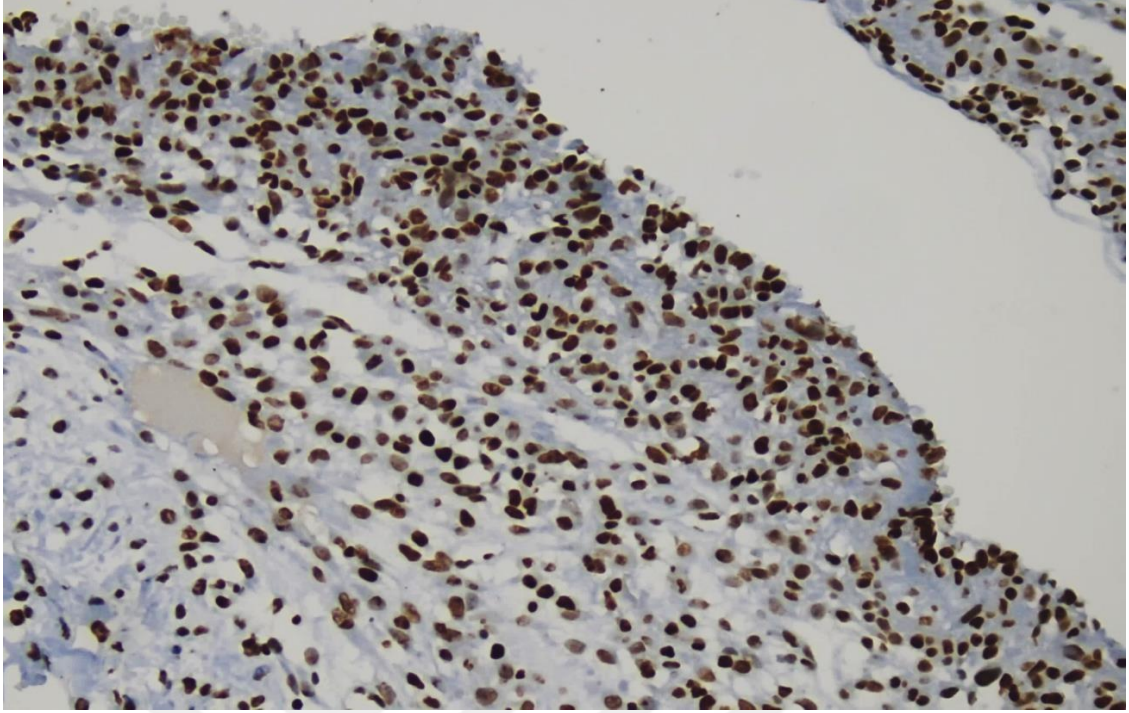
Resim 15. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinin tamamında 5-hmC nükleer ekspresyon kaybı (X20)



Resim 16. Mezotelyoma, epiteloid tip. Tümör hücrelerinde korunmuş (%100) nükleer 5-hmC ekspresyonu (X20)



Resim 17. Mezotelyoma, sarkomatoid tip. Tümör hücrelerinin %80'inde 5-hmC nükleer ekspresyon kaybı (X20)



Resim 18. Reaktif mezotel hücre hiperplazisi. Mezotel hücrelerinde korunmuş (%100) 5-hmC nükleer ekspresyonu (X20)

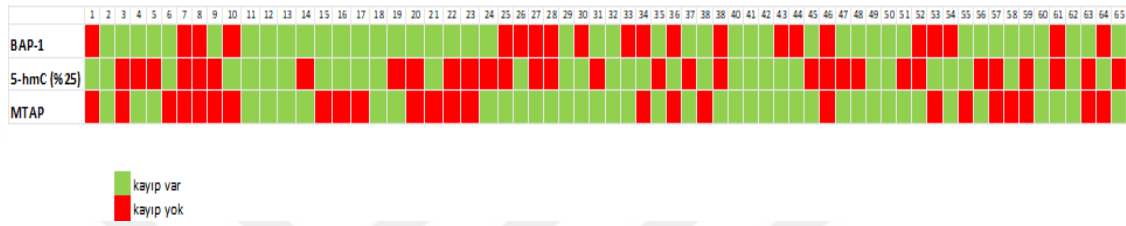
Çalışmada immünohistokimyasal belirteçlerin birlikte kullanılmasının da mezotelyoma tanısı açısından yararlılığı değerlendirildi. 65 mezotelyoma olgusunun 28'inde (%43,1) BAP1 ve MTAP kaybı birlikte vardı; 9 olguda (%13,8) ise her iki belirteçte de kayıp yoktu. BAP1 kaybı saptanmayan 21 mezotelyomadan 12'sinde MTAP kaybı; MTAP kaybı izlenmeyen 25 mezotelyomadan 16'sında da BAP1 kaybı görüldü. 65 olguda BAP1 ve/veya MTAP kaybı için sensitivite %86,2; spesifite %100; pozitif prediktif değer %100; negatif prediktif değer %75,7 olarak saptandı (Tablo 17).

Mezotelyoma olgularının 22'sinde (%33,8) hem BAP1 hem de 5-hmC kaybı mevcuttu. BAP1 kaybı olmayıp 5-hmC kaybı saptanan olguların sayısı 12; 5-hmC kaybı olmayıp BAP1'de kayıp saptanan olgu sayısı 22 idi. 9 olguda (%13,8) her iki belirteçte de kayıp izlenmedi. Tüm mezotelyomalarda BAP1 ve/veya 5-hmC kaybı %86,2 sensitif, %100 spesifik; pozitif prediktif değer %100; negatif prediktif değer %75,7 olarak saptandı (Tablo 17).

Hem MTAP hem de 5-hmC kaybı gösteren olgu sayısı 20 (%30,8) iken iki belirtecin de korunmuş olduğu 11 olgu (%16,9) saptandı. MTAP kaybı olmayıp 5-hmC kaybı olan 14 olgu; 5-hmC kaybı olmayıp MTAP kaybı olan 20 olgu mevcuttu. Tüm

mezotelyomalarda MTAP ve/veya 5-hmC kaybı sensitivitesi %83,1, spesifitesi %100, pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %71,8 idi (Tablo 17).

Mezotelyoma olgularının 20'sinde (%30,8) tek bir belirteçte, 28'sinde (%43,1) iki belirteçte, 14'ünde (%21,5) ise uygulanan her üç belirteçte kayıp saptandı. 3 olguda ise belirteçlerin hiçbirinde kayıp izlenmedi (Şekil 14). BAP1 ve/veya MTAP ve/veya 5-hmC'nin tüm mezotelyomalarda sensitivitesi %95,4, spesifitesi %100; pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %90,3 idi (Tablo 17).



Şekil 14. Mezotelyoma olgularında BAP1, 5-hmC ve MTAP

Tablo 17. Mezotelyoma ve benign grupta immünohistokimyasal belirteçler

	Mezotelyoma (n=65)		Benign grup (n=28)		Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
	Kayıp var	Kayıp yok	Kayıp var	Kayıp yok				
BAP1	44	21	0	28	67,7	100	100	57,1
5-hmC (%25)	34	31	0	28	52,3	100	100	47,5
MTAP	40	25	0	28	61,5	100	100	52,8
BAP1/5-hmC*	56	9**	0	28	86,2	100	100	75,7
BAP1/MTAP*	56	9**	0	28	86,2	100	100	75,7
5-hmC/MTAP*	54	11**	0	28	83,1	100	100	71,8
BAP1/5-hmC/MTAP*	62	3***	0	28	95,4	100	100	90,3

Se: Sensitivite, Sp: Spesifite, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer,

*ve/veya, **her iki belirteçte de kayıp saptanmayan olgu sayısı, ***her üç belirteçte de kayıp saptanmayan olgu sayısı

4.3. Sağkalım Analizi

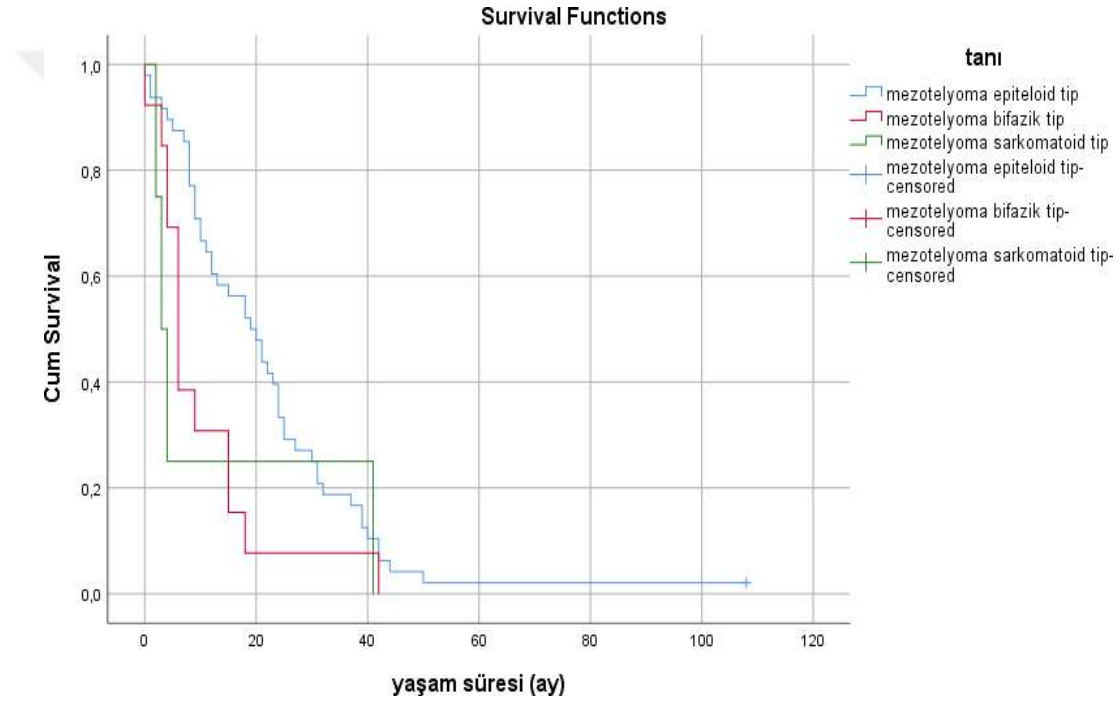
Mezotelyoma tanılı olguların yaşam süresi ortalaması 18,82 ($\pm 17,50$) ay olup, medyan değer 15'ti. 9 olgu tanı aldıktan hemen sonra olmak üzere, 65 hastadan 64'ü hayatını kaybetmişti. Hayatta olan hastanın tanı tarihinden itibaren geçen süre 108 aydı.

65 mezotelyoma olgusunun histolojik alt tiplere göre sağkalımları incelendiğinde ortalama sağkalım epiteloid tip için 21,646 ($\pm 2,603$) ay, bifazik tip için 10,308 ($\pm 3,020$) ay, sarkomatoid tip için 12,500 ($\pm 9,509$) ay idi. Epiteloid tipte, bifazik ve sarkomatoid tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalım süresi daha uzundu (Tablo 18).

Tablo 18. Mezotelyoma alt tiplerine göre sağkalım

DEĞİŞKEN	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
MEZOTELYOMA				
Epiteloid Tip	21,646	2,603	16,544 - 26,747	0,038* (<0,05)
Bifazik Tip	10,308	3,020	4,389 - 16,227	
Sarkomatoid Tip	12,500	9,509	,000 - 31,137	
TOPLAM	18,815	2,154	14,594 - 23,037	

Mezotelyoma olgularının histolojik alt tiplerine göre, Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım eğrileri Şekil 15’de gösterilmiştir.



Şekil 15. Mezotelyomalarda alt tiplere göre sağkalım eğrileri

Tüm mezotelyoma olgularının sağkalımlarının BAP1, 5-hmC (%25 eşik değer ile) ve MTAP ile ilişkisi incelendiğinde ortalama sağkalım;

-BAP1 kaybı gösteren grupta 18,773 ($\pm 2,791$), BAP1 korunmuş grupta 18,905 ($\pm 3,280$) ay

-MTAP kaybı gösteren grupta 16,750 ($\pm 1,988$), MTAP korunmuş grupta 22,120 ($\pm 4,560$) ay

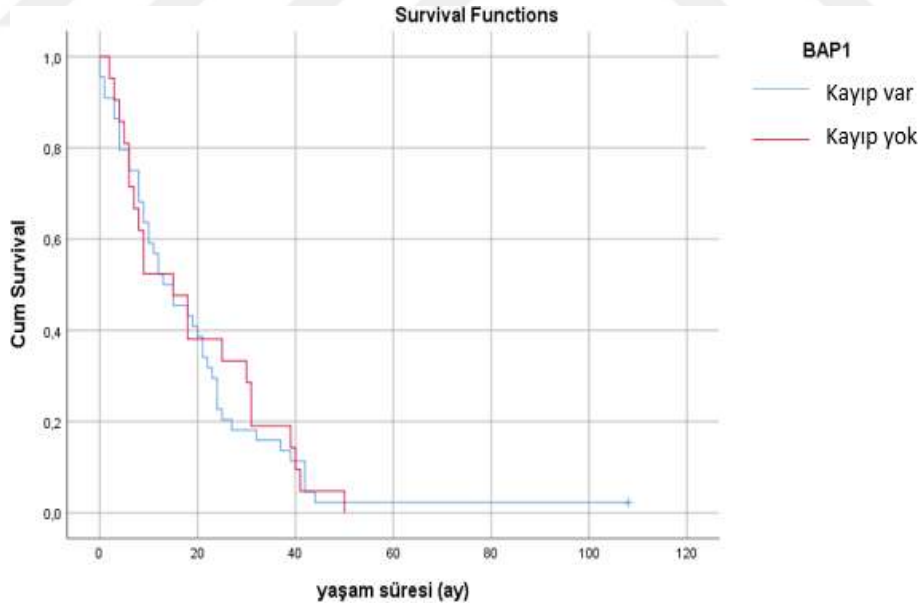
- 5-hmC kaybı gösteren grupta 20,265 ($\pm 3,510$), 5-hmC korunmuş grupta 17,226 ($\pm 2,367$) ay olarak saptandı.

Her üç belirteç için de ortalama sağkalım ile boyanma kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (Tablo 19).

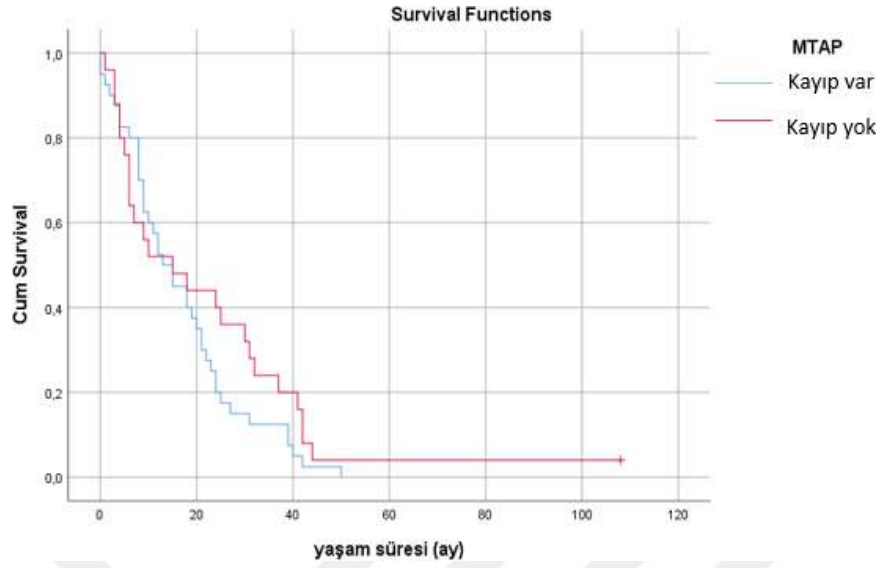
Tablo 19. İmmünohistokimyasal belirteçler ve sağkalım ilişkisi

DEĞİŞKEN	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	<i>p</i>
BAP1				
Kayıp var	18,773	±2,791	13,302	0,916
Kayıp yok	18,905	±3,280	12,476	
MTAP				
Kayıp var	16,750	±1,988	12,854	0,242
Kayıp yok	22,120	±4,560	13,183	
5-hmC				
Kayıp var	20,265	3,510	13,385	0,555
Kayıp yok	17,226	2,367	12,587	
Toplam	18,815	2,154	14,594	

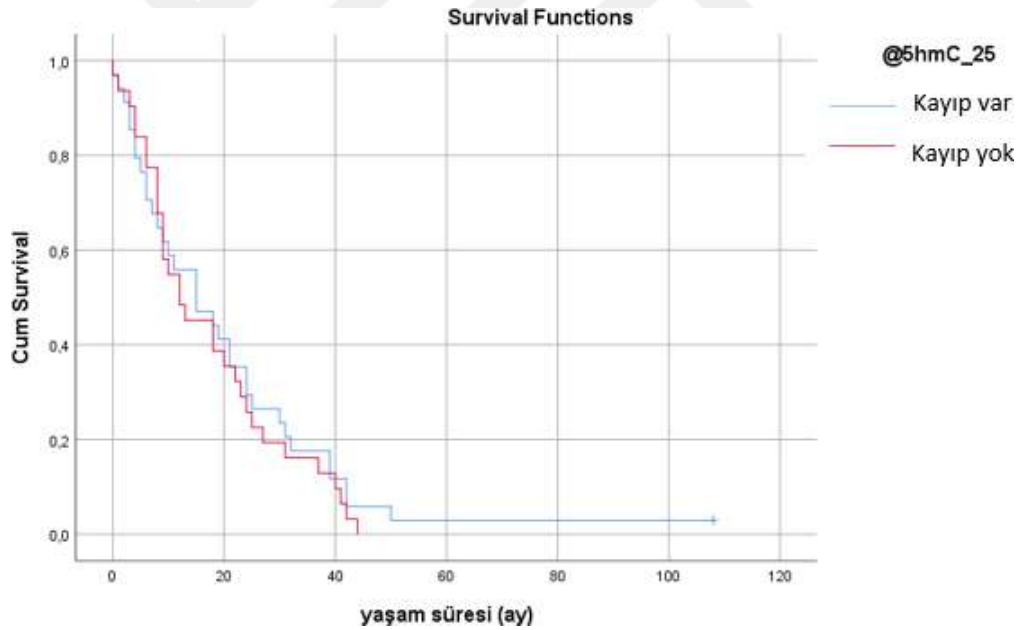
BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybı gösteren ve göstermeyen mezotelyoma olgularının Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım eğrileri Şekil 16-18'de gösterilmiştir.



Şekil 16. Mezotelyomalarda BAP1 durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 17. Mezotelyomalarda MTAP durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 18. Mezotelyomalarda 5-hmC durumuna göre sağkalım eğrileri

Çalışmada mezotelyoma alt tiplerine göre de BAP1, 5-hmC ve MTAP kaybı gösteren ve göstermeyen olgular sağkalım açısından değerlendirildi. Epiteloid tipte ortalama sağkalım (Tablo 20);

- BAP1 kaybı gösteren olgularda $20,722 \pm 3,171$; BAP1 korunmuş olgularda $24,417 \pm 4,314$ ay

-MTAP kaybı gösteren olgularda $19,156 \pm 2,233$; MTAP korunmuş olgularda $26,625 \pm 6,271$ ay

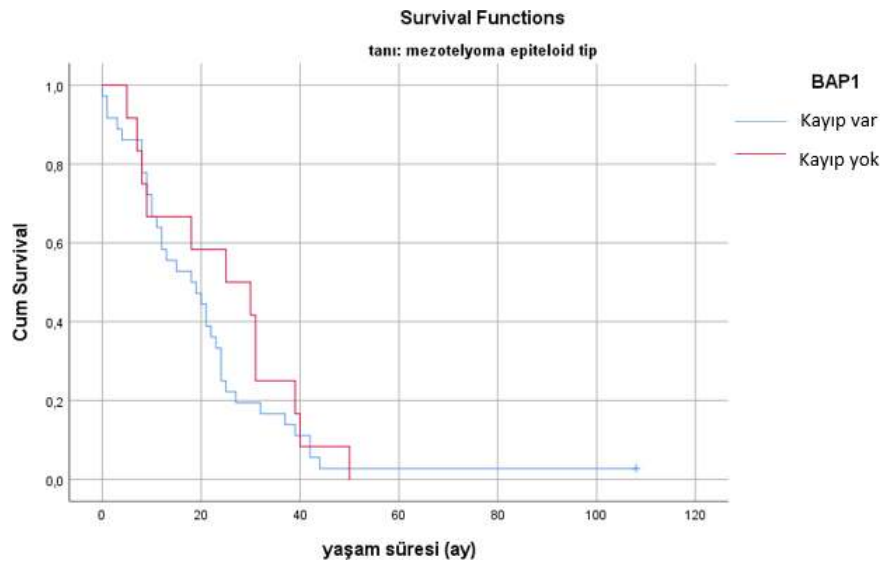
-5-hmC kaybı gösteren olgularda $26,292 \pm 4,378$; 5-hmC korunmuş olgularda $17,00 \pm 2,530$ ay olarak saptandı.

Mezotelyoma epiteloid tipte BAP1, MTAP veya 5-hmC kayıp durumu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi (Tablo 20).

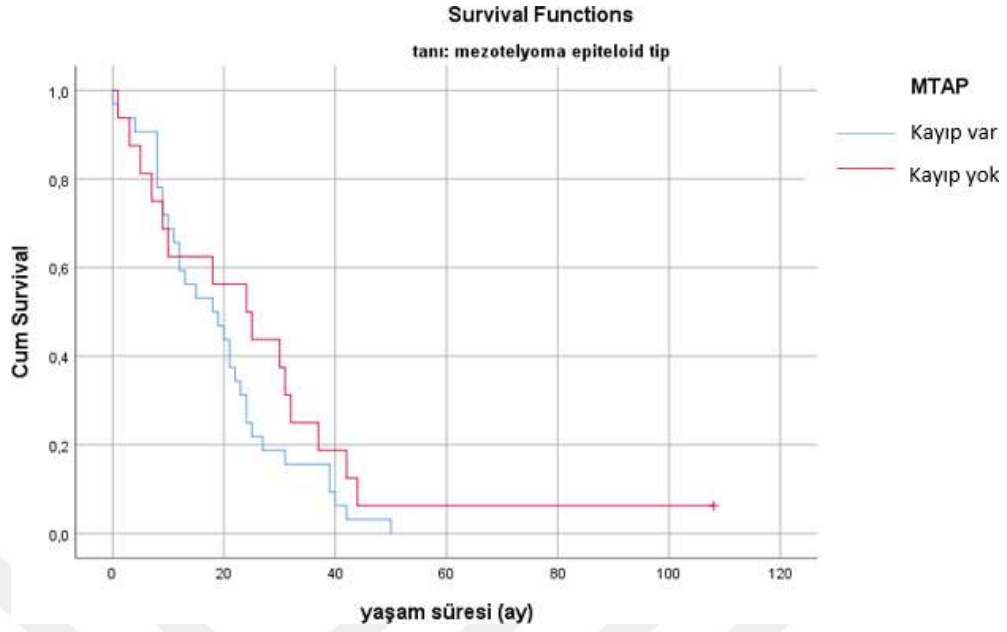
Tablo 20. Mezotelyoma epiteloid tipte BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybına göre sağkalım

TANI	DEĞİŞKEN	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
MEZOTELYOMA EPİTELOİD TİP	BAP1				
	Kayıp var	20,722	3,171	14,508	0,121
	Kayıp yok	24,417	4,314	15,961	
	TOPLAM	21,646	2,603	16,544	
	MTAP				
	Kayıp var	19,156	2,233	14,779	0,225
	Kayıp yok	26,625	6,271	14,335	
	TOPLAM	21,646	2,603	16,544	
	5-hmC (%25)				
	Kayıp var	26,292	4,378	17,711	0,070
	Kayıp yok	17,000	2,530	12,041	
	TOPLAM	21,646	2,603	16,544	

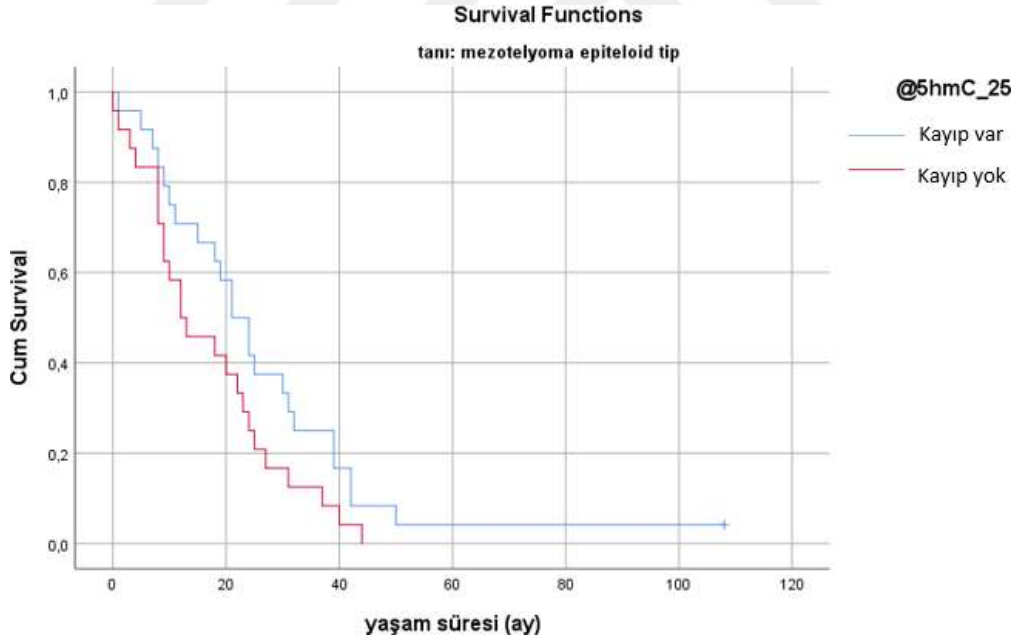
Epiteloid tip mezotelyomada BAP1, MTAP ve 5-hmC’de kayıp olup olmamasına göre Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrileri Şekil 19-21’de gösterilmiştir.



Şekil 19. Epiteloid tip mezotelyomada BAP1 durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 20. Epiteloid tip mezotelyomada MTAP durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 21. Epiteloid tip mezotelyomada 5-hmC durumuna göre sağkalım eğrileri

Bifazik tip mezotelyomalarda sağkalım BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybı olup olmamasına göre değerlendirildiğinde ortalama sağkalım (Tablo 21);

- BAP1 kaybı olan olgularda $11,000 \pm 5,447$; BAP1 korunmuş olgularda $9,500 \pm 2,377$ ay

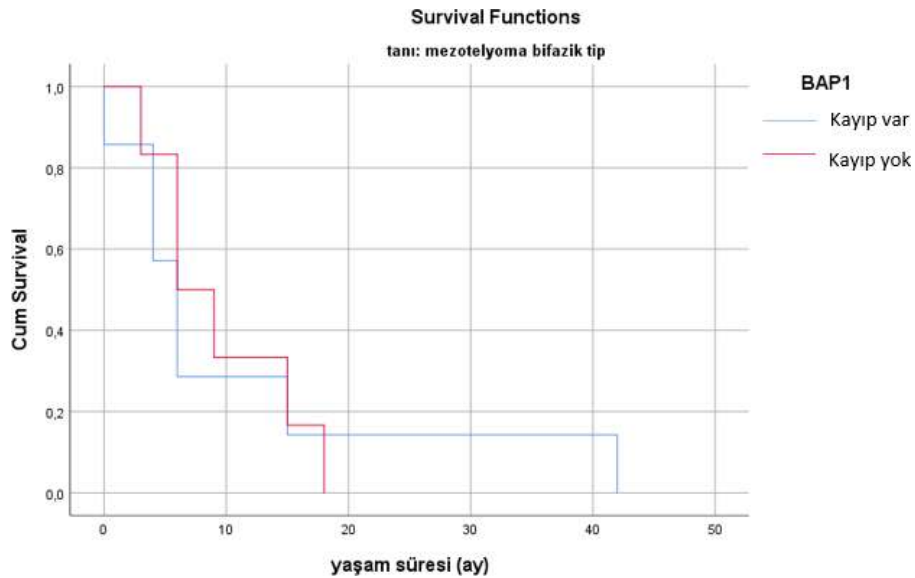
- MTAP kaybı olan olgularda $7,857 \pm 2,483$; MTAP korunmuş olgularda $13,167 \pm 5,980$ ay
- 5-hmC kaybı olan olgularda $7,000 \pm 2.204$; 5-hmC korunmuş olgularda $14,167 \pm 5,924$ ay olarak saptandı.

Bifazik tip mezotelyomalarda immünohistokimyasal belirteçlerin kayıp durumları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 21).

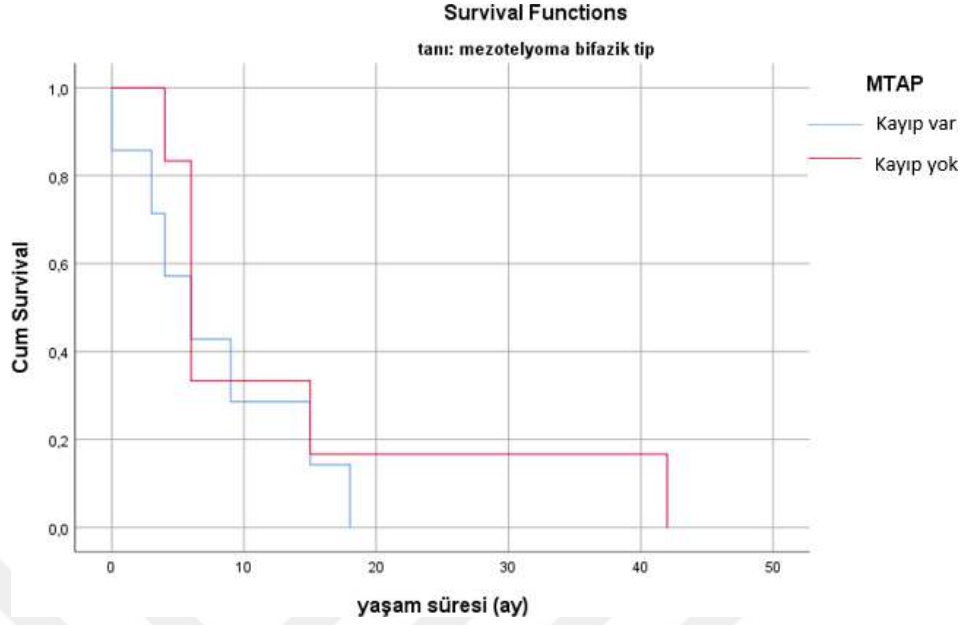
Tablo 21. Mezotelyoma bifazik tipte BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybına göre sağkalım

TANI	DEĞİŞKEN	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
MEZOTELYOMA BİFAZİK TİP	BAP1				
	Kayıp var	11,000	5,447	,324	0,901
	Kayıp yok	9,500	2,377	4,841	
	TOPLAM	10,308	3,020	4,389	
	MTAP				
	Kayıp var	7,857	2,483	2,991	0,447
	Kayıp yok	13,167	5,980	1,446	
	TOPLAM	10,308	3,020	4,389	
	5-hmC (%25)				
	Kayıp var	7,000	2,204	2,680	0,200
	Kayıp yok	14,167	5,924	2,556	
	TOPLAM	10,308	3,020	4,389	

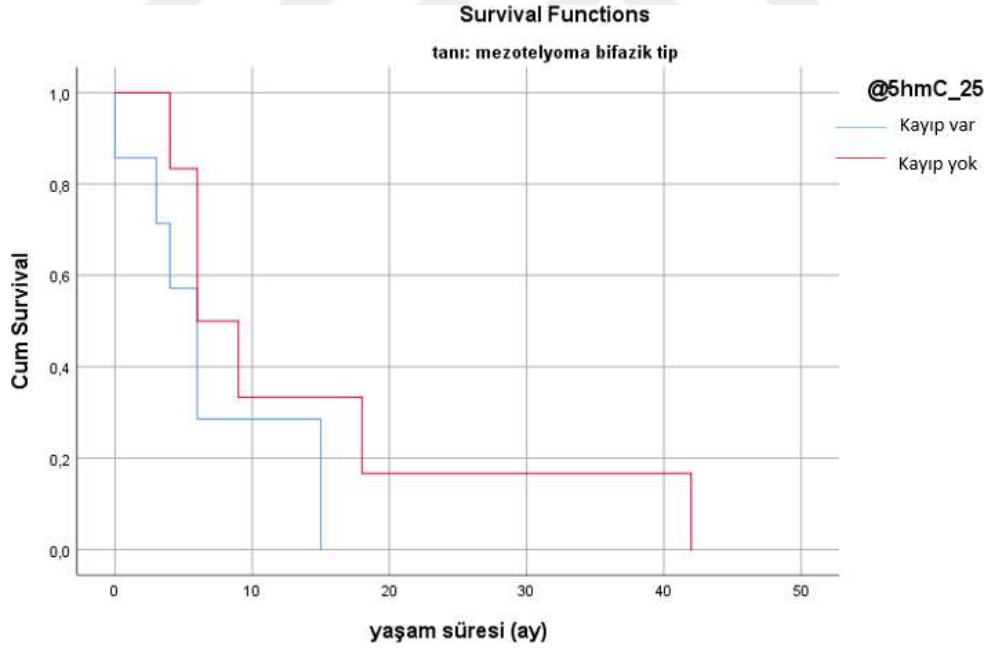
BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybı gösteren ve göstermeyen bifazik tip mezotelyoma olgularının Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrileri Şekil 21-23’de gösterilmiştir.



Şekil 22. Bifazik tip mezotelyomada BAP1 durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 23. Bifazik tip mezotelyomada MTAP durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 24. Bifazik tip mezotelyomada 5-hmC durumuna göre sağkalım eğrileri

4 adet sarkomatoid tip mezotelyomada BAP1, MTAP ve 5-hmC’de kayıp olmamasına göre sağkalım değerlendirildiğinde ortalama sağkalım (Tablo 22);

- BAP1 kaybı gösteren olguda 3; BAP1 korunmuş olan diğer üç olguda $15,667 \pm 12,680$ ay

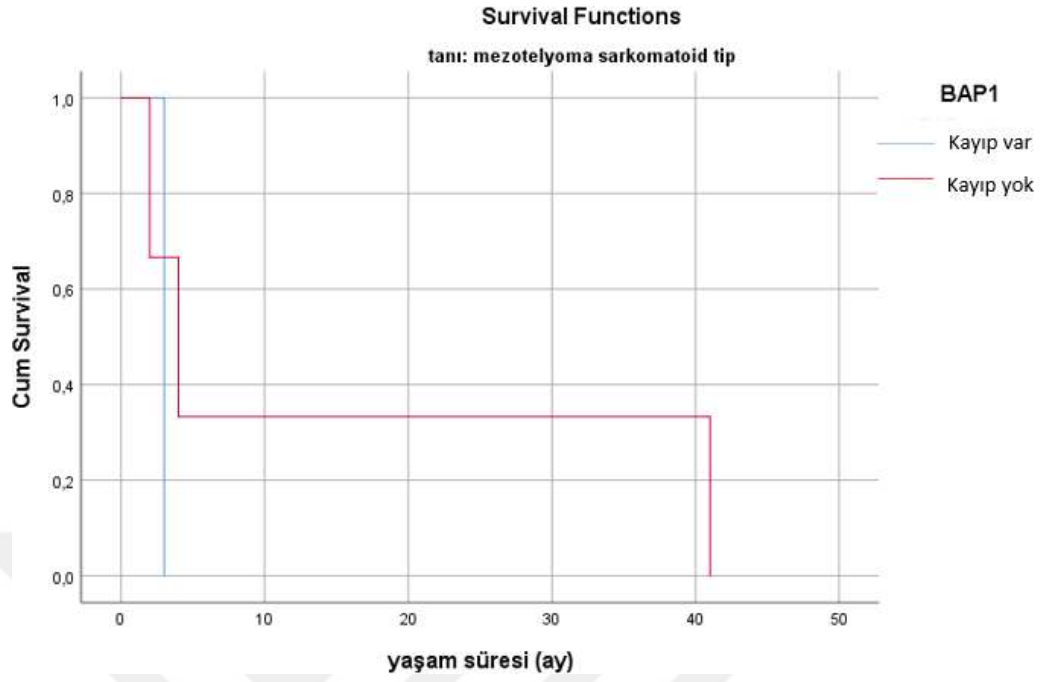
- MTAP kaybı gösteren olguda 2; MTAP korunmuş olan diğer üç olguda 16,000±12,503 ay
- 5-hmC kaybı gösteren üç olguda 3,000±0,577; 5-hmC korunmuş olan olguda 41 ay olarak saptandı.

Sarkomatoid tip mezotelyomalarda BAP1, MTAP veya 5-hmC kaybı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı (Tablo 22).

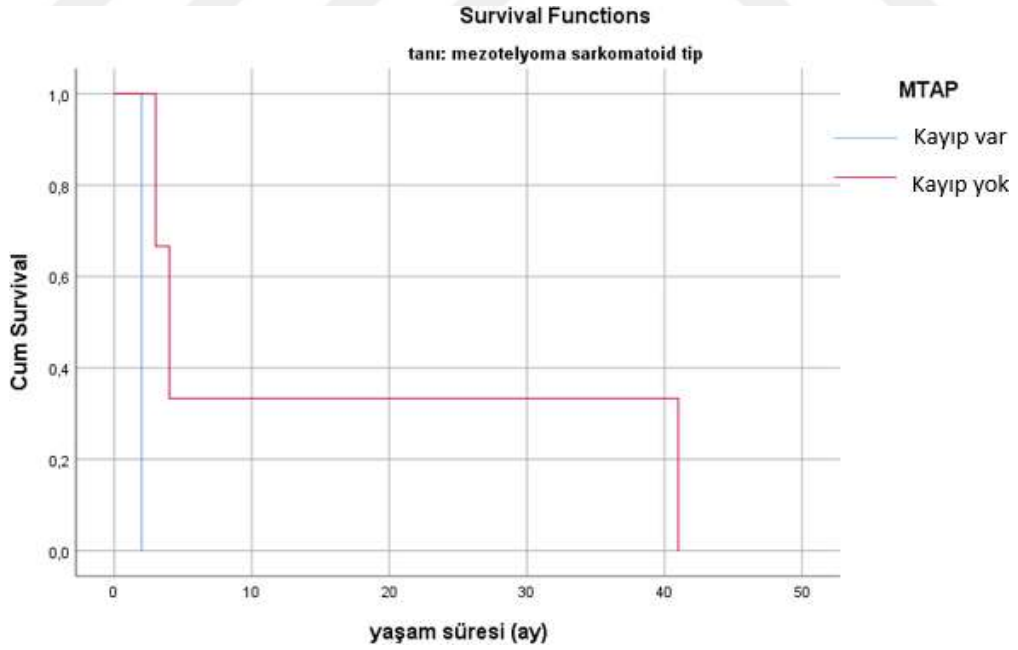
Tablo 22. Mezotelyoma sarkomatoid tipte BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybına göre sağkalım

TANI	DEĞİŞKEN	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
MEZOTELYOMA SARKOMATOİD TİP	BAP1				
	Kayıp var	3,000	0,000	3,000	0,515
	Kayıp yok	15,667	12,680	0,000	
	TOPLAM	12,500	9,509	0,000	
	MTAP				
	Kayıp var	2,000	0,000	2,000	0,083
	Kayıp yok	16,000	12,503	0,000	
	TOPLAM	12,500	9,509	0,000	
	5-hmC (%25)				
	Kayıp var	3,000	0,577	1,868	0,182
	Kayıp yok	41,000	0,000	41,000	
	TOPLAM	12,500	9,509	0,000	

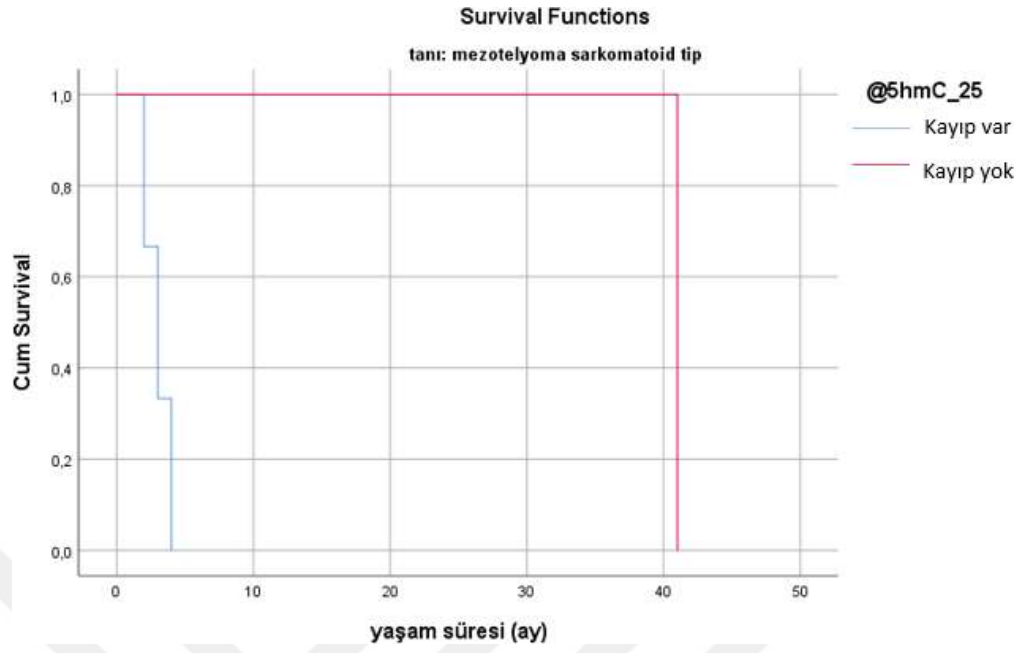
BAP1, MTAP ve 5-hmC kaybı gösteren ve göstermeyen sarkomatoid tip mezotelyoma olgularının Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrileri Şekil 25-27’de gösterilmiştir.



Şekil 25. Sarkomatoid tip mezotelyomalarda BAP1 durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 26. Sarkomatoid tip mezotelyomalarda MTAP durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 27. Sarkomatoid tip mezotelyomalarda 5-hmC durumuna göre sağkalım eğrileri

5. TARTIŞMA

Mezotelyoma, plevra, periton ve perikard gibi seröz zarlarda görülen primer tümör olup oldukça nadir görülmektedir. Asbest kullanımına dair kısıtlamalar olmasına rağmen mezotelyoma insidansı özellikle gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Küresel Hastalık Yüğü Projesi (*Global Burden of Disease Project*) 2015 raporuna göre ülkemizde insidansı erkeklerde 1.06/100,000; kadınlarda 0,39/100,000'dur.⁶²

Mezotelyoma 5-7.dekadların hastalığıdır ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir.^{26, 45, 112} Çalışmamızda mezotelyoma tanısı alan hastaların yaş ortalaması 60,31 idi. Olguların 29'u kadın, 36'sı erkek hastalardan oluşmaktaydı, erkek/kadın oranı 1,24/1 idi.

Mezotelyomaların %55-80'ini epiteloid tip, %20-35'ini bifazik tip, %10-15'ini ise sarkomatoid tip oluşturmaktadır.^{26, 45} Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde, epiteloid tip mezotelyoma %73,8 (n=48) ile en sık görülen tipti. Bifazik tip %20 (n=13), sarkomatoid tip %6,1 (n=4) oranında mevcuttu.

Mezotelyomaları özellikle metastatik karsinomlar ile benign mezotelyal proliferasyon ve fibröz/fibrinöz plörit gibi reaktif süreçlerden ayırt etmek zordur. Özellikle reaktif lezyonların, hücresellüğün fazla olması, sitolojik atipi, mitoz, nekroz içerebilmeleri, yüzeyde papiller yapılanmalar oluşturmaları ve invazyonu taklit etmeleri nedeniyle mezotelyomalardan ayırımları zorluk yaratmaktadır.¹⁰¹ Mezotelyoma lehine kesin bulgu çevre dokuya invazyondur ancak küçük biyopsilerde veya sitoloji materyallerinde bu özelliği görmek her zaman mümkün değildir. Bu nedenle yardımcı yöntemlere, özellikle de immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla uzun süredir kullanılan p53, desmin, EMA gibi belirteçlerin güvenilirliği tartışmalıdır ve artık rutin kullanımları önerilmemektedir.^{3, 20, 81} Bunlara göre daha spesifik olduğu öne sürülen ve günlük pratikte kullanıma uygunluğu araştırılan BAP1, MTAP ve 5-hmC belirteçleri gündemdedir.³ Biz de çalışmamızda bu belirteçlerin mezotelyoma histolojik alt tiplerinde ekspresyonlarını, reaktif lezyonlarla ayırıcı tanıdaki rolünü ve prognozla ilişkileri araştırdık.

BAP1, 3p21 kromozomunda bulunan bir tümör süpresör gendir. Germline ya da somatik mutasyonlarının mezotelyoma gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Bu gen,

mutasyon, delesyon veya genin epigenetik olarak susturulmasıyla inaktive olabilir ve bu durum immünohistokimyasal olarak nükleer BAP1 kaybı ile gösterilmektedir.^{3, 124}

Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde BAP1 nükleer kaybı ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.^{22, 122}

Plevral mezotelyomalarda BAP1 kaybının %50-65 oranında sensitif olduğu bilinmektedir. Bu oran epitelooid tipte %61-77'ye yükselirken bifazik tipte %33-49'a, sarkomatoid tipte ise %0-22'lere kadar gerilemektedir.³ McGregor ve ark.ları, 111 olgunun %61'inde BAP1 kaybı tespit etmişlerdir, epitelooid tipte %77, bifazik tipte %49 sensitif olarak saptadıkları bu belirtecin kaybına, çalışmada yer alan 10 adet sarkomatoid olgunun hiçbirinde rastlamamışlardır.¹²² Pulford ve ark.ları epitelooid mezotelyomalarda %61; Hakim ve ark.ları ise %60,5 oranında kayıp izlemişlerdir.^{124,}¹²⁵ Ancak sarkomatoid tipte BAP1 sensitivitesinin düşük olarak izlendiği çalışmaların aksine, Zaleski ve ark.ları, 53 sarkomatoid mezotelyoma olgusunun %92'sinde nükleer BAP1 kaybı olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴³ Kinoshita ve ark.ları da 18 adet sarkomatoid mezotelyoma ve 12 adet bifazik mezotelyomanın sarkomatoid komponentini değerlendirdikleri çalışmalarında BAP1 kaybını %36,7 olarak saptamışlardır.¹⁴² Wang ve ark.larının yayınlanmış 12 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde, BAP1 kaybı tüm mezotelyomalarda %56 sensitif bulunmuş ve epitelooid tipte (%74) bifazik (%50) ve sarkomatoid mezotelyomalara (%7) göre daha fazla BAP1 kaybı olduğu saptanmıştır.¹⁴⁴

Chapel ve ark.ları, rezeksiyon spesmenlerinden elde edilen 84 plevral mezotelyoma ve 57 reaktif olgu ile yaptıkları çalışmada mezotelyoma olgularının %54'ünde nükleer BAP1 kaybı saptamıştır, buna karşın reaktif olguların %98'inde BAP1 korunmuştur. BAP1 kaybı olan reaktif olgunun mezotelyoma in situ olabileceği düşünülmüş ancak hastanın özofagus karsinomuna bağlı hayatını kaybetmesi nedeniyle mezotelyoma gelişimi açısından takibi yapılamamıştır.¹⁴⁵

Çalışmamızda tüm mezotelyomalarda literatür ile uyumlu şekilde BAP1 sensitivitesini %67,7 olarak saptadık. BAP1 kaybı %75 ile epitelooid tip mezotelyomada en yüksek oranda izlenirken bifazik tipte %53 oranında kayıp görüldü. En düşük sensitivite %25 ile sarkomatoid mezotelyoma olgularındaydı. Sarkomatoid mezotelyoma olgu sayısı az olduğu için sarkomatoid mezotelyomalar ve bifazik mezotelyomaların sarkomatoid komponentleri birlikte değerlendirildiğinde toplam 17

olgunun 8'inde (%47,1) BAP1 kaybı mevcuttu. Sarkomatoid komponentte BAP1 kaybının, epitelooid ve bifazik mezotelyomalardan çok da düşük olmadığı görülmektedir.

Bifazik tip mezotelyoma olgularının epitelyal ve sarkomatoid komponentlerinde BAP1 kaybı farklılık göstermemektedir.^{22, 122, 145} Biz de çalışmamızda 13 bifazik mezotelyomanın hiçbirinde iki komponent arasında boyanma farklılığı saptamadık. Bifazik mezotelyoma tanısı alıp sadece epitelooid komponentte BAP1 kaybı içeren, iğsi komponentte BAP1'in korunduğu olgularda bu iğsi hücreli komponentin, aslında epitelooid tip mezotelyomaya eşlik eden reaktif iğsi hücreli proliferasyon olabileceğini düşünülmektedir.¹²² Bizim olgularımızın hiçbirinde bu durum saptanmadı.

Plevral mezotelyomaların en sık klinik bulgularından biri plevral efüzyondur. Bu nedenle invazyonun değerlendirilemediği sitolojik preparatlarda da BAP1 kaybını tanısal açıdan değerlendiren çalışmalar literatürde mevcuttur. Cozzi ve ark.ları, efüzyon sitolojileri ve hücre bloklarını içeren 68 mezotelyoma olgusunu inceleyen çalışmalarında BAP1 kaybını %76,5 sensitif; Kinoshita ve ark. ise 45 olguda %60 sensitif olarak saptamışlardır.^{13, 146}

Tüm bu çalışmaların ortak bulgusu, BAP1'in reaktif/benign olgularda korunması nedeniyle, kaybının mezotelyoma için yüksek spesifite (%98-100) gösterdiğiidir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde, 28 benign olgunun hiçbirinde BAP1 kaybı görülmedi ve böylece BAP1 kaybının mezotelyoma için %100 spesifik olduğu sonucuna vardık.

9p21 kromozumunda yer alan CDKN2A geninin homozigot delesyonu, mezotelyomalarda en sık görülen genetik değişikliklerden biri olup mezotelyomaların %41-68'inde bulunur.^{14, 29, 145} Bu oran histolojik alt tipe göre değişkenlik göstermekte ve sarkomatoid tip için sensitivitenin daha yüksek olduğu söylenmektedir.^{14, 17, 91, 145} Histolojik alt tipe bakılmaksızın, bu delesyon malign mezotelyal proliferasyon için yüksek spesifite gösterdiğinden, FISH yöntemi ile saptanması mezotelyoma lehine oldukça güvenilir bir bulgudur. Ancak FISH yönteminin her laboratuvarda uygulanamaması, tecrübe gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması gibi nedenlerden dolayı bu delesyonu saptayabilecek immünohistokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır.¹⁴² Aynı kromozun (9p21) telomerik bölgesinde bulunan MTAP geninin delesyonu, sıklıkla CDKN2A delesyonuna eşlik etmektedir.^{23, 29, 145} Bu durum immünohistokimyasal olarak MTAP sitoplazmik boyanma kaybı ile gösterilebilir.^{27, 147} MTAP kaybı, CDKN2A

delesyonu için %100 spesifiktir; homozigot delesyon içeren olguların %59-84'ünde immünohistokimyasal olarak MTAP kaybı saptanmaktadır.^{142, 145}

Chapel ve ark.ları 84 olgu içeren çalışmalarında MTAP kaybını %46 sensitif bulmuşlardır. Epiteloid olmayan morfolojilerde, CDKN2A delesyonuna benzer şekilde, epiteloid tipe göre daha sık olarak immünohistokimyasal MTAP kaybı saptanmıştır.¹⁴⁵ Benzer şekilde Kinoshita ve ark.ları'nın çalışmasında 30 adet sarkomatoid mezotelyomanın %80'inde MTAP kaybı mevcuttur.¹⁴² Araştırmamızda 65 mezotelyomanın 40'ında MTAP kaybı mevcuttu, MTAP mezotelyoma için literatürle uyumlu şekilde %61,5 oranında sensitifti. Bu olguların 32'si epiteloid, 7'si bifazik, 1'i sarkomatoid tipteydi. Bahsi geçen çalışmaların aksine, çalışmamızda MTAP sensitivitesi %66,7 ile en yüksek epiteloid tipteydi. Bifazik tip olguların %53,8'inde, sarkomatoid tip olguların %25'inde MTAP kaybı izlendi. Ancak çalışmamızda yalnızca 4 adet sarkomatoid tip mezotelyoma bulunmaktaydı. Bu nedenle bifazik tip olguların sarkomatoid komponentleri ve sarkomatoid tip olgular birlikte değerlendirildiğinde ise 17 olgunun 8'inde (%47,1) MTAP kaybı saptandı.

Yine Chapel ve ark.ları, iki farklı çalışmada, bifazik mezotelyomaların epiteloid ve sarkomatoid komponentlerinde MTAP boyanma paternini değerlendirmiştir. Bu çalışmalara göre her iki komponent genellikle farklılık göstermemekle birlikte heterojen boyanma izlenen az sayıda olgu mevcuttur. Heterojen boyanma, olguların epiteloid komponentlerinde saptanırken, sarkomatoid komponentlerinde MTAP kaybı görülmüştür.^{27, 145} Bahsi geçen çalışmalarda heterojen boyanmanın epiteloid komponentte olup sarkomatoid komponentte görülmemesi, 9p21 delesyonunun tümörün sarkomatoid komponentinin gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir.²⁷

Zimling ve ark.larının semi-kantitatif H skoru ile MTAP değerlendirmesi yaptıkları çalışmalarında 99 olgunun 65'inde MTAP kaybı/azalmış ekspresyonu izlenmiş; yalnızca %19'unda homojen komplet MTAP kaybı saptanmıştır. Geri kalan %45'inde, tümör hücrelerinin bir kısmında MTAP korunmuştur.¹³⁶ Bizim çalışmamızda da tüm tümör hücrelerinde kayıp saptanan olgu sayısı 15 (%23,1) idi. 65 mezotelyomadan 32'si (%49,2) heterojen boyanma göstermekteydi. Bunların 25 tanesi tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında kayıp gösterdiğinden çalışmamızda "kayıp mevcut"; 7'si %50'nin altında kayıp gösterdiğinden "kayıp yok" olarak değerlendirildi. Literatürde heterojen boyanma sebebi (tümör hücrelerinin bir kısmında boyanma

ve/veya internal kontrole göre daha zayıf boyanma) henüz net olarak bilinmemekle birlikte, subklonal bir MTAP gen delesyonu ya da genin epigenetik olarak susturulmasının bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.²⁷ Bir çalışmada subklonal gen delesyonu söz konusu olduğunda, MTAP immünohistokimyasının tümör içinde fokal bir odak halinde kayba uğradığından bahsedilmektedir.²⁵ Yapılan bazı çalışmalarda, mezotelyomalarda CDKN2A homozigot delesyonu yanı sıra bazı olgularda hemizigot delesyon olabileceği belirtilmiştir.^{136, 148} Zimling ve ark.ları da heterojen boyanma paterninin, hemizigot delesyonla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir.¹³⁶ Chapel ve ark.ları ise bazı olgularda fiksasyon problemlerine bağlı zayıf MTAP boyanması olabileceğini; lenfositik infiltrat içeren bazı olgularda da tümör hücrelerinin arasına giren histiositik uzantılar nedeniyle internal kontrole göre daha zayıf boyanma izlenimi verdiğini düşünmüşlerdir.²⁵ Bu konu hala tam netlik kazanmamıştır.

MTAP sitoplazmik kaybının mezotelyoma için oldukça yüksek spesifiteye sahip olduğu bildirilmektedir.^{13, 147, 149} Ancak bir çalışmada reaktif mezotelyal hücrelerin %23'ünde kayıp izlenmiştir.¹³⁶ Bu farklılık, Hida ve ark.larına göre, teknik nedenlerden dolayı olabileceği gibi MTAP değerlendirme yöntemi ile de ilişkili olabilir.¹³⁸ Çalışmamızda literatürdeki çalışmaların çoğunluğu ile uyumlu olarak, 28 benign olguda MTAP kaybı gösteren olgu yoktu; MTAP kaybı mezotelyoma için %100 spesifikti.

BAP1'e benzer şekilde, MTAP kaybı da malignite lehine yorumlanmaktadır ancak kayıp olmaması mezotelyomayı ekarte ettirmemektedir.

5-hmC, epigenetik olarak gen düzenlenmesi basamaklarında TET enzimleri tarafından sitozin rezidülerinin metilasyonu ile oluşan bir moleküldür. Glioblastom, akut myeloid lösemi gibi çeşitli malignitelerde seviyesinin azaldığı bilinen 5-hmC'nin, fare ve insan mezotelyoma hücre dizilerinde de azaldığını ve bunun immünohistokimyasal olarak nükleer kayıp ile saptanabileceğini gösteren bir çalışma¹³³ üzerine, mezotelyomalarda 5-hmC araştırmalarına ilgi artmıştır. Ancak literatür taramamızda çok yeni bir konu olan bu alanda henüz yeterli sayıda çalışma yoktur.

Plevral mezotelyomalarda yapılan iki vaka-kontrol çalışmasından biri olan Chapel ve ark.ları'nın araştırmasında, 49 mezotelyoma olgusunda ortalama 5-hmC kayıp oranı %84; reaktif olgularda ise %4 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 5-hmC, CAM5.2 ile ikili boyama şeklinde uygulanmış; eşik değer %50 kabul edildiğinde 5-hmC

sensitivitesi %92; %80 kabul edildiğinde sensitivitesi %73 bulunmuştur. Her iki eşik değeri için de 5-hmC mezotelyoma lehine %100 spesifiktir. Histolojik tipler ve 5-hmC kaybı arasında anlamlı fark izlenmemiştir ancak epiteloid mezotelyomalarda yüksek dereceli grupta düşük dereceli gruplara göre daha fazla 5-hmC kaybı görülmüştür.³¹

Diğer çalışmada ise, Bosio ve ark.ları 18 epiteloid tip, 15 sarkomatoid tip ve 7 bifazik tipten oluşan 40 olguda, boyanma şiddetine göre değerlendirme yaparak 5-hmC kaybını %47 sensitif, %76 spesifik saptamışlardır. Çalışmada, epiteloid tipte sarkomatoid ve bifazik tiplere göre daha fazla kayıp olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁰

Biz de çalışmamızda olguları 5-hmC için üç farklı eşik değeri (%25, %50 ve %75) kullanarak değerlendirdik. 28 benign olguda %25'ten fazla nükleer kayıp gösteren olgu bulunmamaktaydı. Bu nedenle her üç eşik değeri de 5-hmC mezotelyoma için %100 spesifikti. Literatürdeki bu birkaç çalışmada belirtilenden daha düşük bir eşik değeri kullandığımızda dahi benign olgularda kayıp izlenmemesi, kullanılan 5-hmC klonu ile ilişkili olabilir.

Araştırmamızda 65 mezotelyoma olgusunda 5-hmC sensitivitesi, eşik değeri %25 ile % 52,3; %50 ile %35,4, %75 ile %16,9 olarak saptandı. Yine %25 eşik değeri, sensitivite epiteloid tip için %50, bifazik tip için %53,8 idi. 4 adet sarkomatoid tip mezotelyomanın 3'ünde (%75) 5-hmC kaybı görüldü. 13 adet bifazik olgunun 10 tanesinde epiteloid ve sarkomatoid komponent arasında farklı boyanma paterni izlenmezken 3 olgunun 2'sinde sarkomatoid komponentte kayıp mevcuttu. Bu olgularda epiteloid komponentlerinde 5-hmC korunmuştu. 1 olguda da tersine epiteloid komponentte boyanma kaybı mevcutken sarkomatoid komponentte 5-hmC korunmuştu. Bifazik tip mezotelyomaların sarkomatoid komponentleri ile birlikte sarkomatoid mezotelyomalarda 5-hmC sensitivitesi %58,8 idi.

Bulgularımız sensitivite açısından Bosio ve ark.larının çalışması ile uyumlu idi. Ancak bu çalışmanın aksine, sarkomatoid ve bifazik tip mezotelyomalarda sensitivitemiz daha yüksek idi. Bu durum, çalışmada kullanılan değerlendirme yöntemi (boyanma şiddeti/ nükleer boyanma kaybı) ve 5-hmC klonu farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Chapel ve ark.larının aksine mezotelyomalarda daha düşük 5-hmC sensitivitesi saptadık. Buna, çalışmamızda epiteloid mezotelyomaların nükleer derecesi ile 5-hmC ilişkisini değerlendirmemiş olmamız neden olabilir. Ayrıca çalışmamızda 5-hmC'yi,

spesmenlere ait tek blokta değerlendirdik. Oldukça heterojen bir boyanma paterni gösteren bu belirteç için tümörün farklı alanlarında da değerlendirme yapabilmek ve uygun bir eşik değeri belirleyebilmek adına, birkaç farklı blok kullanmak daha uygun bir yaklaşım olabilir.

BAP1, 5-hmC ve MTAP mezotelyoma ile benign mezotelyal proliferasyonları ayırt etmede oldukça spesifik olmalarına rağmen, tek başlarına tüm mezotelyomaları saptayamamaktadır. Bu nedenle farklı belirteçleri birlikte değerlendiren çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Çalışmamızda biz de üç belirteci ikili gruplar halinde ve daha sonra üçünü birlikte değerlendirerek mezotelyomalarda tanısal kullanımlarını araştırdık.

BAP1 immünohistokimyası ve FISH ile CDKN2A/p16 değerlendirilmesinin, mezotelyomalarda birlikte kullanıldığında daha fazla olgunun tanınmasına yardımcı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu iki belirteç birlikte kullanıldığında mezotelyoma olgularının %58-100'ü saptanabilmektedir.^{2, 3, 18, 31, 138, 151, 152} Bu nedenle atipik mezotelyal proliferasyonlarda önce BAP1 uygulanması, kayıp saptanmaması halinde FISH ile CDKN2A delesyonunun araştırılmasını öneren çalışmalar mevcuttur.^{2, 151} Ancak bazı olgularda ne BAP1 kaybı, ne de CDKN2A homozigot delesyonu saptanamayabildiğinden sadece bunlara dayanarak mezotelyomayı ekarte etmek mümkün olmamaktadır.

Son zamanlarda CDKN2A delesyonu yerine kullanılması amaçlanan MTAP immünohistokimyası ve BAP1 birlikte kullanımı da değerlendirilmektedir. Kinoshita ve ark.ları, 47 olguda BAP1 kaybını %57,4, MTAP kaybını %70,2 sensitif olarak saptarken, iki belirteç birlikte kullanılıp en az birinde kayıp olması durumunda mezotelyomaların %89,4'ünün saptanabileceğini bildirmişlerdir.³⁰ Benzer şekilde, Hida ve ark.ları da 51 olguda BAP1 ve MTAP sensitiviteğini sırasıyla %60,8 ve %45,1 bulurken, BAP1 ve/veya MTAP sensitivitesini %76,5 olarak saptamışlardır.¹³⁸ Her iki çalışmada da bu ikili panelin mezotelyoma için spesifitesi %100'dür. Chapel ve ark.larının derleme niteliğindeki çalışmasında BAP1 ve MTAP birlikte kullanımının plevral mezotelyomalarda sensitivitesinin %74-90; spesifitesinin ise %96-100 olduğu belirtilmiştir.³

Çalışmamızda BAP1 ve MTAP birlikte kullanıldığında BAP1 kaybı olmayan 21 mezotelyomanın 12'sinde MTAP kaybı; MTAP kaybı olmayan 25 olgunun 16'sında da

BAP1 kaybı saptadık. Sonuç olarak mezotelyoma olgularımızın %86,2'sinde, BAP1 veya MTAP'tan en az birinde kayıp mevcuttu. Bu oran literatür ile uyumlu olarak, tek başına BAP1 veya MTAP sensitivitesine göre daha yüksekti. Ancak her iki immün belirteç birlikte uygulandığında dahi mezotelyomaların bir kısmı saptanamamaktadır. Çalışmamızda 9 olguda (%13,8) BAP1 ve/veya MTAP kaybı izlenmedi.

Plevral mezotelyomalarda 5-hmC ve BAP1 birlikte kullanımını değerlendiren tek çalışma Chapel ve ark.larına aittir. Bu çalışmada, 5-hmC ve BAP1 birlikte kullanıldığında 31 mezotelyomadan 28'inde her iki belirteçten en az birinde kayıp izlenmiş ve bu birlikte kullanımın sensitivitesi %90 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada BAP1/CDKN2A birlikte kullanımına göre BAP1/5-hmC birlikteliğinin daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu iki belirtece MTAP eklenmesinin, mezotelyoma tanısında CDKN2A FISH ihtiyacını çok daha azaltabileceği ileri sürülmüştür.³¹

Literatürde BAP1, MTAP ve 5-hmC'yi birlikte değerlendiren tek çalışma Alsugair ve ark.larının 75 peritoneal mezotelyomaya ait sitoloji ve biyopsi örneklerini incelediklerini çalışmadır. Bu çalışmaya göre biyopsi materyallerinde, belirteçlerin tek tek kullanımlarına göre birlikte kullanılmaları durumunda sensitivitenin arttığı saptanmıştır. BAP1/MTAP veya BAP1/5-hmC sensitivitesi arasında fark saptanmazken (%83), her üçünün birlikte kullanımında peritoneal mezotelyomaların %90'ının tespit edilebileceği görülmüştür.¹⁵³ Bizim çalışmamızda da, plevral mezotelyomalarda hem BAP1/5-hmC hem de BAP1/MTAP birlikteliğinin mezotelyomalarda %86,2 sensitif olduğunu bulduk.

Çalışmamızda yer alan 65 mezotelyoma olgusunun 14'ünde (%21,5) üç belirteçte de kayıp saptanırken, 3 olguda da (%4,6) hiçbirinde kayıp yoktu. Alsugair ve ark.larına benzer şekilde, BAP1, MTAP ve 5-hmC birlikte kullanıldığında en yüksek sensitiviteye (%95,4) ulaştık.

Çeşitli çalışmalarda, mezotelyoma tanısında immünohistokimyasal belirteç kullanımına dair algoritmik yaklaşımlar belirlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, daha yüksek sensitivite göstermesi nedeniyle reaktif/ benign mezotelyal lezyon ve mezotelyoma ayırıcı tanısında kullanımı ilk önerilen belirteç BAP1'dir.^{3, 4, 24} BAP1 korunmuş olgularda, ikinci aşama olarak Beasley ve ark.ları⁴ ile Moro ve ark.ları¹⁵⁴ CDKN2A homozigot delesyonu bakılması veya MTAP immünohistokimyası önerirken,

Chapel ve ark.ları³ ise 5-hmC'yi önermiş; 5-hmC kaybı da olmayan olgularda MTAP değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, mezotelyomaların az bir kısmında BAP1, 5-hmC veya MTAP'tan hiçbirinde kayıp olmayabilir. Bu durumda FISH ile CDKN2A homozigot delesyonu bakılması en uygun yaklaşım olacaktır.^{3, 155}

Mezotelyomalar, multimodal tedavi seçeneklerine rağmen kötü prognozlu tümörlerdir. Ortalama sağkalımları 20 aydan daha azdır, 3 yıllık sağkalım %12; 5 yıllık sağkalım ise %5 olarak belirtilmiştir^{2, 3, 138, 156}. Ancak bazı olgularda daha uzun sağkalım mevcuttur. 910 olgudan oluşan bir meta-analiz çalışmasında, ortalama sağkalım 10 ay olarak saptanmakla birlikte, en uzun yaşam süresi 124 ay olarak belirtilmiştir.¹⁵⁷ Bazı olguların yaşam süresinin daha uzun olması, prognozu etkileyen faktörlerin araştırılmasına yol açmıştır.

Linton ve ark.larının 910 plevral mezotelyoma olgusunu içeren meta-analiz çalışmalarında, kadın cinsiyet, 70 yaşının altında olma ve erken evre (I-II) hastalığın daha iyi prognoz göstergesi olduğu; nötrofil lökosit, hemoglobin düzeyi gibi laboratuvar değerlerinin ve tedavi seçeneğinin (cerrahi prosedür çeşitleri gibi) de sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁷

Histolojik tip en önemli prognostik belirteçlerden biridir. Çok sayıda çalışmaya göre epitelooid histoloji, epitelooid dışı histolojiye göre daha iyi prognozludur.^{10, 30, 90, 158} Hatta epitelooid tip içinde çeşitli paternlerin ve histolojik derecenin dahi prognozla ilişkili olduğu söylenmektedir.^{17, 156, 158, 159} Mezotelyoma alt tiplerinde ortalama sağkalım epitelooid tipte 13-14, bifazik tipte 7-10, sarkomatoid tipte ise yaklaşık 4-5 ay olarak belirtilmiştir.^{2, 157, 159} Bifazik tipin prognozu, içerdiği sarkomatoid komponentin oranına göre şekillenmektedir.¹⁵⁹ Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak epitelooid tip mezotelyomalarda sağkalım (21,6 ay), bifazik ve sarkomatoid tipe göre anlamlı şekilde daha uzundu (p=0,038).

Tanısal kullanımları yanı sıra bazı immünohistokimyasal belirteçler, prognoz tayini için de umut vadetmektedir. Özellikle genetik temele dayanan BAP1, MTAP ve 5-hmC gibi belirteçler prognostik açıdan da araştırılmaktadır. Mezotelyomalarda en sık mutasyona uğrayan genlerden biri BAP1'dir. Germline mutasyonu hem hastalığın kendisine sebep olmakta, hem de nedeni henüz bilinmemekle birlikte, mezotelyoma geliştikten sonra mutasyon olmayanlara göre daha uzun sağkalıma yol açmaktadır.^{14, 159,}

¹⁶⁰ Germline/somatik mutasyon ayırımına bakılmaksızın da BAP1 kaybının daha iyi prognozla ilişkisi çok sayıda çalışma tarafından gösterilmiştir.^{3, 22-24, 122, 161, 162} Ancak Pulford ve ark.ları¹²⁵, bu çalışmaların aksine kayıp gösteren olgularda daha kısa sağkalım izlemişler ve bu durumun çalışmalarındaki hasta yaş ortalaması ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. McGregor ve ark.larının çalışmasında²⁴ BAP1 kaybı tek değişkenli analizde uzun sağkalımla ilişkili bulunurken, histolojik tip ve olgunun tedavi durumunu da içeren çok değişkenli analizde bu durum doğrulanamamıştır. Bu nedenle BAP1 kaybı, tek başına bir prognostik belirteç değildir sonucuna ulaşılmıştır. McGregor ve ark.larını destekler nitelikte, Zaleski ve ark.ları¹⁴³ sarkomatoid mezotelyomalar ile yaptıkları çalışmada BAP1 kaybı ile sağkalım arasında ilişki saptamamıştır. Çalışmamızda BAP1 kaybı hem tüm mezotelyomalarda, hem de mezotelyoma alt tiplerinde sağkalım açısından değerlendirildi. Tüm mezotelyoma grubunda veya epiteloid, bifazik ve sarkomatoid alt tiplerde BAP1 kaybı gösteren ve göstermeyen olgular arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Mezotelyomaların yaklaşık %48-88'inde CDKN2A homozigot delesyonu görülmektedir.³ Bu delesyon reaktif lezyon/mezotelyoma ayırımında mezotelyoma lehine yüksek spesifite göstermekle birlikte prognostik olarak da araştırılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda CDKN2A homozigot delesyonu içeren olgularda prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir.^{14, 24, 28, 163} Bu delesyonun sarkomatoid tip mezotelyomalarda daha sık görülüyor olması, sarkomatoid tipin diğer mezotelyoma alt tiplerine göre daha kötü prognozlu olduğunu açıklayabilir. McGregor ve ark.ları²⁴ CDKN2A delesyonunun tek başına prognozu etkileyebileceğini gösterse de, Zaleski ve ark.ları bu genetik değişikliği ancak BAP1 kaybı ile birlikte prognostik açıdan anlamlı bulmuşlardır.¹⁴³ CDKN2A ile birlikte delesyona uğrayan MTAP geni ve immünohistokimyasının kaybı da, prognostik önemi açısından araştırılmaya adaydır. Brcic ve ark.ları CDKN2A ve MTAP birlikte delesyonunun sağkalımı azalttığını saptamışlardır.²⁹ Kinoshita ve ark.ları³⁰ MTAP kaybının daha kötü prognoza yol açtığını belirtirken Ma ve ark.ları²³ ise yüksek MTAP ekspresyonunun daha kötü prognozlu olduğunu söylemektedirler. Çalışmamızda mezotelyoma ve alt tiplerinde, MTAP ekspresyon kaybı olan ve olmayan olgular arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Bu konuda literatürde oldukça az çalışma mevcuttur.

MTAP immünohistokimyasal kaybının sağkalımla ilişkisini değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Laringeal skuamöz hücreli karsinom, overin epitelyal karsinomları, gastrik karsinomlar, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları gibi çeşitli solid tümörlerde azalmış 5-hmC seviyelerinin kötü prognoza yol açtığı çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ Roulois ve ark.ları'nın çalışmasında 5-hmC'nin mezotelyoma tanısına katkısının yanı sıra, daha agresif tiplerde daha fazla nükleer 5-hmC kaybı izlendiğinden söz edilmektedir.¹³³ Bu çalışmaya benzer şekilde Chapel ve ark.ları 49 plevral mezotelyomada, 5-hmC kaybı olan olguların sağkalım süresinin daha kısa olduğunu saptamışlardır. Ancak bu çalışmada mezotelyoma alt tiplerinde 5-hmC ilişkili sağkalıma değinilmemiştir.³¹ 5-hmC ile mezotelyomalarda sağkalım ilişkisini inceleyen çalışmalar, literatürde bu iki çalışmayla sınırlıdır. Araştırmamızda %25 eşik değer ile kullandığımız 5-hmC ile, ne tüm mezotelyomalarda ne de alt tiplerinde, kayıp izlenen ve izlenmeyen olgular arasında sağkalım ilişkisi saptadık. 5-hmC ve mezotelyoma ilişkisi, literatür için oldukça yeni bir konudur. Bu ilişkiyi anlayabilmek için 5-hmC yanı sıra, DNA metilasyon basamaklarında yer alan TET enzimleri, 5- metil sitozin, izositrat dehidrojenaz, süksinat dehidrojenaz, fumarat dehidrojenaz gibi epigenetik moleküller de incelenmelidir.³¹ Ayrıca çalışmalarda yer alan 5-hmC klonlarından hangisinin kullanılacağı ve rutin pratiğe uygulanabilir bir eşik değer belirlenebilmesi için de daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, literatürü taradığımız kadarıyla, plevral mezotelyomalarda BAP1, MTAP ve 5-hmC immünohistokimyasal belirteçlerinin üçünün birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Mezotelyomaların oldukça nadir görülen tümörler olması sebebiyle, çalışmamız özellikle sarkomatoid tip olgu sayısı açısından kısıtlıdır. Bundan dolayı sarkomatoid tip olgular hakkında immünohistokimyasal belirteçlerin tanısal ve prognostik önemleri açısından genelleyici yorumlar yapmak mümkün olmamıştır.

Mezotelyoma tanısında algoritmik bir yaklaşım belirleyebilmek için yaptığımız çalışma sonucunda, mezotelyal orijini kanıtlanmış bir lezyonda, ilk olarak BAP1, daha sonra MTAP veya 5-hmC kullanılabilir. Her üç belirtecin de kayıp göstermediği olgular da mevcuttur ancak bunlar oldukça az sayıdadır. Dolayısıyla bu üç belirtecin algoritmik

olarak uygulanması, CDKN2A homozigot delesyonunu FISH ile saptama ihtiyacı olan olguların sayısını oldukça azaltacaktır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 65 mezotelyoma olgusunun 48'i epiteloid tip, 13'ü bifazik tip, 4'ü sarkomatoid tip mezotelyomadır.
2. Olguların 29'u kadın, 36'sı erkektir.
3. Olguların yaş ortalaması $60,31 \pm 10,4$ olup yaş aralığı 37-80'dir.
4. 65 olgunun 44'ünde immünohistokimyasal olarak nükleer BAP1 kaybı izlenmiştir. Bunların 36'sı epiteloid tip, 7'si bifazik tip, 1'i sarkomatoid tip mezotelyomadır.
5. BAP1 kaybının mezotelyomalarda sensitivitesi %67,7, spesifitesi %100, negatif prediktif değeri %57,1, pozitif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır.
6. Bifazik olguların epiteloid ve sarkomatoid komponentleri BAP1 durumu açısından olguların hiçbirinde farklılık göstermemiştir.
7. 65 mezotelyoma olgusunun 40'ında immünohistokimyasal olarak sitoplazmik MTAP kaybı mevcuttur. Bunların 32'si epiteloid tip, 7'si bifazik tip, 1'i sarkomatoid tip mezotelyomadır.
8. MTAP kaybının mezotelyomalarda sensitivitesi %61,5, spesifitesi %100, negatif prediktif değeri %52,8, pozitif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır.
9. Bifazik olguların hiçbirinde epiteloid ve sarkomatoid komponentler arasında MTAP durumu açısından farklılık izlenmemiştir.
10. 65 olgunun 34'ünde immünohistokimyasal olarak nükleer 5-hmC kaybı saptanmıştır. Bunların 24'ü epiteloid tip, 7'si bifazik tip, 3'ü sarkomatoid tip mezotelyomadır.
11. %25 ve üzeri nükleer 5-hmC kaybının mezotelyomalarda sensitivitesi %52,3, spesifitesi %100, negatif prediktif değeri %47,5, pozitif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır.
12. 13 bifazik olgunun üçünde epiteloid ve sarkomatoid komponentler arasında boyanma farklılığı saptanmıştır. Bunları ikisinde sarkomatoid komponentte, birinde epiteloid komponentte kayıp mevcuttur.

13. BAP1, MTAP veya 5-hmC kaybı ile demografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
14. BAP1 ile MTAP veya BAP1 ile 5-hmC birlikte kullanımında mezotelyomalarda sensitivite %86,2, spesifite %100, negatif prediktif değer %75,7, pozitif prediktif değer %100 olarak izlenmiştir.
15. 5-hmC ile MTAP birlikte kullanımında mezotelyomalarda sensitivite %81,3, spesifite %100, negatif prediktif değer %71,8, pozitif prediktif değer %100 olarak saptanmıştır.
16. BAP1, MTAP ve 5-hmC'den en az birinde kayıp gösteren olgu sayısı 62'dir. 3 olguda her üç belirteçte de kayıp yoktur. Bu panelin mezotelyomalarda sensitivitesi %95,4, spesifitesi %100, negatif prediktif değeri %90,3, pozitif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur.
17. Olguların ortalama sağkalımı $18,82 \pm 17,50$ aydır.
18. Epiteloid tip mezotelyomaların ortalama sağkalımı, bifazik ve sarkomatoid tip olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundur.
19. Mezotelyomaların tümünde veya alt tiplerinde BAP1, MTAP veya 5-hmC'de kayıp olup olmaması ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Marshall K, Jackson S, Jones J, et al.** Homozygous deletion of CDKN2A in malignant mesothelioma: Diagnostic utility, patient characteristics and survival in a UK mesothelioma centre. *Lung Cancer*. **2020**; 150:195-200.
2. **Dipper A, Maskell N, Bibby A.** Ancillary diagnostic investigations in malignant pleural mesothelioma. *Cancers*. **2021**; 13(13):3291.
3. **Chapel DB, Schulte JJ, Husain AN, Krausz T.** Application of immunohistochemistry in diagnosis and management of malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. **2020**; 9(1):3-27.
4. **Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S.** Pleural mesothelioma classification update. *Virchows Arch*. **2021**; 478(1):59-72.
5. **Panou V, Røe OD.** Inherited Genetic Mutations and Polymorphisms in Malignant Mesothelioma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. **2020**; 21(12):10.
6. **Zhang W, Wu X, Wu L, Zhang W, Zhao X.** Advances in the diagnosis, treatment and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Ann Transl Med*. **2015**; 3(13):182.
7. **Viscardi G, Di Liello R, Morgillo F.** How I treat malignant pleural mesothelioma. *ESMO Open*. **2020**; 4(2):669.
8. **Napolitano A, Carbone M.** Malignant Mesothelioma: Time to Translate? *Trends Cancer*. Sep **2016**; 2(9):467-474.
9. **Sezer A, Sümbül AT, Abalı H, Mertsoylu H, Ozyılkan O.** Malignant pleural mesothelioma: a single-center experience in Turkey. *Med Sci Monit*. **2014**; 20:825-32.
10. **Sinn K, Mosleh B, Hoda MA.** Malignant pleural mesothelioma: recent developments. *Curr Opin Oncol*. **2021**; 33(1):80-86.
11. **Wadowski B, De Rienzo A, Bueno R.** The Molecular Basis of Malignant Pleural Mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. Nov **2020**; 30(4):383-393.

12. **Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al.** BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol.* **2015**; 28(8):1043-57.
13. **Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, et al.** A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. *Cancer Cytopathol.* **2018**; 126(1):54-63.
14. **Louw A, Badiei A, Creaney J, Chai MS, Lee YCG.** Advances in pathological diagnosis of mesothelioma: what pulmonologists should know. *Curr Opin Pulm Med.* **2019**; 25(4):354-361.
15. **Zucali PA, Ceresoli GL, De Vincenzo F, et al.** Advances in the biology of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev.* **2011**; 37(7):543-58.
16. **Odisio EG, Marom EM, Shroff GS, et al.** Malignant Pleural Mesothelioma: Diagnosis, Staging, Pitfalls and Follow-up. *Semin Ultrasound CT MR.* **2017**; 38(6):559-570.
17. **Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al.** Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* **2018**; 142(1):89-108.
18. **Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al.** BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH results in combination provide higher confidence in malignant pleural mesothelioma diagnosis: ROC analysis of the two tests. *Pathol Int.* **2016**; 66(10):563-570.
19. **Hiroshima K, Wu D, Hamakawa S, et al.** HEG1, BAP1, and MTAP are useful in cytologic diagnosis of malignant mesothelioma with effusion. *Diagnostic Cytopathology.* **2021**; 49(5):622-632.
20. **Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, et al.** Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *Lung Cancer.* **2019**; 130:187-193.
21. **Louie BH, Kurzrock R.** BAP1: Not just a BRCA1-associated protein. *Cancer Treat Rev.* **2020**; 90:102091.
22. **Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, Anraku M, Nakajima J, Fukayama M.** Diagnostic utility of BAP1 and EZH2 expression in malignant mesothelioma. *Histopathology.* **2017**; 70(5):722-733.

23. **Ma GY, Shi S, Wang P, Wang XG, Zhang ZG.** Clinical significance of 9P21 gene combined with BAP1 and MTAP protein expression in diagnosis and prognosis of mesothelioma serous effusion. *Biomed Rep.* **2022**; 17(2):66.
24. **McGregor SM, McElherne J, Minor A, et al.** BAP1 immunohistochemistry has limited prognostic utility as a complement of CDKN2A (p16) fluorescence in situ hybridization in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol.* **2017**; 60:86-94.
25. **Chapel DB, Schulte JJ, Berg K, et al.** MTAP immunohistochemistry is an accurate and reproducible surrogate for CDKN2A fluorescence in situ hybridization in diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol.* **2020**; 33(2):245-254.
26. **Savic I, Myers J.** Update on Diagnosing and Reporting Malignant Pleural Mesothelioma. *Acta Med Acad.* **2021**; 50(1):197-208.
27. **Chapel DB, Dubuc AM, Hornick JL, Sholl LM.** Correlation of methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) protein expression with MTAP and CDKN2A copy number in malignant pleural mesothelioma. *Histopathology.* **2021**; 78(7):1032-1042.
28. **Dacic S, Kothmaier H, Land S, et al.** Prognostic significance of p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch.* **2008**; 453(6):627-35.
29. **Brcic L, Le Stang N, Gallob F, et al.** A Combination of MTAP and p16 Immunohistochemistry Can Substitute for CDKN2A Fluorescence In Situ Hybridization in Diagnosis and Prognosis of Pleural Mesotheliomas. *Arch Pathol Lab Med.* **2022**; 10:5858.
30. **Kinoshita Y, Hamasaki M, Yoshimura M, Matsumoto S, Iwasaki A, Nabeshima K.** Hemizygous loss of NF2 detected by fluorescence in situ hybridization is useful for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Modern Pathology.* **2020**; 33(2):235-244.
31. **Chapel DB, Husain AN, Krausz T.** Immunohistochemical evaluation of nuclear 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC) accurately distinguishes malignant pleural mesothelioma from benign mesothelial proliferations. *Mod Pathol.* **2019**; 32(3):376-386.
32. **Jones JS.** The pleura in health and disease. *Lung.* **2001**; 179(6):397-413.
33. **Drake R, Vogl AW, Mitchell A.** *Gray's Basic Anatomy.* 3 ed. **2022**:84-88.
34. **Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL.** *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* **2017**:444-453.

35. **Sevin CM, Light RW.** Microscopic anatomy of the pleura. *Thorac Surg Clin.* **2011**; 21(2):173-5.
36. **Sadler TW.** *Langman's Medical Embryology.* 14 ed. **2019**:97-105.
37. **Murali R, Park K, Leslie KO.** The pleura in health and disease. *Semin Respir Crit Care Med.* **2010**; 31(6):649-73.
38. **Jantz MA, Antony VB.** Pathophysiology of the pleura. *Respiration.* **2008**; 75(2):121-33.
39. **Hall JE.** *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* **2015**:1168.
40. **Karpathiou G, Peoc'h M.** Pleura revisited: From histology and pathophysiology to pathology and molecular biology. *Clin Respir J.* **2019**; 13(1):3-13.
41. **Light RW, Lee YCG.** *Textbook of Pleural Diseases.* 3 ed. **2016**:4.
42. **Boutin C, Schlessner M, Frenay C, Astoul P.** Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* **1998**; 12(4):972-81.
43. **Røe OD, Stella GM.** Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev.* **2015**; 24(135):115-31.
44. **Kumar V, Abbas AK, Aster JC.** *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease.* 9 ed. **2014**:722-724.
45. **Aluja Jaramillo F, Gutierrez F, Bhalla S.** Pleural tumours and tumour-like lesions. *Clin Radiol.* **2018**; 73(12):1014-1024.
46. **Nicholson AG, Znaor A, Dacic S.** *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours [Internet].* 5 ed. **2021**. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/35>
47. **Goto M, Uchiyama M, Kuwabara K.** Adenomatoid tumor of the mediastinum. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* **2016**; 64(1):47-50.
48. **Guan J, Zhao C, Li H, et al.** Adenomatoid Tumor of the Adrenal Gland: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* **2021**; 12:692553.

49. **Goode B, Joseph NM, Stevers M, et al.** Adenomatoid tumors of the male and female genital tract are defined by TRAF7 mutations that drive aberrant NF- κ B pathway activation. *Mod Pathol.* **2018**; 31(4):660-673.
50. **Galateau-Sallé F, Vignaud JM, Burke L, et al.** Well-differentiated papillary mesothelioma of the pleura: a series of 24 cases. *Am J Surg Pathol.* **2004**; 28(4):534-40.
51. **Shimizu S, Yoon HE, Ito N, et al.** A Case of Solitary Well-Differentiated Papillary Mesothelioma with Invasive Foci in the Pleura. *Pathol Int.* **2017**; 67(1):45-49.
52. **Karpathiou G, Stefanou D, Froudarakis ME.** Pleural neoplastic pathology. *Respir Med.* **2015**; 109(8):931-43.
53. **Churg A, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos R, de Perrot M.** Malignant Mesothelioma In Situ: Clinical and Pathologic Implications. *J Thorac Oncol.* **2020**; 15(6):899-901.
54. **Pulford E, Henderson DW, Klebe S.** Malignant mesothelioma in situ: diagnostic and clinical considerations. *Pathology.* **2020**; 52(6):635-642.
55. **Churg A, Galateau-Salle F, Roden AC, et al.** Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical outcome. *Mod Pathol.* **2020**; 33(2):297-302.
56. **Sterman DH, Albelda SM.** Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology.* **2005**; 10(3):266-83.
57. **Nakano T, Hamanaka R, Oiwa K, Nakazato K, Masuda R, Iwazaki M.** Localized malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* **2012**; 60(7):468-74.
58. **Marchevsky AM, Khoor A, Walts AE, et al.** Localized malignant mesothelioma, an unusual and poorly characterized neoplasm of serosal origin: best current evidence from the literature and the International Mesothelioma Panel. *Mod Pathol.* **2020**; 33(2):281-296.
59. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* **2018**; 68(6):394-424.
60. **Bianchi C, Bianchi T.** Global mesothelioma epidemic: Trend and features. *Indian J Occup Environ Med.* **2014**; 18(2):82-8.

61. **Bariş YI, Artvinli M, Sahin AA.** Environmental mesothelioma in Turkey. *Ann N Y Acad Sci.* **1979**; 330:423-32.
62. **Metintaş S, Batirel HF, Bayram H, et al.** Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* **2017**; 14(11):1293.
63. **Marsh GM, Riordan AS, Keeton KA, Benson SM.** Non-occupational exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* **2017**; 74(11):838-846.
64. **Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al.** Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol.* **2012**; 227(1):44-58.
65. **Solbes E, Harper RW.** Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease. *J Invest Med.* **2018**; 66(4):721-727.
66. **Hiltbrunner S, Mannarino L, Kirschner MB, et al.** Tumor Immune Microenvironment and Genetic Alterations in Mesothelioma. *Front Oncol.* **2021**; 11:660039.
67. **Dikensoy O.** Mesothelioma due to environmental exposure to erionite in Turkey. *Curr Opin Pulm Med.* **2008**; 14(4):322-5.
68. **Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, Gibbs AR, Roggli VL.** Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. *Arch Pathol Lab Med.* **2018**; 142(6):753-760.
69. **Carbone M, Gazdar A, Butel JS.** SV40 and human mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* **2020**; 9(1):47-59.
70. **Gazdar AF, Carbone M.** Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma and its relationship to simian virus 40. *Clin Lung Cancer.* **2003**; 5(3):177-81.
71. **Farioli A, Ottone M, Morganti AG, et al.** Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: a longitudinal analysis of SEER database. *Cancer Med.* **2016**; 5(5):950-9.
72. **Yoshikawa Y, Emi M, Nakano T, Gaudino G.** Mesothelioma developing in carriers of inherited genetic mutations. *Transl Lung Cancer Res.* **2020**; 9(1):67-76.
73. **de Assis LV, Locatelli J, Isoldi MC.** The role of key genes and pathways involved in the tumorigenesis of Malignant Mesothelioma. *Biochim Biophys Acta.* **2014**; 1845(2):232-47.

74. **Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM.** Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. *Cancer*. **2007**; 109(8):1454-61.
75. **Assis LV, Isoldi MC.** Overview of the biochemical and genetic processes in malignant mesothelioma. *J Bras Pneumol*. **2014**; 40(4):429-42.
76. **Sato T, Sekido Y.** NF2/Merlin Inactivation and Potential Therapeutic Targets in Mesothelioma. *Int J Mol Sci*. **2018**; 19(4).
77. **Thurneysen C, Opitz I, Kurtz S, Weder W, Stahel RA, Felley-Bosco E.** Functional inactivation of NF2/merlin in human mesothelioma. *Lung Cancer*. **2009**; 64(2):140-7.
78. **Betti M, Aspesi A, Sculco M, Matullo G, Magnani C, Dianzani I.** Genetic predisposition for malignant mesothelioma: A concise review. *Mutat Res Rev Mutat Res*. **2019**; 781:1-10.
79. **Murali R, Wiesner T, Scolyer RA.** Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology*. **2013**; 45(2):116-26.
80. **Han YQ, Xu SC, Zheng WQ, Hu ZD.** Diagnostic value of microRNAs for malignant pleural mesothelioma: A mini-review. *Thorac Cancer*. **2021**; 12(1):8-12.
81. **Betta PG, Magnani C, Bensi T, Trinchieri NF, Orecchia S.** Immunohistochemistry and molecular diagnostics of pleural malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med*. **2012**; 136(3):253-61.
82. **Robinson BW, Musk AW, Lake RA.** Malignant mesothelioma. *Lancet*. **2005**; 366(9483):397-408.
83. **Sinha S, Swift AJ, Kamil MA, et al.** The role of imaging in malignant pleural mesothelioma: an update after the 2018 BTS guidelines. *Clin Radiol*. **2020**; 75(6):423-432.
84. **Benamore RE, O'Doherty MJ, Entwisle JJ.** Use of imaging in the management of malignant pleural mesothelioma. *Clin Radiol*. **2005**; 60(12):1237-47.
85. **Strange CD, Shroff GS, Ahuja J, Vlahos I, Benveniste MFK, Truong MT.** Imaging of Malignant Pleural Mesothelioma: Pearls and Pitfalls. *Semin Ultrasound CT MR*. **2021**; 42(6):542-551.
86. **Cardinale L, Ardisson F, Gned D, Sverzellati N, Piacibello E, Veltri A.** Diagnostic Imaging and workup of Malignant Pleural Mesothelioma. *Acta Biomed*. **2017**; 88(2):134-142.

87. **Leung AN, Müller NL, Miller RR.** CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol.* **1990**; 154(3):487-92.
88. **Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO.** The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol.* **2003**; 15(2):131-8.
89. **Carter BW, Betancourt SL, Shroff GS, Lichtenberger JP.** MR Imaging of Pleural Neoplasms. *Top Magn Reson Imaging.* **2018**; 27(2):73-82.
90. **Richards WG.** Malignant pleural mesothelioma: predictors and staging. *Ann Transl Med.* **2017**; 5(11):243.
91. **Dacic S.** Pleural mesothelioma classification-update and challenges. *Mod Pathol.* **2022**; 35(1):51-56.
92. **Arif Q, Husain AN.** Malignant Mesothelioma Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* Aug **2015**; 139(8):978-80.
93. **Brcic L, Kern I.** Clinical significance of histologic subtyping of malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* **2020**; 9(3):924-933.
94. **Marchevsky AM.** Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* **2008**; 132(3):397-401.
95. **Mneimneh WS, Jiang Y, Harbhajanka A, Michael CW.** Immunochemistry in the work-up of mesothelioma and its differential diagnosis and mimickers. *Diagn Cytopathol.* **2021**; 49(5):582-595.
96. **Linton A, Kao S, Vardy J, Clarke S, van Zandwijk N, Klebe S.** Immunohistochemistry in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma: trends in Australia and a literature review. *Asia Pac J Clin Oncol.* **2013**; 9(3):273-9.
97. **Gümürdülü D, Zeren EH, Cagle PT, et al.** Specificity of MOC-31 and HBME-1 immunohistochemistry in the differential diagnosis of adenocarcinoma and malignant mesothelioma: a study on environmental malignant mesothelioma cases from Turkish villages. *Pathol Oncol Res.* **2002**; 8(3):188-93.
98. **Suster S, Moran CA.** Applications and limitations of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Adv Anat Pathol.* **2006**; 13(6):316-29.

99. **Addis B, Roche H.** Problems in mesothelioma diagnosis. *Histopathology*. **2009**; 54(1):55-68.
100. **Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al.** Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. **2009**; 133(8):1317-31.
101. **Cagle PT, Churg A.** Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. **2005**; 129(11):1421-7.
102. **Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR.** The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology*. **2003**; 43(3):231-8.
103. **King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P.** Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology*. **2006**; 49(6):561-8.
104. **Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F.** New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? *Arch Pathol Lab Med*. **2016**; 140(4):318-21.
105. **Anttila S.** Epithelioid lesions of the serosa. *Arch Pathol Lab Med*. **2012**; 136(3):241-52.
106. **Butnor KJ.** My approach to the diagnosis of mesothelial lesions. *J Clin Pathol*. **2006**; 59(6):564-74.
107. **Monaco S, Mehrad M, Dacic S.** Recent Advances in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma: Focus on Approach in Challenging Cases and in Limited Tissue and Cytologic Samples. *Adv Anat Pathol*. **2018**; 25(1):24-30.
108. **Ordóñez NG.** Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Hum Pathol*. **2013**; 44(1):1-19.
109. **Klebe S, Brownlee NA, Mahar A, et al.** Sarcomatoid mesothelioma: a clinical-pathologic correlation of 326 cases. *Mod Pathol*. **2010**; 23(3):470-9.
110. **Berzenji L, Van Schil P.** Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *F1000Res*. **2018**; 7.

111. **Katzman D, Stermann DH.** Updates in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med.* **2018**; 24(4):319-326.
112. **Nadal E, Bosch-Barrera J, Cedrés S, et al.** SEOM clinical guidelines for the treatment of malignant pleural mesothelioma (2020). *Clin Transl Oncol.* **2021**; 23(5):980-987.
113. **Huang C, Yang X.** Simultaneous tongue metastasis from malignant pleural mesothelioma: Case report and literature review. *Thorac Cancer.* **2020**; 12(3):391-6.
114. **Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, et al.** The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* **2016**; 11(12):2112-2119.
115. **Kobriniski DA, Yang H, Kittaneh M.** BAP1: role in carcinogenesis and clinical implications. *Transl Lung Cancer Res.* **2020**; 9(1):60-66.
116. **Cheung M, Testa JR.** BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* **2017**; 6(3):270-278.
117. **Caporali S, Butera A, Amelio I.** BAP1 in cancer: epigenetic stability and genome integrity. *Discov Oncol.* **2022**; 13(1):117.
118. **Han A, Purwin TJ, Aplin AE.** Roles of the BAP1 Tumor Suppressor in Cell Metabolism. *Cancer Res.* **2021**; 81(11):2807-2814.
119. **Masclef L, Ahmed O, Estavoyer B, et al.** Roles and mechanisms of BAP1 deubiquitinase in tumor suppression. *Cell Death Differ.* **2021**; 28(2):606-625.
120. **Carbone M, Harbour JW, Brugarolas J, et al.** Biological Mechanisms and Clinical Significance of BAP1 Mutations in Human Cancer. *Cancer Discov.* **2020**; 10(8):1103-1120.
121. **Szczepanski AP, Wang L.** Emerging multifaceted roles of BAP1 complexes in biological processes. *Cell Death Discov.* **2021**; 7(1):20.
122. **McGregor SM, Dunning R, Hyjek E, Vigneswaran W, Husain AN, Krausz T.** BAP1 facilitates diagnostic objectivity, classification, and prognostication in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol.* **2015**; 46(11):1670-8.

123. **Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, et al.** Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Discov.* **2018**; 8(12):1548-1565.
124. **Hakim SA, Abou Gabal HH.** Diagnostic Utility of BAP1, EZH2 and Survivin in Differentiating Pleural Epithelioid Mesothelioma and Reactive Mesothelial Hyperplasia: Immunohistochemical Study. *Pathol Oncol Res.* **2021**; 27:600073.
125. **Pulford E, Huilgol K, Moffat D, Henderson DW, Klebe S.** Malignant Mesothelioma, BAP1 Immunohistochemistry, and VEGFA: Does BAP1 Have Potential for Early Diagnosis and Assessment of Prognosis? *Dis Markers.* **2017**; 2017:1310478.
126. **Schunselaar LM, Zwart W, Baas P.** Targeting BAP1: a new paradigm for mesothelioma. *Lung Cancer.* **2017**; 109:145-146.
127. **Chen Z, Shi X, Guo L, Li Y, Luo M, He J.** Decreased 5-hydroxymethylcytosine levels correlate with cancer progression and poor survival: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* **2017**; 8(1):1944-1952.
128. **Chia N, Wang L, Lu X, Senut MC, Brenner C, Ruden DM.** Hypothesis: environmental regulation of 5-hydroxymethylcytosine by oxidative stress. *Epigenetics.* **2011**; 6(7):853-6.
129. **Ye C, Li L.** 5-hydroxymethylcytosine: a new insight into epigenetics in cancer. *Cancer Biol Ther.* **2014**; 15(1):10-5.
130. **Vasanthakumar A, Godley LA.** 5-hydroxymethylcytosine in cancer: significance in diagnosis and therapy. *Cancer Genet.* **2015**; 208(5):167-77.
131. **Mahfoudhi E, Talhaoui I, Cabagnols X, et al.** TET2-mediated 5-hydroxymethylcytosine induces genetic instability and mutagenesis. *DNA Repair (Amst).* **2016**; 43:78-88.
132. **Moen EL, Mariani CJ, Zullo H, et al.** New themes in the biological functions of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine. *Immunol Rev.* **2015**; 263(1):36-49.
133. **Roulois D, Deshayes S, Guilly MN, et al.** Characterization of preneoplastic and neoplastic rat mesothelial cell lines: the involvement of TETs, DNMTs, and 5-hydroxymethylcytosine. *Oncotarget.* **2016**; 7(23):34664-87.
134. **Tang B, Testa JR, Kruger WD.** Increasing the therapeutic index of 5-fluorouracil and 6-thioguanine by targeting loss of MTAP in tumor cells. *Cancer Biol Ther.* **2012**; 13(11):1082-90.

135. Bertino JR, Waud WR, Parker WB, Lubin M. Targeting tumors that lack methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) activity: current strategies. *Cancer Biol Ther.* **2011**; 11(7):627-32.
136. Zimling ZG, Jørgensen A, Santoni-Rugiu E. The diagnostic value of immunohistochemically detected methylthioadenosine phosphorylase deficiency in malignant pleural mesotheliomas. *Histopathology.* **2012**; 60(6):96-105.
137. Rozitis E, Johnson B, Cheng YY, Lee K. The Use of Immunohistochemistry, Fluorescence in situ Hybridization, and Emerging Epigenetic Markers in the Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): A Review. *Front Oncol.* **2020**; 10:1742.
138. Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: Comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. *Lung Cancer.* **2017**; 104:98-105.
139. Marjon K, Cameron MJ, Quang P, et al. MTAP Deletions in Cancer Create Vulnerability to Targeting of the MAT2A/PRMT5/RIOK1 Axis. *Cell Rep.* **2016**; 15(3):574-587.
140. Terra S, Roden AC, Yi ES, Aubry MC, Boland JM. Loss of Methylthioadenosine Phosphorylase by Immunohistochemistry Is Common in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma and Sarcomatoid Mesothelioma. *Am J Clin Pathol.* **2022**; 157(1):33-39.
141. Klebe S, Galateau Salle F, Bruno R, Brcic L, H IC-Y, Jaurand MC. The highlights of the 15th international conference of the international mesothelioma interest group - Do molecular concepts challenge the traditional approach to pathological mesothelioma diagnosis? *Lung Cancer.* **2022**; 163:1-6.
142. Kinoshita Y, Hamasaki M, Yoshimura M, et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry is effective for distinguishing sarcomatoid mesothelioma from fibrous pleuritis. *Lung Cancer.* **2018**; 125:198-204.
143. Zaleski M, Kalhor N, Fujimoto J, Wistuba I, Moran CA. Sarcomatoid Mesothelioma: A CDKN2A molecular analysis of 53 cases with immunohistochemical correlation with BAP1. *Pathol Res Pract.* **2020**; 216: 153267.
144. Wang LM, Shi ZW, Wang JL, et al. Diagnostic accuracy of BRCA1-associated protein 1 in malignant mesothelioma: a meta-analysis. *Oncotarget.* **2017**; 8: 68863-68872.
145. Chapel DB, Hornick JL, Barlow J, Bueno R, Sholl LM. Clinical and molecular validation of BAP1, MTAP, P53, and Merlin immunohistochemistry in diagnosis of pleural mesothelioma. *Mod Pathol.* **2022**; 35:1383-1397.

146. **Cozzi I, Oprescu FA, Rullo E, Ascoli V.** Loss of BRCA1-associated protein 1 (BAP1) expression is useful in diagnostic cytopathology of malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol.* **2018**; 46:9-14.
147. **Berg KB, Dacic S, Miller C, Cheung S, Churg A.** Utility of Methylthioadenosine Phosphorylase Compared With BAP1 Immunohistochemistry, and CDKN2A and NF2 Fluorescence In Situ Hybridization in Separating Reactive Mesothelial Proliferations From Epithelioid Malignant Mesotheliomas. *Arch Pathol Lab Med.* **2018**; 142:1549-1553.
148. **Chung CT, Santos Gda C, Hwang DM, et al.** FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Pathol.* **2010**; 63: 630-634.
149. **Berg KB, Churg AM, Cheung S, Dacic S.** Usefulness of methylthioadenosine phosphorylase and BRCA-associated protein 1 immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens. *Cancer Cytopathol.* **2020**; 128:126-132.
150. **Bosio M, Salvaterra E, Datturi F, et al.** 5-hydroxymethylcytosine but not MTAP methylation status can stratify malignant pleural mesothelioma based on the lineage of origin. *Multidiscip Respir Med.* **2018**; 13:27.
151. **Hwang HC, Sheffield BS, Rodriguez S, et al.** Utility of BAP1 Immunohistochemistry and p16 (CDKN2A) FISH in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma in Effusion Cytology Specimens. *Am J Surg Pathol.* **2016**; 40:120-126.
152. **Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, et al.** BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol.* **2015**; 39:977-982.
153. **Alsugair Z, Kepenekian V, Fenouil T, et al.** 5-hmC loss is another useful tool in addition to BAP1 and MTAP immunostains to distinguish diffuse malignant peritoneal mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia in peritoneal cytology cell-blocks and biopsies. *Virchows Arch.* **2022**; 481:23-29.
154. **Moro J, Sobrero S, Cartia CF, et al.** Diagnostic and Therapeutic Challenges of Malignant Pleural Mesothelioma. *Diagnostics (Basel).* **2022**; 12.
155. **Sa-Ngiamwibool P, Hamasaki M, Kinoshita Y, et al.** Challenges and limitation of MTAP immunohistochemistry in diagnosing desmoplastic mesothelioma/sarcomatoid pleural mesothelioma with desmoplastic features. *Ann Diagn Pathol.* **2022**; 60:152004.
156. **Mastromarino MG, Lenzini A, Aprile V, et al.** New Insights in Pleural Mesothelioma Classification Update: Diagnostic Traps and Prognostic Implications. *Diagnostics.* **2022**; 12: 2905.

157. **Linton A, Pavlakis N, O'connell R, et al.** Factors associated with survival in a large series of patients with malignant pleural mesothelioma in New South Wales. *British journal of cancer*. **2014**; 111:1860-1869.
158. **Pelosi G, Papotti M, Righi L, et al.** Pathologic Grading of Malignant Pleural Mesothelioma: An Evidence-Based Proposal. *J Thorac Oncol*. **2018**; 13:1750-1761.
159. **Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR, et al.** Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin*. **2019**; 69:402-429.
160. **Baumann F, Flores E, Napolitano A, et al.** Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis*. **2015**; 36: 76-81.
161. **Chou A, Toon CW, Clarkson A, Sheen A, Sioson L, Gill AJ.** The epithelioid BAP1-negative and p16-positive phenotype predicts prolonged survival in pleural mesothelioma. *Histopathology*. **2018**; 72:509-515.
162. **Arzt L, Quehenberger F, Halbwedl I, Mairinger T, Popper HH.** BAP1 protein is a progression factor in malignant pleural mesothelioma. *Pathol Oncol Res*. **2014**; 20:145-151.
163. **Hamasaki M, Matsumoto S, Abe S, et al.** Low homozygous/high heterozygous deletion status by p16 FISH correlates with a better prognostic group than high homozygous deletion status in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. **2016**; 99:155-161.
164. **Zhang Y, Wu K, Shao Y, et al.** Decreased 5-Hydroxymethylcytosine (5-hmC) predicts poor prognosis in early-stage laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res*. **2016**; 6:1089-1098.
165. **Zhang LY, Li PL, Wang TZ, Zhang XC.** Prognostic values of 5-hmC, 5-mC and TET2 in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292: 891-897.
166. **Yang Q, Wu K, Ji M, et al.** Decreased 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC) is an independent poor prognostic factor in gastric cancer patients. *J Biomed Nanotechnol*. **2013**; 9:1607-1616.
167. **Liao Y, Gu J, Wu Y, et al.** Low level of 5-Hydroxymethylcytosine predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. **2016**; 11:3753-3760.