T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PLEVRAL EFÜZYON SİTOLOJİLERİNDE BAP1 (BRCA1 İLİŞKİLİ PROTEİN) VE MTAP (METİLTİYOADENOZİNFOSFORİLAZ) KAYBININ MEZOTELYAL PROLİFERASYONLARDAKİ TANISAL DEĞERİ

Dr. Tutku BENLİ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2023

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PLEVRAL EFÜZYON SİTOLOJİLERİNDE BAP1 (BRCA1 İLİŞKİLİ PROTEİN) VE MTAP (METİLTİYOADENOZİNFOSFORİLAZ) KAYBININ MEZOTELYAL PROLİFERASYONLARDAKİ TANISAL DEĞERİ

Dr. Tutku BENLİ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Emine DÜNDAR

Bu proje Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2256 proje kodu ile desteklenmiştir.

ESKİŞEHİR

2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Tutku BENLİ'ye ait "Plevral efüzyon sitolojilerinde BAP1 (BRCA1 ilişkili protein) ve MTAP (Metiltiyoadenozinfosforilaz) kaybının mezotelyal proliferasyonlardaki tanısal değeri" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Emine DÜNDAR
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Deniz ARIK
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğr. Üyesi Evrim YILMAZ
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
…..……/…….…/…….... Tarih ve ……./…….…..Sayılı Kararı'yla onaylanmıştır

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanma sürecinde katkılarını ve manevi olarak desteğini esirgemeyen başta değerli danışman hocam Prof. Dr. Emine DÜNDAR'a, diğer değerli hocalarım Prof. Dr. Serap IŞIKSOY, Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN, Doç. Dr. Deniz ARIK, Dr. Öğr. Üyesi Evrim YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Funda CANAZ, Dr. Öğr. Üyesi Emel TEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Nazlı Sena ŞEKER'e, istatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Cengiz BAL'a, projemi destekleyen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, bölümdeki araştırma görevlisi arkadaşlarım Balça, Damla, Özge, Işıl, Hazal, Furkan'a, laboratuar aşamasındaki yardımlarından dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı teknisyenlerine teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan annem Hatice, babam Sami, abim Onur, değerli eşi Yağmur'a ve mutluluk kaynağım yeğenim Ertinay'a minnettarım.

ÖZET

Benli, T. Plevral Efüzyon Sitolojilerinde BAP1 (BRCA1 İlişkili Protein) ve MTAP (Metiltiyoadenozinfosforilaz) Kaybının Mezotelyal Proliferasyonlardaki Tanısal Değeri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023. Plevral mezotelyoma (PM), asbestle ilişkili, agresif bir neoplazmdır. Reaktif mezotelyal hiperplazi (RMH) ile ayrımı tanıda zorluk yaratmaktadır. EMA ve desmin immünohistokimyasal (İHK) belirleyicileri bu ayrımda yardımcı olarak kullanılmaktadır. Sitolojik spesmenlerde mezotelyoma teşhisi tartışmalı bir konudur. Bu tez çalışmasında sitolojik spesmenlerde BAP1, MTAP, EMA, desmin İHK belirleyicilerinin ayırıcı tanıda kullanılabilirliği analiz edilmiştir. Çalışma grubuna 49 PM, 43 RMH olgusu dahil edilmiştir. BAP1 İHK belirleyicisi ile PM grubunun %61.2'sinde kayıp olduğu görülmüştür. RMH grubunda kayıp izlenmemektedir. MTAP İHK belirleyicisi ile PM grubunun %44.9'unda, RMH grubunun %11.6'sında kayıp izlenmiştir. EMA İHK belirleyicisi PM grubunun %73.5'inde, RMH grubunun %4.7'sinde immünekspresyon göstermiştir. Desmin İHK belirleyicisi ile PM grubunda immünekspresyon saptanmamıştır. RMH grubunda ise %67.4 oranında immünekspresyon saptanmıştır. BAP1 İHK belirleyicisi en yüksek özgüllük derecesine, desmin belirleyicisi en yüksek duyarlılık derecesine sahiptir. Sonuç olarak tüm belirleyiciler ayrımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mezotelyoma, Plevral Efüzyon

Destekleyen Kurumlar: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu

ABSTRACT

Benli, T. The Diagnostic Value of Loss of BAP1 (BRCA1 Associated Protein) and MTAP (Methylthyoadenosinephosphorylase) in Pleural Effusion Cytologies in Mesothelial Proliferations. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Speciality Thesis in Medicine, Eskisehir, 2023. Pleural mesothelioma (PM) is an aggressive neoplasm associated with asbestos. Differentiation from reactive mesothelial hyperplasia (RMH) creates difficulties in diagnosis. EMA and desmin immunohistochemical (IHC) markers are used as an aid in this distinction. Diagnosis of mesothelioma in cytological specimens is a controversial issue. In this thesis, the utility of BAP1, MTAP, EMA, desmin IHC markers in the differential diagnosis of cytological specimens was analyzed. 49 PM and 43 RMD cases were included in the study group. It was observed that 61.2% of the PM group had a loss with the BAP1 IHC determinant. No loss was observed in the RMH group. With the MTAP IHC determinant, loss was observed in 44.9% of the PM group and 11.6% of the RMH group. The EMA IHC marker showed immunoexpression in 73.5% of the PM group and 4.7% of the RMH group. No immunoexpression was detected in the PM group with the Desmin IHC marker. In the RMH group, immunoexpression was detected at a rate of 67.4%. The BAP1 IHC marker has the highest specificity and the desmin marker has the highest sensitivity. As a result, all determinants were found to be statistically significant in discrimination.

Key Words: Mesothelioma, Pleural Effusion

Supporting Institutions: Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Projects Commission

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Plevranın Anatomisi	3
2.2 Plevranın Histolojisi	3
2.3 Mezotelyal Hücre Hiperplazisi	4
2.4 Mezotelyoma	4
2.4.1 Epidemiyoloji	4
2.4.2 Etiyoloji	5
2.4.3 Karsinogenez	6
2.4.4 Klinik özellikler	7
2.4.5 Radyolojik Bulgular	7
2.4.6 Histolojik Alt tipler	10
2.4.7 İmmünohistokimyasal Özellikler	13
2.4.8 Reaktif ve Neoplastik Mezotelyal Proliferasyonların Ayrımı	15
2.4.9 Sitolojik Spesmenler	17
2.4.10 Evreleme	17
2.4.11 Tedavi	21
2.5 BAP1	22
2.6 MTAP	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Olguların Seçimi	25
3.2 İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	25
3.3 İmmünohistokimyasal Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	26

3.4 İstatistiksel Değerlendirme 26
4. BULGULAR 27
4.1 Demografik Veriler ve Klinikopatolojik Parametreler 27
4.2 İmmünohistokimyasal Sonuçlar 33
4.3 Duyarlılık ve Özgüllük Sonuçları 47
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 52
KAYNAKLAR 54

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ark.	Arkadaşları
BAP 1	BRCA ilişkili protein 1
BT	Bilgisayarlı tomografi
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EMA	Epitelyal Membran Antijeni
EM	Epitelyal mezotelyoma
FDG-PET	Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
GLUT-1	Glukoz transfer edici-1
H&E	Hematoksilen-Eozin
İHK	İmmünohistokimya
IMP-3	İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 mesajcı RNA' ya bağlanan protein 3
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MTAP	Metiladenozin fosforilaz
SUV	Standartlaştırılmış alım değeri
PM	Plevral mezotelyoma
RMH	Reaktif mezotelyal hiperplazi
RT	Radyasyon tedavisi
TNM	Tümör, nod, metastaz
VATS	Video yardımlı torakoskopi
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER

2.1 Plevral kalınlaşmanın BT bulgusu

2.2 Mezotelyomanın FDG-PET bulgusu

4.1 PM (H&E, x200)

4.2 PM (H&E, x400)

4.3 RMH (H&E, x200)

4.4 RMH (H&E, x400)

4.5 BAP1 İHK belirleyicisi kontrolü, pankreas dokusu (x200)

4.6 PM olgusunda nükleer BAP1 İHK belirleyicisi kaybı (x400)

4.7 PM olgusunda nükleer BAP1 İHK belirleyicisi ekspresyonu (x400)

4.8 RMH olgusunda nükleer BAP1 İHK belirleyicisi ekspresyonu (x400)

4.9 MTAP İHK belirleyicisi kontrolü, kolonik adenokarsinom (x400)

4.10 PM olgusunda sitoplazmik MTAP İHK belirleyicisi kaybı (x400)

4.11 PM olgusunda MTAP İHK belirleyicisi ekspresyonu (x200)

4.12 EMA İHK belirleyicisi kontrolü, kolon mukozası (x200)

4.13 PM olgusunda sitoplazmik ve membranöz EMA İHK belirleyicisi ekspresyonu (x400)

4.14 PM olgusunda EMA İHK belirleyicisi negatifliği (x200)

4.15 RMH olgusunda EMA İHK belirleyicisi ekspresyonu (x200)

4.16 RMH olgusunda EMA İHK belirleyicisi negatifliği (x400)

4.17 Desmin İHK belirleyicisi kontrolü, kas dokusu (x400)

4.18 PM olgusunda desmin İHK belirleyicisi negatifliği (x200)

4.19 RMH olgusunda desmin İHK belirleyicisi ile sitoplazmik ekspresyon (x200)

4.20 RMH olgusunda desmin İHK belirleyicisi negatifliği (x400)

TABLOLAR

2.1. Epiteloid ve Sarkomatoid mezotelyomanın özellikleri

2.2 Epiteloid mezotelyomanın sınıflandırılması

2.3 Benign ve malign mezotelyal proliferasyonların ayrımı

2.4 PM için TNM sınıflaması

2.5 PM evrelemesi

4.1 Olgulara ait veriler ve İHK belirleyicilerine ait sonuçlar

4.2 Gruplardaki cinsiyet dağılımı

4.3 Gruplardaki yaş ortalaması

4.4 BAP1 belirleyicisi sonuçları

4.5 MTAP belirleyicisi sonuçları

4.6 EMA belirleyicisi sonuçları

4.7 Desmin belirleyicisi sonuçları

4.8 İmmünohistokimyasal belirleyicilerin birlikte değerlendirme sonuçları

4.9 Duyarlılık ve özgüllük değerleri

1. GİRİŞ

Mezotelyoma, plevral, peritoneal veya perikardiyal boşlukların serozal yüzeylerinden kaynaklanan malign bir neoplazmdır (1,2). Mezotelyomanın küresel insidansı, önemli hastalık yükü ve sağlık bakım maliyetlerine neden olur. Hastalık erken evrelerde semptom göstermediği için teşhis geç evrelerde konulabilmektedir. Önleyici tedbirlerin ve asbest kullanımının yasaklanmasının yanı sıra, erken teşhis, küratif tedavi şansını büyük ölçüde artıracaktır. Mezotelyomanın kesin tanısı çevre yağlı dokuda invazyon varlığını gerektiren histolojik kriterler nedeniyle yalnızca biyopsi ve ameliyat spesmenlerinde verilebilmektedir (2).

Tek taraflı plevral efüzyon birikimi, hastaların yaklaşık %90'ında ortaya çıkan, hastalığın en erken klinik belirtilerinden biridir. Sıvıyı uzaklaştırmak ve hastaların semptomlarını hafifletmek için terapötik torakosentez gereklidir. Plevral efüzyon kolayca erişilebilir olup sitolojik inceleme, erken ve minimal invaziv tanı için imkan sunsa da gerekli histolojik kriter sağlanamadığı için kesin ve net tanı için yeterli olamamaktadır (3).

Reaktif mezotelyal hiperplazi iyi huylu bir süreçtir, ancak bazen histolojik ve sitolojik olarak mezotelyomaya benzer. Bu nedenle, reaktif mezotelyal hiperplaziyi mezotelyomadan ayırt etmek için desmin, epitelyal membran antijeni (EMA) gibi belirli immünohistokimyasal belirleyiciler kullanılmaktadır, ancak bunlar her zaman sonuç vermeyebilir.

Bazı çalışmalarda mezotelyoma teşhisi için immünohistokimya yoluyla nükleer BRCA ile ilişkili protein 1 (BAP1) kaybı veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile CDKN2A (p16)'nın homozigot delesyonunun saptanmasının, %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir. Bu testler efüzyon sitoloji örneklerine uygulanabilmesine rağmen, her bir belirleyicinin yalnızca orta düzeyde duyarlılığı olması kullanımı kısıtlayıcı özellikleridir. Maliyet ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle CDKN2A FISH'in kullanılabilirliği de sınırlıdır (4).

Metiltiyoadenozin fosforilaz (MTAP) geni, 9p.21 kromozomunda CDKN2A genine yakın bir yerde bulunur ve FISH ile mezotelyomalı hastalarda CDKN2A ile sıklıkla silindiği gösterilmiştir. İmmünohistokimya yöntemi kullanılarak yapılan

MTAP değerlendirmesinin FISH çalışmaları ile yüksek uyum gösterdiği, yüksek özgüllük ve değişen duyarlılıkla benzer bir tanı profil potansiyeli taşıdığı görülmektedir. (1,2,4).

Bu çalışmada mezotelyal proliferasyonlardaki MTAP ve BAP1 immünohistokimyasal belirleyicilerinin, EMA ve desmin immünohistokimyasal belirleyicileri ile istatiksel olarak uyumunu ve mezotelyomalı hastaların sitolojisinde erken tanı için kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Plevranın Anatomisi

Akciğer plevra denilen seröz bir zar ile kaplıdır. Plevra her iki akciğeri ayrı ayrı sarar. Sağ plevranın bir bölümü göğüs boşluğunun sağ yarısının iç yüzünü, bir bölümü de sağ akciğerin dış yüzünü örter. Diğer plevra ise sol akciğer ve göğüs boşluğunun sol yarısını örter. İki kese boşluğu arasında bağlantı yoktur (5).

Plevra akciğerlerin lobları arasındaki interlobar boşluğa uzanır; bu nedenle her lob, diğerini etkilemeden tek tek genişleyebilir veya çökebilir (6).

Plevranın akciğerin dış yüzünü örten bölümüne *pleura visceralis* denir. Göğüs boşluğunun iç yüzünü, diyafragmanın üst yüzünü ve mediastinumun akciğere bakan yüzünü örten bölümlere *pleura parietalis* denir. Plevranın bu iki bölümü *radix pulmonis* etrafındaki plevra ve *ligamentum pulmonale* ile birbirlerine bağlanır. Parietal ve visseral plevra arasında potansiyel bir boşluk bulunur. Bu boşluğa *cavitas pleuralis* denir. Sağlı sollu iki kese arasındaki aralığa mediastinum denir (5).

2.2 Plevranın Histolojisi

Mezotelyal hücreler plevral, peritoneal ve perikardiyal kaviteleri döşer. Bu hücreler tek katlı yassı veya küboidal epitel niteliğinde olup fibröz submezotelyal tabaka ile desteklenmektedir (7).

Mezotel hücreleri alttaki submezotelyal dokunun gerilme derecesine göre yassı, küboidal veya kolumnar şekle kadar değişkenlik gösterebilir. (8). Bu hücreler, genellikle hücre sınırları belirgin bol, berrak-eozinofilik sitoplazmalı olup genellikle nükleol içermeyen, homojen kromatin paternli, küçük ve santral çekirdekleri içerirler (7).

Submezotel tabakasının çoğu kollajen, elastin ve diğer hücre dışı proteinlerden oluşur. Normalde, submezotel tabakası birkaç tip hücre içerir ve bunların çoğu fibroblastlardır, ancak reaktif süreçler sırasında, miyofibroblastlar, inflamatuar

hücreler ve kapiller damarlar çoğaldıkça submezotelyal tabaka çok daha belirgin hale gelebilir (7).

2.3 Mezotelyal Hücre Hiperplazisi

Çeşitli reaktif süreçlerde mezotelyal hücreler belirgin proliferatif ve hiperplastik değişikliğe uğrar. Bu durumda, sitoplazma korunur ancak hücre sınırları silikleşip çekirdek büyür ve kromatin hiperkromatik hale gelir. Nükleoller sıklıkla mevcut ve belirgindir. Reaktif mezotelyal hücrelerdeki hiperplastik değişiklikler ilerledikçe hücre grupları küçülür ve tek hücreler baskın hale gelir. Normal mitotik figürler görülebilir. Hücreler dejenere olup sıvıyı emdiği için sitoplazma multivakuole olabilir (7).

Mezotelyal hücrelerde reaktif değişime ve proliferasyona neden olan durumlar arasında; konjestif kalp yetmezliği, siroz, akciğer infarktı, kollajen-vasküler hastalıklar, renal yetmezlik, pankreatit, radyoterapi ve kemoterapi uygulaması, cerrahi girişimler ve toraks travması bulunmaktadır (9).

Plevral biyopside proliferasyon sadece yüzeydeki mezotelyal hücrelerde görülüyorsa görünüm basit mezotelyal hücre hiperplazisi veya atipik mezotelyal hücre hiperplazisine ait olabilir. Herhangi bir kronik irritasyon yüzeyel mezotelyal hücreler yanı sıra submezotelyal iğsi hücrelerde de hiperplaziye neden olabilir. RMH'nin iyi diferansiye epitelyal mezotelyomadan (EM) ayrımı çok zor olabildiğinden bu gibi olgularda tanının klinik ve radyolojik bulgularla desteklenmesi son derece önemlidir (9, 10).

2.4 Mezotelyoma

2.4.1 Epidemiyoloji

PM'ler tüm malignensilerin %2'sinden azını oluşturan nadir kanserlerdir. Erkeklerde görülme riski daha fazladır (11). Dünya genelinde mezotelyoma oranları büyük değişkenlik göstermektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde daha yüksek oranların görülmesi, geçmişteki yüksek oranda asbest üretimi ve kullanımına bağlıdır.

1980'lerin başlarında artan bilgi sonrası birçok ülkede asbest kullanımı sınırlanmış veya yasaklanmıştır (12).

2.4.2 Etiyoloji

Mezotelyoma etiyolojisinde en önemli iki neden asbest veya erionit ile temastır. Serilere göre değişmekle birlikte olguların %70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmiştir.

Asbest lifleri eğri-kavisli (serpentin) ya da düz (amfibol) oluşlarına göre sınıflandırılmaktadır (13). Serpentin beyaz asbest olarak bilinen krizotil ile temsil edilirken amfibol; krosidolit (mavi asbest), amosit (kahverengi asbest), antofilit, aktinolit ve tremoliti içerir. Krosidolit en onkojenik olan tiptir. Krizotil en yaygın olan tiptir ve dünyadaki tüm asbest üretiminin yaklaşık %90'ını oluşturur (14). Dünya sağlık örgütü tüm asbest tiplerinin kanserojen olduğu yönünde karara varmıştır (13). Mezotelyoma geliştirme riski, lif tipi, şiddeti ve maruz kalma süresi ile ilgilidir (15).

Endemik mezotelyoma dünyanın farklı bölgelerinde bildirilmiştir. 1978'de Kapadokya'daki Karain köyünün 575 sakini arasında 2 yılda 11 mezotelyoma olgusu bildirilmiştir. Bölgede asbest kalıntısı bulunamamış olup araştırmalar erionitin hastalık nedeni olduğunu göstermiştir. Ayrıca erionit lifler mezotelyoma hastalarının akciğerleri ve balgamında bulunmuştur (16).

Erionit maruziyetinde erken değişiklikler plevral fibrozis, mezotel hiperplazisi ve mezotel displazisidir. Karsinogenez mekanizmaları tam olarak bilinmese de erionitin mezotelyoma gelişimine yol açabilen yüksek karsinojenik molekül olduğu gösterilmiştir (17).

Radyasyon bir pankarsinojendir ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda mezotelyoma dahil çeşitli sekonder kanserler için artmış risk mevcuttur. Çocukluk ve adolesan çağı tümörlerinin özellikle de Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, germ hücreli neoplazilerin tedavisinde uygulanan radyoterapiden sonra mezotelyoma gelişimi bildirilmiştir (17).

BAP1 proteini hücre döngüsü ilerlemesi, DNA hasar onarımı ve hücresel farklılaşma ile genleri düzenleyen bir tümör supresör gendir (18). Germline BAP1 mutasyonları mezotelyomanın indüklenmesinde rol oynamakta olup otozomal dominant bir şekilde kalıtılır ve etkilenen ailelerde mezotelyoma riskinde artış görülür. Son zamanlarda etkilenen hastalarda/ailelerde uveal ve kutanöz melanomları, renal berrak hücreli karsinomları, atipik spitzoid nevüsleri içeren bir BAP-1 kalıtsal kanser yatkınlık sendromu tanımlanmıştır (19).

Yukarıda tartışılan tüm etiyolojiler, mezotelyomaların küçük bir oranını oluşturur. Asbest maruziyetinin neden olduğu tümörler hariç tutulduktan sonra, bir sonraki en büyük bölüm spontan mezotelyomadır. Bununla birlikte, tüm mezotelyomaların bir kısmı olarak bu tür spontan mezotelyomaların kesin oranını, farklı çalışma tasarımları, farklı hasta seçim şemaları, hangi mesleklerin önemli asbest maruziyeti gerektirdiğine dair farklı görüşler ve ülkeler arasında asbest kullanımında farklılıklar nedeniyle çalışmalar arasında tutarlı bir şekilde tespit etmek zordur (17).

2.4.3 Karsinogenez

PM'deki karsinojenez mekanizması karmaşıktır. Solunan asbest lifleri plevraya göçer. Plevral boşluktaki lifler dokuyu tahriş ederek doku hasarı ve onarımı döngüsüne neden olur. Asbest lifleri makrofajlar tarafından fagosite edildiğinde, hücre içi DNA hasarına ve anormal onarıma neden olan serbest oksijen radikalleri üretilir (20).

Asbest lifleri ayrıca mezotel hücrelerine girip mitoza müdahale ederek DNA mutasyonlarına neden olur ve kromozom yapısını değiştirir. Tümör büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere inflamatuar sitokinler asbeste maruz kalan mezotelyal hücreler tarafından salınır. Bu, tümör gelişimi için ideal bir ortam yaratır. Son olarak asbest, proto-onkogenlerin ekspresyonunu arttırır ve farklı protein kinazları fosforile ederek anormal hücresel proliferasyonu destekler (20,21).

Apoptotik olmayan, demire bağımlı bir hücre ölümü olan ferroptoz, yakın zamanda asbeste bağlı karsinojenez ile ilişkilendirilmiştir (22).

Krosidolit ve erionitin, krizotilden daha uzun bir biyolojik kalıcılığa sahip oluşu daha yüksek patojenitelerini açıklar niteliktedir (23).

2.4.4 Klinik Özellikler

Mezotelyomanın klinik görünümü genellikle sinsi ve nonspesifiktir. En yaygın başvuru şikayeti genellikle tek taraflı olan plevral efüzyona bağlı dispnedir. Hastalık ilerledikçe, hastalar belirsiz, hafif fakat sürekli göğüs rahatsızlığı yaşarlar. Bu noktada, tümör visseral ve parietal plevral yüzeylerin kaynaşmasına neden olduğu için hastaların nefes darlığı bazen düzelir ve ilişkili efüzyonların çözülmesiyle sonuçlanır (24).

Hastalık lokal olarak ilerledikçe göğüs duvarı ve interkostal sinirlerin lokal invazyonu nedeniyle göğüs ağrısı daha baskın bir özellik haline gelir. Buna, akciğerin tümör tarafından tutulmasıyla ilişkili ventilasyon üzerindeki kısıtlayıcı etkilerle ilgili ilerleyici göğüs sıkışması ve nefes darlığı hissi eşlik eder. Tümörün perikard yoluyla doğrudan yayılması, perikardiyal metastaz, perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponad veya perikardiyal konstriksiyon ile sonuçlanabilir (25).

2.4.5 Radyolojik Bulgular

Düz göğüs grafisinde genellikle plevral efüzyon ve/veya kalınlaşma görülür. Bu durum kontrastlı bilgisayar tomografisi (BT) ile doğrulanmalıdır. Göğüs duvarı invazyonu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya BT ile görülebilir bu da malign bir sürecin daha fazla kanıtını sağlar (26).

BT taramasında saptanan bulgular nodüler ya da diffüz plevral kalınlaşma (%60), plevral yüzeye dağılmış multifokal nodüller (%45-60), tek taraflı plevral efüzyon (%30-80), kalsifikasyon ve aynı tarafta akciğer hacminde kayıptır (27). Primer tümörün ekspansiyonu, lokal invazyonu, intratorasik lenfadenopatiler, ekstratorasik yayılım BT ile değerlendirilebilir (28).

Plevral kalınlaşmanın BT bulgusu Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Plevrada düzgün kalınlaşma neoplastik, reaktif, enfeksiyöz durumlarda görülebilirken; nodüler, kitle benzeri kalınlaşma tümör için daha spesifiktir. İyi

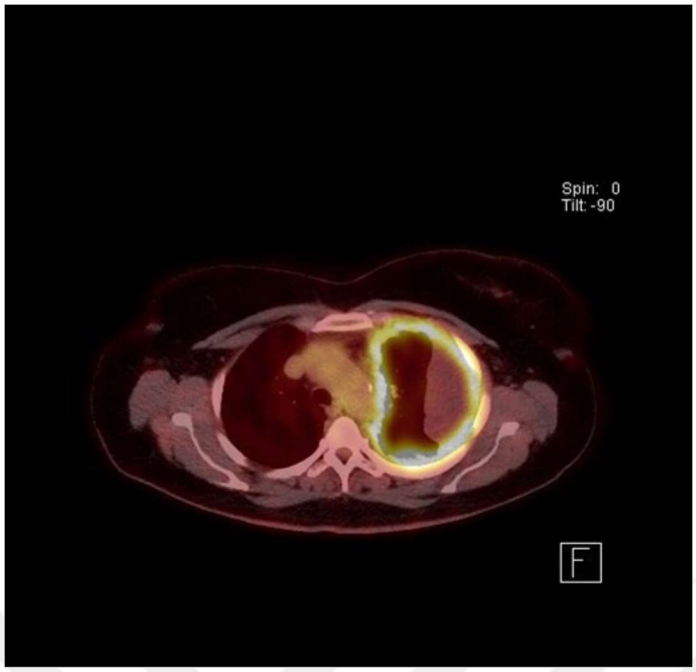
sınırlı, kalınlığı 1 cm'nin altında ve genellikle bilateral benign plakların bulunması asbest maruziyetini göstererek mezotelyoma tanısına destek sağlayan yardımcı radyolojik bulgulardır (27).



Şekil 2.1 Diffüz irregüler ve nodüler plevral kalınlaşma- Karam ve ark. (29)'dan alınmıştır.

Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET) tanıda, özellikle standartlaştırılmış alım değeri (SUV) 2,2'nin altında olan benign ve malign plevral hastalık arasında ayrım yapmada yardımcı olduğu ve benign hastalık için en yüksek prediktif değeri gösterdiği gösterilmiştir. FDG-PET ayrıca, plevral sıvı sitolojisi yardımcı olmazsa veya ultrason kılavuzluğunda plevral sıvı aspirasyonu mümkün değilse, tanı koyması en olası biyopsi alanlarını belirlemek için de kullanılabilir (26).

PM'nin FDG-PET bulgusu Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Artmış FDG aktivitesi gösteren çevresel plevral kalınlaşma ve loküle malign plevral efüzyon- Brims'den (26) alınmıştır.

MRG, mezotelyomada rutinde kullanılmayan, daha çok evreleme aşamasında BT'nin yetersiz kaldığı durumlarda başvurulan bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle evrelemede göğüs duvarı, kas tutulumu, perikardın transmural olmayan tutulumu, diyafram ve altının tutulumu BT'ye ve bazen de FDG-PET'e göre MRG ile daha iyi değerlendirilebilmektedir (30).

PM'nin tanısı; özel durumlar hariç, alınan plevral sıvının veya tümöral doku örneklerinin patolojik incelemesine dayanır. Örnek temini amacıyla torasentez, görüntüleme altında iğne biyopsileri, medikal torakoskopi, video yardımlı torakoskopi (VATS) yöntemleri kullanılmaktadır. Tanı konulamayan olgularda metastaz alanlarından biyopsi yapılabilir. Endobronşial ultrasonografi – iğne aspirasyonu ve özefageal ultrasonografi – iğne aspirasyonu ise daha çok evreleme amaçlı kullanılan yöntemlerdir.

PM'li hastaların büyük bir çoğunluğu tanı aşamasında plevral sıvı ile geldiğinden başvurulan ilk tanısal işlem torasentez ve plevral sıvının sitolojik incelemesi olmaktadır. Sitoblok uygulaması tanı başarısını artırsa da sitolojik

incelemenin tanı değeri metastatik plevral sıvılar ile karşılaştırıldığında yeterince yüksek değildir (31).

PM tanısında subtip tayini gerekliliği yanısıra plevranın diğer primer maligniteleri, metastatik maligniteler, benign lezyonlar ve inflamatuar/fibrotik lezyonları içine alan ayrıcı tanılar dikkate alındığında histopatolojik tanı için yeterli derinlikte doku elde edilerek, mezotelyal proliferasyon ile mezotelyomanın ayırt edilmesini sağlayan en önemli kriter olan invazyonun gösterilmesi hedeflenir. PM'nin tanısında kör yapılan kapalı plevra iğne biyopsinin yeri yoktur. PM ön tanısıyla plevra biyopsisi planlanan bir hastada öncelikle hastanın toraks BT'sinin görülmesi ve biyopsi yönteminin BT bulgularına göre belirlenmesi gerekir (32).

2.4.6 Histolojik Alt Tipler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 plevral tümör sınıflandırması, diffüz mezotelyomayı üç ana histolojik alt tipe ayırır: Epiteloid (%60-80), sarkomatoid (<%10) ve bifazik (%10-%15). Cerrahi örneklerde rezeksiyon öncesi biyopsilere kıyasla bifazik alt tipler için rölatif frekans daha yüksek ve sarkomatoid alt tipler için daha düşüktür, bu da malign plevral tümörlerin doğru sınıflandırılmasında örneklemenin önemini gösterir. Terapötik stratejilerdeki evreye bağlı farklılıklar ve ortalama hayatta kalma sürelerindeki farklılıklar nedeniyle bu alt tipleri birbirinden ayırmak önemlidir. Sarkomatoid mezotelyoma, 4 aylık medyan sağkalım ile en kısa sağkalımı gösterirken, epiteloid mezotelyoma, arada bifazik olmak üzere, 14 aylık daha iyi bir medyan sağkalımı ortaya koymaktadır (33, 34).

Epiteloid Mezotelyoma

PM'nin en yaygın şekli olan epiteloid mezotelyoma, genellikle en yaygın olarak bir tübülopapiller arşitektür dahil olmak üzere çeşitli büyüme modellerinde düzenlenmiş reaktif mezotelyal hücrelere benzeyen hafif atipik düşük kolumnar ya da küboidal hücrelerden oluşur (35).

Epiteloid mezotelyomanın arşitektürel paternleri ve sitolojik özellikleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1- Epiteloid ve Sarkomatoid mezotelyomanın özellikleri

Subtip	Yapısal paternler	Sitolojik özellikler	Stromal özellikler
Epiteloid	• Tübülopapiller • Trabeküler • Adenomatoid • Solid • Mikropapiller	• Rabdoid • Desiduoid • Küçük hücreli • Şeffaf hücreli • Taşlı yüzük • Lenfohistiyositoid • Pleomorfik	• Miksoid
Sarkomatoid	-	• Lenfohistiyositoid • Transizyonel • Pleomorfik	• Desmoplastik • Heterolog diferansiyasyon içeren

Tübülopapiller, solid ve trabeküler paternler en sık görülen alt tiplerdir. Pleomorfik alt tip, tümör hücrelerinin %10'undan fazlasının belirgin nükleer pleomorfizm gösterdiği epiteloid mezotelyoma tipi olarak tanımlanır; bu alt tip, epiteloid PM arasında en kötü genel sağkalım (8.1 ay) ile ilişkilidir (33).

Miksoid stroma, mezotelyoma olgularında nadiren görülür ve tipik olarak gevşek miksoid stroma matriksinde yüzen hafif atipiden daha fazlasına sahip olmayan epitelioid tümör hücreleri ile karakterizedir. Rabdoid özellikler, rabdomiyoblastik tümörlere benzeyen, sitoplazmik globüllere sahip tümör hücreleri ile karakterize olmakla birlikte sitokeratinleri eksprese eder. Rabdoid özellikli mezotelyomalar myogenin negatif olmalı ve rabdomiyosarkomda gözlenen moleküler anormallikleri taşımamalıdır (36).

Epiteloid mezotelyoma sınıflandırılmasında rezeksiyonlara ve biyopsilere uygulanabilen düşük ve yüksek dereceli iki kademeli bir sistem kullanılmaktadır. Bu derecelendirme sistemi nükleer derece (nükleer atipi ve mitotik indeks) ile nekroz varlığının birleştirilmesine dayanmaktadır. Mezotelyoma derecesini değerlendirmek

için en yüksek dereceyi gösteren alanlar kullanılmalıdır. Şu anda sarkomatoid veya bifazik mezotelyomaların derecelendirilmesi önerilmemektedir (35, 37).

Epiteloid mezotelyomaların sınıflandırılması Tablo 2.2'te gösterilmiştir.

Tablo 2.2- Epiteloid mezotelyomanın sınıflandırılması

Nükleer derece	
Nükleer atipi skoru	1=hafif 2=orta 3=şiddetli
Mitotik sayım skoru	1= 2 mm²'de ≤ 1 mitoz 2= 2 mm²'de 2-4 mitoz 3= 2 mm²'de ≥ 5 mitoz
Toplam	2 veya 3 = nükleer grade 1 4 veya 5 = nükleer grade 2 6 = nükleer grade 3
Nekroz	Mevcut/Yok
Genel derece	
Düşük dereceli	Nekrozsuz nükleer derece 1 ve 2
Yüksek dereceli	Nekrozlu nükleer derece 2 Nekrozlu veya nekrozsuz nükleer derece 3

Sarkomatoid Mezotelyoma

Sarkomatoid mezotelyoma, değişken sayıda mitoz ve sitolojik atipi sergileyen neoplastik iğsi hücreler ile karakterizedir. Hücreler tipik olarak belli belirsiz fasiküler büyüme paternlerinde düzenlenir ve bu nedenle yumuşak doku sarkomlarına benzer. Nekroz ve atipik mitoz sıklıkla bulunur. Sarkomatoid PM'nin histolojik alt tipleri arasında konvansiyonel (%44), desmoplastik (%34), desmoplastik alanlara sahip

sarkomatoid (%21), heterolog elementlere sahip sarkomatoid (%1) ve lenfohistositoid mezotelyomalar (<%1) bulunur (33, 38).

Desmoplastik mezotelyoma, plevral hiyalin plağı andıran yoğun hyalinize bir stroma içinde, paternsiz olarak adlandırılan bir patern içinde gelişigüzel düzenlenmiş minimal atipili iğsi hücreler ile karakterize edilen bir varyanttır. Belirgin sarkomatoid alanların varlığı tanı koymada çok yardımcıdır, çünkü bu varyant kolaylıkla benign olarak yanlış teşhis edilebilir (38).

Transizyonel sitolojik özelliklere sahip mezotelyomalar, morfolojide epiteloid ve sarkomatoid arasında orta düzeyde görünen ve tabaka benzeri bir büyüme paternine sahip olan kohezif tümör hücreleri ile karakterize edilir. 2021 DSÖ sınıflamasında, transizyonel özelliklerin varlığının daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koyan son çalışmalar nedeniyle, transizyonel patern varlığına sahip tümörler artık sarkomatoid olarak sınıflandırılmaktadır (36).

Bifazik Mezotelyoma

Bifazik mezotelyomalar hem epiteloid hem de sarkomatoid bileşenlerden oluşur. Rezeksiyon numunelerinde (genişletilmiş plevral dekortikasyon/ekstraplevral pnömonektomi) kesin tanı için her bileşenin en az %10 oranında bulunması gereklidir. Bifazik mezotelyoma tanısı, küçük biyopsilerde her bileşenin yüzdesinden bağımsız olarak konulabilir. Öneri biyopsideki her bileşenin yüzdesini bildirmektir (39, 40).

2.4.7 İmmünohistokimyasal Özellikler

Seroza temelli bir tümörün tanısında ilk adım orijini belirlemektir. Kalretinin uzun zamandır mezotelyal kökeni belirlemek için güvenilir bir belirleyici olarak kabul edilmiştir. Çift sitoplazmik ve güçlü nükleer kalretinin ekspresyonu, mezotelyal kökeni destekler. Kalretinin, mezotelyal hücreler için tamamen spesifik değildir ve ekspresyonu, meme karsinomlarının, skuamöz hücreli karsinomların ve seröz over karsinomlarının önemli bir alt kısmında rapor edilmiştir. Bu nedenle, genel olarak güvenilir ve yaygın olarak kullanılmasına rağmen kalretinin, daha geniş

bir immünopanel bağlamında yorumlanması gereken eksik bir mezotelyal belirleyicidir (41).

CK5/6, yaygın olarak kullanılan bir başka mezotelyal immün belirleyicidir. Calretinin gibi, CK5/6 da pratikte %51-100 arasında değişen iyi fakat eksik bir duyarlılık gösterir. Bu belirleyici en iyi akciğer adenokarsinomu ile ayırıcı tanıda kullanılmaktadır (42).

WT-1, mezotelyal kökeni belirlemede %70-100 arasında değişen bir duyarlılık göstermektedir. Temiz bir nükleer boyanma paterni kolay yorumlamaya izin verir ve ekspresyonu hem skuamöz hücreli karsinomda hem de akciğer adenokarsinomunda neredeyse sıfırdır (41, 42).

Podoplanin (D2-40), %80-100 oranında membranöz boyanma gösteren epiteloid mezotelyal lezyonlar için duyarlı bir belirleyicidir. Lenfatik boşlukların D2-40 boyanması tümör boyamasını taklit edebileceğinden dikkatli inceleme gereklidir (43).

Mezotelyoma tanısı için önerilebilecek mutlak immünohistokimyasal belirleyici sayısı yoktur. Çalışma aşamalı olarak yapılabilir. İlk incelemede, 2 mezotelyal belirleyici ve morfolojiye (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom) dayalı olarak incelenen diğer tümör için 2 belirleyici kullanılabilir. Sonuçlar uyumluysa, tanı konulmuş olarak kabul edilebilir. Uyumsuzlarsa, antikor panelini genişleten ikinci bir aşama gerekebilir (43).

Mezotelyal kökeni göstermek için yararlı olduğu bildirilen diğer belirleyiciler arasında mezotelin, trombomodulin, caveolin, tenascin-X ve tip III kollajen bulunur (44).

Mezotelyoma İn Situ

Mezotelyoma in situ plevral yüzeyi kaplayan tek sıra atipik mezotelyal hücre tabakası olarak tanımlanan ve immünohistokimya kullanılarak BAP1 ve/veya MTAP ekspresyonunun kaybı ile karakterize preinvaziv bir lezyondur. Tanı kriterleri arasında tekrarlayan plevral efüzyonlar, görüntülemede plevral kalınlaşma ve

nodülerite olmaması ve VATS veya torakotomide bulguların olmaması veya sadece tesadüfen bulunması yer alır (45).

2.4.8 Reaktif ve Neoplastik Mezotelyal Proliferasyonların Ayrımı

RMH, PM'yi iyi taklit etmesiyle bilinir. Doku invazyonu, PM'nin klasik bir işareti olmasına rağmen, reaktif bir mezotelyal proliferasyon tarafından da taklit edilebilir, çünkü mezotelyal hücreler, sıklıkla invaziv bir süreçte görülebilen fibrozis alanları içinde sıkışabilir. İnvazyon, altta yatan stroma, yağ veya iskelet kasındaki mezotel hücrelerinin varlığını vurgulamak için pansitokeratin ve kalretinin gibi belirleyicilerin kullanılmasıyla gösterilebilir. Mezotelyal orijinli bir hücresel proliferasyon saptanmışsa, gerçek invazyon varlığının kesin PM tanısını desteklediği kabul edilir (1).

Benign ve malign mezotelyal proliferasyonları ayırmak için kullanılan kriterler Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

İyi huylu mezotelyal proliferasyonları malign mezotelyal proliferasyonlardan ayırt etmek için çok sayıda immün belirleyici önerilmiştir, ancak çok azı zamana direnebilmiştir. En yaygın kullanılan belirleyiciler GLUT-1 (glukoz transfer edici-1), p53, desmin, EMA (epitelyal membran antijen) ve IMP-3 (insülin benzeri büyüme faktörü 2 mesajcı RNA' ya bağlanan protein 3)'tür (46).

GLUT 1 belirteci eritrositleri de boyadığı için yorumlaması zordur. Bazı yazarlar RMH'da boyanmadığını iddia etseler de yapılan çalışmalar boyanabildiğini ortaya koymuştur (46).

P53 hücre siklusunda görev alan tümör baskılayıcı bir gendir (47). Güçlü nükleer boyanma ya da hiç boyanma olmaması aberran p53 ekspresyonu olarak tanımlanırken (mutant tip), diğer boyanmalar normal ekspresyondur (wild tip) (48). Ancak p53 mezotelyomalarda nadiren mutasyona uğrar. Dolayısıyla RMH'dan mezotelyomanın ayrımında kullanılabilecek güvenilir bir belirleyici değildir (46).

IMP-3 belirtecinin, GLUT-1'e benzer şekilde, sadece mezotelyomada boyandığı öne sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar RMH'da da IMP-3 pozitifliği görülebildiğini kanıtlamıştır (46).

EMA, mezotelyomada %80 oranında, RMH'da ise %20 oranında pozitiflik gösteren bir belirleyicidir. Ancak bu %20'lik olguda boyanma fokal ve orta yoğunluktadır. Bu durum EMA'nın kullanışlı bir belirleyici olmasını sağlamaktadır (49).

Desmin RMH'da %85 oranında, mezotelyomada ise %10 oranında pozitiflik gösteren bir belirleyicidir (49). Ek olarak, desminin mezotelyomaların %56'sında pozitiflik gösterdiği çalışmalar da yapılmıştır. Bu durum, diğer belirleyicilerde olduğu gibi, desminin RMH ile mezotelyomayı ayırmada yeteri kadar güvenli bir belirleyici olmamasına neden olmaktadır (46).

Tablo 2.3- Benign ve malign mezotelyal proliferasyonların ayrımı

Benign Mezotelyal Hiperplazi	**Malign Mezotelyal Neoplazi**
Stromada gerçek invazyon görülmez.	Stroma invazyonu görülür.
Plevral boşluk yoğun hücresel olabilir, ancak stromada olmaz.	Stromadaki yoğun hücresellik (inflamatuar olmayan) maligniteyi destekler.
Süreç göğüs duvarına doğru daha fibrotik hale gelir (zonasyon).	Zonasyon yoktur.
Organize efüzyon alanında sınırlı sitolojik atipi mevcuttur.	Sitolojik atipi herhangi bir bölgede bulunur, ancak birçok mezotelyomada aldatıcı bir şekilde atipi azdır ve nispeten monotondur.
Nekroz nadirdir.	Nekroz mevcuttur.
Storiform patern yok veya minimaldir.	Geniş storiform patern maligniteyi destekler ancak tek başına yeterli değildir.
Keratin, EMA, p53 pozitif olabilir.	Hemen her zaman keratin ve sıklıkla EMA ve p53 pozitiftir.

2.4.9 Sitolojik Spesmenler

Vücut sıvısı sitolojisinde mezotelyoma tanısı zor olabilir. Sıvı örneklerinde malign mezotelyoma teşhisindeki ana sorun, sitolojik atipinin hafif olma eğiliminde olması ve malign mezotelyal proliferasyonların güvenilir morfolojik kriteri olarak doku invazyonunun sitoloji preparatlarında değerlendirilememesidir. Sitolojide mezotelyoma tanısı, sarkomatoid mezotelyoma hücreleri efüzyon sıvısına dökülmediğinden epiteloid alt tip ile sınırlıdır (38).

2018 Amerikan Klinik Onkoloji Derneği malign PM teşhisine yönelik klinik kılavuzları, plevral sıvının sitolojik değerlendirmesinin mezotelyoma için bir başlangıç tarama testi olabileceğini, ancak bunun yeterince hassas bir tanı testi olmadığını belirtmiştir (50).

Sıvı numunedeki malign mezotelyal proliferasyonların tipik morfolojik özelliği, nükleer atipiye ek olarak belirgin nükleolleri olan, lobüle veya çiçek benzeri konturlara sahip büyük hücre kümelerinin varlığıdır. Sitolojik atipi, mitoz, nekroz ve yüksek selülarite gibi malignitenin ortak özellikleri benign reaktif mezotelyal proliferasyonda da görülebilir bu da atipik bir mezotelyal proliferasyonun doğru bir şekilde tanımlanmasını zorlaştırır (51, 52).

2.4.10 Evreleme

Tümör evrelemesi maligniteye spesifik bir algoritma olup hastalığın tipik ilerleyişi içerisinde hastanın durumunu kategorize eden bir yöntemdir. Tümör boyutu, komşu organ ve uzak organlara yayılımı gibi kriterler değerlendirilerek TNM (tümör, nod, metastaz) çerçevesi içerisinde bir evre belirlenir (53).

T sınıflandırılması tümörün plevraya ve komşu torasik yapılara invazyonuna dayanarak yapılır. T1 sınıfında tümör tek taraflı plevraya sınırlıdır. T2’ de ise tümör interlobar fissürlere, akciğer parankimine ya da diyafragma kasına invaze olmuştur. T3’te tümör endotorasik fasyayı ya da mediastinal yağ dokuyu invaze etmiştir. Perikardiyuma ilerlemiştir, ancak aşmamıştır. Ya da tek bir odak halinde göğüs duvarıdaki yumuşak dokuyu invaze etmiştir. T4 diffüz ya da multifokal göğüs duvarı yumuşak dokusu invazyonu, brankial pleksus, göğüs duvarının kemik komponenti ya

da omurga, mediastinal organlar, karşı plevra invazyonu ya da perikardiyum ya da diyafragma boyunca invazyonu ifade etmektedir. Tümör boyutu mezotelyoma için kullanılmamaktadır. Bunun nedeni tümörün düzensiz ve çok değişken morfolojisinin tümör boyutu vermek için elverişli olmamasıdır (53).

N sınıflaması akciğer kanseri sınıflaması ile aynıdır. N1' de tümör pulmoner lenfatikleri invaze etmiştir. İntraparankimal ve ipsilateral hiler lenf nodlarında ilerlemiştir. N2' de ipsilateral ve orta hattaki mediastinal lenf nodları tutulmuştur. N3' te kontralateral ve ekstratorasik tutulum mevcuttur (53,54).

M sınıflaması M0 ve M1 olarak ikiye ayrılır. M0' da uzak organ metastazı yoktur. M1 kan yoluyla taşınmış tümörün uzak metastaz yaptığı anlamına gelir. Beyin, kemik, böbrek ve adrenal glandlara metastazlar bildirilmiştir ancak tümörün fatal doğası gereği nadiren bu metastazlara tanı konulabilir (53).

PM'nin TNM sınıflaması Tablo 2.4'te ve PM evrelemesi Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4- PM için TNM sınıflaması, NCCN kılavuzu versiyon 2.2022 (55)'den alınmıştır.

T	**Primer tümör**
T0	Primer tümör varlığına dair kanıt yok
T1	Tümör ipsilateral parietal plevraya sınırlı ve visseral plevra, mediastinal plevra, diyafragmatik plevra tutulumu olan veya olmayan
T2	İpsilateral plevral yüzeylerin (parietal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral plevra) her birini tutan ve aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip tümör: - Diyafragma kası tutulumu - Visseral plevradan alttaki pulmoner parankime yayılması
T3	Lokal olarak ilerlemiş ancak potansiyel olarak rezeke edilebilir tümör. Tüm ipsilateral plevral yüzeyleri tutan ve aşağıdaki özelliklerden en az birini içeren tümör: -Endotorasik fasya tutulumu -Mediastinal yağa doğru genişleme -Göğüs duvarının yumuşak dokularına uzanan soliter, tamamen rezeke edilebilir tümör odağı - Perikardın transmural olmayan tutulumu
T4	Lokal olarak ilerlemiş, teknik olarak rezeke edilemeyen tümör. Tüm ipsilateral plevral yüzeyleri tutan ve aşağıdaki özelliklerden en az birini içeren tümör: -Göğüs duvarında, kaburga harabiyeti olan veya olmayan, yaygın yayılım veya multifokal tümör kitleleri -Tümörün peritona direkt transdiyafragmatik uzantısı -Tümörün kontralateral plevraya direkt uzanımı -Tümörün doğrudan mediastinal organlara yayılması -Tümörün omurgaya doğrudan yayılması -Perikardiyal efüzyonlu veya efüzyonsuz perikardın iç yüzeyine uzanan tümör veya miyokardı içeren tümör

Tablo 2.4- “Devam” PM için TNM sınıflaması

N	**Bölgesel lenf nodları**
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf bronkopulmoner, hiler veya mediastinal (internal mamaryan, peridiyafragmatik, perikardiyal yağ yastığı veya interkostal dahil) lenf düğümlerinde metastazlar
N2	Kontralateral mediastinal, ipsilateral veya kontralateral supraklaviküler lenf düğümlerinde metastazlar
M	**Uzak metastaz**
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

Tablo 2.5- PM evrelemesi, NCCN kılavuzu versiyon 2.2022 (55)’den alınmıştır.

	T	**N**	**M**
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2-3	N0	M0
Evre 2	T1-2	N1	M0
Evre 3A	T3	N1	M0
Evre 3B	T1-3	N2	M0
	T4	Herhangi N	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.4.11 Tedavi

PM'li hastalar için tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyasyon tedavisi (RT) ve/veya sistemik tedavi yer alır. Çoğu hastada başvuru anında ilerlemiş hastalık vardır ve bu hastalar için ameliyat önerilmez. Tıbbi olarak opere edilebilir PM'si olan hastalarda kemoterapi, cerrahi ve hemitorasik RT kullanılarak üçlü tedavi uygulanmaktadır. Tıbbi olarak ameliyat edilebilen ve ameliyatı tolere edebilen klinik evre I- IIIA PM'li bazı hastalarda cerrahi rezeksiyon önerilir. Ameliyat için aday olan hastalara ameliyat öncesi veya sonrası kemoterapi ve ardından ameliyat sonrası RT yapılabilir. Evre IIIB- IV ve tıbbi olarak ameliyat edilemeyen PM'li hastalar için tek başına sistemik tedavi önerilir. PM'li hastalar için hiçbir ortamda tek başına kesin RT önerilmez. Plevral efüzyon, torakoskopik talk plörodezi veya bir drenaj kateteri yerleştirilerek yönetilebilir (56, 57).

Cerrahi Tedavi

Rezektabl tümörler için, mezotelyoma tedavisinde en sık kullanılan iki cerrahi prosedür plörektomi/dekortikasyon ve ekstraplevral pnömonektomidir (58, 59).

Plörektomi/dekortikasyon, tümör yükünü azaltmayı amaçlayan cerrahi bir işlemdir. Bu prosedür açık torakotomi yoluyla gerçekleştirilir ve mediasten, perikard ve diyaframa bitişik kısım dahil olmak üzere parietal plevranın çıkarılmasından ve akciğeri dekortike etmek için viseral plevranın çıkarılmasından oluşur. Bu tedavi, lokal semptomların giderilmesini sağlar ve plevral efüzyonun tekrarını önler, ancak genellikle küratif olmamasına ek olarak, genellikle yüksek oranda bölgesel (%80-90) veya uzak nüks (%10-36) anlamına gelir.

Ekstraplevral pnömonektomi, visseral ve parietal plevra, etkilenen akciğer, mediastinal lenf nodları, diyafram ve perikard dahil olmak üzere hemitoraksta dokunun "en blok" olarak çıkarılmasını içeren daha agresif bir teknik olarak kabul edilir. Sınırlayıcı komorbiditeleri, düşük performans durumu, mediastinal lenf nodu tutulumu veya sarkomatoid histolojisi olan hastalarda, bu hastalardaki morbidite ve mortalite ve daha kötü prognoz nedeniyle genellikle düşünülmez (58,59).

Sistemik Tedavi

Tıbbi olarak ameliyat edilebilir evre I ila IIIA PM'ye sahip hastalar, ameliyattan önce veya sonra kemoterapi alabilirler. Tek başına sistemik tedavi önerilen hastalar grubunda;

1) histolojiden bağımsız olarak evre IIIB veya IV PM

2) klinik aşamadan bağımsız olarak sarkomatoid veya bifazik histolojiye sahip olanlar

3) tıbbi olarak ameliyat edilemeyen aşama I ila IV PM veya ameliyatı reddedenler bulunur (60).

Radyasyon Tedavisi

PM'de radyoterapinin ana endikasyonları şunlardır: ekstraplevral pnömonektomiden önce veya sonra hemitorasik radyoterapi, dekortikasyon/plörektomi sonrası hemitorasik radyoterapi ve lokal semptomları hafifletmek için palyatif radyoterapi (57).

2.5 BAP1

BRCA1-İlişkili Protein 1 geni tarafından kodlanan BAP1 proteini, ilk kez 1998 yılında protein substratlarından ubikuitin çıkarılmasından sorumlu bir enzim olarak, ubikuitin karboksi-terminal hidrolaz olarak keşfedilmiştir. BAP1'in ilk keşfinde BRCA-1'e bağlandığı ve meme kanseri hücrelerinde tümör büyümesini baskılayıcı özelliğinin olduğu fark edilmiştir (61). BAP1 ile yapılan diğer çalışmalar neticesinde DNA hasar onarımı, hücresel farklılaşma, kromatin modülasyonu, hücre döngüsü kontrolü ve hücre proliferasyonu ile ilgili proteinleri düzenlenmesi gibi özellikleri nedeniyle tümör baskılayıcı gen olarak hareket ettiği tespit edilmiştir (62).

BAP1 geni; 3. kromozomun kısa (p) kolunda, 21.1 (3p21.1) konumunda bulunur. Gen içerisinde 729 amino asidi kodlayan 17 ekzon bulunmaktadır ve 90 kD BAP1 proteinini oluşturur (62).

BAP1 mutasyonları hem germline mutasyon hem de somatik mutasyon olarak ortaya çıkabilir, her iki mutasyon da kanser gelişimi ile ilişkilidir.

BAP1 geninde mutasyonlar, N-terminal bölgesinin kaybına yol açan büyük ekzon delesyonları, fokal delesyonlar, eklemeler veya delesyonlara bağlı çerçeve kayması mutasyonları, ek yeri mutasyonları şeklinde olabilir (63,64). PM'de, BAP1 geni genellikle kromozomal delesyon ile kaybolur, rapor edilen germline BAP1 mutasyonlarının %70'inden fazlası delesyon şeklindedir (63).

Mezotelyoma tümör doku örneklerinde BAP1 kaybı; oluşum mekanizmalarından bağımsız olarak immünohistokimyasal (İHK) boyama yöntemi ile tespit edilebilmektedir.

BAP1 kaybı, mezotelyoma olgularında neredeyse %100 özgüldür. Bununla birlikte %50 ila %65 duyarlılığa sahiptir. Duyarlılık EM tipinde daha yüksek olup sarkomatoid tipte daha düşüktür (65).

BAP1 kaybı sadece mezotelyoma ile reaktif atipik mezotelyum arasındaki ayırıcı tanıda değil, aynı zamanda metastatik malignitede de oldukça spesifiktir. Ancak renal hücreli karsinom ve melanom gibi diğer malignitelerde de BAP1 kaybı olabileceği unutulmamalıdır (66).

Normal hücrelerde BAP1 proteini hücre çekirdeğinde IHK tarafından saptanırken, BAP1 mutasyonları/delesyonları barındıran mezotelyoma hücrelerinde ya hiç protein ekspresyonu görülmez ya da nükleer boyanma olmadan sitoplazmik protein birikimi olur. Nükleer boyanma kaybı bu nedenle tanısal IHK sonucudur. Ancak sitoplazmik boyama güvenilir değildir çünkü boyama koşullarından, özellikle yüksek primer antikor konsantrasyonlarından etkilenebilir. Deneyimlere göre, BAP1 proteini fiksasyona duyarlıdır, bu nedenle BAP1 için boyanmış bölümler, iç kontrol görevi gören stromal ve inflamatuar hücrelerin pozitif boyanmasını göstermelidir (65, 66).

2.6 MTAP

CDKN2A ve MTAP, 9p21.3 kromozomu üzerinde birbirinden 200 KB uzaklıkta bulunan genlerdir. CDKN2A, $p16^{INK4A}$ (sıklıkla sadece "p16" olarak anılır) ve $p14^{ARF}$ olmak üzere 2 proteini kodlayan bir tümör baskılayıcı gendir. İlki, sikline

bağımlı kinazlar 4 ve 6'yı inhibe ederek ve böylece retinoblastoma proteinini aktive ederek hücre döngüsünün Gl'den S fazına geçişi engeller; ikincisi p53'ü aktive eder.

MTAP proteini, adenosin ve metioninin geri dönüşümünde rol oynayan pürin metabolizmasında yer alan bir enzimdir. CDKN2A gibi, MTAP da birçok farklı malignite türünde mutasyona uğrar veya silinir. MTAP kendi başına bir tümör baskılayıcı gen olarak işlev görebilir.

FISH aracılığıyla CDKN2A/p16 tespiti yerine daha kolay bulunabilecek, daha ucuz ve gerçekleştirilmesi daha kolay olacak bir IHK vekilinin belirlenmesine büyük ilgi olmuştur. Lokus 9p21 silinmesine dahil olan gen kümesinin aynı zamanda MTAP genini de içerdiği göz önüne alındığında, bu genin ürünü FISH ile p16'nin bir vekili olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. IHK tarafından yapılan MTAP değerlendirmesi, FISH çalışmaları ile yüksek uyum göstermiştir ve yüksek özgüllük ve değişken duyarlılık ile benzer bir tanı profili taşıdığı görülmektedir (65, 66).

MTAP IHK incelemesi ile benign hücrelerde sitoplazma her zaman, çekirdek ise sıklıkla boyanır. Ancak mezotelyomaların incelenmesi sonucunda nükleer kaybın güvenilir olmayıp sadece sitoplazmik kaybın malignite teşhisi için kullanılmasının doğru olduğu gösterilmiştir (67). MTAP, özellikle fiksasyona duyarlı gibi görünmemektedir. Ancak BAP1 IHK incelemesinde olduğu gibi, MTAP boyanmış kesitlerin, yorumlanabilir olması için pozitif inflamatuar ve/veya stromal hücre iç kontrolünü içermesi gerekmektedir (66).

Hida ve arkadaşları, hücrelerin >%32'sinde boyama kaybının malignitenin göstergesi olduğunu öne sürmüşlerdir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçimi

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Tarihi: 07.09.2021 Karar No: 25). Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı' nda 2017-2022 yılları arasında 49 olgunun plevral efüzyonuna ait sitolojik spesmenleri dahil edilmiştir. Olgular, sitobloklarında yeterli doku bulundurma ve biyopsi materyalinden mezotelyoma tanısı almış olma esasına göre belirlenmiştir. Mezotelyoma tanısı almış olup sitobloklarında immünohistokimyasal çalışma için yeterli doku bulundurmayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamı epiteloid mezotelyoma grubundandır. Kontrol grubu olarak 2019-2022 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı' nda RMH tanısı almış 43 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. RMH tanısı almış olup plevral efüzyonuna ait doku bloklarında yeterli hücre bulundurmayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Olgulara ait demografik özellikler patoloji raporları incelenerek kaydedilmiştir.

3.2 İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen 92 olgunun Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı kesitleri tekrar incelendi. Gerekli olduğu hallerde olgulara ek boyamalar uygulandı. Tümörü en iyi temsil eden parafin bloklar seçilerek bu bloklardan Poly-L-Lysin'li lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Deparafinizasyon işlemi için parafin kesitler 60°C etüvde 1 saat inkübe edildi. Doku kesitlerine, DAKO Omnis otomatik immünohistokimyasal boyama cihazı (DAKO Omnis Denmark) kullanılarak, BAP1 antikoru (Rabbit Polyclonal, 1/100 dilüsyon), MTAP antikoru (Rabbit Polyclonal, 1/150 dilüsyon), Epithelial Membrane Antigen (EMA Ab-3, E29 klonu**),** desmin antikoru (D33 klonu) immünohistokimyasal belirleyicileri uygulandı.

Kesitler distile suyun ardından %96'lık alkolden 2 kez, %99'luk alkolden 1 kez ve ksilenden 3 kez geçirildi. Ksilen bazlı lam kapatıcı ile kapatılıp, preparatlar değerlendirmeye hazır hale getirildi.

3.3 İmmünohistokimyasal Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

BAP1 ile immünohistokimyasal analizde pozitif kontrol olarak pankreas dokusu kullanılmış olup nükleer boyanma pozitif kabul edilmiş, sitoplazmik boyanma dikkate alınmamıştır. Çoğu yayında, BAP1 boyanma kaybı için sınırlayıcı bir değer bulunmamaktadır (69). Çalışmamızda BAP1 değerlendirilmesi Hida ve ark. (68) tarafından öne sürülen mezotel hücrelerinin %20'sinden azında görülen nükleer boyanma kayıp olarak değerlendirilmiştir.

MTAP ile immünohistokimyasal analizde pozitif kontrol olarak kolon adenokarsinom dokusu kullanılmıştır. %30'un üstünde sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir (68).

EMA ile immünohistokimyasal analizde pozitif kontrol olarak kolon mukozası kullanılmıştır. Sitoplazmik boyanma (membranöz boyanma vurgulu) pozitif kabul edilmiştir (70).

Desmin ile immünohistokimyasal analizde pozitif kontrol olarak kas dokusu kullanılmıştır. Sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Analizlerde SPSS for Windows 21.0 ve MEDCALC kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklerde t testi (independent samples t test) kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde ki kare testleri kullanılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Duyarlılık değeri bir hastalık mevcutken test sonucunun pozitif olma olasılığını, özgüllük değeri hastalık olmadığında test sonucunun negatif olma olasılığını göstermektedir. Veriler Ortalama±SS (Mean±SD) ve sayı (%) olarak özetlenmiştir. P<;0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler ve Klinikopatolojik Parametreler

Olgulara ait protokol numaraları, tanı ve uygulanan İHK belirleyicilere ait sonuçlar Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1- Olgulara ait veriler ve İHK belirleyicilerine ait sonuçlar

	Protokol No	**Tanı**	**BAP1**	**MTAP**	**EMA**	**Desmin**
1	S-999/22	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Pozitif
2	S-3281/21	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
3	S-3198/21	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
4	S-2285/21	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
5	S-228/21	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
6	S-189/21	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
7	S-4703/21-sağ	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
8	S-4703/21-sol	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
9	S-3324/20	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
10	S-3195/20	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
11	S-2861/20	PM	Kayıp var	Kayıp var	Negatif	Negatif
12	S-2838/20	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
13	S-2628/20	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
14	S-2587/20	PM	Kayıp var	Kayıp var	Negatif	Negatif
15	S-2031/20	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
16	S-1935/20	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
17	S-1909/20	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
18	S-1363/20	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
19	S-1117/20	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Negatif	Negatif
20	S-940/20	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
21	S-627/20	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
22	S-162/20	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif

Tablo 4.1- “Devam” Olgulara ait veriler ve İHK belirleyicilerine ait sonuçlar

	Protokol No	Tanı	BAP1	MTAP	EMA	Desmin
23	S-5775/19	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
24	S-5729/19	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
25	S-4609/19	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
26	S-4514/19	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
27	S-4497/19	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
28	S-4471/19	PM	Kayıp yok	Kayıp var	Pozitif	Negatif
29	S-4105/19	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
30	S-3015/19	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
31	S-2790/19	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
32	S-2771/19	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
33	S-1536/19	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
34	S-1294/19	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
35	S-1138/19	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
36	S-184/19	PM	Kayıp yok	Kayıp var	Pozitif	Negatif
37	S-3760/18	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
38	S-3735/18	PM	Kayıp yok	Kayıp var	Negatif	Negatif
39	S-2950/18	PM	Kayıp var	Kayıp var	Pozitif	Negatif
40	S-2937/18	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
41	S-2717/18	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
42	S-2676/18	PM	Kayıp yok	Kayıp var	Negatif	Negatif
43	S-1394/18	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
44	S-823/18	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
45	S-694/18	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
46	S-555/18	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
47	S-20/18	PM	Kayıp var	Kayıp yok	Negatif	Negatif
48	S-5931/17	PM	Kayıp var	Kayıp var	Negatif	Negatif
49	S-2949/17	PM	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Negatif
50	S-3010/22	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
51	S-693/22	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif

Tablo 4.1- “Devam” Olgulara ait veriler ve İHK belirleyicilerine ait sonuçlar

	Protokol No	Tanı	BAP1	MTAP	EMA	Desmin
52	S-568/22	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
53	S-161/22	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
54	S-5495/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
55	S-5166/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
56	S-4830/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp var	Negatif	Negatif
57	S-4203/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
58	S-2781/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
59	S-2600/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
60	S-2571/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
61	S-815/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
62	S-788/21	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
63	S-3786/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Pozitif
64	S-3048/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp var	Negatif	Pozitif
65	S-2770/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp var	Negatif	Negatif
66	S-2614/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp var	Negatif	Pozitif
67	S-2299/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
68	S-2281/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
69	S-2255/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
70	S-2192/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp var	Negatif	Pozitif
71	S-2026/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
72	S-1356/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
73	S-1169/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
74	S-1159/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
75	S-979/20	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
76	S-6451/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
77	S-6353/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
78	S-6085/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
79	S-5978/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
80	S-5373/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif

Tablo 4.1- “Devam” Olgulara ait veriler ve İHK belirleyicilerine ait sonuçlar

	Protokol No	**Tanı**	**BAP1**	**MTAP**	**EMA**	**Desmin**
81	S-5303/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
82	S-3430/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Pozitif	Pozitif
83	S-3071/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
84	S-2121/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
85	S-2069/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
86	S-1935/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
87	S-1818/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
88	S-354/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
89	S-139/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
90	S-136/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif
91	S-80/19	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Negatif
92	S-6486/18	RMH	Kayıp yok	Kayıp yok	Negatif	Pozitif

Çalışmaya dahil edilen 92 olgunun 40’ı (%43.5) kadın, 52’si (%56.5) erkektir. Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların 21’i (%52.5) PM, 19’u (%47.5) RMH grubundadır. Erkek hastaların 28’i (%53.8) PM, 24’ü (%46.2) RMH grubundadır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=1.000) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2- Gruplardaki cinsiyet dağılımı

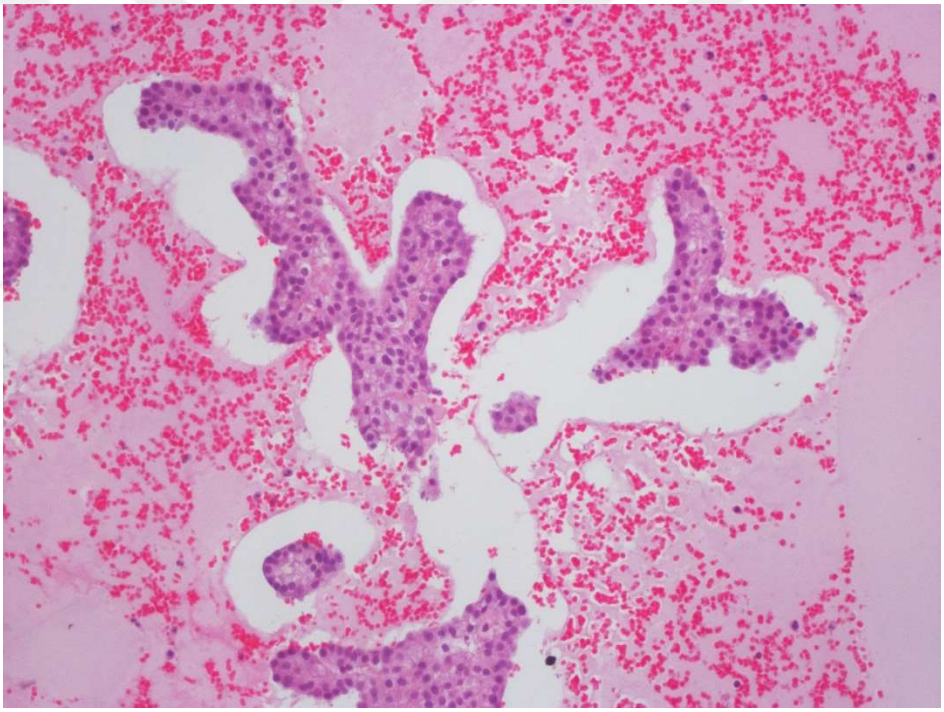
	PM (n=49)	**RMH (n=43)**	
Kadın (n=40)	21 (%52.5)	19 (%47.5)	**p=1.000**
Erkek (n=52)	28 (%53.8)	24 (%46.2)	

PM grubunun yaş ortalaması 65.82±9.703'tü. RMH grubunun yaş ortalaması 62.77±15.253'tü. Gruplar arası yaş ortalaması bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 4.3).

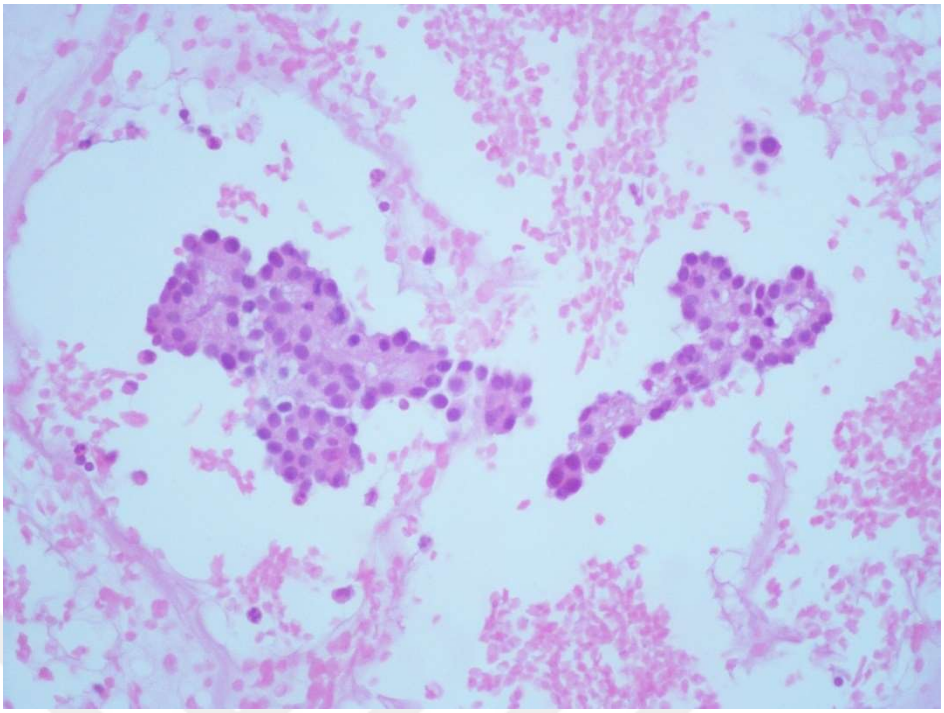
Tablo 4.3 – Gruplardaki yaş ortalaması

	PM	**RMH**	
Yaş	65.82±9.703	62.77±15.253	**P=0.264**

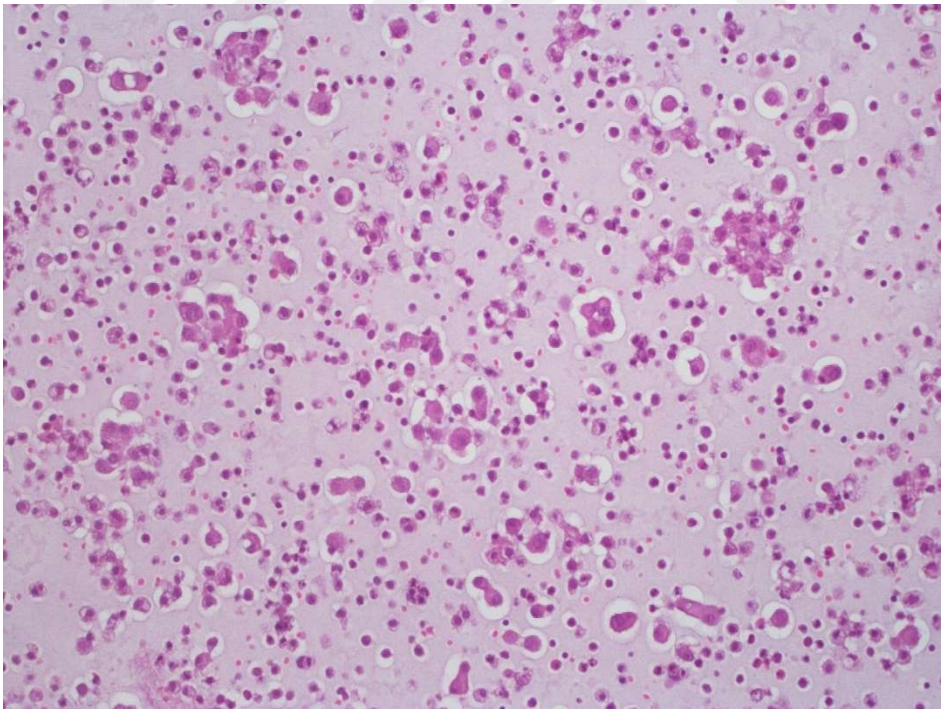
PM ve RMH'ye ait mikroskopik görünümler Şekil 4.1- 4.4'te gösterilmiştir.



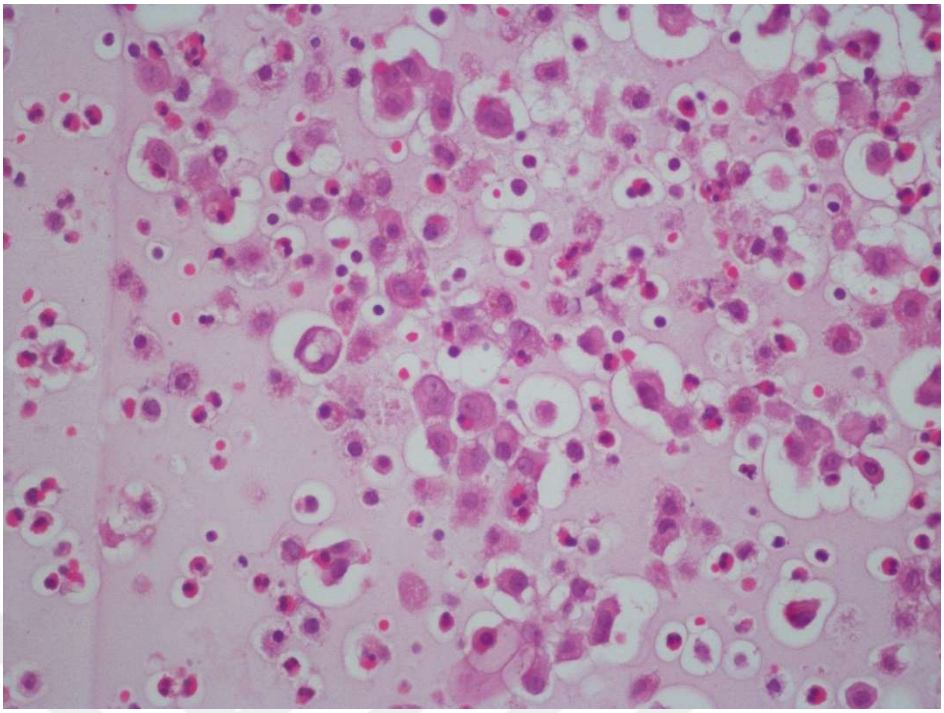
Şekil 4.1- PM (H&E, x200)



Şekil 4.2- PM (H&E, x400)



Şekil 4.3- RMH (H&E, x200)



Şekil 4.4- RMH (H&E, x400)

4.2 İmmünohistokimyasal Sonuçlar

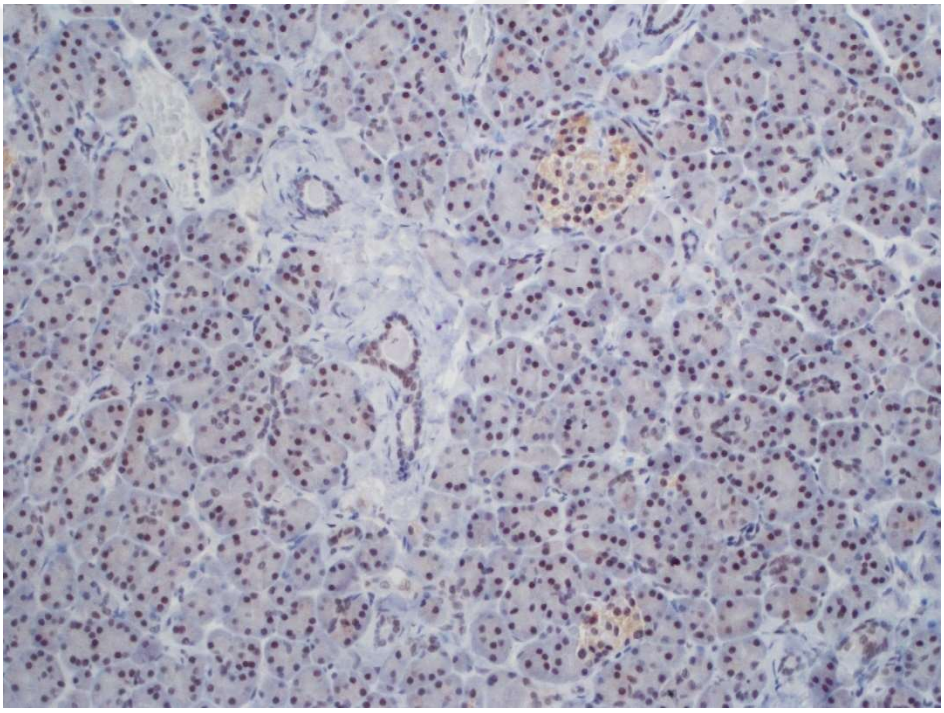
Grup farkı olmaksızın BAP1 İHK belirleyicisi ile 30 (%32.6), MTAP İHK belirleyicisi ile 27 (%29.3) olguda kayıp saptanmıştır. EMA İHK belirleyicisi ile 38 (%41.3) olguda ekspresyon mevcuttur. 54 (%58.7) olguda ekspresyon saptanmamıştır. Desmin İHK belirleyicisi 29 (%31.5) olguda pozitif, 63 (%68.5) olguda negatiftir.

BAP1 İHK belirleyicisi ile PM grubunun 30'unda (%61.2) nükleer ekspresyon kaybı mevcuttur. RMH grubunda BAP1 ekspresyon kaybı saptanmamıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

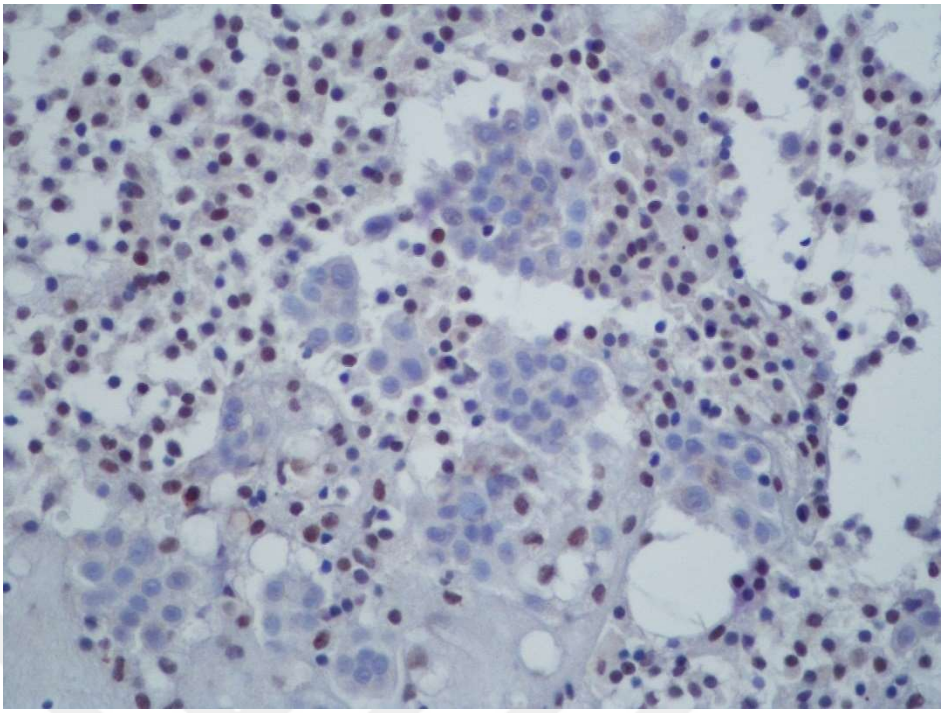
Tablo 4.4- BAP1 İHK belirleyicisi sonuçları

	PM	**RMH**	
Kayıp var	30 (%61.2)	0 (%0.0)	**p<0.001**
Kayıp yok	19 (%38.8)	43 (%100.0)	

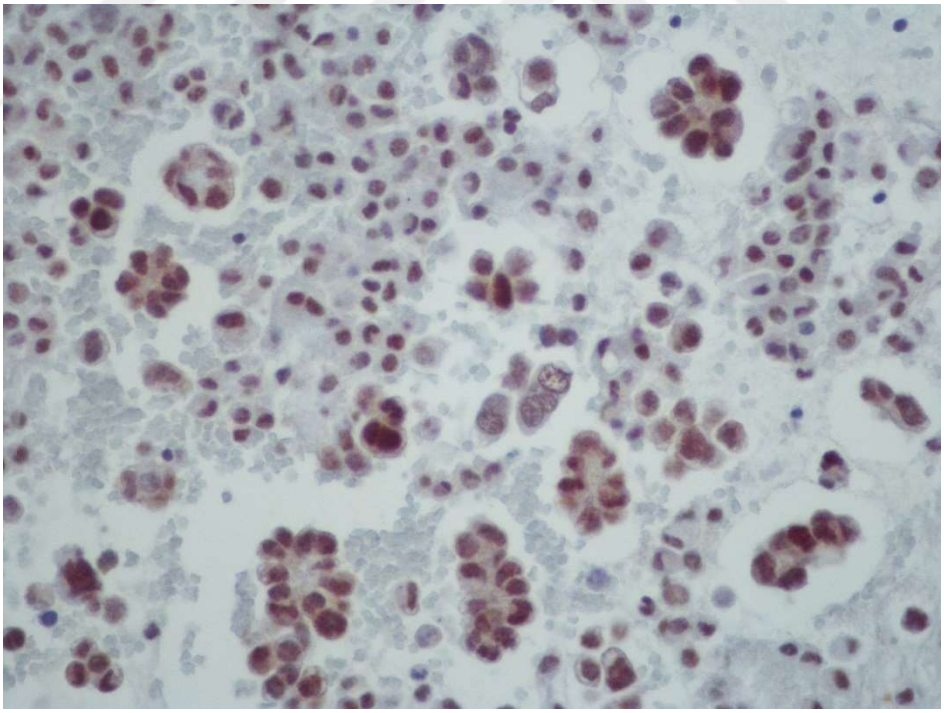
BAP1 İHK belirleyicisi uygulamasına ait resimler şekil 4.5-4.8'de gösterilmiştir.



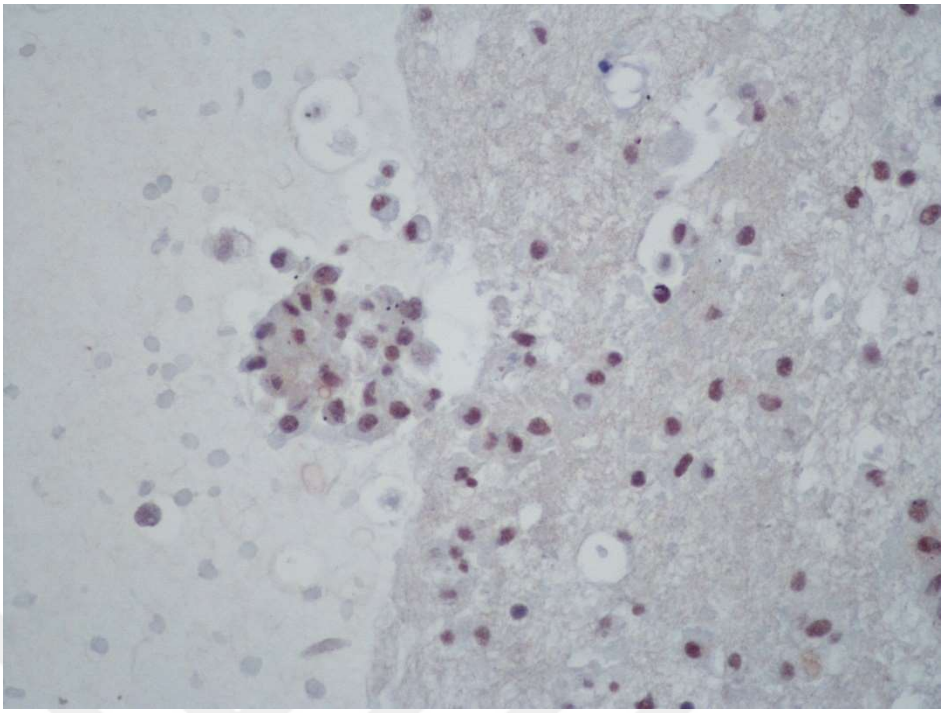
Şekil 4.5- BAP1 İHK belirleyicisi kontrolü, pankreas dokusu (x200)



Şekil 4.6- PM olgusunda nükleer BAP1 İHK belirleyicisi kaybı (x400)



Şekil 4.7- PM olgusunda nükleer BAP1 İHK belirleyicisi ekspresyonu (x400)

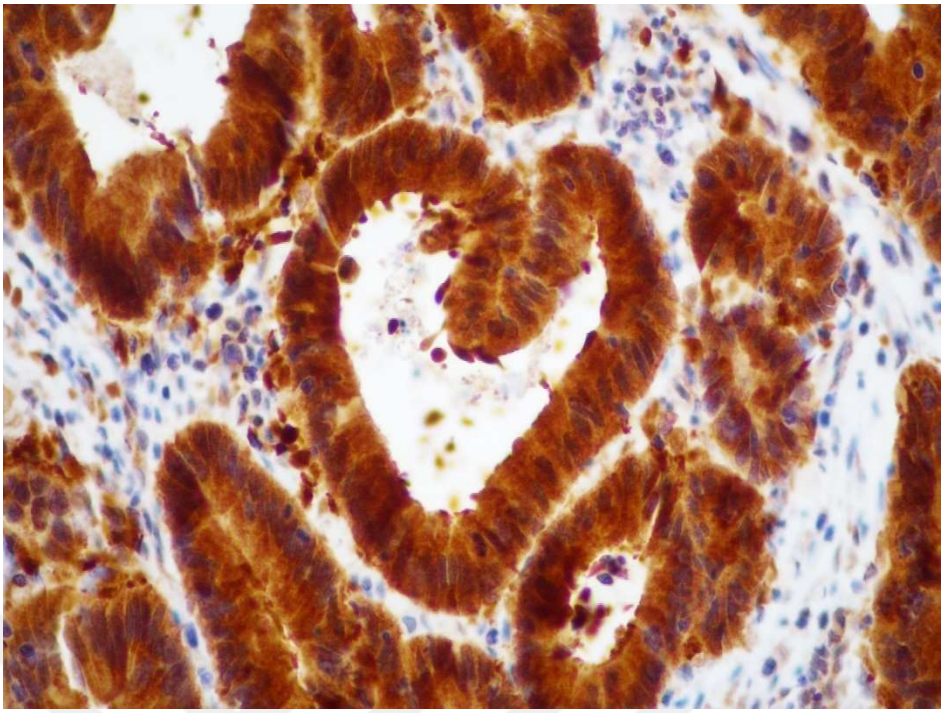


Şekil 4.8- RMH olgusunda nükleer BAP1 İHK belirleyicisi ekspresyonu (x400)

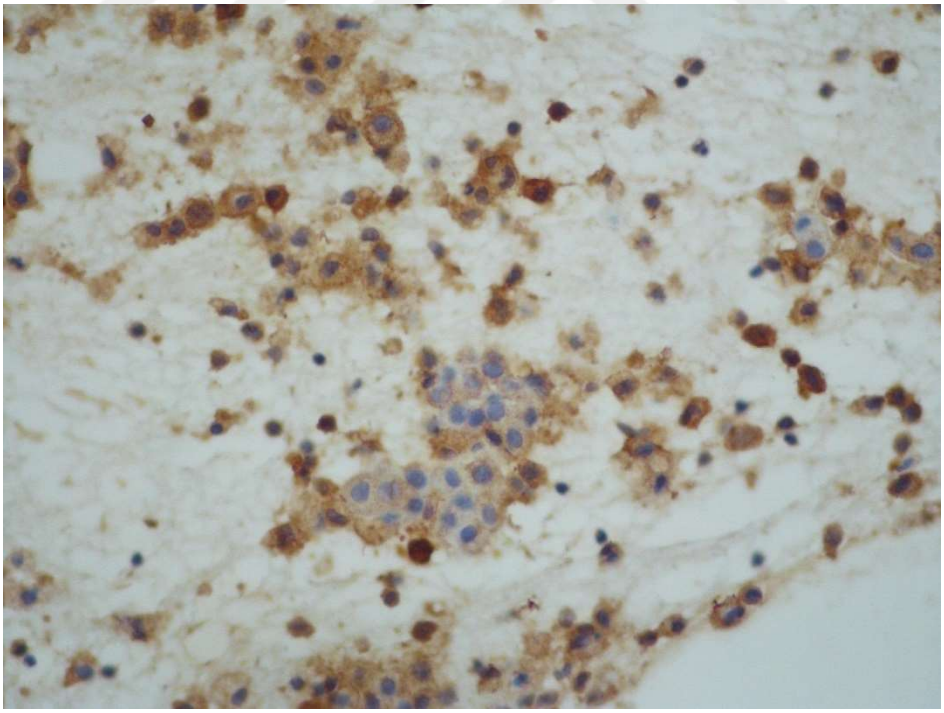
MTAP İHK belirleyicisi ile PM grubunun 22 (%44.9)'sinde kayıp izlenirken RMH grubunun 5 (%11.6)'inde kayıp mevcuttur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.5). MTAP İHK belirleyici uygulamasına ait resimler Şekil 4.9-4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5- MTAP İHK belirleyicisi sonuçları

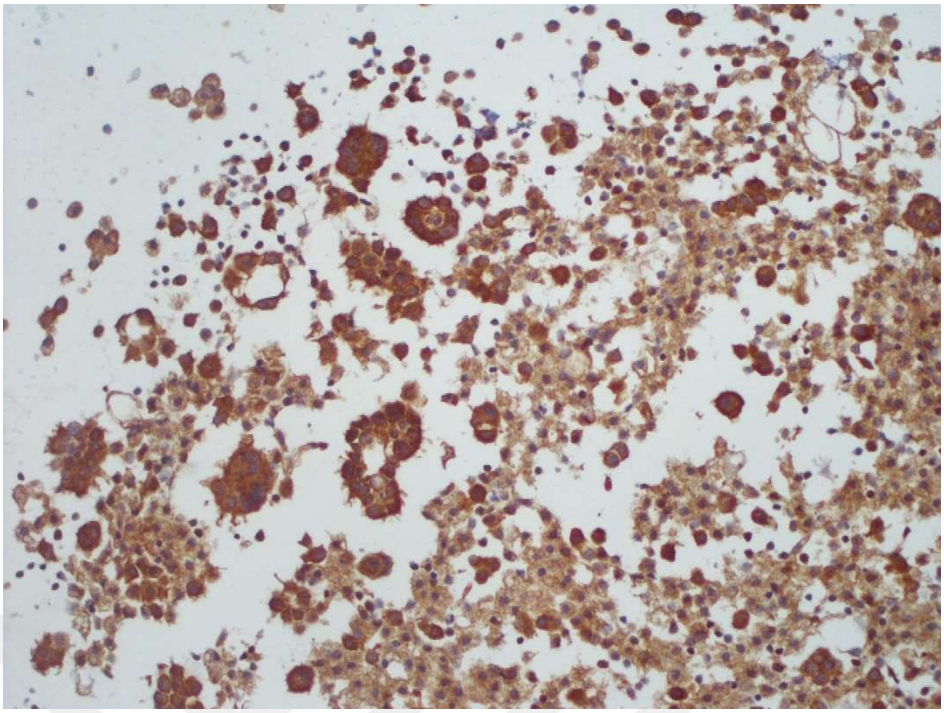
	PM	**RMH**	
Kayıp var	22 (%44.9)	5 (%11.6)	**p=0.001**
Kayıp yok	27 (%55.1)	38 (%88.4)	



Şekil 4.9- MTAP İHK belirleyicisi kontrolü, kolonik adenokarsinom (x400)



Şekil 4.10- PM olgusunda sitoplazmik MTAP İHK belirleyicisi kaybı (x400)

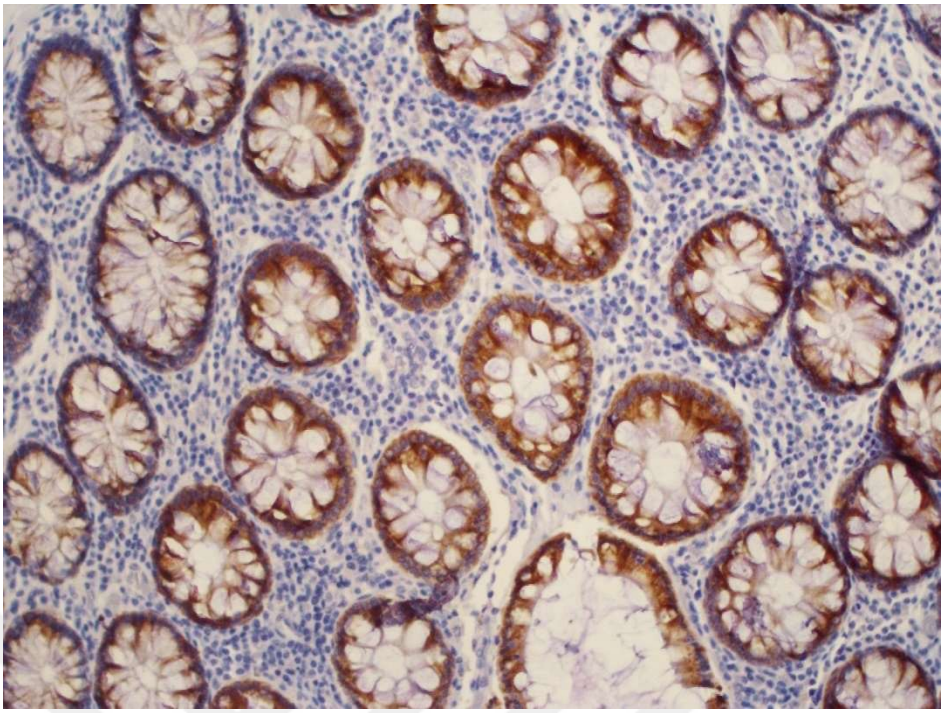


Şekil 4.11- PM olgusunda MTAP İHK belirleyicisi ekspresyonu (x200)

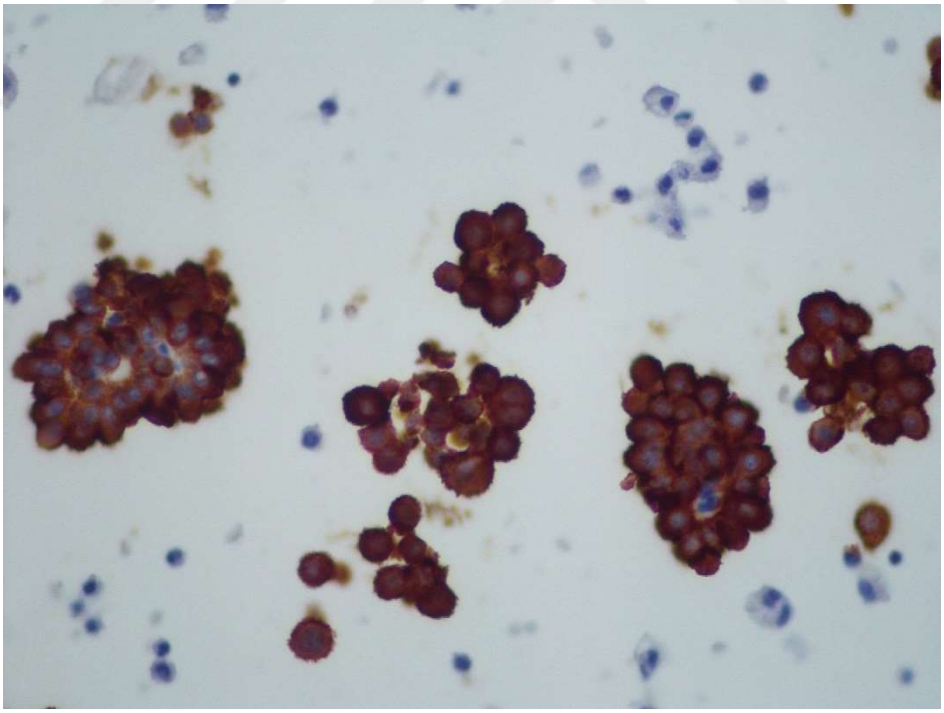
EMA İHK belirleyicisi PM grubunun 36 (%73.5)'sında pozitifken 13 (%26.5)'ünde negatiftir. RMH grubunun 2 (%4.7)'sinde ekspresyon saptanmış olup 41 (%95.3)'inde ekspresyon yoktur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.6). EMA İHK belirleyicisi uygulamasına ait resimler Şekil 4.12- 4.16'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6- EMA İHK belirleyicisi sonuçları

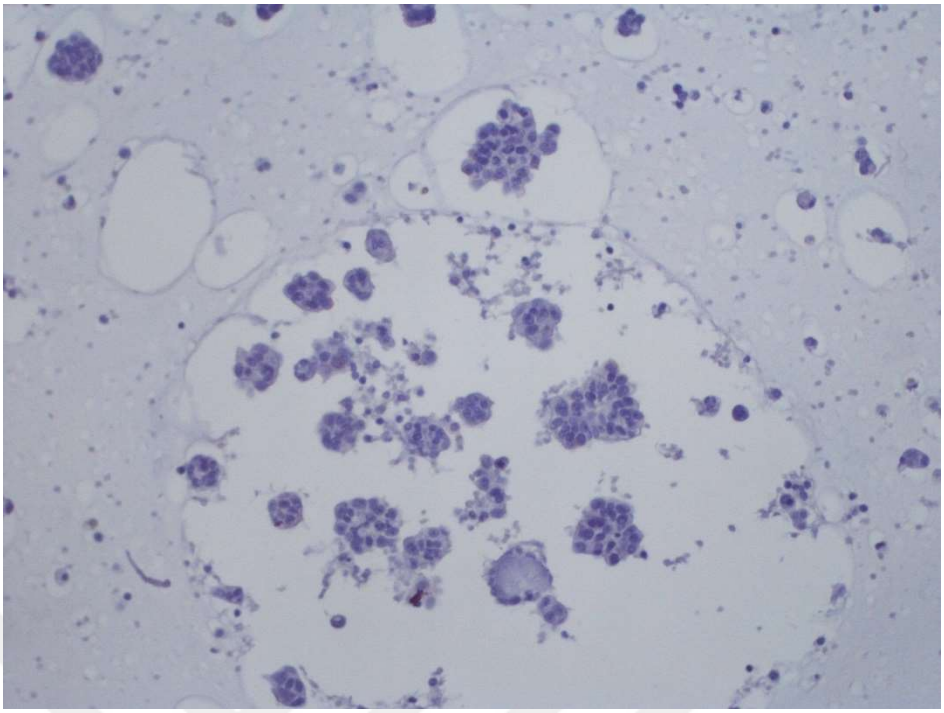
	PM	**RMH**	
Pozitif	36 (%73.5)	2 (%4.7)	**p<0.001**
Negatif	13 (%26.5)	41 (%95.3)	



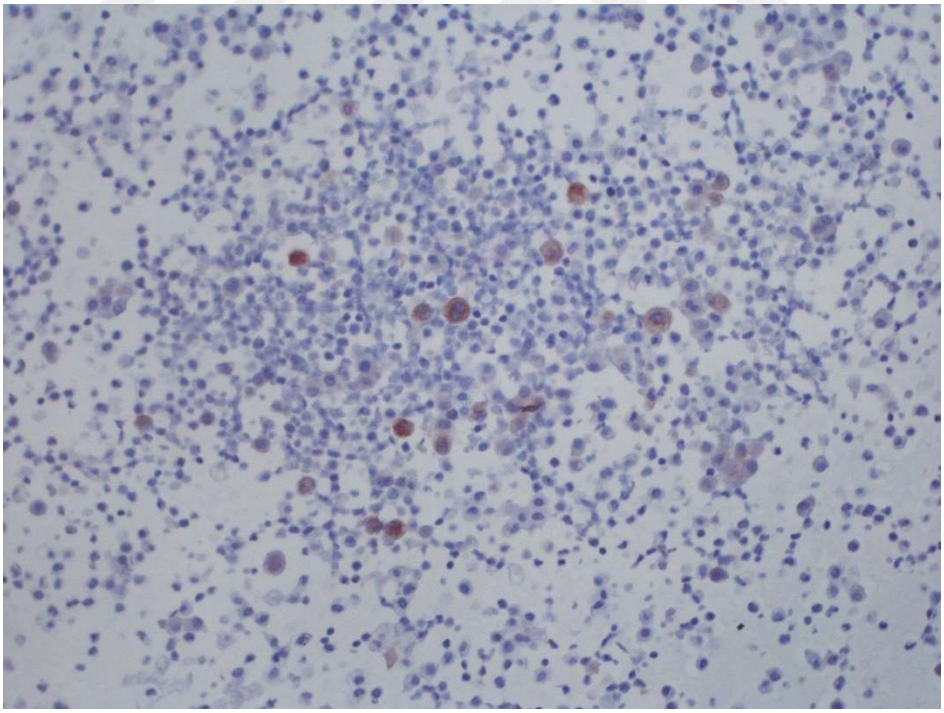
Şekil 4.12- EMA İHK belirleyicisi kontrolü, kolon mukozası (x200)



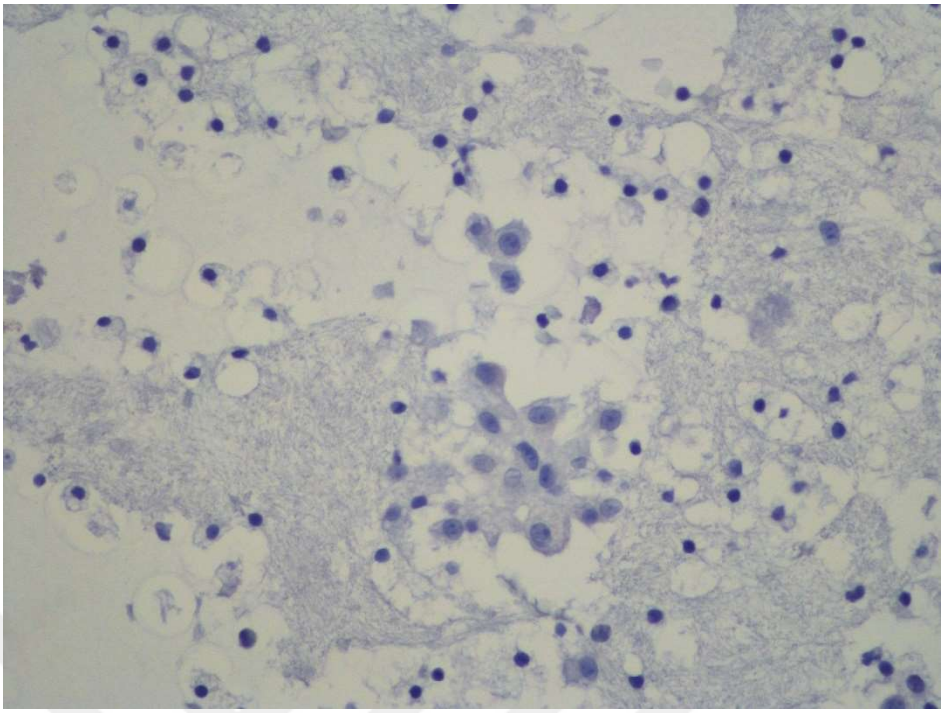
Şekil 4.13- PM olgusunda sitoplazmik ve membranöz EMA İHK belirleyicisi ekspresyonu (x400)



Şekil 4.14- PM olgusunda EMA İHK belirleyicisi negatifliği (x200)



Şekil 4.15- RMH olgusunda EMA İHK belirleyicisi ekspresyonu (x200)

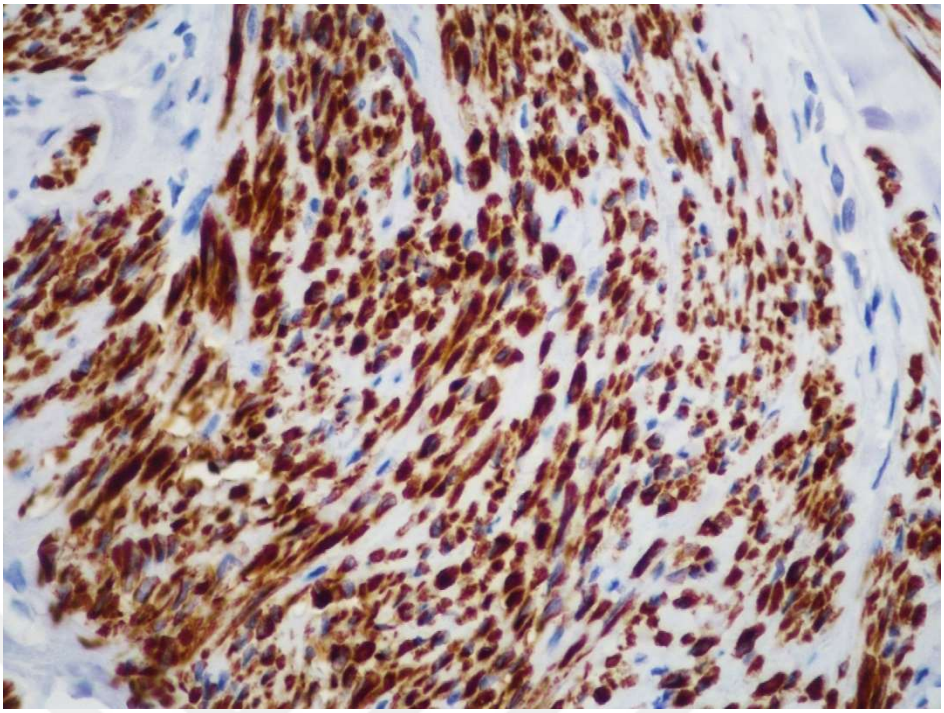


Şekil 4.16- RMH olgusunda EMA İHK belirleyicisi negatifliği (x400)

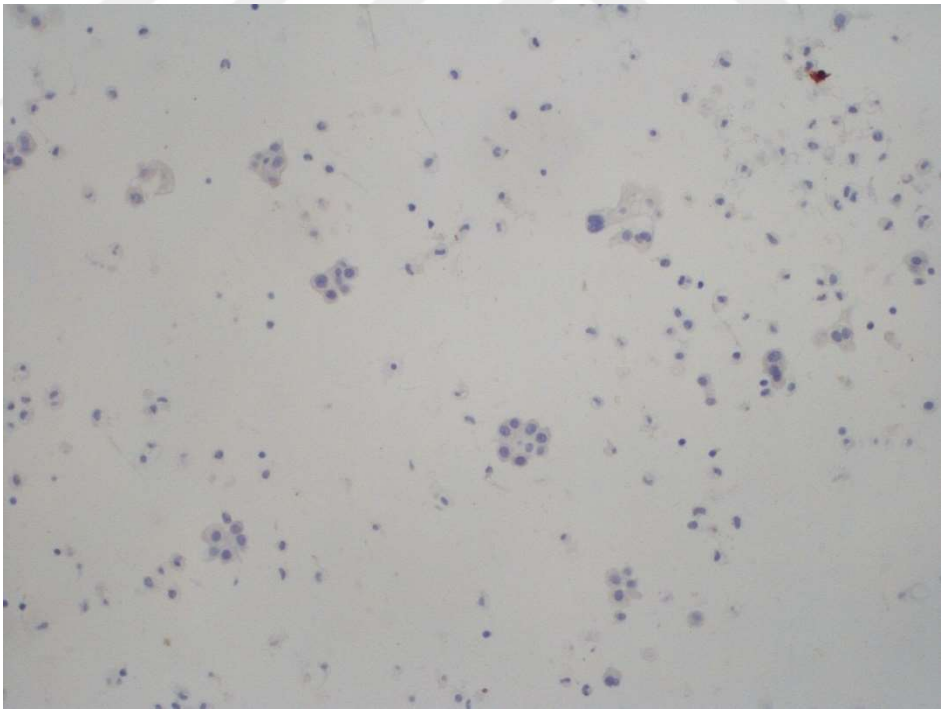
Desmin İHK belirleyicisi ile PM grubunda ekspresyon saptanmamıştır. RMH grubunun 29 (%67.4)'unda pozitif iken 14 (%32.6)'ünde negatiftir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.7). Desmin İHK belirleyicisi uygulamasına ait resimler Şekil 4.17- 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7- Desmin İHK belirleyicisi sonuçları

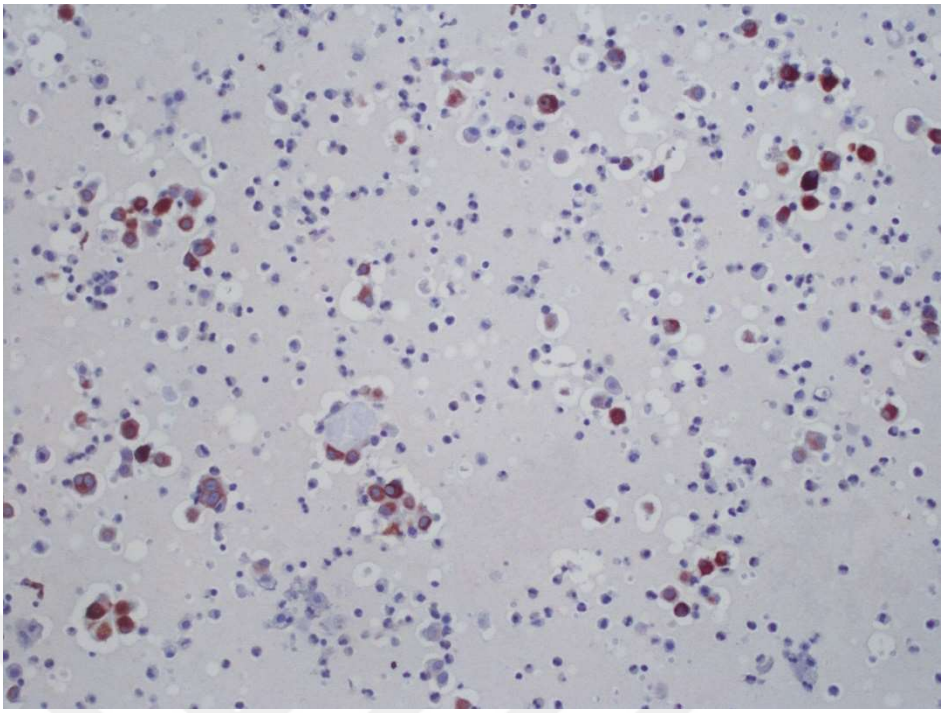
	PM	**RMH**	
Pozitif	0 (%0.0)	29 (%67.4)	**p<0.001**
Negatif	49 (%100.0)	14 (%32.6)	



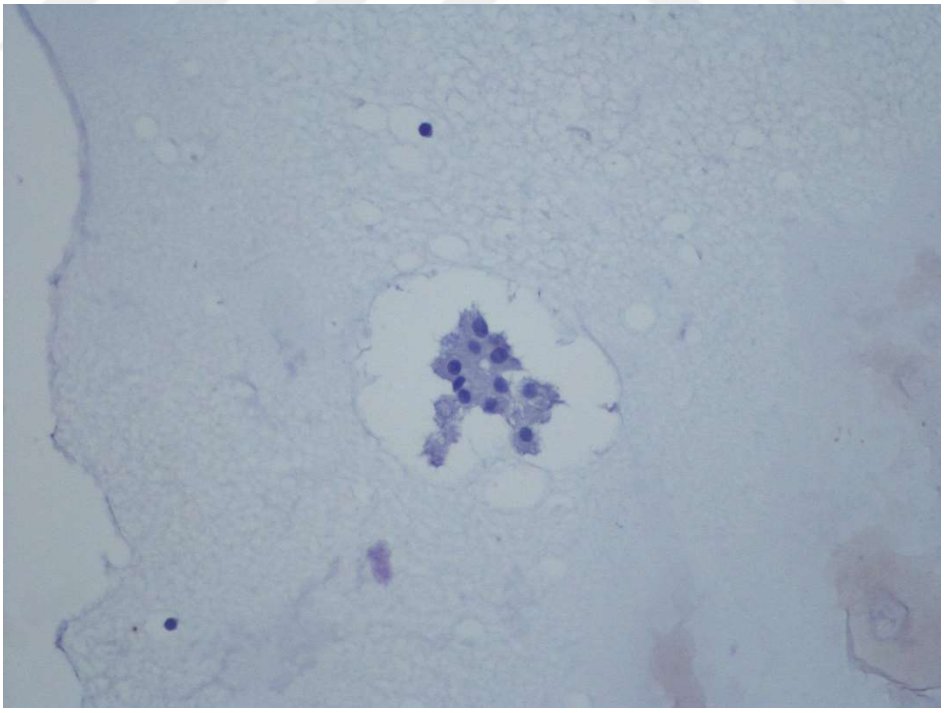
Şekil 4.17- Desmin İHK belirleyicisi kontrolü, kas dokusu (x400)



Şekil 4.18- PM olgusunda desmin İHK belirleyicisi negatifliği (x200)



Şekil 4.19- RMH olgusunda desmin İHK belirleyicisi ile sitoplazmik ekspresyon (x200)



Şekil 4.20- RMH olgusunda desmin İHK belirleyicisi negatifliği (x400)

BAP1 ve MTAP İHK belirleyicileri kombinasyon halinde değerlendirildiğinde PM grubunun 34 (%69.4)'ünde kayıp mevcuttur. RMH grubunun 5 (%11.5)'inde kayıp izlenmiştir.

BAP1 ve EMA İHK belirleyicileri kombinasyonunda PM grubunun 41 (%83.7)'inde ve RMH grubunun 2 (%4.7)'sinde BAP1 İHK belirleyici kaybı veya EMA İHK belirleyici pozitifliği görülmüştür.

BAP1 ve desmin İHK belirleyicileri kombinasyonu ile PM grubunun tümünde ve RMH grubunun 14 (32.6)'ünde BAP1 İHK belirleyici kaybı veya desmin İHK belirleyici negatifliği izlenmiştir.

MTAP ve EMA İHK belirleyicileri kombinasyon halinde kullanıldığında PM grubunun 41 (%83.7)'inde ve RMH grubunun 7 (%16.3)'sinde MTAP İHK belirleyicisi kaybı veya EMA İHK belirleyicisi pozitifliği izlenmiştir.

MTAP ve desmin İHK belirleyicileri birlikte değerlendirildiğinde PM grubunun tümünde ve RMH grubunun 17 (%39.5)'sinde MTAP İHK belirleyicisi kaybı veya desmin İHK belirleyicisi negatifliği izlenmiştir.

BAP1, MTAP, EMA İHK belirleyicileri kombinasyonunda PM grubunun 43 (%87.8)'ünde ve RMH grubunun 7 (%16.3)'sinde BAP1/MTAP İHK belirleyicileri kaybı veya EMA İHK belirleyicisi pozitifliği izlenmiştir.

BAP1, MTAP, desmin İHK belirleyicileri birlikte değerlendirildiğinde PM grubunun tümünde ve RMH grubunun 17 (%39.5)'sinde BAP1/MTAP İHK belirleyicileri kaybı veya desmin İHK belirleyici negatifliği izlenmiştir.

BAP1, EMA, desmin İHK belirleyicileri kombinasyonu ile PM grubunun tümünde ve RMH grubunun 16 (%37.2)'sında BAP1 İHK belirleyici kaybı/EMA İHK belirleyici pozitifliği veya desmin İHK belirleyici negatifliği gözlenmiştir.

MTAP, EMA, desmin İHK belirleyicileri kombinasyon halinde değerlendirildiğinde PM grubunun tümünde ve RMH grubunun 19 (%44.2)'unda MTAP İHK belirleyici kaybı/EMA İHK belirleyici pozitifliği veya desmin İHK belirleyici negatifliği izlenmiştir.

BAP1, MTAP, EMA, desmin İHK belirleyicileri kombinasyonunda PM grubundaki 49 olgunun tümünde ve RMH grubunun 19 (%44.2)'unda BAP1 İHK belirleyici kaybı/MTAP İHK belirleyici kaybı/EMA İHK belirleyici pozitifliği veya desmin İHK belirleyici negatifliği gözlenmiştir.

İmmünohistokimyasal belirleyicilerin kombine halde değerlendirilme sonuçları Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8- İmmünohistokimyasal belirleyicilerin birlikte değerlendirme sonuçları

	PM		**RMH**		**p değeri**
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
BAP1/MTAP	34 (%69.4)	15 (%30.6)	5 (%11.6)	38 (%88.4)	P<0.001
BAP1/EMA	41 (%83.7)	8 (%16.3)	2 (%4.7)	41 (%95.3)	P<0.001
BAP1/Desmin	49 (%100.0)	0 (%0.0)	14 (%32.6)	29 (%67.4)	P<0.001
MTAP/EMA	41 (%83.7)	8 (%16.3)	7 (%16.3)	36 (%83.7)	P<0.001
MTAP/Desmin	49 (%100.0)	0 (%0.0)	17 (%39.5)	26 (%60.5)	P<0.001
BAP1/MTAP/EMA	43 (%87.8)	6 (%12.2)	7 (%16.3)	36 (%83.7)	P<0.001
BAP1/MTAP/Desmin	49 (%100.0)	0 (%0.0)	17 (%39.5)	26 (%28.3)	P<0.001
BAP1/EMA/Desmin	49 (%100.0)	0 (%0.0)	16 (%37.2)	27 (%29.3)	P<0.001
MTAP/EMA/Desmin	49 (%100.0)	0 (%0.0)	19 (%44.2)	24 (%55.8)	P<0.001
BAP1/MTAP/EMA/Desmin	49 (%100.0)	0 (%0.0)	19 (%44.2)	24 (%55.8)	P<0.001

4.3 Duyarlılık ve Özgüllük Sonuçları

BAP1, MTAP, EMA ve desmin İHK belirleyicileri için duyarlılık ve özgüllük sonuçları Tablo 4.9'de özetlenmiştir. BAP1 İHK belirleyicisi %61.2 duyarlı, %100 özgül, MTAP İHK belirleyicisi %44.9 duyarlı, %88.3 özgül, EMA İHK belirleyicisi %73.4 duyarlı, %95.3 özgül ve desmin %100 İHK belirleyicisi duyarlı, %67.4 özgül bulunmuştur.

Tablo 4.9- Duyarlılık ve özgüllük değerleri

	Duyarlılık	**Özgüllük**
BAP1	%61.2	%100
MTAP	%44.9	%88.3
EMA	%73.4	%95.3
Desmin	%100.0	%67.4
BAP1/MTAP	%69.3	%88.3
BAP1/EMA	%83.6	%95.3
BAP1/Desmin	%100.0	%67.4
MTAP/EMA	%83.6	%83.7
MTAP/Desmin	%100.0	%60.4
BAP1/MTAP/EMA	%87.7	%83.7
BAP1/MTAP/Desmin	%100.0	%60.4
BAP1/EMA/Desmin	%100.0	%62.7
MTAP/EMA/Desmin	%100.0	%55.8
BAP1/MTAP/EMA/Desmin	%100.0	%55.8

BAP1 İHK belirleyicisinin tek başına değerlendilmesi en yüksek özgüllük değerine (%100.0) sahiptir. Desmin İHK belirleyicisinin tek başına ve kombinasyonlardaki değerlendirilmesi ile %100.0 duyarlılık izlenmiştir.

5. TARTIŞMA

PM, hastaların %54-90'ında asbest maruziyetiyle bağlantılı, kötü prognozlu nadir bir malignitedir. Mezotelyomaların %80'den fazlası plevrada lokalizedir (71).

Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Genellikle beşinci ve yedinci dekad arasındaki yaş grubunu etkilemektedir. Ortanca yaş >60'tır (72). Bizim çalışmamızda PM olgularının 28 (%57.1)'i erkek, 21 (%42.8)'i kadındır. Ortanca yaş 65.82'dir.

PM'nin histolojik alt tipi ve TNM evresi majör prognostik faktörler olmaya devam etmektedir. Epiteloid alt tipin, sarkomatoid ve bifazik alt tiplere göre daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. EM tüm olguların %80'ini oluşturur (73).

Sitolojik materyallerin mezotelyomayı teşhis etme aracı olarak kullanılması tartışmalıdır. Epiteloid alt tipte malign hücreler plevral sıvıda görülebilirken sarkomatoid tipte nadirdir. Bu yöntemin sarkomatoid komponent içeren tümörlerin teşhisinde yararlı olmadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (74, 75).

Bazı yazarlar sitolojinin tanısal olarak yeterli olduğunu, minimal invaziv ve ucuz olması nedeniyle de bu popülasyonda sınırlı yaşam beklentisi göz önüne alındığında doku teşhisinin zorunlu olmasının gereksiz olduğunu savunurken diğer yazarlar sitolojinin duyarlılık değerinin yetersiz olduğunu savunmaktadır (74, 76, 77).

Sitolojik inceleme ile elde edilen erken tanının erken kemoterapi uygulanması ve daha uzun sağ kalım sağlayabileceği yönünde görüşler olsa da geniş cerrahi uygulama için histopatolojik doku tanısı mutlaka gereklidir (76).

Sitolog deneyimi, sitopatolojinin kendi başına tanınan bir alt uzmanlık alanı olmasıyla birlikte, dikkate alınması gereken bir diğer önemli husustur. Örneğin, reaktif mezotel hücrelerinin morfolojik görünümleri, malign hücrelerle örtüşebilir, bu da teşhisi zorlaştırır ve titiz bir değerlendirme gerektirir (75).

Tüm kılavuzlardaki ortak nokta ise mezotelyoma patolojik tanısının, ayırıcı tanıda temel olarak yer alan RMH ve karsinom açısından İHK belirleyicileri ile doğrulama gerektirdiği konusudur (76).

Atipik hücrelerin sitomorfolojisi, hücrelerin doğası (mezotelyal ve epitelyal) açısından şüpheli olduğunda, tavsiye en az iki mezotelyal ve iki karsinom belirteci kullanmaktır. İHK panelinin seçimi, hastanın yaşı ve cinsiyeti, görüntüleme özellikleri ve efüzyonun yeri dahil olmak üzere klinik öykü tarafından yönlendirilmelidir (78).

Geçmiş dekadlardan bu yana desmin ve EMA İHK belirleyicileri birçok merkez tarafından RMH'yi mezotelyomadan ayırt etmek için kullanılmaktadır. Doğru klinik bağlamda, EMA İHK belirleyicisi için güçlü membran boyanması mezotelyoma tanısını desteklerken, desmin İHK belirleyicisi için güçlü diffüz boyanma RMH'yi destekler. Adenokarsinomların çoğunda da EMA İHK belirleyicisinin pozitif olduğu ve mezotelyomayı metastatik adenokarsinomdan ayırmada yardımcı olmadığı unutulmamalıdır (78). Bu belirleyiciler ile elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak geniş olgu gruplarında anlamlı olmakla birlikte benign ve malign lezyonlar arasındaki örtüşmelerin olgu bazında kesin değerlendirme yapmayı engelleyecek ölçüde yüksek oranda olduğu görülmektedir (79).

Son zamanlarda mezotelyomada BAP1 İHK belirleyicisi ile nükleer boyanma kaybı yanı sıra FİSH ile CDKN2a'nın homozigot delesyonunun varlığının malignitenin bir göstergesi olduğu öne sürülmektedir (80).

İHK ile MTAP belirleyicisi ekspresyonunun sitoplazmik kaybı bu iki gen 9p21 bölgesinde yakın mesafede bulunduğu için, CDKN2a'nın homozigot delesyonu olan tümörlerin yaklaşık %90'ında meydana gelir. FISH analizleri doğru sonuçlar vermesine rağmen, özel teknikler gerektirir ve nispeten yavaş ve pahalıdır; bu nedenle, İHK boyama potansiyel bir avantaj sunmaktadır (81).

Hiroshima ve ark. yaptıkları çalışmada, mezotelyoma olgularında %71 oranında BAP1 İHK belirleyici kaybı bulmuş olup RMH olgularında kayıp saptamamışlardır. MTAP İHK belirleyicisi ile mezotelyoma olgularının %76'sında kayıp saptamış olup RMH olgularında kayıp bulunamamıştır. Sonuç olarak, mezotelyoma olgularında BAP1/MTAP İHK belirleyicileri analizinde %84.4 kayıp bildirmişlerdir (82).

Hida ve ark.'nın çalışmasında BAP1 İHK belirleyicisi %60.8 duyarlı ve %100 özgül bulunmuş olup MTAP İHK belirleyicisi %45.1 duyarlı ve %100 özgül bulunmuştur. İki belirleyici birlikte değerlendirildiğinde %76.5 duyarlı ve %100 özgül olarak değerlendilirmiştir (68).

Kinoshita ve ark.'nın 45 PM ve 21 RMH olgusı ile yaptıkları çalışmada, BAP1 İHK belirleyicisinin duyarlılığını %60, özgüllüğünü %100 olarak bulmuşlardır. MTAP İHK belirleyicisinin duyarlılığını %42.2, özgüllüğünü %100 olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada BAP1 ve MTAP İHK belirleyicileri birlikte ele alındığında duyarlılık %77.8'e çıkmıştır (83).

Yoshimura ve ark., 38 PM ve 29 RMH ile yaptıkları çalışmada, BAP1 İHK belirleyicisinin duyarlılığını %52.6, özgüllüğünü %100 bulmuş olup MTAP İHK belirleyicisinin duyarlılığını %47.9, özgüllüğünü %100 olarak saptamışlardır. BAP1 ve MTAP İHK belirleyicileri kombinasyonunda duyarlılığı %73.7, özgüllüğü %100 olarak bildirmişlerdir (84).

EMA İHK belirleyicisi ile yapılan çalışmalarda duyarlılık değerleri %40-90 arasında iken özgüllük değerleri %90-100 arasındadır (85-88). Desmin İHK belirleyicisinin duyarlılık ve özgüllük değerleri ise %70'in üzerindedir (89).

Çalışmamızda BAP1 İHK belirleyicisi ile PM olgularının %61.2'sinde nükleer kayıp saptanmıştır. RMH olgularının tümünde BAP1 İHK belirleyicisi pozitiftir. Duyarlılık değeri %61.2 olup özgüllük değeri %100'dür. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda MTAP İHK belirleyicisi ile PM olgularının %44.9'unda sitoplazmik kayıp görülürken RMH olgularının %11.6'sında kayıp saptanmıştır. Duyarlılık değeri %44.9 iken özgüllük değeri %88.3 bulunmuştur. Duyarlılık değeri literatür ile uyumlu iken özgüllük değeri literatüre göre nispeten düşüktür.

Çalışmamızda MTAP ve BAP1 belirleyicilerinin kombinasyonunun duyarlılık değeri %69.3 olarak saptanmıştır. Tüm bulgular ışığında İHK olarak ortaya konulan MTAP ve BAP1 kaybı kombinasyonunun mezotelyomayı oldukça yüksek bir hassasiyetle saptayabiliceği yorumu yapılabilir.

EMA İHK belirleyicisi çalışmamızda PM olgularının %73.5'inde pozitifken RMH olgularının %4.7'sinde pozitiftir. Duyarlılık değeri %73.4 ve özgüllük değeri %95.3 bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda desmin İHK belirleyicisi ile hiçbir PM olgusunda ekspresyon saptanmamıştır. RMH olgularının ise %32.6'sı negatif, %67.4'ü pozitiftir. Bu durumda desmin İHK belirleyici duyarlılık değeri %100 ve özgüllük değeri %67.4 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız literatür ile benzerdir.

Çalışmamızda BAP1 İHK belirleyicisi tek başına %100 özgüllük değerine sahiptir. Bu da sitolojik spesmenlerde atipili mezotelyal hücrelerde BAP1 kaybı görülmesinin malignite tanısını desteklediğini göstermektedir. Desmin İHK belirleyicisi ile PM olgularında pozitiflik görülmemiştir. Bu durum spesmenlerde atipik mezotel hücrelerinde desmin İHK pozitifliğinin malignite tanısını dışlamada önemli bir kriter olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu belirleyiciler, tarama veya triyaj testleri olmayıp bir tanının kurulmasına yardımcı olmak ve rehberlik etmek için tasarlandıklarından, daha yüksek duyarlılık arayışı, daha yüksek özgüllüğün korunmasıyla dengelenmelidir, böylece pozitif bir sonuç tanıyı doğrular ancak yanlış pozitiflikler ve aşırı teşhis için risk oluşturmaz. BAP1 İHK testi tek başına duyarlıdır fakat diğer testlerle birlikte kullanımı duyarlılığını artırırken özgüllüğünü düşürmektedir. Bu da az da olsa yanlış pozitiflik riskini artırmaktadır. BAP1 ve MTAP İHK belirleyicilerinin boyanma kaybının anlamlı olması nedeniyle uygulamalar sırasında pozitif bir iç kontrol varlığının gerekliliği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, EMA, desmin, BAP1 ve MTAP İHK belirleyicilerinin plevral efüzyonlara ait sitoloji spesmenlerinde mezotelyomanın saptanmasında yüksek bir prediktif değere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu testlerin, oldukça geniş bir cerrahi rezeksiyon yanı sıra kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarını içeren oldukça ağır bir tedavi protokolünün uygulanmasına yol açacak olan kesin tanıyı oluşturmak üzere rutin olarak kullanılabilmesi için klinikopatolojik değerlendirme ile geniş olgu serilerinde yapılacak destekleyici ek çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 2018-2022 yılları arasında biyopsi materyallerinden mezotelyoma tanısı alan 49 olgu ve RMH tanısı alan 43 olgunun plevral efüzyona ait sitolojik spesmenleri dahil edildi.
2. Mezotelyoma tanısı alan bütün olgular epiteloid mezotelyoma tipindedir.
3. PM tanılı 49 hastanın 28 (%57.1)'i erkek, 21 (%42.8)'i kadındır. İstatistiksel analizde cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
4. PM olgularında ortalama yaş değeri ± standart sapma 65.82±9.703 olarak gözlendi. RMH olgularında bu değer 62.77±15.253 idi. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).
5. BAP1 belirleyicisi ile PM grubunun 30'unda (%61.2) nükleer ekspresyon kaybı mevcuttur. RMH grubunda tüm olgular BAP1 ekspresyonu göstermektedir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).
6. BAP1 İHK belirleyicisinin duyarlılık değeri %61.2 olup özgüllük değeri %100 olarak saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzer özelliktedir.
7. MTAP İHK belirleyicisi ile PM grubunun 22 (%44.9)'sinde kayıp izlenirken RMH grubunun 5 (%11.6)'inde kayıp mevcuttur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).
8. MTAP İHK belirleyicisinin duyarlılık değeri %44.9 iken, özgüllük değeri %88.3 bulunmuştur. Duyarlılık değeri literatür ile uyumlu olup özgüllük değeri literatüre göre düşük bulunmuştur.
9. EMA İHK belirleyicisi PM grubunun 36 (%73.5)'sında pozitifken 13 (%26.5)'ünde negatiftir. RMH grubunun 2 (%4.7)'sinde ekspresyon saptanmış olup 41 (%95.3)'inde ekspresyon yoktur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).
10. EMA İHK belirleyicisinin duyarlılık değeri %73.4 ve özgüllük değeri %95.3 bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzer özelliktedir.

11. Desmin belirleyicisi ile PM grubunda ekspresyon saptanmamıştır. RMH grubunun 29 (%67.4)'unda pozitif iken 14 (%32.6)'ünde negatiftir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).
12. Desmin belirleyicisinin duyarlılık değeri %100 ve özgüllük değeri %67.4 bulunuştur. Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzer özelliktedir.
13. BAP1'in tek başına değerlendilmesi en yüksek özgüllük değerine (%100.0) sahipken desmin'in tek başına ve kombinasyonlardaki değerlendirilmesi ile %100.0 duyarlılık izlenmiştir.
14. Sonuç olarak EMA, desmin, BAP1 ve MTAP İHK belirleyicileri PM ve RMH ayrımında kullanışlı olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Rozitis E, Johnson B, Cheng YY and Lee K (2020) The Use of Immunohistochemistry, Fluorescence in situ Hybridization, and Emerging Epigenetic Markers in the Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): A Review. Front. Oncol. 10:1742. doi: 10.3389/fonc.2020.01742.
2. Chapel, D.B., Schulte, J.J., 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 33, 245–254 (2020). https://doi.org/10.1038/s41379-019-0310-0
3. Hjerpe A, Abd Own S, Dobra K. Integrative approach to cytologic and molecular diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res 2020;9(3):934-943. doi: 10.21037/tlcr-2019-pps-10
4. 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 Feb;128(2):126-132. doi: 10.1002/cncy.22221. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31821740
5. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt I. Güneş Kitabevi, Ankara. 2005.
6. N.S. Wang, Anatomy of the pleura, Clinchest Med (1998)
7. Mills SE. Histology for pathologists: Wolters Kluwer Health; 2012
8. Sahn SA. State of the art: the pleura. Am Rev Respir Dis 1988;138:184–234.
9. Mills, editor. Sternberg's diagnostic surgical pathology. 5th ed. Philedelphia:Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010
10. Churg V. Roggli T. Colby. The Separation of Benign and Malignant Mesothelial Proliferations. The American Journal of Surgical Pathology: September 2000
11. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence

and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 394-424.

12. Van Gerwen M, Alpert N, Flores R, Taioli E. An overview of existing mesothelioma registries worldwide, and the need for a US Registry. Am J Ind Med. 2020 Feb;63(2):115-120. doi: 10.1002/ajim.23069. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31701555.
13. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. Ann Cardiothorac Surg. 2012 Nov;1(4):491-6. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.04. PMID: 23977542; PMCID: PMC3741803.
14. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. Curr Treat Options Oncol. 2008 Jun;9(2-3):147-57. doi: 10.1007/s11864-008-0067-z. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18709470; PMCID: PMC2717086.
15. Gogou, E. , Zarogiannis, S. G. , Siachpazidou, D. , Hatzoglou, C. , Gourgoulianis, K. I. . Causes and Pathogenesis of Malignant Mesothelioma. In: Strumfa, I. , editor. Mesothelioma - Diagnostics, Treatment and Basic Research [Working Title] [Internet]. London: IntechOpen; 2022
16. Metintas M, Hillerdal G, Metintas G & Dumortier P(2010) Endemic Malignant Mesothelioma: Exposure to Erionite Is More Important Than Genetic Factors, Archives of Environmental & Occupational Health, 65:2, 86-93, DOI: 10.1080/19338240903390305
17. Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Roggli V; Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. Arch Pathol Lab Med 1 June 2018; 142 (6): 753–760. doi: https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0365-RA
18. Kadariya Y, Cheung M, Xu J, et al. BAP-1 is a bona fide tumor suppressor: genetic evidence from mouse models carrying heterozygous germline BAP-1 mutations. Cancer Res. 2016;76(9):2836–2844
19. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. Nat Genet. 2011;43(10):1022–1025.

20. Gogou, E. , Zarogiannis, S. G. , Siachpazidou, D. , Hatzoglou, C. , Gourgoulianis, K. I. . Causes and Pathogenesis of Malignant Mesothelioma. In: Strumfa, I. , editor. Mesothelioma - Diagnostics, Treatment and Basic Research [Working Title] [Internet]. London: IntechOpen; 2022. doi: 10.5772/intechopen.103669

21. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. Carcinogenesis. 2013;34(7):1413-1419

22. Toyokuni S. Iron addiction with ferroptosis-resistance in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis: Toward the era of mesothelioma prevention. Free Radical Biology and Medicine. 2019;133:206-215. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.401

23. Qi F, Okimoto G, Jube S, Napolitano A, Pass HI, Laczko R, et al. Continuous exposure to chrysotile asbestos can cause transformation of human mesothelial cells via HMGB1 and TNF-α signaling. The American Journal of Pathology. 2013;183(5):1654-1666. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.029

24. Anttila S. Occupational Cancers. 2nd ed. Springer Nature Switzerland; 2020

25. Sheard JDH, et al. Pneumothorax and malignant mesothelioma in patients over the age of 40. Thorax. 1991;46:584–5

26. Brims, F. Epidemiology and Clinical Aspects of Malignant Pleural Mesothelioma. Cancers 2021, 13, 4194. https://doi.org/10.3390/ cancers13164194

27. Elliott DRF, Jones KD. Diagnosis of Mesothelioma. Surgical Pathology Clinics. 2019.

28. Nickell Jr LT, Lichtenberger III JP, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. Radiographics. 2014;34(6):1692-706.

29. Bakhshayesh Karam M, Karimi S, Mosadegh L, Chaibakhsh S. Malignant Mesothelioma Versus Metastatic Carcinoma of the Pleura: A CT Challenge. Iran J Radiol. 2016 Jan 14;13(1):e10949. doi: 10.5812/iranjradiol.10949. PMID: 27110327; PMCID: PMC4837229.

30. Stewart D, Waller D, Edwards J, Jeyapalan K, Entwisle J. Is there a role for pre-operative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2003 Dec [cited 2022 Jul 19];24(6):1019–24.

31. Pinelli V, Laroumagne S, Sakr L, Marchetti G pietro, Tassi GF, Astoul P. Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol [Internet]. 2012;7(3):595–8.

32. Metintas M, Ak G, Metintas S, Yildirim H, Dündar E, Rahman N. Prospective Study of the Utility of Computed Tomography Triage of Pleural Biopsy Strategies in Patients With Pleural Diseases. J Bronchology Interv Pulmonol [Internet]. 2019 Jul 1;26(3):210–8.

33. Savic I, Myers J. Update on Diagnosing and Reporting Malignant Pleural Mesothelioma. Acta Med Acad. 2021 Apr;50(1):197-208. doi: 10.5644/ama2006-124.335. PMID: 34075773.

34. Nabeshima K, Hamasaki M, Kinoshita Y, Matsumoto S, Sa-Ngiamwibool P. Update of pathological diagnosis of pleural mesothelioma using genomic-based morphological techniques, for both histological and cytological investigations. Pathol Int. 2022 Aug;72(8):389-401. doi: 10.1111/pin.13235. Epub 2022 May 21. PMID: 35596704.

35. Dacic, S. Pleural mesothelioma classification—update and challenges. Mod Pathol 35 (Suppl 1), 51–56 (2022). https://doi.org/10.1038/s41379-021-00895-7

36. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, Husain AN, Kadota K, Khoor A, Nicholson AG, Roggli V, Schmitt F, Tsao MS, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. J Thorac Oncol. 2022 May;17(5):608-622. doi: 10.1016/j.jtho.2021.12.014. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026477.

37. Zhang, Y. Z. et al. Utility of nuclear grading system in epithelioid malignant pleural mesothelioma in biopsy-heavy setting: an external validation study of 563 cases. Am. J. Surg. Pathol. 44, 347–56 (2020).

38. Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S. Pleural mesothelioma classification update. Virchows Arch. 2021 Jan;478(1):59-72. doi: 10.1007/s00428-021-03031-7. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33475835.

39. Nicholson, A. G. et al. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. J. Thorac. Oncol. 15, 29–49 (2020).

40. Galateau Salle, F. et al. New INsights on Diagnostic Reproducibility of Biphasic Mesotheliomas: a multi-institutional evaluation by the international mesothelioma panel from the MESOPATH reference center. J. Thorac. Oncol. 13, 1189–203 (2018).

41. Chapel DB, Schulte JJ, Husain AN, Krausz T. Application of immunohistochemistry in diagnosis and management of malignant mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2020 Feb;9(Suppl 1):S3-S27. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.29. PMID: 32206567; PMCID: PMC7082260.

42. King JE, Thatcher N, Pickering CA, et al. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. Histopathology 2006;48:223-32.

43. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, Butnor KJ, Chirieac LR, Churg AM, Dacic S, Galateau-Sallé F, Gibbs A, Gown AM, Krausz T, Litzky LA, Marchevsky A, Nicholson AG, Roggli VL, Sharma AK, Travis WD, Walts AE, Wick MR. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2018 Jan;142(1):89-108. doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28686500.

44. Ordóñez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. Hum Pathol 2013;44:1-19.

45. Churg A, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos R, de Perrot M. Malignant Mesothelioma In Situ: Clinical and Pathologic Implications. J Thorac Oncol. 2020 Jun;15(6):899-901. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.014. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32307274.

46. Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: are we there yet? Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2016;140(4):318-21.

47. Lee AF, Gown AM, Churg A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. The American journal of surgical pathology. 2013;37(3):421-6.

48. Hellberg D, Tot T, Stendahl U. Pitfalls in immunohistochemical validation of tumor marker expression—exemplified in invasive cancer of the uterine cervix. Gynecologic oncology. 2009;112(1):235-40.

49. Attanoos R, Griffin A, Gibbs A. 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.

50. Kinoshita Y, Hamasaki M, Yoshimura M, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Ueda H, Makihata S, Kato F, Iwasaki A, Nabeshima K. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry is effective for distinguishing sarcomatoid mesothelioma from fibrous pleuritis. Lung Cancer. 2018 Nov;125:198-204. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.09.019. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30429020.

51. Churg A, Galateau-Salle F (2012) The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Arch Pathol Lab Med 136: 1217–1226. https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0112-RA.

52. Chevrier M, Monaco SE, Jerome JA, Galateau-Salle F, Churg A, Dacic S. Testing for BAP1 loss and CDKN2A/p16 homozygous deletion improves the accurate diagnosis of mesothelial proliferations in effusion cytology. Cancer Cytopathol. 2020 Dec;128(12):939-947. doi: 10.1002/cncy.22326. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678499.

53. Richards WG. Malignant pleural mesothelioma: predictors and staging. Annals of translational medicine. 2017;5(11).

54. Bianco A, Valente T, De Rimini ML, Sica G, Fiorelli A. Clinical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis. 2018 Jan;10(Suppl 2):S253-S261. doi: 10.21037/jtd.2017.10.09. PMID: 29507793; PMCID: PMC5830561.

55. NCCN: NCCN Malignant Pleural Mesothelioma guidelines Version 2.2022

56. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2009;27:2081-2090

57. Hajj GNM, Cavarson CH, Pinto CAL, Venturi G, Navarro JR, Lima VCC. Malignant pleural mesothelioma: an update. J Bras Pneumol. 2021 Dec 13;47(6):e20210129. doi: 10.36416/1806-3756/e20210129. PMID: 34909922; PMCID: PMC8836658.

58. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol 2011;12:201-216.

59. Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. J Thorac Oncol 2011;6:1304-1312.

60. Blomberg C, Nilsson J, Holgersson G, et al. Randomized trials of systemic medically-treated malignant mesothelioma: a systematic review. Anticancer Res 2015;35:2493-2501.

61. Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, Gardner HP, Ha SI, Chodosh LA, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger

and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. Oncogene 1998;16(9):1097–112.

62. Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. J Clin Pathol. 2016;69(9):750–3.

63. Bononi A, Giorgi C, Patergnani S, Larson D, Verbruggen K, Tanji M, et al. BAP1 regulates IP3R3-mediated Ca2+ flux to mitochondria suppressing cell transformation. Nature 2017;546(7659):549–53

64. Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. Pathology. 2013 Feb 1;45(2):116–26.

65. Eccher A, Girolami I, Lucenteforte E, Troncone G, Scarpa A, Pantanowitz L. Diagnostic mesothelioma biomarkers in effusion cytology. Cancer Cytopathol. 2021 Jul;129(7):506-516. doi: 10.1002/cncy.22398. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33465294.

66. Churg A, Naso JR. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations: new markers and how to use them. Am J Surg Pathol. 2020;44::e100-e112.doi:10.1097/PAS.00000 00000 001565

67. Hamasaki M, Kinoshita Y, Yoshimura M, et al. Cytoplasmic MTAP expression loss detected by immunohistochemistry correlates with 9p21 homozygous deletion detected by FISH in pleural effusion cytology of mesothelioma. Histopathology. 2019;75:153–155.

68. 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.

69. Wang LM, Shi ZW, Wang JL, Lv Z, Du FB, Yang QB, Wang Y. Diagnostic accuracy of BRCA1-associated protein 1 in malignant mesothelioma: a meta-analysis. Oncotarget. 2017 Aug 17;8(40):68863-68872. doi: 10.18632/oncotarget.20317. PMID: 28978163; PMCID: PMC5620303.

70. Nautiyal N, Bhardwaj A, Acharya S, Kishore S, Kudesia S. Diagnostic Utility of Epithelial Membrane Antigen (EMA) and Calretinin (CAL) in Effusion

Cytology. J Clin Diagn Res. 2017 May;11(5):EC36-EC39. doi: 10.7860/JCDR/2017/24339.9888. Epub 2017 May 1. PMID: 28658770; PMCID: PMC5483672.

71. Tischoff I, Tannapfel A. Mesothelioma. Pathology. 2017;38(6):547-560. doi:10.1007/s00292-017-0364-z

72. Lettieri S, Bortolotto C, Agustoni F, Lococo F, Lancia A, Comoli P, et al. The Evolving Landscape of the Molecular Epidemiology of Malignant Pleural Mesothelioma. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(5):1034

73. Brcic L, Kern I. Clinical significance of histologic subtyping of malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2020 Jun;9(3):924-933. doi: 10.21037/tlcr.2020.03.38. PMID: 32676358; PMCID: PMC7354152.

74. Muruganandan S, Alfonso H, Franklin P, Shilkin K, Segal A, Olsen N, Reid A, de Klerk N, Musk AB, Brims F. Comparison of outcomes following a cytological or histological diagnosis of malignant mesothelioma. Br J Cancer. 2017 Mar 14;116(6):703-708. doi: 10.1038/bjc.2017.20. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28196068; PMCID: PMC5355925.

75. Dipper A, Maskell N, Bibby A. Ancillary Diagnostic Investigations in Malignant Pleural Mesothelioma. Cancers (Basel). 2021 Jun 30;13(13):3291. doi: 10.33

76. Sheaff M. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma: Complementary statement from the international mesothelioma interest group, also endorsed by the international academy of cytology and the papanicolaou society of cytopathology. A proposal to be applauded and promoted but which requires updating. Diagn Cytopathol. 2020 Oct;48(10):877-879. doi: 10.1002/dc.24318. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31976625. 90/cancers13133291. PMID: 34209209; PMCID: PMC8268996.

77. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018;73(Suppl 1):i1-i30. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211321

78. Kanber Y, Pusztaszeri M, Auger M. Immunocytochemistry for diagnostic cytopathology-A practical guide. Cytopathology. 2021;32(5):562-587. doi:10.1111/cyt.12993

79. 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(1):120-126. doi:10.1097/PAS.0000000000000529

80. 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.

81. Kyra B. Berg, Sanja Dacic, Caitlyn Miller, Simon Cheung, Andrew Churg; 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 1 December 2018; 142 (12): 1549–1553. doi: https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0273-OA

82. 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: 622– 632.

83. 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. doi:10.1002/cncy.21928

84. 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. doi:10.1016/j.lungcan.2019.02.004

85. Saad, R.S., Cho, P., Liu, Y.L. and Silverman, J.F. (2005), The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial

proliferation from malignant mesothelioma: A comparative study. Diagn. Cytopathol., 32: 156-159. https://doi.org/10.1002/dc.20208

86. Minato H, Kurose N, Fukushima M, et al. Comparative immunohistochemical analysis of IMP3, GLUT1, EMA, CD146, and desmin for distinguishing malignant mesothelioma from reactive mesothelial cells. Am J Clin Pathol. 2014;141(1):85-93. doi:10.1309/AJCP5KNL7QTELLYI

87. Chang S, Oh MH, Ji SY, et al. Practical utility of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3, glucose transporter 1, and epithelial membrane antigen for distinguishing malignant mesotheliomas from benign mesothelial proliferations. Pathol Int. 2014;64(12):607-612. doi:10.1111/pin.12216

88. Hasteh F, Lin GY, Weidner N, Michael CW. The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions. Cancer Cytopathol. 2010;118(2):90-96. doi:10.1002/cncy.20071

89. 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):561-568. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02442.x