

T.C.

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA PP2A
İNHİBİTÖRLERİNDEN CIP 2A VE ANP 32E'NİN
EKSPRESYONU VE PROGNOZA ETKİSİ**

DR. SEMA KÖSE

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. FİGEN ASLAN

KÜTAHYA – 2024



Bu çalışma, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2023-143 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Plevranın Yapısı ve Fonksiyonu	3
2.2. Plevranın Embriyolojisi.....	3
2.3. Plevranın Anatomisi	3
2.4. Plevranın Histolojisi.....	3
2.5. Plevra Tümörleri.....	4
2.5.1. Adenomatoid Tümör	4
2.5.2. Nodüler Histiyositik / Mezotelyal Hiperplazi	5
2.5.3. Benign ve Atipik Mezotelyal Proliferasyon	5
2.5.4. İyi Diferansiye Papiller Mezotelyal Tümör	5
2.5.5. Mezotelyoma İn Situ	6
2.5.6. Mezotelyoma	6
2.5.6.1. Lokalize Mezotelyoma.....	6
2.5.6.2. Diffüz Mezotelyoma	7
2.5.6.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.5.6.2.2. Etiyoloji ve Patogenez	8
2.5.6.2.3. Genetik Değişiklikler.....	10
2.5.6.2.4. Klinik ve Radyolojik Belirtiler.....	12

2.5.6.2.5. Makroskobik ve Mikroskobik Bulgular	14
2.5.6.2.6. İmmünohistokimyasal İnceleme	17
2.5.6.2.7. TNM Sınıflaması ve Evreleme.....	21
2.5.6.2.8. Sağkalım ve Tedavi	22
2.6. Protein Fosfataz 2A (PP2A) ve İnhibitörleri.....	23
2.6.1. Protein Fosfataz 2A'nın Kanserojen İnhibitörü (CIP2A)	26
2.6.2. Asidik Lösin Açısından Zengin Nükleer Fosfoprotein 32 Ailesi (ANP32)..	28
2.6.2.1. ANP32 Aile Üyesi E (ANP32E).....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Olgu Seçimi.....	33
3.2. Etik Kurul	33
3.3. Morfolojik Parametreler	33
3.4. Yöntem	33
3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	34
3.6. İstatistiksel Analiz.....	35
4.BULGULAR.....	36
4.1. Klinikopatolojik Bulgular	36
4.2. Epiteloid Mezotelyoma Olgularının Histomorfolojik Özellikleri.....	40
4.3. ANP32E ve CIP2A Ekspresyon Sonuçları.....	41
4.4. ANP32E ve CIP2A Markerlarının Klinikopatolojik Verilerle Karşılaştırılması..	42
4.5. Epiteloid Mezotelyoma Olgularının Histopatolojik Özelliklerine Göre ANP32E ve CIP2A'nın Ayrıntılı Değerlendirilmesi	47
4.6. Sağkalım Analizi.....	52
5.TARTIŞMA.....	59
6.SONUÇ.....	67
7.KAYNAKLAR	69
8.EKLER.....	78

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Epiteloid mezotelyomanın histomorfolojik olarak sınıflandırılması	16
Tablo 2: Epiteloid mezotelyomayı dereceleme kriterleri	16
Tablo 3: Mezotelyomayı diğer malignitelerden ayırmak için faydalı immünohistokimyasal boyalar	18
Tablo 4: Mezotelyomada TNM sınıflaması	21
Tablo 5: Evreleme şeması	22
Tablo 6: Materyallerin alınma teknikleri	39
Tablo 7: Tümör ve kontrol grubunda ANP32E ile CIP2A ekspresyon düzeyleri	41
Tablo 8: Tümör grubunda ANP32E ve CIP2A ekspresyonu.....	42
Tablo 9: ANP32E ve CIP2A ekspresyonu ile pT kategorisi arasındaki ilişki	45
Tablo 10: Klinik evre ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonu arasındaki ilişki	46
Tablo 11: Nekroz ile ANP32E ekspresyonu arasındaki ilişki.....	48
Tablo 12: Nekroz ile CIP2A ekspresyonu arasındaki ilişki	49
Tablo 13: Düşük ve yüksek grade epiteloid mezotelyomalarda ANP32E ekspresyon düzeyleri	49
Tablo 14: Düşük ve yüksek grade epiteloid mezotelyomalarda CIP2A ekspresyon düzeyleri.....	50
Tablo 15: Epiteloid mezotelyomalarda yapısal paterne göre ANP32E ekspresyonu.....	50
Tablo 16: Epiteloid mezotelyomalarda yapısal paterne göre CIP2A ekspresyonu	51
Tablo 17: Solid ve diğer paternlerde ANP32E ve CIP2A ekspresyon düzeyleri.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Plevra histolojisi	4
Şekil 2: Mezotelyomaya sebep olan asbest kaynaklı hücre hasarı	9
Şekil 3: Mezotelyoma gelişimde rol alan genlerin ve proteinlerin şeması	11
Şekil 4: Mezotelyoma tanısına yönelik algoritma.....	20
Şekil 5: PP2A, iskele bir A, düzenleyici B ve katalitik C alt birimden oluşan heterotrimerik bir protein kompleksidir.....	24
Şekil 6: PP2A, farklı süreçlerde hücrenin hayatta kalmasında ve çoğalmasında negatif düzenleyici olarak rol oynar.....	25
Şekil 7: CIP2A'nın etkilediği ve etkilendiği sinyal yolları.....	27
Şekil 8: ANP32 protein ailesinin farklı işlevleri	30
Şekil 9: Cinsiyete göre yaş dağılımı	36
Şekil 10: Tümör histolojik tip dağılımı.....	37
Şekil 11: Mezotelyoma, epiteloid tip (HE, X200)	37
Şekil 12: Mezotelyoma, bifazik tip (HE, X200)	38
Şekil 13: Mezotelyoma, sarkomatoid tip (HE, X200)	38
Şekil 14: Kronik inflamasyon bulguları ve reaktif mezotelyal hiperplazi (HE, X200)	39
Şekil 15: Epiteloid mezotelyoma olgularımızda patern analizi	40
Şekil 16: Epiteloid mezotelyomada düşük ve yüksek ANP32E ekspresyonu (ANP32E, X200)	42
Şekil 17: Bifazik mezotelyomada düşük ve yüksek ANP32E ekspresyonu (ANP32E, X200)	43
Şekil 18: Sarkomatoid mezotelyomada düşük ANP32E ekspresyonu (ANP32E, X200).....	43
Şekil 19: Kontrol grubunda düşük ve yüksek ANP32E ekspresyonu (ANP32E, X200)	43
Şekil 20: Epiteloid mezotelyomada düşük ve yüksek CIP2A ekspresyonu (CIP2A, X200)	44
Şekil 21: Bifazik mezotelyomada düşük ve yüksek CIP2A ekspresyonu (CIP2A, X200)	44
Şekil 22: Sarkomatoid mezotelyomada düşük ve yüksek CIP2A ekspresyonu (CIP2A, X200) .	44
Şekil 23: Kontrol grubunda düşük ve yüksek CIP2A ekspresyonu (CIP2A, X200)	44
Şekil 24: Mezotelyoma histolojik tiplerine göre sağkalım eğrileri.....	52
Şekil 25: Mezotelyoma olgularında ANP32E ekspresyon özelliğine göre sağkalım eğrileri... ..	53
Şekil 26: Mezotelyoma olgularında CIP2A ekspresyon özelliğine göre sağkalım eğrileri	54
Şekil 27: ANP32E ekspresyonu ile mezotelyoma epiteloid tip olgularda sağkalım eğrileri ...	55
Şekil 28: ANP32E ekspresyonu ile mezotelyoma bifazik tip olgularda sağkalım eğrileri	55

Şekil 29: ANP32E ekspresyonu ile mezotelyoma sarkomatoid tip olgularda sağkalım eğrileri	56
Şekil 30: CIP2A ekspresyonu ile mezotelyoma epiteloid tip olgularda sağkalım eğrileri	57
Şekil 31: CIP2A ekspresyonu ile mezotelyoma bifazik tip olgularda sağkalım eğrileri	57
Şekil 32: CIP2A ekspresyonu ile mezotelyoma sarkomatoid tip olgularda sağkalım eğrileri	58



KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ANP32E: Acidic Leucine-Rich Nuclear Phosphoprotein-32E

CAP: College of American Pathologists

CDK: Cyclin Dependant Kinase

CDKN2A: Cyclin Dependant Kinase 2A

CIP2A: Cancerous Inhibitor of Protein Phosphatase 2A

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

HE: Hemotoksilen-Eozin

IARC: International Agency for Research on Cancer

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

IHK: İmmünohistokimyasal

IMIG: International Mesothelioma Interest Group

PP2A: Protein Phosphatase 2A

TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

UICC: Union for International Cancer Control

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Figen Aslan'a çok teşekkür ederim.

Saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ömer Yalçın, Prof. Dr. Ayşe Nur Değer, Doç. Dr. Cengiz Koçak ve Doç. Dr. Gizem Akkaş Akgün hocama uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini paylaştıkları için çok teşekkür ederim.

İş disiplinine, vaka merakına ve çalışma dinamiğine hayran olduğum, bu mesleği sevmemde büyük emeği olan her gün andığım ve meslek hayatım boyunca anmaya devam edeceğim rahmetli Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hüseyin Metinere'n'e minnettarım. Ruhu şad olsun.

Güncel bilgileri yakından takip eden, vakalarını, bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve zorlandığım konularda bana yardımcı olan çok sevgili Uz. Dr. Nilüfer Kadioğlu ve Uz. Dr. Sercan Şimşek'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık yıllarım boyunca beraber çalışmaktan, ablalığından ve dostluğundan keyif aldığım, hayat enerjisine ve bilgi birikimine hayran olduğum ve saygı duyduğum fahri kıdemlim Dr. Sümeyye Sumru Tunç'a ve farklı dönemlerde yol arkadaşlığı yapan dinamik genç arkadaşlarım Dr. Nesibe Beyza Apaydın ve Dr. Ebru Gökçe 'ye çok teşekkür ederim.

Bana her konuda yardımcı olan tüm laboratuvar personeli ve sekreter arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak sevgi, şefkat ve maddi manevi desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem, canım babam ve canım petito'ma çok teşekkür ederim.

ÖZET

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA PP2A İNHİBİTÖRLERİNDEN CIP2A VE ANP32E'NİN EKSPRESYONU VE PROGNOZA ETKİSİ

Mezotelyoma, mezotelyal hücrelerden kaynaklanan, nadir fakat oldukça agresif bir malign tümördür. En yaygın olarak plevral mezotelyoma görülür. Belirtileri genellikle geç dönemde ortaya çıktığından ve hastalık hızlı ilerlediğinden, prognozu kötü ve tedavi seçenekleri sınırlıdır. Tedavi seçenekleri kısıtlı olmakla beraber umut vaat eden çalışmalar devam etmektedir. Birçok kanserin patogenezinde rol alan protein fosfataz 2A inhibitörleri tedavi süreçlerinde değerlendirilmektedir. Çalışmamızda, mezotelyomada protein fosfataz 2A inhibitörlerinden ANP32E ve CIP2A proteinlerinin immünohistokimyasal ekspresyon özellikleri incelenmiş ve bu proteinlerin mezotelyoma olgularındaki klinikopatolojik ve prognostik özelliklerle olan ilişkileri araştırılmıştır.

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında tanı alan 56 plevral malign mezotelyoma ile kontrol grubu olarak benign lezyon tanılı 32 olgu çalışmaya alındı. Olgulara ait formalinle fikse parafin bloğa ANP32E ve CIP2A antikoları immünohistokimyasal olarak çalışıldı ve ekspresyon özellikleri değerlendirildi. Çalışma sonuçlarına göre, ANP32E ekspresyonu mezotelyoma ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdi ve mezotelyoma olgularında daha düşük ekspresyon seviyeleri saptandı. CIP2A ekspresyonu ise mezotelyoma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark göstermedi. Ek olarak, ANP32E'nin düşük dereceli mezotelyomalarda daha yüksek, yüksek dereceli mezotelyomalarda ise daha düşük ekspresyon gösterdiği belirlendi ve bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Bu bulgularımıza dayanarak, ANP32E'nin tümör gelişimini baskılayan bir faktör olabileceği ve ilerlemiş, agresif tümörlerde bu mekanizmanın kaybolmasının tümör progresyonuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak, CIP2A'nın mezotelyoma ile belirgin bir ilişkisinin olmayışı ile bu proteinin belki daha karmaşık mekanizmalarla ilişkilendirilebileceği sonucuna varılmıştır. Gelecek çalışmalarda, daha geniş hasta popülasyonları ve ileri moleküler analiz teknikleri kullanılarak bu proteinlerin mezotelyoma üzerindeki etkilerinin daha detaylı incelenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Plevra, mezotelyoma, ANP32E, CIP2A

ABSTRACT

EXPRESSION OF PP2A INHIBITORS CIP2A AND ANP32E IN MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA AND THEIR EFFECTS ON PROGNOSIS

Mesothelioma is a rare but highly aggressive malignant tumor originating from mesothelial cells, with pleural mesothelioma being the most common type. Due to its late-onset symptoms and rapid progression, the prognosis is poor, and treatment options are limited. However, promising research continues in the field. Protein phosphatase 2A inhibitors, known to play a role in the pathogenesis of various cancers, are being evaluated in therapeutic processes. In our study, we investigated the immunohistochemical expression characteristics of protein phosphatase 2A inhibitors, ANP32E and CIP2A, in mesothelioma cases and examined their associations with clinicopathological and prognostic features.

The study included 56 pleural malignant mesothelioma cases diagnosed between 2012-2022 at Kütahya Health Sciences University Evliya Çelebi Training and Research Hospital's Pathology Department, alongside 32 cases diagnosed with benign lesions as a control group. Formalin-fixed paraffin-embedded blocks from these cases were stained with ANP32E and CIP2A antibodies, and their expression characteristics were evaluated immunohistochemically. The results showed a statistically significant difference in ANP32E expression between mesothelioma and the control group, with lower expression levels detected in mesothelioma cases. However, CIP2A expression did not show a statistically significant difference between the mesothelioma and control groups. Additionally, ANP32E expression was higher in low-grade mesotheliomas and lower in high-grade mesotheliomas, a finding that was statistically significant.

Based on these findings, it is suggested that ANP32E may act as a tumor-suppressive factor, and the loss of this mechanism in advanced and aggressive tumors may be associated with tumor progression. However, the lack of a clear relationship between CIP2A and mesothelioma suggests that this protein may be linked to more complex mechanisms. Future studies with larger patient populations and advanced molecular analysis techniques are recommended to further investigate the effects of these proteins on mesothelioma.

Keywords: Pleura, mesothelioma, ANP32E, CIP2A

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mezotelyoma, mezotel hücrelerinden köken alan malign bir tümördür (1). %85'i plevradan, %15'i peritondan ve %1'inden azı perikard ve tunika vajinalisten kaynaklanır (2). 2021 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre malign ön eki kaldırılmıştır ve mezotelyoma ifadesi diffüz malign mezotelyomayı temsil etmektedir (3,4). Hastalık teşhis edildikten sonra 4-18 aylık kısa bir sağkalım sergilemektedir. Bu yüzden günümüzde yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır (5).

Hücrel hemostazın sürdürülmesi için protein fosforilasyonu ve defosforilasyonu arasındaki dengenin doğru bir şekilde düzenlenmesi gerekir. Fosforilasyon ve defosforilasyon arasındaki dengesizlik kansere neden olabilmektedir. Hücre büyümesini ve hayatta kalmasını düzenleyen yol bileşenlerinin anormal fosforilasyonu kanserlerde yaygındır.

Protein fosfatazlar fosforilasyonda rol oynayan protein kinazların etkisini antagonize ederek hücrenin protein üretim dengesini sağlarlar. Protein fosfataz 2A (PP2A), bir tümör baskılayıcı protein olarak tanımlanan korunmuş bir serin/treonin fosfatazdır. PP2A, protein fosfataz 32 ailesi (PP32) ve protein fosfataz 2A'nın kanserojen inhibitörü (CIP2A) dahil olmak üzere dört tip endojen protein tarafından inhibe edilir (6,7). Malignitelerde bu endojen inhibitör proteinler anormal aktivasyon gösterirler veya aşırı eksprese olurlar (6).

PP2A endojen inhibitörleri arasında Cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A (CIP2A), kanser hücrelerinde Akt (Protein Kinaz B) fosforilasyonunu aşağı doğru düzenleyen ve c-Myc'yi (c-Myc onkojen ürünü) stabilize eden PP2A'yı etkisiz hale getirir. CIP2A, insan malignitelerinin çoğunda aşırı eksprese edilir ve aşırı ekspresyonu, hastaların hayatta kalmasında kötü bir prognostik belirleyicidir (8).

PP2A inhibitörlerinden Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein-32A (ANP32A), asidik lösin açısından zengin bir nükleer fosfoproteindir. Normal dokularda ve bazı tümörlerde aşırı ekspresyonu bildirilmiştir. ANP32A bir taraftan pankreas tümörü, kolorektal kanser, hepatoselüler karsinom, oral skuamöz hücreli karsinom vb. kanserlerde kanser ilerlemesi ve metastazı ile ilişkili aday bir biyobelirteç olarak gösterilirken diğer taraftan ise apoptoz etkisi ile prostat kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve meme kanserinde tümör baskılayıcı olarak gösterilmiştir (9). Mezotelyomada PP2A inhibitörlerinden CIP2A ve ANP32E'nin rolü ve prognoza etkisi üzerine yeterince çalışma olmadığından bu konu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Biz de bu çalışmamızda 2012-2022 yılları arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış plevral malign mezotelyoma vakalarında immünohistokimyasal (IHK) olarak CIP2A ve ANP32E protein ekspresyonunu inceledik ve tümör ekspresyonunun klinikopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisini araştırdık. Böylece araştırma sonuçlarımız ile malign mezotelyoma patogenezinde ve tedavisinde klinik öneme sahip yeni potansiyel biyobelirteçleri ortaya koymayı hedefleyen gelecek yeni çalışmalara ışık tutmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevranın Yapısı ve Fonksiyonu

Plevra, akciğerleri ve çevre göğüs boşluğundaki dokuları saran seröz zar yapısıdır. Akciğerlerle temas halinde olan ilk zar visseral plevradır. Göğüs duvarını, perikard, mediasten ve diyafram üzerini ise parietal plevra sarar (10). İki membran arasında 10-20 mikrometre (μm) pleval boşluk ve 0.1-0.2 mL/kg şeffaf sıvı bulunur. Bu sıvı baskın olarak monosit ve az sayıda lenfosit, makrofaj ve lökosit içerir (11).

2.2. Plevranın Embriyolojisi

Gebeliğin 3. haftasının sonlarında çölemik kaviteden pleval, peritoneal ve perikardial kavite gelişir. Akciğer tomurcukları pleval kavitenin içine doğru büyür. Akciğeri çevreleyen ilk membran visseral plevradır. Göğüs duvarı, diyafragma ve mediasteni ise parietal plevra oluşturur (10). Bu pleval yapılar intraembriyonik mezodermden farklılaşan lateral mezodermden köken alır (12).

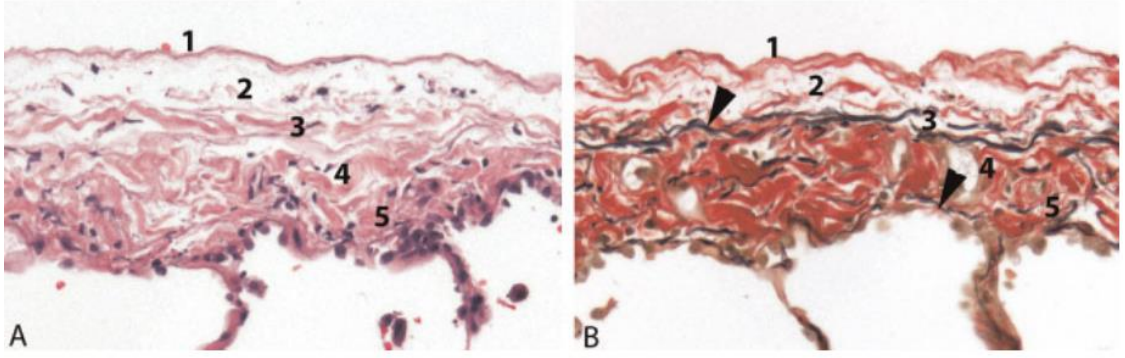
2.3. Plevranın Anatomisi

Visseral ve parietal plevra akciğer hilusunda birleşirler. Parietal plevra interkostal arterin dallarından beslenir. Mediastinal kısmını perikardiyofrenik arter, diyafragmatik kısmını süperior frenik arter ve muskulofrenik arterler sağlarken aynı isimli venlerle venöz drenajı gerçekleşir. Visseral plevrayı bronşial arterler beslerken pulmoner venlerle venöz akımı sağlanır (13,14).

Parietal plevra, somatik afferent sinirlerle innerve edilir. Kostal plevra duyusu interkostal sinirler; diyafragmatik ve mediastinal plevra duyusu ise C3, C4 ve C5'ten çıkan frenik sinirler ile alınır. Bundan dolayı diyafragmatik ve mediastinal plevra ağrısı boyun ve omuz bölgesinde supraklavikuler alanda, kostal plevra ağrısı ise göğüs duvarında hissedilir (15).

2.4. Plevranın Histolojisi

Plevra yüzeyden derine doğru şu beş katmandan oluşur; tek katlı yassı veya küboidal mezotel hücreleri, submezotel bağ doku, elastik tabaka, damarlardan ve sinirlerden zengin ikinci bağ doku, derin elastik tabaka (Şekil 1) (10).



Şekil 1: Plevra histolojisi. (A) 1.tabaka mezotel hücreleri; 2.tabaka submezotelyal bağ doku; 3.tabaka yüzeysel elastik doku; 4.tabaka subplevral bağ doku; 5.tabaka derin elastik doku (Hematoksilen-eozin boyası). (B) Elastik doku boyası Verhoeff ile siyah dalgalar(ok işareti) elastik lamina, kırmızı kollajen doku ve alttaki açık kahverenkli alveoler yapıları göstermektedir (10).

Elektron mikroskopuyla incelendiğinde visseral plevrada daha fazla sayıda olmak üzere mezotel hücrelerinde uzun ince mikrovilluslar mevcuttur. Bu yapıların emici özelliği olmadığı düşünülmektedir. Yüzey alanını genişleterek hyaluronik asidin plevral sıvıya salınmasını sağlarlar (10). Yine ultrastrüktürel olarak yalnızca parietal plevranın mezotel hücrelerinde stoma adı verilen 2-12 µm genişliğinde açıklıklar bulunur. Bu açıklıklardan plevral sıvı, protein ve hücreler lenfatik lakunalara geçiş yapar. Plevral boşluktaki denge böylece sağlanmış olur (16).

2.5. Plevra Tümörleri

2.5.1. Adenomatoid Tümör

Plevranın mezotel hücrelerinden gelişen nadir görülen benign neoplazidir. Bu tümör plevradan ziyade daha çok genitoüriner sistemde görülür. Plevrada adenomatoid tümör insidental olarak rastlanır. Genellikle 40-70 yaşlarında görülür. Gross olarak kapsülsüz, iyi sınırlı nodüler lezyon olarak karşımıza çıkar. Ekspansil büyüme gösteren mikrokistik alanların da izlenebildiği 0,5-3 cm arasında boyutlarda olabilir. Mikroskopik incelemede anastomozlaşan psödoglandlar, psödoasküler boşluklar, tübüller, taşlı yüzük benzeri boşluklar ve papillalar izlenebilir. Dar sitoplazmalı epitelioid veya vakuole sitoplazmalı düzleşmiş nükleuslu hücreler görülür. Mitotik aktivite, nekroz, atipi ve stromal invazyon görülmez. Diffüz veya multifokal olmaması, histolojik atipi ve invazyonun görülmemesi malign neoplazilerden ayırmaya yardımcıdır (3,17,18).

2.5.2. Nodüler Histiyositik / Mezotelyal Hiperplazi

Mezotel veya histiyosit kökenli olduğu düşünülen benign nodüler lezyonlardır. İlk olarak Rosai tarafından 1975’de fitik kesesinde tanımlanmıştır. Plevra, perikard, periton ve fitik kesesinde görülebilir. Travma, enfeksiyon veya malignitelere sekonder izlenir. Prolifere reaktif mezotel hücreleri ve histiyositlerden oluşan küçük agregatlar veya kümeler görülür. Bazen küçük biyopsilerde ve sitoloji örneklerinde mezotelyoma başta olmak üzere diğer malignitelerle karışabilir. CD68 baskın pozitif histiyositler, sitolojik özellikler ve invazyonun olmamasıyla malign neoplazilerden ayırt edilir (19–22).

2.5.3. Benign ve Atipik Mezotelyal Proliferasyon

Plevrayı döşeyen göze çarpmayan tek katlı yassı mezotel hücrelerinin reaktif olarak hiperplazi göstermesi durumudur. Mezotel hücreleri daha küboidal nükleuslu ve yer yer nükleoller göze çarpan, düzenli aralıklı olarak dizilim gösterirler. Basit papiller yapılar sergileyebilir fakat kompleks papiller yapılar, stratifikasyon ve stromal invazyon göstermemeleriyle maligniteden ayrılırlar. Organize plörit vakalarında invazyonu taklit eden alanlar bulunabilir (23).

Herhangi bir malignite şüphesi durumunda atipik mezotelyal proliferasyon veya atipik mezotelyal hiperplazi tanısı ve tekrar doku biyopsisi önerilmektedir (23,24).

2.5.4. İyi Diferansiye Papiller Mezotelyal Tümör

Plevrada nadiren görülen mezotelyal neoplazidir (4). İyi diferansiye papiller mezotelyoma olarak bilinen bu lezyon 2021 DSÖ kitabında malign neoplazilerden ayrılarak iyi diferansiye papiller tümör olarak isimlendirildi (3,4). Plevradan protrüde olmuş 5 cm’e kadar tek bir nodül veya 1 cm’den küçük çok sayıda nodüller şeklinde karşımıza çıkan invaziv olmayan tümörlerdir (3).

Hastalar sıklıkla dispneye sebep olan tekrarlayan plevral efüzyonlar ile başvururlar. Tümörün total eksizyonu küratiftir. Bu tümörü diffüz mezotelyomadan ayırt etmek için lezyonun tamamını histolojik olarak incelemek gerekir (4).

Histomorfolojik olarak miksoid veya fibrovasküler korlar etrafında tek katlı, düz ve kübik mezotel hücreleriyle döşeli papiller yapılar izlenir. Bu sakin görünümü hücrelerde nükleoller belirgin değildir. Mitoz yoktur veya nadirdir. Papillaların stromasında bazen köpüksü makrofajlar ve nadiren hyalinizasyon görülebilir. Psammomatöz kalsifikasyon

nadirdir ve inflamasyon eşlik etmez. Papillalar sırt sırta dizilim göstererek invazyonu taklit edebilir. İmmünohistokimyasal olarak mezotel belirteçleri pozitif boyanma gösterirken BRCA1 Associated Protein-1 (BAP 1) pozitifliği de korunur (3).

2.5.5. Mezotelyoma İn Situ

DSÖ'nün son baskısındaki tanımlamaya göre multidisipliner yaklaşımla desteklenen inatçı plevral efüzyonla seyreden, görüntüleme yöntemleriyle tümöral lezyonun izlenmediği noninvaziv bir neoplazidir. Mikroskopik olarak atipili veya atipisiz tek katlı mezotel hücre proliferasyonunda IHK ile BAP 1 ve/veya metiltiyadenozin fosforilaz (MTAP) kaybının ve/veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile cyclin dependent kinase inhibitör 2A (CDKN2A) kaybının gösterilmesi gerekir (3).

Mezotelyoma in situ ların %70'i ortalama 5 yıllık takiplerde invaziv mezotelyomaya ilerlemektedir. Ayrıca sitoloji örneklerinde invaziv durum değerlendiremediği için in situ tanısı verilmemelidir (25).

2.5.6. Mezotelyoma

Plevra başta olmak üzere periton, perikard ve tunika vaginalisin serozal yüzeyinde görülen mezotel hücrelerinin malign tümürüdür (2). 2021 DSÖ sınıflamasına göre malign ön eki kaldırılmıştır ve malign mezotelyoma yerine artık mezotelyoma olarak ifade edilmektedir (3,4). Tüm malignitelerin %0,3'ünden azını oluşturan nadir görülen agresif bir neoplazidir (26,27).

Plevrada metastatik maligniteler daha sık görülmesine rağmen plevranın en sık primer malignitesi mezotelyomalardır (27). Genellikle visseral plevradan (%80) kaynaklanır (28). DSÖ sınıflamasında lokalize ve diffüz olarak iki kategoriye ayrılmıştır (3). Histomorfolojik özellikleri benzer olmasına karşın tedavi ve prognozu farklı seyreder (29).

2.5.6.1. Lokalize Mezotelyoma

Lokalize mezotelyoma nadir görülen az tanınan bir malignitedir. %70-75 oranında erkeklerde görülür (29). Tüm mezotelyomaların %0,5 ile %1,6'sını oluşturur. Ortalama 62-66 yaş arasında görülür (30).

Klinik olarak metastatik lezyonlar ve sarkomlarla karıştırılabilir. Radyolojik olarak herhangi bir boyutta, tek iyi sınırlı serozal/subserozal kitle olarak izlenir. Ek nodül veya

diffüz serozal yayılım olmamalıdır. Tümöral kitle lezyon dışında herhangi serozal anormallik durumunda biyopsi ile malignite dışlanmalıdır.

Lokelize kitle lezyon histomorfolojik ve immünfenotipik olarak diffüz mezotelyoma ile aynı özelliكتedir. Lokalize mezotelyoma tanısı tedavi ve prognoz açısından diffüz mezotelyomadan farklı olduğu için tanınması önemlidir. Multidisipliner yaklaşım gerekir ve patolog bu tanıyı vermeden önce radyolog ile görüşmelidir (29).

Küratif cerrahi ile diffüz mezotelyomadan daha iyi bir prognoz gösterir (29,30).

2.5.6.2. Diffüz Mezotelyoma

2.5.6.2.1. Epidemiyoloji

İlk mezotelyoma vakası 1767 yılında Joseph Lieutand tarafından “plevral tümör” olarak tanımlanırken 1931 yılında Rabin ve Klemperer bu lezyonlara “mezotelyoma” teriminin kullanılmasını önermiştir (31).

Mezotelyoma genellikle 50-60 yaşları arasında görülmekle beraber nadiren gençlerde izlenir. Mezotelyoma sebeplerinin başında asbest maruziyeti vardır. Asbest teması ile hastalık arasında ortalama 40 yıl gibi uzun bir latent dönem olabilir. Bazı durumlarda bu sürenin 60-70 yıla kadar çıkabileceği bildirilmiştir. Yüksek düzeyde asbest maruziyetinde mezotelyoma görülme riski %5’den %25’lere kadar çıkabilir. 1980’lerin başından beri artan bilgiler ışığında gelişmiş ülkelerde asbest kullanımı kısıtlanmış ve yasaklar getirilmiştir. Fakat yasaklara rağmen okullar veya kamu binaları gibi çeşitli yerlerde, eski asbest madenleri, fabrikalar veya asbestli topraklara yakın yerleşim yerlerinde insanlar hala asbeste maruz kalmaktadır. Mesleki asbest maruziyeti sebebiyle mezotelyoma erkeklerde daha sık görülmektedir. Ancak Türkiye, İtalya ve Birleşik Krallık’ta kadınlarda da görülme oranı yüksektir. Bu durumun tespit edilmesi zor olan çevresel maruziyet sebebiyle olduğu düşünülmektedir (32).

2018 yılı verilerine göre tüm dünyada 30444 yeni vaka ve 25580 ölüm bildirilmiştir (3). İngiltere, Hollanda, Malta, Belçika, Avustralya ve Yeni Zelanda’da mezotelyoma insidansı yüksektir (33). Dünyada ortalama yıllık insidans erkekler için 1.3/100,000, kadınlar için 0.2/100,000 olarak rapor edilmektedir (34). Ülkemizde ise yıllık insidans erkeklerde 1,06/100,000; kadınlarda 0,39/100,000 olarak tespit edilmiştir (35). Fakat asbest maruziyetinin fazla olduğu kırsal bölgelerde insidans erkekler için yılda 114,8; kadınlar için

159,8 bulunmuştur (34,35). Ülkemizde Sivas, Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat ve Diyarbakır illerimizde asbest maruziyeti fazladır. Nevşehir-Ürgüp civarında da erionit maruziyeti bildirilmiştir (34).

2.5.6.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

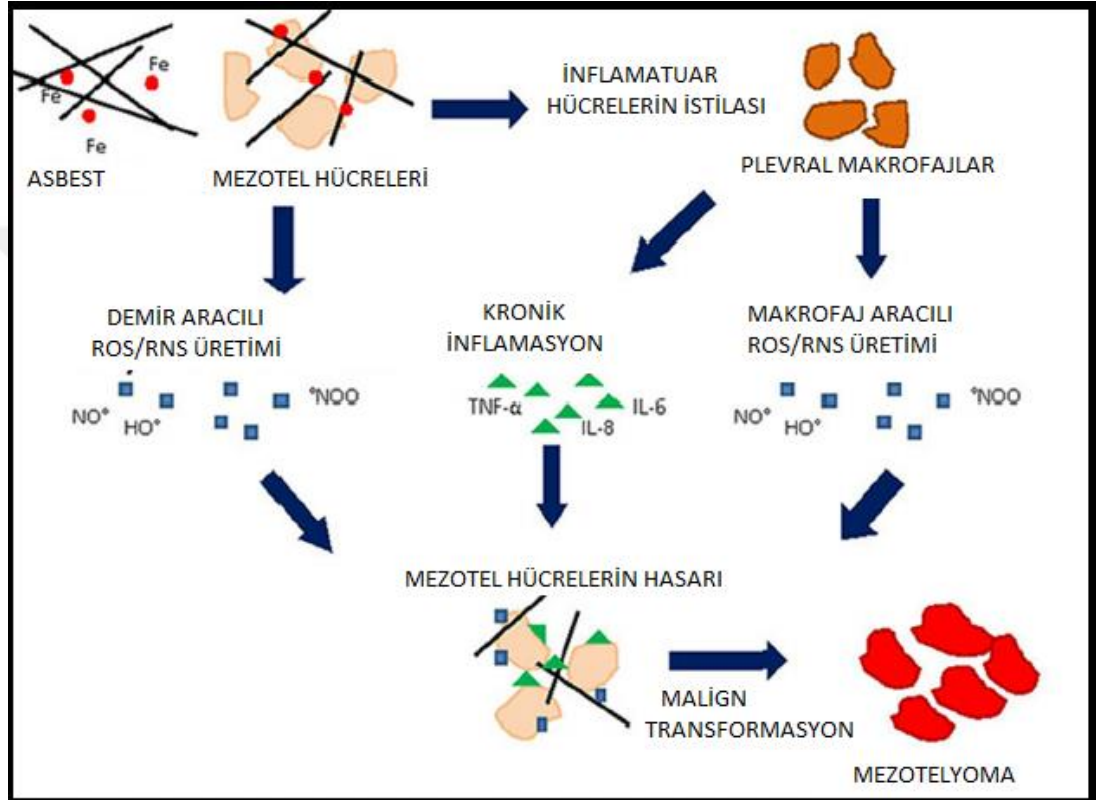
Mezotelyomalı hastaların %70-80'inde asbestin direkt veya indirekt maruziyeti söz konusudur (36,37). Asbest kelimesi "yanmaz" anlamındadır ve Yunanca "asbestinon" kökünden gelmektedir. Doğada bulunan, kolay işlenebilen, yüksek ısı, sürtünme ve asitlere dirençli ucuz ve kolay elde edilebilen bir mineraldir (38).

Asbest, fibröz hidroksi silikat ailesinin adıdır. Biyolojik özelliklerine ve boyutlarına göre serpentin (nonamfibol) ve amfibol olarak iki gruba ayrılır (39). Serpentin grubu, krizolit (beyaz asbest); amfibol grubu krokidolit (mavi asbest), amozit (kahverengi asbest), antofilit, tremolit ve aktinolit minerallerini içerir. Asbest minerallerinin karsinojenitesi boylarının uzunluğuna ve çaplarına bağlıdır. 10 µm'den daha uzun olanlar ve çapı 0,25 µm'den daha dar olanların karsinojenitesi daha yüksektir (40). Asbestin türü, maruz kalma düzeyi ve hastalıklar arasında ilişki vardır (41).

Asbest inhalasyonu plevral veya peritoneal mezotelyoma, akciğer karsinomu, pulmoner fibrozis (asbestozis), plevral kalınlaşma, plak oluşumu ve efüzyona yol açabilir (40,42). Ayrıca Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) verilerine göre asbest maruziyeti larinks, over, mide ve kolorektal karsinomlarına da sebep olabilir (43,44). Asbest partikülleri direkt hasar, reaktif oksijen radikalleri ve nitrojen türevleri oluşumuna sebep olma, hücre sinyal yollarının değişikliğe uğraması, tümör supresör genlerinin kaybı ve onkogenlerin aktive edilmesi, kromozom-DNA değişiklikleri gibi çeşitli mekanizmalarla mezotelyoma gelişimine öncülük ederler (Şekil 2) (45,46).

Mezotelyomaya sebep olan asbestin dört ana hipotez ile bu süreci başlattığı düşünülmektedir. İlk olarak, asbest liflerini fagosite eden fakat sindiremeyen makrofaj gibi hücrelerin tehlikeli reaktif oksijen formu ROS'u üreterek DNA hasarına sebep olduğu görüşüdür. İkinci olarak asbest liflerinin doğrudan mezotel hücrelerinin içine alınması ve mitotik sürece fiziksel olarak dahil olmasıyla kromozomal anormalliklere sebep olmasıdır. Üçüncü olarak asbestin zararlı moleküllerin birikmesine öncülük ettiği ifade edilmektedir. Dördüncü hipotez ise asbest maruziyeti olan makrofaj ve mezotel hücrelerinin inflamasyon ve tümör ilerlemesine neden olan tümör nekroz faktörü- α , interlökin-1 β , transforme edici

büyüme faktörü- β (TGF- β) ve trombosit türevli büyüme faktörü gibi çeşitli sitokinler ile büyüme faktörlerinin salınımına sebep olduğudur. Ayrıca asbest lifleri mezotel hücrelerinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) kaskadını aktive eder. EGFR'nin yukarı regülasyonu ile sinyal amplifikasyonu ortaya çıkar. ERK'nin yukarı regülasyonu ile birlikte hücresel artış, farklılaşma ve apoptozis gibi kontrolden sorumlu transkripsiyon faktörü aktivatör proteini 1 (AP-1) aktive olur (47).



Şekil 2: Mezotelyomaya sebep olan asbest kaynaklı hücre hasarı (46)

Asbest üç binden fazla iş alanında kullanılır (38,42). İnşaat sektörü ve endüstri başta olmak üzere taşıtlarda, uzay araçlarında, izolasyon sahalarında, tekstil sektörü gibi farklı alanlarda kullanımı vardır. Bu işlerde çalışanlar ve çalışanların üzerlerine yapışan mineral tozların evlerine taşınmasıyla ev halkının asbest temasına maruziyeti söz konusudur (38). Ayrıca sigara kullananlarda asbest maruziyeti daha zararlıdır(40,42). Serpentin grubundaki krizotil endüstride en çok tercih edilen ve en zararsız olan asbest türüdür (38). Krizotil dünyada kullanılan asbestin %95'ini oluşturur (40,42). En zararlı olan ve kanserojenitesi en yüksek olan ise krokiolittir (48).

Ülkemizde Kütahya, Eskişehir, Bursa, Denizli, Burdur, Afyon, Konya, Kayseri, Elazığ, Yozgat, Tokat, Amasya, Çankırı, Çorum, Adıyaman, Urfa, Malatya, Sivas ve Kırıkkale’de çevresel asbest maruziyetinin bulunduğu gösterilmiştir (38,40). Asbestli toprağın bebeklere pudra olarak sürülmesi, duvarlara badana olarak kullanılması, damlara çatı toprağı olarak serilmesiyle çocukluk çağından itibaren asbest maruziyeti süregelmektedir (49,50).

Asbest olmayan bir başka mineral erionittir. Erionit fibröz zeolit mineralidir (40). Bu mineral krizidolit ve krizotil’e göre çok daha karsinojendir (41,51). Yapılan bir çalışmada asbeste maruz bırakılan hayvanların %48’inde, erionite maruz bırakılanların ise %100’ünde mezotelyoma gelişmiştir (52). Erionit de asbest gibi IARC tarafından Grup 1 Kanserojen madde olarak kabul edilmiştir (44).

Erionit ülkemizde Tuzköy, Karain ve Sarıhıdır köyleri olan Kapadokya bölgesinde olmak üzere dünyada çeşitli bölgelerde volkanik kayalarda ve toprakta doğal mineral olarak bulunur (41,51).

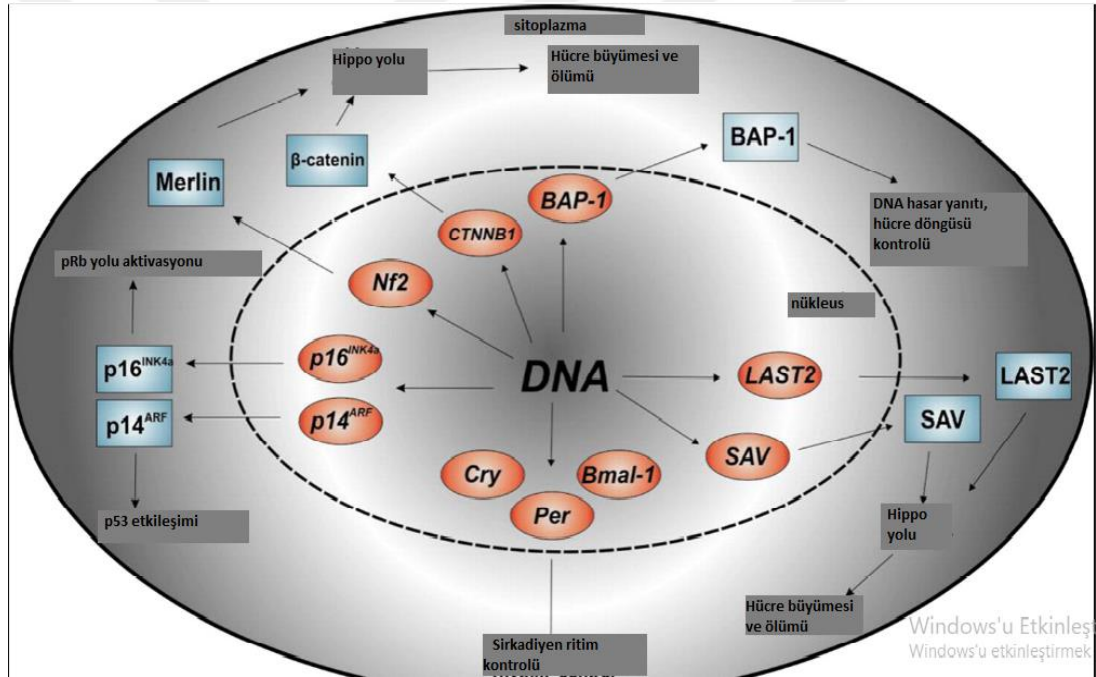
Simian virüs 40 (SV40) maymunlarda görülen bir DNA virüsüdür (53). 1955 ve 1978 yılları arasında çocuk felci aşılarının bu virüs ile kontaminasyonu sonucunda maymunlardan insanlara geçiş olduğu düşünülmektedir (54). Tartışmalar devam etse de 50’den fazla farklı laboratuvar SV40 ile mezotelyoma arasındaki ilişkiyi bildirmiştir (53). Bazı çalışmalarda insan mezotelyoma tümör hücrelerinde SV40 sekansları izlenmiştir (53,55). İlk kez 2000 yılında SV40 ile asbestin ortak kanserojen etki gösterebileceği ortaya konmuştur (56). Takip eden çalışmalarda bu durum desteklenmiştir ve SV40 ile enfekte olmuş canlılarda düşük doz asbest maruziyetinin bile mezotelyomaya sebep olduğu gösterilmiştir (57–59).

Mezotelyomanın etiolojisinde radyasyonun da olduğu ifade edilmiştir. Toraks ve batin bölgesine uygulanan radyasyon sonrasında gelişebileceği gösterilmiştir. Radyoterapi alan kanser hastalarında mezotelyoma riski artmıştır (53).

2.5.6.2.3. Genetik Değişiklikler

Mezotelyomalarda genetik değişiklik olarak tümör supresör genlerde fonksiyon kaybı daha çok görülür (60). En sık görülenler 1p, 3p14-p21, 4, 6q, 9p ve 22q kromozomlarında kayıplardır. Mezotelyomada en sık mutasyona uğrayan genlerden bazıları bu kromozomlarda bulunan CDKN2A (9p21), Nörofibromatosis Tip 2 (NF-2)(22q) ve BAP1 (3p) genleridir (61).

9p21 kromozunda yerleşmiş $p16^{INK4a}$ ve $p14^{ARF}$ (CDKN2A/ARF) tümör supresör genlerdir. $p16^{INK4a}$, bir kompleks proteini olan CDK4/6 (cyclin dependant kinase 4/6) - siklin D'yi parçalayarak retinoblastom (Rb) proteinini aktif fosforilasyonunda ve mitozun G1 fazında durmasını sağlar. $p14^{ARF}$ ise Mdm2'yi parçalayarak p53 yıkımını engeller ve hücre siklusunun durmasına katkı sağlar (Şekil 3)(62,63). Mezotelyomaların yaklaşık %72'sinde bu proteinlerde ekspresyon kaybı görülür (64). Aynı kromozom üzerindeki diğer CDK inhibitörü ise $p15^{INK4b}$ (CDKN2B) yine bir tümör supresör genidir ve TGF tarafından indüklenir. Tüm bu genlerdeki bozulmalar, kayıplar p53 ve Rb inaktivasyonu ile hücre siklusunun bozulmasına sebep olur (65). Epiteloid mezotelyomaların %70'inde, bifazik ve sarkomatoid mezotelyomaların yaklaşık %100'ünde $p16^{INK4a}$ ve $p14^{ARF}$ genetik değişiklikleri bildirilmiştir (62,66).



Şekil 3: Mezotelyoma gelişiminde rol alan genlerin ve proteinlerin şeması (62)

NF2 geni bir tümör supresör genidir (67). Bu gen 22q12 kromozomundaki Merlin proteinini kodlar (62). İlk olarak 1995 yılında mezotelyomalı hastaların %40-50'sinde bu gende mutasyon tanımlanmıştır (62,68,69). Ayrıca bu gendeki mutasyonlar bilateral vestibüler schwannom ve menenjiomun eşlik ettiği nörofibromatozis tip 2 sendromunda ve solid organ (meme, prostat, karaciğer, böbrek gibi) tümörlerinde gösterilmiştir (67).

BAP1 geni 3p21 kromozomunda bulunan tümör supresör genidir ve deubiqinizasyon enzimi olan BAP1 proteinini kodlar. Bu protein hücre siklusunda DNA hasar yanıtında görev alır (70). BAP1 mutasyonları mezotelyoma, uveal melanom ve diğer kanser sendromlarında gösterilmiştir (71–73). Epiteloid mezotelyomalarda diğer tip mezotelyomalara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (74,75).

Large tumor suppressor (LATS) geni bir tümör supresör genidir. İlk olarak Drosophila (meyve sineği) türünde bulunmuştur. İnsanda LATS1 ve LATS2 olarak iki adet tanımlanmıştır. LATS2 geni 13q11-12 kromozomunda yer alır, insanlarda heterozigot kaybı ve kansere neden olduğu gösterilmiştir (62,76–78). Ayrıca LATS2 ve NF2 genleri hücre homeostazisinin düzenlenmesinde görev alan Hippo sinyal yolağını kullanırlar. Hippo sinyal yolağındaki bozulmalar da kanser oluşumunda önemli bulunmuştur (45).

MikroRNA, 18-25 baz çifti uzunluğunda kodlama yapmayan RNA'lardır, transkripsiyon kısmında görev alırlar (79). Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki mikroRNA ekspresyon değişiklikleri birçok kanserde rol oynamaktadır. Mezotelyomalarda normal mezotel hücrelerinden farklı mikroRNA profili gösterilmiştir (80). Mezotelyomada miR-15/16 ekspresyonunun azaldığı ve miR31 ekspresyonunun olmadığı bildirilmiştir (62).

Mezotelyoma ve diğer kanserlerde Salvador gen, β -catenin, EGFR, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve reseptörü (IGFR), fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), B hücreli lenfoma (BCL) ailesi ve wingless-type (Wnt) yolağı gibi farklı gen ve yolaklar araştırılmaktadır (62,63,63,81–87).

Birçok tümör gelişiminde rol alan, tümör supresör genlerini inaktive eden epigenetik değişiklikler ise DNA metilasyonu ve histon asetilasyonudur (61,80). Onkogenlerin hipometilasyonu ve tümör supresör genlerinin hipermetilasyonu kanser gelişiminde rol oynar. Mezotelyomalarda DNA metilasyonu gösterilerek normal plevral dokudan ayırt edilmiş ve prognoz seyrinin kötü olduğu bildirilmiştir. Histon asetilazların artışı da tümör supresör genlerini inhibe ederek hücre homeostazını bozar ve mezotelyoma gibi malignitelerin gelişimine sebep olurlar (88).

2.5.6.2.4. Klinik ve Radyolojik Belirtiler

Hastalar nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybı, terleme, halsizlik, yorgunluk ve anoreksi şikayetiyle kliniğe başvurabilirler (89). Daha az olmakla birlikte öksürük, hemoptizi,

disfaji (yutma güçlüğü) ve lenfadenopati görülebilirken bazı hastalarda asemptomatik seyredebilir (90). Hastalığın erken dönemlerin nefes darlığı plevral efüzyon kaynaklı olabilir. Hastalık ilerledikçe plevral efüzyonda azalma görülebilir.

Efüzyon veya plevral tutulumdan kaynaklı göğüs ağrısı görülebilir (89). Nedeni bilinmeyen plörit tanılı hastaların %12'si iki yıl içinde mezotelyoma olarak tespit edilebilmektedir (91). Göğüs duvarına invazyon gerçekleştiği zaman göğüs ağrısı şiddetini artırabilir. Kostalara invazyon olduğunda kemik ağrıları veya interkostal sinirlere invazyon olduğunda nöropatik ağrılar izlenebilir (89).

Mezotelyomanın altın standart tanı koyma yöntemi doku biyopsisidir. Biyopsi dışında hiçbir test tek başına mezotelyoma tanısını koyduramaz (92). Yapılan son çalışmalarda serumda mezotelin değerinin hastalığın tanı ve izlenimde yardımcı olabileceği söylenmiştir (91).

Plevral mezotelyoma tanısında plevral efüzyonlu vakalarda altın standart tanı koyma yöntemi torakoskopik plevral biyopsidir. %95 ve üzeri tanı verimliliği vardır. Alternatif olarak kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile anormal plevral alanlar tespit edilebilir ve görüntü eşliğinde iğne biyopsisi yapılabilir (92). Kesin tanı verebilmenin yanısıra alt tiplendirme yapabilmek için de yapılan biyopsinin türü önemlidir. BT kılavuzluğunda biyopsi %44, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) biyopsi %74 ve açık biyopsi de %83 oranında doğru tiplendirmeye gidilebilir (93).

Plevral efüzyon değerlendirilmesinde birinci yol ve tek taraflı efüzyonlarda ilk inceleme yöntemi tanısal torasentezdir. Tanısal sitoloji düşük maliyetli, zaman tasarrufunun fazla olduğu ve hastayı daha invaziv işlemlerden kurtarabilen, komplikasyonun az olduğu bir yöntemdir. Ancak doku biyopsisine göre tanı verimliliği oldukça değişkendir (92). Sitolojik değerlendirme için en az 20-40 ml plevral sıvının gönderilmesi önerilir (92,94). Yeterli örneklerden hazırlanabilen hücre bloklarına yapılabilecek IHK ve moleküler çalışmalar tanı için yardımcı olabilir (92).

Kontrastlı BT plevral lezyonları belirlemek için sıklıkla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (92). BT'nin tanısal doğruluğu plevral maligniteler için %68-97 ve özgüllüğü %78-89 aralığındadır (95).

Primer veya metastatik plevral maligniteleri ayırt etmek bazen zor olabilir. Plevral plaklar, interlober fissürlerin tutulumu ve akciğer parankiminde kitle görüntüsünün olmaması plevral mezotelyomayı desteklerken mediastinal ve hiler lenfadenopatiler ile akciğer parankiminde kitle görüntüsü plevranın metastatik lezyonlarını düşündürür (92,95).

Alternatif olarak pozitron emisyon teknolojisi (PET)-BT ile hastaya metabolik aktiviteyi ölçen bir enjeksiyon verilerek dokuların standart alım değerleri (SUV) ölçülerek tanı ve hastalık yayılımını öngörmeye yardımcı bir görüntüleme tekniği de kullanılabilir (89). PET-BT ile uzak organ metastaz varlığı değerlendirilebilir. Bu hastaların evreleri belirlenerek tedavi rejimleri karşılaştırılabilir (92).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), yumuşak dokuları değerlendirmede daha hassastır. Efüzyona komşu göğüs duvarı ve diyafram invazyonunu değerlendirmek için daha kıymetli bir yöntemdir (92). Difüzyon ağırlıklı MRI benign ve malign plevral lezyonların ayırımında ve epiteloid ile sarkomatoid mezotelyoma ayırımında yardımcı olabilir (95). Tanısı zor olan hastalarda invaziv hastalık durumunu değerlendirmek için MRI düşünülebilir (92).

2.5.6.2.5. Makroskopik ve Mikroskopik Bulgular

Mezotelyoma plevral yüzeyde küçük ince nodüllerden büyük plevral kitlelere, diffüz plevral plaklara kadar değişen görünümde olabilir. Sıklıkla parietal plevraya nadiren visseral plevraya yayılmış küçük nodüller izlenir. İlerleyen dönemlerde nodüller birleşerek akciğeri kabuk gibi sarar. Genellikle interlober fissürlerden akciğere, diyaframa ve göğüs duvarına doğru yayılım gösterir. Perikard ve diğer mediastinal yapılara doğrudan yayılım görülebilir. Hastalığın ilerlemesi akciğer ve göğüs duvarına yayılımla gerçekleşir. Son dönem hastalıkta ekstratorasik tümör yayılımı yaygındır. Uzak organlara hematojen yayılımla metastaz yapabilir. Lenfatik yayılım epiteloid tipte özellikle mikropapiller paternde daha sık görülür (3).

Lezyon makroskopik olarak gri-beyaz renkli yumuşak kıvamlı izlenebilir. Mukoid materyal içeren kistik yapılar içerebilir (3).

Mezotelyomalar üç histolojik alt tipe ayrılır. En sık %60-80 oranında epiteloid tip, %10-15 bifazik ve %10'nun altında sarkomatoid tip görülür (96). Desmoplastik patern sarkomatoid alt tipin içine dahil edilmiştir. Prognostik değerleri farklı olduğu için alt tiplerin belirlenmesi önemlidir (3).

Epiteloid mezotelyoma eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak veziküler nükleuslu ve küçük nükleollü hücrelerden oluşabilir. Kötü diferansiye olan durumlarda kaba kromatin, belirgin nükleol ve artmış mitoz izlenebilir (3).

Epiteloid mezotelyoma farklı sitolojik özelliklerle karşımıza çıkabilir. Berrak hücreli karsinoma benzer şeffaf sitoplazmalı, merkezi yuvarlak nükleuslu büyük hücreler görülebilir. Gebeliğin desiduoid hücrelerine benzer görünümde bol eozinofilik sitoplazmalı hücreler mevcut olabilir. Adenokarsinomayı düşündüren nükleusun kenara itildiği şeffaf sitoplazmalı taşlı yüzük morfolojisi nadir görülür fakat tanınması önemlidir. Yine nadir olarak küçük hücreli karsinomla karıştırılabilecek küçük hücre morfolojisi görülebilir. Fakat raporlarda “küçük hücreli mezotelyoma” terimi önerilmez. Rabdoid sitolojik özellikler rabdomyoblasta benzer eozinofilik sitoplazmik globüller içeren, kas belirteçlerinden ziyade sitokeratin belirteçleri ekprese eden hücre morfolojisidir. Pleomorfik görünüm multinükleuslu dev hücreler, bizaar ve anaplastik nükleuslu hücre morfolojisinden oluşabilir. CD8 pozitif T lenfositlerin baskın olduğu histiyositoid hücrelerin görüldüğü lenfohistiyositoid morfoloji de izlenebilir. Lenfoma veya lenfoepitelyal karsinomu taklit edebileceği unutulmamalıdır (3).

Tümörün stroması çeşitli görünümde olabilmekle beraber selüleritenin değişken olduğu fibröz, hyalinize ve miksoid özellikler sergileyebilir (3).

Epiteloid mezotelyomada farklı paternler bir arada veya ayrı ayrı görülebilirler. Genellikle tübülopapiller, trabeküler, mikropapiller ve solid patern izlenirken daha az sıklıkta adenoid patern görülebilir.

Tübülopapiller patern sakin küboidal hücrelerden atipik hücelere kadar değişen spektrumda hücreler içeren fibrovasküler kor içeren papiller ve tübüler yapılar içeren mimari desendir.

Trabeküler desen, küçük tek hücrelerden oluşan ince kordonlar veya tek sıralı hücrelerden oluşur (3).

Adenomatoid patern, küboidal-yassı hücrelerle dōşeli gland benzeri yapıları sergiler (93). Dantela veya taşlı yüzük benzeri mikrokistik alanlar izlenebilir.

Mikropapiller desen gerçek fibrovasküler kor içermeyen papillalar ve psammom kalsifikasyonu şeklinde karşımıza çıkabilir (Tablo 1) (3).

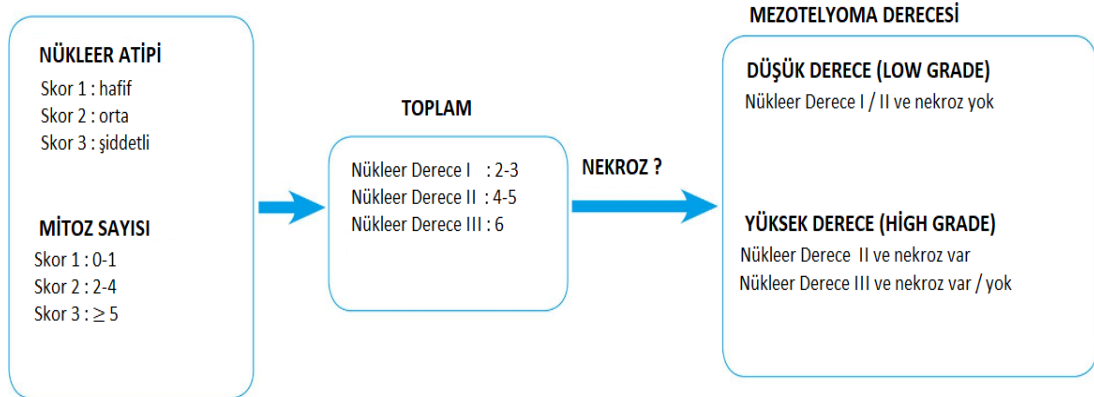
Tablo 1: Epiteloid mezotelyomanın histomorfolojik olarak sınıflandırılması (3)

Patern özellikleri	Sitolojik özellikler	Stroma özellikleri
Tübülopapiller	Rabdoid	Miksoid
Trabeküler	Desiduoid	
Adenomatoid	Küçük hücreli	
Mikrokistik	Şeffaf hücreli	
Solid	Taşlı yüzük	
Mikropapiller	Lenfohistiyositoid	
	Pleomorfik	

İlk olarak 2012 yılında yapılan bir çalışmada epiteloid mezotelyomanın derecelendirilmesine vurgu yapılmıştır (97). Epiteloid mezotelyomanın derecelendirilmesi gerekliliği DSÖ, Amerikan patoloji derneği (CAP) ve uluslararası mezotelyoma ilgi grubu (IMIG) tarafından da ifade edilmektedir (3,98).

Epiteloid mezotelyomada düşük ve yüksek dereceli olarak iki katmanlı derecelendirme sistemi kullanılır. Öncelikle nükleer atipi ve mitoz sayısının toplam skoru ile nükleer derece belirlenir. Daha sonra nükleer derece ile nekroz varlığı değerlendirilerek nihai sonuca ulaşılır (Tablo 2) (93,99).

Tablo 2: Epiteloid mezotelyomayı dereceleme kriterleri (93,99)



Epiteloid mezotelyomalarda sitolojik özellikler, stromal değişiklikler, sergilenen farklı paternler ve dereceleme sistemi önemlidir, prognozu ve sağkalım durumunu öngörmeye yardımcı olurlar. Hem biyopsi hem rezeksiyon materyallerinde derece belirtilmelidir (3,93,98). Rezeksiyonda görülen her paternin yüzdesi verilmelidir. Bazı

morfolojik özelliklerin prognostik önemi olduğu için diğer biyopsi örneklerinde de farklılıklar raporda belirtilmelidir (26).

Sarkomatoid mezotelyomada akciğer parankimi ve/veya yağlı dokuya invazyon yapmış fasiküler veya düzensiz paternde yerleşim gösteren boyu eninin 2 katından fazla olan uzun elonge ve sivri iğsi hücre proliferasyonu görülmektedir. Hücre nükleusları sakin morfolojiden atipik, pleomorfik görünüme kadar değişebilir. Belirgin nükleoller, mitoz ve sıklıkla da nekroz izlenebilir (3). Diğer yumuşak dokularda görülen sarkomlara benzediği için sarkomatoid mezotelyoma denmektedir. En sık %44 oranıyla konvansiyonel tip ve sırasıyla desmoplastik (%34), desmoplastik alanlarla birlikte sarkomatoid (%21), heterolog elemanlı (%1) ve lenfositoid tip (<%1) görülür (96).

Desmoplastik varyant, rezeksiyon materyallerinde tümörün en az %50'sinin yoğun hyalinize stromada atipik iğsi hücre morfolojisinde olmasıdır. Küçük biyopsilerde bu morfoloji gözlemlendiği zaman "desmoplastik özellikli" terimi rapora yazılmalıdır. Heterolog elemanlar olarak osteosarkom, kondrosarkom ve rabdomiyosarkom alanları görülebilir. Transizyonel özellikler gösteren mezotelyoma ise epitelooid ile sarkomatoid morfolojinin ara formunda görünen uzun, dolgun hücrelerle bezeli tabaka benzeri patern sergilemektedir. Genellikle nükleol belirginliği olan epitelooid morfolojiden daha diskoheziv hücrelerden oluşur. Tek hücre morfolojisini vurgulamak için retikülin histokimya boyası kullanılabilir. Sarkomatoid mezotelyomanın sitolojik varyantı olarak kabul edilir (93).

Bifazik mezotelyoma için rezeke tümörlerde epitelooid ve sarkomatoid komponentlerin her biri en az %10'luk paydayı temsil etmelidir. Küçük biyopsilerde farklı komponentlerin yüzdesi belirtilerek raporlanmalıdır (26,93).

2.5.6.2.6. İmmünohistokimyasal İnceleme

Mezotelyomayı benign mezotelyal lezyonlardan, diğer karsinom ve neoplazilerden ayırmak için IHK ve moleküler testler gibi yardımcı tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır (92). Tanı konulmadan önce akciğerin primer veya sekonder maligniteleri ekarte edilmeli ve ardından mezotelyomanın alt tipinin belirlenmesi gereklidir (31).

IHK belirteçleri %100 özgüllüğe sahip olmadıkları için epitelooid mezotelyoma için duyarlılığı ve özgüllüğü en az %80 olan iki epitelyal ve iki mezotelyal marker kullanılması önerilir (31,65,96,100). Mezotel köken için kalretinin, sadece nükleer boyanan Wilms Tümör

1 (WT1), cytokeratin 5/6 (CK5/6), human bone marrow endothelium marker-1 (HBME-1) ve podoplanin (D2-40) yararlı markerlardır (65,96,100–102). Metastatik karsinomlar için epitelyal ilişkili antijen (MOC31), Lewis antijen blood group 8 (BG8), carcinoembryonic antijen (CEA), Claudin 4 ve BerEP 4 kullanılabilir (65,96,100). MOC31 ve BerEP4 markerları transmembran glikoproteini (EpCAM) hedef aldıkları için her ikisi aynı anda kullanılmamalı ve herhangi biri seçilmelidir. Vakanın histolojik özellikleri, klinik ve radyolojik bulgularına göre ayırıcı tanılara alınmış olan karsinoma göre özgün marker eklenmesi yapılabilir. Örneğin hastanın özgeçmişinde malignite öyküsü varsa veya klinik olarak başka bir dokunun primer olduğu düşünülüyorsa bu durumlar dikkate alınmalıdır (Tablo 3) (96).

Tablo 3: Mezotelyomayı diğer malignitelerden ayırmak için faydalı immünohistokimyasal boyalar (96)

Mezotelyoma histolojik tip	Mezotelyal markerlar	Mezotelyal olmayan neoplazilerde daha sık eksprese edilen markerlar
Epiteloid	CK AE1/3 +, kalretinin +, WT-1 +, CK5/6 +, mezotelin +, D2-40 +	Akciğer adenokarsinomu (TTF-1 +, Napsin A +)
		Adenokarsinom, NOS (CEA +, claudin4 +, MOC31/Ber-EP4 +, BG8 +)
		Skuamöz hücreli akciğer karsinomu (p40 +, MOC31/ Ber-EP4 +)
		Renal hücreli karsinom (PAX8 +, CAIX +)
		Meme karsinomu (ER +, PR +, GCDFP-15 +, Mamaglobin +, GATA3 +)
		Epiteloid hemanjiyoendoteloma (CD31 +, CD34 +, FLI-1 +, ERG +)
Sarkomatoid	CK AE1/3 +, CAM5.2 +, D2-40 +, kalretinin +, WT-1 +, GATA3 +	Sarkomatoid karsinom (CK AE1/3 +, CAM5.2 +, GATA3 -)
		Anjiyosarkom (CD31 +, CD34 +, ERG +)
		Sinoyal sarkom (CD99 +, TLE-1 +)

Rutin pratikte sıklıkla mezotelyal marker olarak WT1 ve/veya D2-40 ile kalretinin tercih edilirken epitelyal için MOC31 ve claudin-4 kullanılır. Nadir de olsa mezotelyoma ile epitelyal olmayan malignite durumlarını (mezenkimal, hematolojik, melanositik lezyonlar gibi) ayırmak gerekebilir. Böyle bir durumda ezbere uygulanan epitelyal ve mezotelyal marker paneli kafa karışıklığına ve hatta yanlış tanıya sebep olabilir. Burada morfolojik incelemenin önemi bir kez daha öne çıkmaktadır ve gerekli immünpanel uygulanması önerilmektedir (103). Pansitokeratin (panCK) boyası mezotelyomayı epitelyal olmayan durumlardan, metastatik melanom veya yüksek dereceli lenfomalardan ayırmaya yardımcı olabilir (96).

Yakın zamanda EGF benzeri domain 1 (HEG1) proteini mezotelyal belirteç olarak tanımlanmıştır (100,103). Sitoplazmik-membranöz boyanma özelliğine sahip bu marker mezotel köken için %92-99 duyarlılığa, %83-99 özgüllüğe sahiptir. Ayrıca sarkomatoid

mezotelyoma için de %64-78 duyarlılıkta olduğu bildirilmiştir. Yakın gelecekte yaygın olarak kullanılacağı öngörülmektedir (103).

Sarkomatoid mezotelyoma epitelyal kökenlidir ve diğer sarkomlardan ayırmak için öncelikle sitokeratin kullanılmalıdır (96). Bu vakaların %93'ünde sitokeratin ekspresyonu bulunmuştur (65,96). Fakat fokal pozitif boyanma ya da negatiflik de izlenebilir (31). Duyarlılığı artırmak için yeterli tümöral doku örnekleme, doğru doku fiksasyon takibi ve antikör kokteyli (örn. AE1/AE3 ± CAM5.2) kullanmak yararlı olabilir. Osteosarkomatöz veya kondrosarkomatöz gibi heterolog elemanlarda sitokeratin boyanması görülmeyebilir (96).

Sarkomatoid mezotelyomaları, sarkomatoid karsinomlardan ayırmak için kullanılan IHC markerlar daha az yardımcıdır (96). WT1 ve %50'den fazla kalretinin negatifliği izlenir (31,96). Bcl-2, cluster of differentiation 34 (CD34) ve desmin ile negatif olma eğilimindedir (31). GATA binding protein 3 (GATA-3)'de kuvvetli ve yaygın ekspresyon görülebilir, zor vakalarda tanıya yardımcı olur (96). Ayrıca %42 vakada tyroid transcription factor 1 (TTF1)'in SP141 klonunun pozitif olabileceği ifade edilmiştir (101).

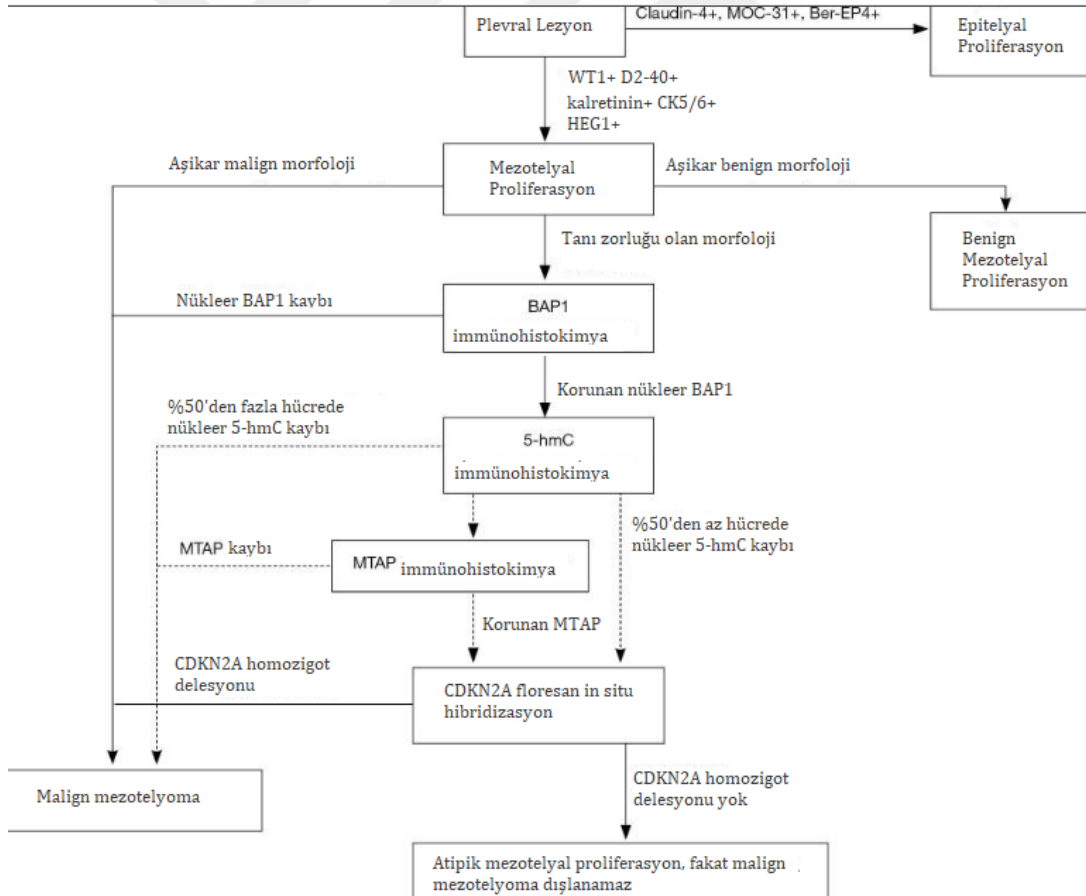
Mezotelyomaları benign durumlardan ayırmak için yumuşak doku ve/veya akciğer parankimine invazyonunu morfolojik olarak görmek gerekir (96,100). Daha küçük ve net seçilemeyen invazyon alanlarını tespit etmede sitokeratin boyası yardımcı olabilir. Ancak benign proliferatif durumlarda fibrozis varlığıyla hücreler sıkışabilir ve psödoinvazyon sergileyebilir. Selüleritenin plevral boşlukta fazla görülmeyle beraber göğüs duvarına doğru azalması ve plevral inflamasyon varlığı benign durumlar için faydalı bulgulardır. Tek hücrelerle döşeli, dallanmayan ve karmaşık tabakalar yapmayan basit papiller yapılar izlenebilir. Reaktif süreçlere sıklıkla yüzey fibrini ve granülasyon dokusu eşlik edebilir (96).

p53 markerinin ekspresyonu benign ve malign süreçlerde yardımcı olabilir. Epitelyal membran antijeni (EMA) pozitifliği tek başına olmasa da desmin ile birlikte kullanımında, EMA pozitif ve desmin negatif durumu mezotelyomayı destekleyebilir. Ters durum reaktif süreçlerde görülebilir. İnsülin benzeri büyüme faktörü II haberci ribonükleik asit bağlayıcı protein-3 (IMP-3) ve trombomodulin belirteçlerinin ekspresyonu mezotelyoma lehine yardımcı olabilir (31).

Mezotelyomanın tanısallık duyarlılığını artıran, benign süreçlerden ayırmaya yardımcı diğer markerlar ise BAP1 ekspresyon kaybı ve p16'nın homozigot silinmesidir. BAP1; hücre döngüsünde, DNA hasar onarımında, gen ekspresyonu düzenlenmesinde ve kromatin

yeniden şekillenmesinde rol oynayan tümör baskılayıcı bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda epiteloid mezotelyomalarda %75, bifazik mezotelyomada %50 ve sarkomatoid mezotelyomada \leq %10 BAP1 kaybı olduğu ifade edilmiştir (96). BAP1 ekspresyon kaybı mezotelyoma için %100 özgüllüğe sahip iken %20-53 oranında düşük duyarlılıktadır (31). BAP1 kaybını değerlendirirken iç kontrol olarak çevre stromal hücreler ve inflamatuvar hücrelerdeki pozitiflik dikkate alınarak neoplastik mezotel hücrelerindeki tam veya nadiren kısmi nükleer kayıp incelenir. Fakat BAP1 ekspresyon varlığı tek başına mezotelyoma tanısını ekarte ettirmez (96).

FISH yöntemi ile CDKN2A/p16'nın homozigot silinmesi malign tanıya yönlendirmektedir. Kromozom 9 üzerinde bulunan bu geninin yakınında MTAP geni sıklıkla CDKN2A ile birlikte silinir. IHK olarak yapılabilen MTAP markerına ulaşım daha kolay olabilir. BAP1'in nükleer ekspresyon kaybının aksine MTAP'ın sitoplazmik kaybı değerlidir. BAP1 ve MTAP kombine kullanım malignite duyarlılığını artırır (Şekil 4) (96,100,101).



Şekil 4: Mezotelyoma tanısına yönelik algoritma (Kesikli çizgiler, henüz yaygın olarak kullanılmayan markerlardır) (103)

IHK olarak 5-hidroksimetilsitozinin (5-hmC) nükleer ekspresyonunun kaybı, 22q12, NF2 geni ve programlanmış ölüm-1 ligandı (PD-L1) gibi yeni markerların araştırılması devam etmektedir (96,101).

2.5.6.2.7. TNM Sınıflaması ve Evreleme

Mezotelyoma ilk olarak 1994 yılında IMIG tarafından yayınlanan tümör, nod (lenf nodu) ve metastaz (TNM) sınıflamasıyla evrelenmeye başlanmıştır (104). Günümüzde ise en son yapılan düzeltmelerle 2016 yılında revize edilen TNM'nin sekizinci baskısına göre evrelenebilmektedir. Bu sistem Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği (IASLC) tarafından düzenlenmiş olup Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) üyelerince kabul edilmiştir (Tablo 4 ve Tablo 5) (3,105).

Tablo 4: Mezotelyomada TNM sınıflaması (105,106)

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör için kanıt yok
T1	Aynı tarafta parietal ± visseral ± mediastinal ± diyafragmatik plevra tutulumu
T2	Aynı tarafta pleval yüzeylerin (parietal, visseral, mediastinal, diyafragmatik) her birinin tutulumu ile birlikte diyafragmatik kas invazyonu ve/veya tümörün visseral plevrayı aşmış alttaki akciğer parankimine uzanımı
T3	Lokal ileri ancak potansiyel olarak rezeke edilebilir tümör. Aşağıdaki özelliklerden en az birini içermek şartıyla aynı taraftaki pleval yüzeylerin tümünü (parietal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral plevra) tutmuş tümör : <ul style="list-style-type: none"> - Endotorasik fasya invazyonu - Mediastinal yağ dokuya uzanım - Göğüs duvarının yumuşak dokularına infiltrasyon gösteren, tam olarak rezeke edilebilecek soliter tümör odağı - Tam kat olmayan perikard invazyonu
T4	Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri tümör. Aşağıdaki özelliklerden en az birini içermek şartıyla aynı taraftaki pleval yüzeylerin tümünü tutmuş tümör : <ul style="list-style-type: none"> - Göğüs duvarına diffüz ya da multifokal yayılım gösteren tümör (± kosta destrüksiyonu) - Peritona direkt trans-diyafragmatik uzanım - Karşı taraftaki plevraya direkt uzanım - Mediastinal organlara direkt uzanım - Vertebra veya brakiyal pleksusa invazyon - Tam kat perikard invazyonu (± perikardiyal efüzyon) - Miyokard tutulumu
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta bronkopulmoner, hiler, mediastinal (internal mammarian, peridiyafragmatik, perikardiyal yağ yastığı veya interkostal lenf nodları da dahil) lenf nodlarına metastaz
N2	Karşı taraftaki mediastinal, aynı veya karşı taraftaki supraklaviküler lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5: Evreleme şeması (105)

Evre	T	N	M
I			
IA	T1	N0	M0
IB	T2,3	N0	M0
II	T1,2	N1	M0
III			
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1-3	N2	M0
IV	T4 Herhangi T	N0-2 Herhangi N	M0 M1

2.5.6.2.8. Sağkalım ve Tedavi

Plevral mezotelyomalar kötü prognozlu neoplazilerdir (107). Dünya genelinde mezotelyomalara bağlı ölümler gün geçtikçe artmaktadır (47). Tanı konduktan sonra ortalama sağkalım 4-18 aydır ve 5 yıllık sağkalım ise %5'dir (5,107). Epiteloid alt tipin diğerlerine göre daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmekle beraber en kötü prognoz sarkomatoid tiptir (100).

Epiteloid mezotelyomalarda tübülopapiller, trabeküler, adenomatoid paternler ve %50'den fazla miksoid stroma varlığı daha iyi seyirli iken mikropapiller, yarıdan fazla solid patern ve pleomorfik sitolojik özelliklerin prognostik değeri daha kötüdür (93,98). Sarkomatoid mezotelyomalarda iyi prognostik gösterge olan lenfositik özellikler görüldüğü zaman raporda belirtilmelidir (93).

Genel sağkalım pleomorfik mezotelyomalarda 5,4 ay, yüksek dereceli epiteloid tipte 8,9 ay ve düşük dereceli epiteloidde 19,3 ay olarak belirtilmiştir (98). Yapılan çalışmalarda CDKN2A homozigot delesyonu ve/veya MTAP kaybı olan hastalarda sağkalımın kötü olduğu, BAP1 mutasyonu olan mezotelyomalarda sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir (98).

Kadın cinsiyet, 45 yaşın altında olmak, histomorfolojinin epiteloid tipte olması, evre I hastalık, periton mezotelyoması, kombine tedavi rejimi seçimi olumlu prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (108).

Mezotelyomanın küratif tedavisi yoktur ve tedavi seçeneklerinin çoğu hastanın ömrünü uzatmaya yönelik palyatif tedavilerdir (47). Mezotelyomanın alt tiplerinde öncelikle cerrahi rezeksiyon düşünülmeyle kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) ile kombine multimodal tedavi rejimleri hastanın durumuna göre gözden geçirilebilir (31,47,100).

Radikal cerrahi yaklaşık %20 genç hastalara önerilebilmektedir (47). Epiteloid mezotelyomalı hastaların cerrahi tedaviden fayda görme ihtimali varken sarkomatoid ve bifazik tipin cerrahiden fayda göremeyeceği ifade edilmektedir (100).

Cerrahi olarak akciğer, plevra, perikard ve diyaframın tamamının rezeksiyonu olan ekstraplevral pnömonektomi (EPP) ve akciğerin korunduğu tümörlü alanların ve etkilenen plevranın çıkarıldığı plörektomi/dekortikasyon (P/D) seçenekleri düşünülebilir (47). Diyafram ve/veya perikard ile tüm tümörlü alanın da çıkarılması genişletilmiş plörektomi/dekortikasyon (EPD) ve tanısal veya palyatif amaçlı tümörün tam çıkarılmadığı parsiyel plörektomi de farklı seçenekler arasındadır (93). Son yıllarda çoğunlukla P/D cerrahisi yapılmaktadır. Ancak cerrahinin faydası hala tartışmalı bir konudur ve araştırmalar devam etmektedir (47,91).

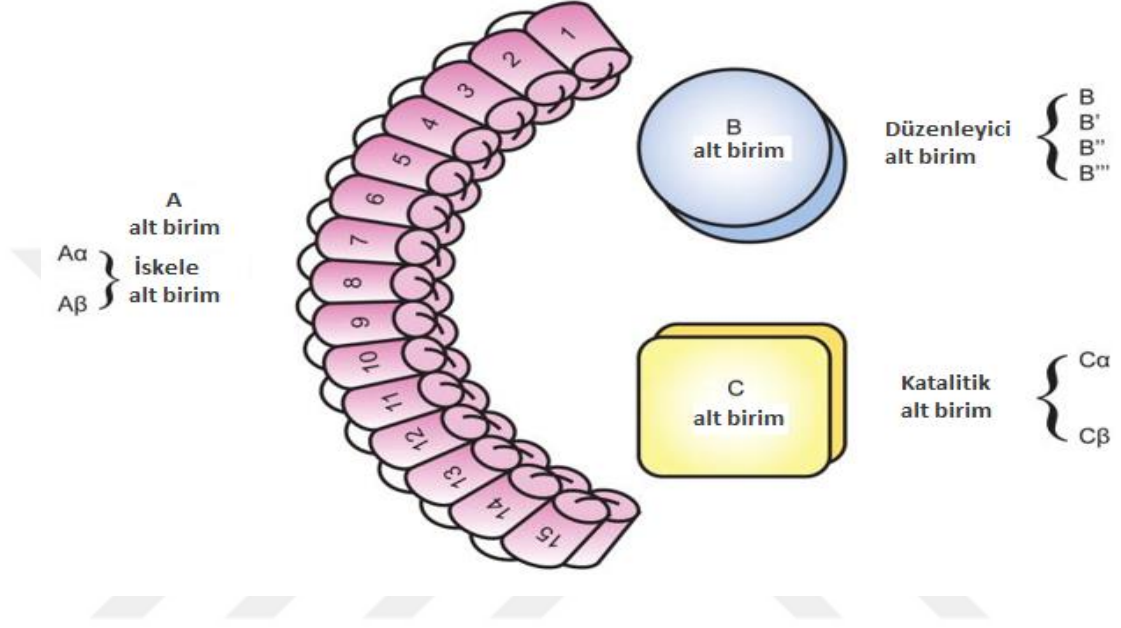
Tek başına RT rejiminden ziyade cerrahi sonrası ağrı ve semptomları hafifletmek amacıyla RT verilebilir. Cerrahi yapılmayan hastalarda standart kemoterapötikler bir koadjuvan platin ilacı (sisplatin veya karboplatin) ve pemetreksetin kombinasyonudur. Günümüzde farklı kemoterapötik ilaçlar ile fotodinamik, miRNA ve onkolitik viral tedavi gibi çeşitli tedavi modelleri araştırılmaya devam edilmektedir (47). Son yıllarda epiteloid dışı mezotelyomaların sağkalımında faydası gösterilmiş immünterapi tedavi seçeneği de gündemdedir (100).

2.6. Protein Fosfataz 2A (PP2A) ve İnhibitörleri

İnsan vücudunda proteinler, fosforilasyona ve defosforilasyona uğrayarak çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol alırlar. Tüm ökaryotik hücrelerde üretilen proteinlerin %70'inde serin, treonin veya tirozin kalıntıları protein kinazlar eşliğinde fosforilasyona uğrar. Protein fosfatazlar ise protein kinazların etkisini antagonize ederek hücrenin protein üretim dengesini sağlarlar.

İnsanlarda yaklaşık 200 tane protein fosfataz vardır (109). Temel olarak protein tirozin fosfataz ve protein serin/treonin fosfataz olarak iki sınıfa ayrılırlar (8,109). Protein serin/treonin fosfataz grubu proteinlerde fosfoprotein fosfatazlar (PPP), aspartat bazlı fosfatazlar ve metale bağımlı protein fosfatazlar (PPM) olarak üç alt birime ayrılır. PPP'lar protein fosfataz (PP)1, PP2A, PP2B, PP4, PP5, PP6 ve PP7'den meydana gelmiştir.

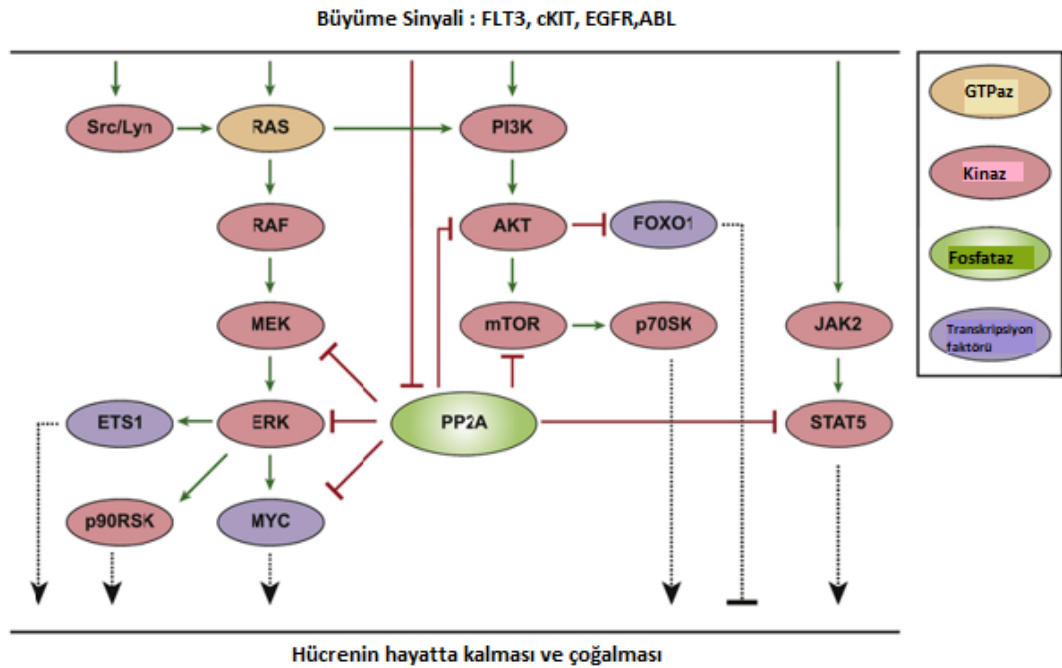
PP2A, protein serin/treonin fosfataz işlevinin büyük çoğunluğuna yardımcı olurken tüm proteinlerinde %1'ine katkı sağlamaktadır (109). İskele bir A, düzenleyici bir B ve katalitik bir C alt biriminden meydana gelen heterotrimerik serin/treonin fosfataz proteinidir (Şekil 5) (109–111).



Şekil 5: PP2A, iskele bir A, düzenleyici B ve katalitik C alt birimden oluşan heterotrimerik bir protein kompleksidir. A alt birimi 15 tandem HEAT tekrarından oluşan iki izoform α ve β 'dan, B alt birimi B (B55/PR55), B' (B56/PR61), B''(PR48/PR72/PR130) ve B'''(PR93/PR110) dört sınıftan ve C alt birimi α ve β olmak üzere iki olası izoformdan meydana gelir (110).

PP2A hücrenin birçok sürecini düzenleyen tümör baskılayıcı bir proteindir (8). Hücre döngüsünde, apoptozisde, hücre göçünde, sinyal olaylarında, hücre metabolizmasında, hücrenin çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli görevleri vardır (109). PP2A, hücre mitozunda sınırlayıcı rol almaktadır. Hücre bölünme döngüsü 25'i (Cdc25) fosforilasyona uğratarak DNA'ya duyarlı ana G2/M mitoz kontrol noktasını düzenlemektedir. Böylece hücrenin G2'den M fazına girişini sınırlamaktadır (8). PP2A, mikrotübüllerin ve nörofilamentlerin bağlanmasını ve stabilitesini sağlamakta, golgi membran interfazında görev alarak mitozun erken aşamalarına bağlı hücre döngüsüne etki etmekte, endozomların sınıflandırılmasında, melanozomlar üzerinde, protein salgılanmasında, endositozda ve trans golgi ağı parçalanması gibi farklı süreçlerde aktif rol oynamaktadır (112).

PP2A hücrede mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK), fosfatidilinositol-3-kinaz/ protein kinaz B/ rapamisin kompleksi 1'in memeli hedefi (PI3K/Akt/mTOR), kanatsız tip MMTV entegrasyon bölgesi aile üyesi/ beta-katenin (Wnt/ β -katenin), nükleer faktör-kappa B (NF- κ B), c-MYC, Bcl-2 ailesi, Ras-Raf-mitojenle aktifleştirilen protein (MAP) ve hücre dışı sinyal düzenlenmiş kinaz (ERK) ailesi kinazlar gibi hücrenin büyümesi, çoğalması ve hayatta kalmasıyla ilgili çeşitli sinyal yollarına negatif olarak etki etmektedir (8,109). PP2A'nın etkinliğinin sınırlanması ise otofosforilasyonla aktive olan protein kinazlar tarafından düzenlenmektedir (Şekil 6) (109).



Şekil 6: PP2A, farklı süreçlerde hücrenin hayatta kalmasında ve çoğalmasında negatif düzenleyici olarak rol oynar. PP2A, gösterilen reseptör tirozin kinazların aktive edici mutasyonlarından veya onkogenik füzyon proteinlerinden kaynaklanan anormal aktif büyüme sinyaline sahip hücrelerde inhibe edilebilir, sinyalleme artmasına ve tümörojenik ilerlemeye sebep olabilir. Eş zamanlı olarak onkogenik kinazların inhibisyonu ve PP2A'nın yeniden aktivasyonu, sinerjistik antineoplastik etki potansiyelini barındırır (7).

PP2A tümör supressör özelliği ile karsinogenezi engellemektedir. Bu döngünün bozulması PP2A'nın inhibisyonu ise başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojik süreçlere sebep olur (7,110). PP2A fonksiyon bozukluğu hiperfosforile tau artışına yol açarak mikrotübüllerin stabilizasyonunun

bozulmasına ve hiperfosforile tau'nun nörofibriler yumaklarda birikimiyle Alzheimer hastalığına da yol açar (110).

Karsinogenez sürecinde PP2A aktivitesinin, somatik mutasyonlar, katalitik alt birim C terminal kuyruğunun fosforilasyonu ve/veya metilasyonu ve endojen PP2A inhibitörlerinin artan ekspresyonu gibi çeşitli mekanizmalar sebebiyle etkisiz hale geldiği ifade edilmektedir. Genetik değişikliklerin birçoğu A alt biriminin diğer (B ve/veya C) alt birimlerine bağlanmasını engellerek enzimin ve kompleksin bozulmasına sebep olur (110).

PP2A tümör immünesinde de işlev görür. Özellikle bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, programlanmış ölüm-1 (PD-1) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) tarafından bağışıklık kontrol noktası sinyallenmesinin bir düzenleyicisi olarak da görev alır. PP2A'nın hedef aldığı c-MYC molekülü, PD-L1 için bir transaktivatördür. PP2A aktivasyonu c-MYC'yi defosforile ederek immün kaçışta rol oynayan PD-L1'in baskılanmasını sağlamaktadır. Ek olarak PP2A, mRNA bağlayıcı protein tristetraprolin'i (TTP) defosforile ederek PD-L1'in 14-3-3'ten ayrışmasına sebep olur. Böylece TTP, PD-L1'e m-RNA'ya bağlanarak onu bozma yetkisi vermiş olur. Ayrıca PP2A, kendi inhibitör bölgesinde TTP'nin fosforilasyonundan sorumlu olan MAPK sinyal yollarını inhibe ederek TTP'yi ve PD-L1 stabilitesini düzenler (7).

2.6.1. Protein Fosfat 2A'nın Kanserojen İnhibitörü (CIP2A)

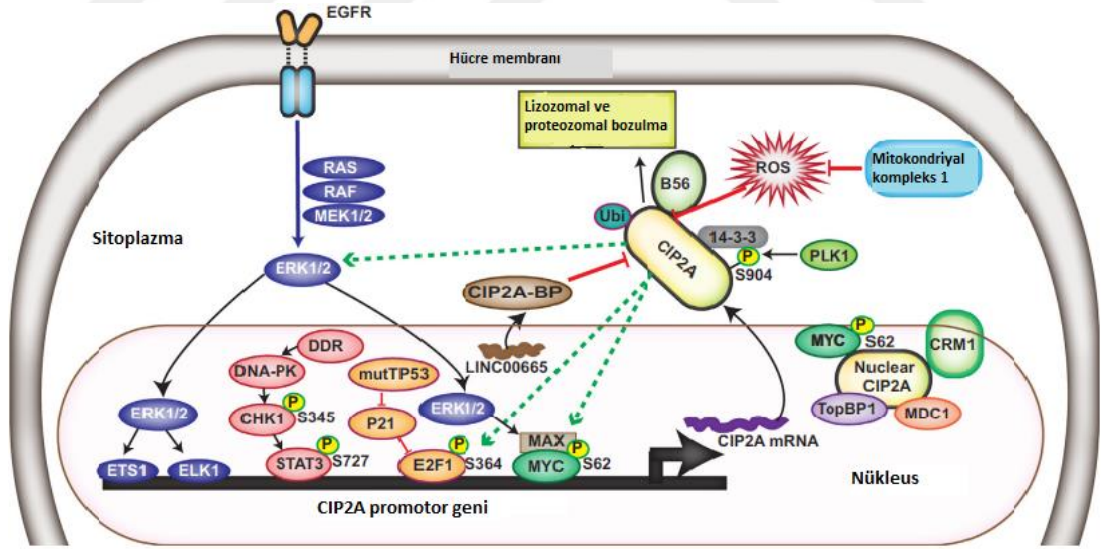
CIP2A insanlarda 3q13.13 kromozomunda bulunan ve KIAA1524 geni tarafından kodlanan 90 kDa'lık bir onkoproteindir (8,110). İlk olarak KIAA1524 veya p90 olarak adlandırılmıştır (8,111). CIP2A serin/treonin fosfat kompleksini olan PP2A'nın onkogenik inhibitörüdür (113).

CIP2A embriyo gelişiminde rol oynar daha sonra doğumla birlikte azalır (8). Bazı hücreler (sperm hücresi, bağırsak kök hücresi ve bazı bağışıklık hücreleri) dışında normal hücrelerde çok düşük olmasına karşın kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilir (113). CIP2A'nın malignitelerin %39-90'ında fazlaca arttığı bulunmuştur. Tümör içinde diffüz dağılır ve kanser hücrelerinin sitoplazmalarında gözlenir (8).

CIP2A ekspresyonu kanser hücrelerinde transkripsiyonel mekanizmalar ve protein stabilizasyonu yoluyla artar. Çeşitli onkogenik faktörler, efektör proteinler, DNA hasarı sinyali ve yapısal CHK1 aktivitesi bu üretime yardım eder. Çoğu tümörde görülen p53 mutasyonu da bu onkoprotein ile pozitif korelasyon içindedir (113).

CIP2A, PP2A üzerindeki c-MYC stabilitesini sağlayarak PP2A'yı inhibe eder. Böylece hücre proliferasyonunu tetikler(8). CIP2A, c-MYC'ye bağlandıktan sonra DNA topoizomerez II bağlama proteini 1 (TopBP1) ile etkileşime girerek mitoz başlangıcındaki kromozomları dengeler. Kromozomları kararlı hale getirerek proteolitik etkiyi önler (111). Ayrıca karsinogenezde yer alan polo benzeri kinaz 1 (PLK1), mTOR, E2F1 (bir onkogenik transkripsiyon faktörü), AKT ve ölümle ilişkili protein kinaz 1 (DAPK1) gibi fosforile edilmiş PP2A substratlarının bazılarıyla etkileşim halindedir. Yaşlanma, otofaji ve apoptoz yollarını inhibe eder. CIP2A, PLK1 üzerinden de hücre döngüsünü düzenler ve mitoz katılıma destek olur. Çeşitli çalışmalarda CIP2A'nın küçük müdahaleci RNA'lar (siRNA) tarafından susturulduğu ve tümör gelişimini inhibe ettiği belirtilmiştir (8).

Kanser hücrelerinde CIP2A'nın ekspresyonu EGFR-MAP/ ERK-MEK-ETS1 (proto-onko protein) yolunun aktivasyonunu sağlar (8,114). p53 veya E2F1 aşırı ekspresyonunu ve aktive edici transkripsiyon faktörü 2 (ATF-2)'nin inaktivasyonu gibi çeşitli onkogenik sinyal yollarını içerir. Tümör hücrelerinde bir CIP2A transkripsiyon uyarıcısı olarak DNA hasarı kinazı CHK1, başka bir DNA hasarı kinazı olan DNA-PK tarafından fosforilasyonla aktive edilir. Çoğu malignitedeki DNA hasarı CIP2A'nın aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir (Şekil 7) (8).



Şekil 7: CIP2A'nın etkilediği ve etkilendiği sinyal yolları (113)

Son çalışmalarda CIP2A'nın yeni özellikleri bulunmuştur. CIP2A ile TopBP1 etkileşerek DNA üzerinde görev yaparlar. DNA hasar onarımında, mitozun G2/M kontrol noktasında, kromozomun bütünlüğünün korunmasında ve mikronükleuslardan toz haline getirilmiş kromozomların mitotik kümelenmesi olan kromotripside de görev alır (113).

CIP2A'nın aralarında mezotelyomanın da olduğu osteosarkom, akciğer, meme, pankreas, mesane, özofagus, mide, over, serviks, prostat, hepatoselüler ve kolorektal kanserde olmak üzere malign tümörlerde yüksek ekspresyon ve kötü prognostik etkisi bildirilmiştir (8,110,115).

Birçok çalışmada kötü prognoz ve tedavi direnciyle ilişkilendirilmiştir (113). CIP2A ekspresyonu olmayan tümörlerin tedavilere yanıtları çok daha iyidir (8). Tümörlerdeki durumu agresiflik ve tedavi duyarlılığı için biyobelirteç olarak kullanılabilir (113). CIP2A normal hücrelerde fizyolojik olarak aktif işlev görmemesi ve kanser hücrelerinde aşırı ekprese edilmesi ile kanser tedavilerinde umut vaat etmektedir (8).

2.6.2. Asidik Lösin Açısından Zengin Nükleer Fosfoprotein 32 Ailesi (ANP32)

ANP32 (asidik lösin açısından zengin nükleer fosfoprotein 32 kDa) ailesi 220-291 aminoasitten oluşan bir proteindir (116). Bu proteinler N-terminal lösin zengin tekrarlardan (LRR) oluşan 4 LRR motiftten ve 100 aminoasitlik C-terminal düşük karmaşık asidik bölgeden (LCAR) oluşur (117). ANP32 proteinleri "kırbaç benzeri" bir yapıya sahiptir. N-terminal LRR'ler "tutamağı (handle)"; C-terminal LCAR'lar ise "sırımı (thong)" meydana getirir (116).

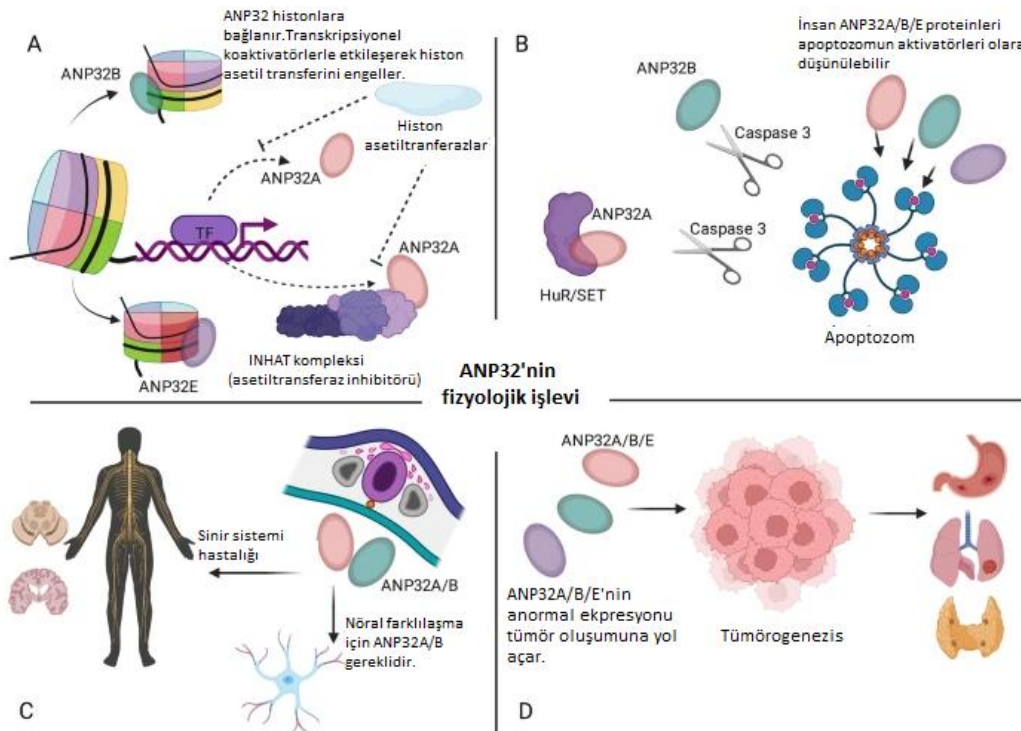
LRR alanı tipik LxxLxLxxN/CxL (x herhangi bir aminoasit; L valin, izolösin veya fenilalanin; 9-18 değişkenlikte uzantı içerebilir) dizisine sahip 20-29 aminoasitten oluşan kısa motifli bir proteindir. Diğer proteinleri tanıma görevi vardır. Ayrıca LxxLxxLxL dizisi ile 2-3 nükleer eksport sinyali (NES) içerir. ANP32'nin histon H3-H4, PP2Ac, ataksin-1, CRM1, hiperfosforile edilmiş Rb, Clip170 ve SET kompleksi gibi bazı proteinlerin etkileşiminden sorumludur (116).

ANP32 proteinin C-terminalindeki LCAR bölgesi, asidik glutamil ve aspartik asitler başta olmak üzere yaklaşık 100 aminoasitten oluşur (117). Bu bölge düşük bir izoelektrik noktaya sahiptir ve çözeltide esnekliği sağlar. Böylece herhangi bir pozitif yüklü yüzeyle fiziksel etkileşim kapasitesine sahip olduğu düşünülmektedir (118). LCAR bölgesi ANP32 proteinlerinin importin- α 2, importin- α 5 ve importin- α 7 gibi importinlerin nükleer taşıma reseptör ailesi ile etkileşimini sağlayan korunmuş bir temel KRKR nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) içermektedir. Ayrıca bu alan MAP1B, H2A.Z, p120E4F ve sitokrom c ile etkileşimlerle ANP32 proteinlerinin fonksiyonunun korunmasında da rol oynar (116).

ANP32 ailesi proteinleri, geniş bir hücresel dağılıma sahiptir. Nükleusta, sitoplazmada ve nükleus-sitoplazma geçiş bölgesinde olmak üzere hücre yüzeyinde ve hücre dışında bulunmaktadır (116). 1990'lı yıllarda ANP32 ailesinin ilk üyesi ANP32A tanımlanmıştır (119,120). İlerleyen zamanlarda diğer üyeler ANP32B ve ANP32E keşfedilmiştir (116). 2005 yılında yapılan bir çalışmada ANP32 ailesinin A'dan H'ye kadar 8 üye içerdiği bulunmuştur. ANP32C ve ANP32D genleri intronsuz olduğu için retrotranspozisyon ile meydana gelen psödogenler olarak bildirilmiştir (118).

ANP32 proteinlerinin kromatin remodelizasyonu, hücre sinyalleme ve transdüksiyonu, transkripsiyonel düzenleme, hücre içi taşıma farklılaşması, proliferasyon, apoptoz ve nöronal gelişim gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde fonksiyonları vardır. Ayrıca viral enfeksiyonlarda, virüs gen replikasyonlarında ve kanser oluşum aşamalarında bu protein ailesinin yakın ilişkisi söz konusudur (116,117).

ANP32 ailesi histon proteinlerine bağlanarak kromatin yapıyı düzenlerler (116). ANP32A, normal dokularda ve bazı tümör hücrelerinde eksprese edilebilir. Kanserlerin ilerlemesi ve metastazlarıyla ilişkili bulunmuştur. Fakat apoptozu uyarak bazı kanserlerde tümör baskılayıcı olarak da işlev görür (9). Son araştırmalara göre histon H3 kuyruklarına bağlanarak histon asetilasyonunu bloke eder ve transkripsiyonu baskırlar (Şekil 8) (9,116).



Şekil 8: ANP32 protein ailesinin farklı işlevleri (A.Kromatin remodeling; B.Apoptoz; C.Nöral gelişimin düzenlenmesi; D.Malignite oluşumu) (116)

ANP32B proteini DNA bağlama transkripsiyon faktörü Kruppel benzeri faktör 5 ile etkileşime girerek DNA'nın promotör bölgelerine alınır ve gen transkripsiyonunu baskılar. Bu süreçte ANP32B, histon dimerleri H3-H4 ve H2A-H2B'ye bağlanır. Ayrıca ANP32B'nin PP2A aktivitesini inhibe ederek DNA hasar tepkisinde rol oynadığı da tespit edilmiştir. Bazı çalışmalar ANP32C'nin normal hücrelerde bulunmadığını fakat tümör hücrelerinde aşırı eksprese edildiğini ve onkogenik olduğunu açıklamıştır (116).

2.6.2.1. ANP32 Aile Üyesi E (ANP32E)

ANP32 ailesinin birincil üyesi olan ANP32E ilk olarak 2000'li yıllarda PP2A inhibitörü olarak bulunmuştur. Daha sonra histon H2A varyantı H2A.Z şaperonu olarak tanımlanmıştır (121). Ayrıca ANP32E'nin diğer isimleri serebellar protein gelişimi tarafından düzenlenen 1 (CPD1), lösin açısından zengin asidik nükleer protein benzeri 1 (LANP-1) ve varsayılan insan lökosit antijenleri ile ilişkili protein-III (PHAPIII) olarak bilinmektedir (112,116,118).

H2A.Z tüm ökoryatlarda yüksek düzeyde korunan ve hayatın devamlılığında gerekli olan bir histon varyantıdır (122). H2A.Z aktif ve inaktif gen transkripsiyon başlangıç kısımlarına, sentromerlere ve telomerlere lokalize olarak bulunmaktadır (121). Gen aktivasyonunda, susturulmasında ve transkripsiyondan DNA onarımına kadar değişen temel süreçlerde görev almaktadır (122,123). Kanser başlangıcında ve ilerlemesinde de rol oynamaktadır. Histonların nükleozomlardan uzaklaştırılması şaperonlarla sağlanmaktadır (121,122).

ANP32E, H2A.Z-H2B dimerleriyle birleşerek H2A.Z'nin nükleozomlardan uzaklaşmasına ve DNA hasar cevabının normal ilerlemesine yardım eden bir histon şaperon proteindir (116,122,123). H2A.Z ile etkileşimden ANP32E'nin LCAR'ının 214-224 kalıntılarıyla eşleşmesi sorumludur (116). Bu etkileşimle transkripsiyon fonksiyonu, hafıza ve dentritik morfoloji düzenlenir (124). Bu motif ise ANP32E'de korunurken ANP32A ve ANP32B de bulunmadığı bildirilmiştir (116).

ANP32E nükleus ve kromatinden H2A.Z'nin uzaklaştırılmasını ve böylece nükleer H2A.Z birikimini önlemektedir. Tartışmalar devam etmekle birlikte ANP32E, p400 ve INO80 kromatin remodelling kompleksine bağlanarak bu görevini yerine getirdiği ifade

edilmektedir. Ayrıca ANP32E proteazom aracılığıyla H2A.Z protein stabilizasyonunu da sağlamaktadır (121).

ANP32E nükleusta bulunmakla birlikte sitoplazmada daha fazla bulunmaktadır. Mitozun G2-M fazına kıyasla G1 fazında daha çok ANP32E-H2A.Z etkileşimi vardır. ANP32E'nin tükenmesi nükleusta değil fakat sitoplazmada H2A.Z proteinin kaybına ve her iki alanda da yeni H2A.Z yapımının azalmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak ANP32E, H2A.Z'nin sitoplazmada bozulmasını önlemekte ve gerekli miktarda nükleusa H2A.Z aktarımı yapmaktadır (121).

ANP32E hücre döngüsü, serebellar gelişim, sinaptogenez ve karsinogenez sürecinde rol almaktadır (121,125). Yapılan çalışmalarda mezotelyoma, çocukluk çağı akut myeloid lösemi, medulloblastom, akciğer, tiroid, pankreas ve meme kanseri gibi çeşitli malignite durumlarında yukarı regülasyon göstermektedir. Ayrıca kötü prognostik gösterge olarak bulunmuştur (121). Fakat foliküler lenfoma hastalarının araştırıldığı bir çalışmada foliküler lenfoma tedavi yanıtının pozitif öngörücüsü olarak tespit edilmiştir (126).

Kanser oluşum süreçlerinde anormal hücre çoğalması temel rol oynamaktadır. Hücre mitozunun G1/S fazı, Rb ve E2F1 ile hücre döngüsü kinazını (CDK2-siklin E ve CDK2-siklin A) içeren bir transkripsiyonel kompleksini içeren basamak hücre döngüsünde en kritik hız sınırlayıcı adımdır. E2F1, hücre döngüsü düzenlemesinde ve hücre çoğalmasında rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Hücre döngüsü sırasında Rb fosforile olarak ve E2F1'den ayrılır. Böylece E2F1 aktive hale getirilmiş olur. Daha sonra siklin E1, siklin E2 ve siklin A gibi hücre döngüsü genlerini düzenleyerek döngünün ilerlemesi sağlanır. Ayrıca siklinler CDK2'ye bağlanır. Bu da G1/S geçişini (CDK2-siklin E) ve S-faz girişini (CDK2-siklin A) indükler. E2F1/siklin/CDK2'nin anormal düzenlenmesi tümör ilerlemesini teşvik eder. Üçlü negatif meme kanserinde ANP32E'nin, E2F1 ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek G1/S ilerlemesini desteklediği, hücre çoğalması ve tümör oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiştir (125). Ek olarak miRNA-141'in aşağı regülasyonu, ANP32E'yi güçlendirerek meme tümör hücresi büyümesini ve metastazını teşvik etmektedir (127).

Hücrel mekanizmalarda AKT/mTOR sinyal yolağı da düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Bazı çalışmalar AKT/mTOR yolunun hepatoselüler karsinom, akut lenfoblastik lösemi ve tiroid kanseri gibi birçok kanserde aktive edildiğini göstermiştir. AKT/mTOR aracılı glikolizis ve glikolitik bir enzim olan Heksokinaz 2 (HK2) karsinogenezde rol oynar. ANP32E'nin

CDCA5'i transkripsiyonel olarak aktive ederek AKT sinyal yolunu indüklediği ifade edilmiştir. ANP32E'nin yüksek ekspresyonunun tiroid karsinomunda AKT/mTOR/HK2 sinyalini ve glikolizi aktive ettiği bulunmuştur (127).

ANP32E, PP2A'nın C katalitik alt birimi ile uzaysal ortak lokalizasyonu ile etkileşir ve PP2A aktivitesi üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahiptir (6,121). ANP32E ve PP2A hem nükleusta hem sitoplazmada bulunur (6). Mezotelyoma vakalarında yapılan bir çalışmada PP2A'nın siklin/CDK aktivitesinin önemli bir düzenleyicisi olması sebebiyle siklin B2, CDK1 ve CDK4 transkript seviyeleri ile ANP32E ilişkisi incelenmiş ve siklin B2/CDK1 ve ANP32E arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Mezotelyoma hastalarının %16'sında ANP32E'nin aşırı ekspresyonu bildirilmiştir (115).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde, 2012-2022 yılları arasında plevrada mezotelyoma tanısı almış toplam 60 olgu saptandı. Tüm olguların hematoksil-eozin (HE) kesitleri yeniden değerlendirildi. Ezilme artefaktı veya yaygın nekroz sebebiyle değerlendirilmeye uygun olmayan, blokta yeterli tümör hücresi kalmayan, bloklarına arşivden ulaşılamayan (dış merkeze teslim-iade vb. sebepler nedeniyle) ve hayatta olup olmadığı bilgisine ulaşılamayan toplam 4 olgu çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 56 mezotelyoma olgusu çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak da kronik plevrit/fibröz plörit/reaktif mezotel hücre hiperplazisi tanılı uygun lam ve blokları olan 32 olgu çalışmaya alındı.

Olguların yaş, cinsiyet, materyalin alınma şekli, histolojik tümör tipi, lenf nodu tutulumu, asbest hikayesi, evre, uzak organ metastazı ve sağkalımlarına ait bilgilere hastane bilgi sisteminden ve Patoloji Anabilim Dalı'mızda bulunan kayıtlardan ulaşıldı.

3.2. Etik Kurul

TTU-2023-143 protokol numaralı projemiz, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.05.2023 tarihinde, 2023/07-07 karar no ile onaylandı (Ek 1).

3.3. Morfolojik Parametreler

Olgulara ait tümör içeren tüm HE boyalı lamalar tekrar taranarak DSÖ sınıflamasına göre epiteloid, bifazik ve sarkomatoid olarak histolojik alt tiplerine ayrıldı.

Epiteloid tip mezotelyoma olgularının yapısal paternleri (tübülopapiller, trabeküler, adenomatoid ve solid), sitolojik (desidoid, küçük hücreli, rabdoid, berrak hücreli ve pleomorfik) ve stromal (%50'nin üzerinde ve altında miksoid) özellikleri not edildi. Vakaların nekroz durumları, mitoz skorları, nükleer atipi dereceleri, nükleer gradeleri ve bunların nihai sonucu olarak düşük ve yüksek dereceli epiteloid tip mezotelyoma özellikleri kaydedildi.

3.4. Yöntem

Tüm benign ve mezotelyomalı olgulara immünohistokimyasal yöntem ile ANP32E (ab5993,Abcam) ve CIP2A (23199-1-AP, Proteintech) antikorları çalışıldı (Tablo 6).

ANP32E'nin ve CIP2A'nın ekspresyon özellikleri tümör ve kontrol grubunda ayrı ayrı değerlendirildi. Sadece tümörlü grupta iki marker ekspresyonu karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların yaşına, cinsiyetine, asbest maruziyetine, pT'ye, lenf noduna, metastaza, evreye ve sağkalım sürelerine göre iki markerin ekspresyon özellikleri ayrıntılı olarak incelendi. Epiteloid, bifazik ve sarkomatoid tip mezotelyoma olgularında her bir markerin ekspresyonu değerlendirildi.

Epiteloid mezotelyoma olgularında farklı yapısal paternlere, sitolojik ve stromal özelliklerine göre ANP32E ve CIP2A belirteçlerinin ekspresyon özellikleri kaydedildi. Hücrelerin nükleer atipi ve mitoz skorlarına göre ve bu iki parametrenin ortak nükleer derecesine göre ANP32E ve CIP2A ekspresyonları incelendi. Nekroz durumlarına ve düşük ve yüksek epiteloid mezotelyoma derecelerine göre iki antikorun ekspresyon düzeyleri ayrı ayrı dikkatlice not edildi.

Tablo 6. İmmünohistokimyasal yöntemle çalışılan antikorların marka, klon ve dilüsyonları

Primer Antikor	Klon	Marka	Dilüsyon
ANP32E	Antibody 100 ug (ab5993)	Abcam	1/200
CIP2A	Polyclonal Antibody 150 ul (23199-1-AP)	Proteintech	1/150

İmmünohistokimyasal çalışma için mezotelyoma (n=56) ve kontrol grubuna (n=32) ait formalin ile fikse, parafine gömülü dokulardan 4 mikronluk kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60 derecelik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek dehidrate edilip distile suda yıkandı. Thermo Scientific marka otomatik boyama cihazında ANP32E VE CIP2A antikorları, üreticinin talimatına uygun prosedürde uygulanarak boyama gerçekleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatıldı.

3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal olarak çalışılan ANP32E ve CIP2A ekspresyonlarının değerlendirilmesi, iki patolog tarafından yapıldı. Olgular, herhangi bir patolojik bilgi bilinmeden ergonomik ışık mikroskobu (Nikon Eclipse Ci-L plus) ile 400x (40x objektif lens, 10x oküler lens) büyütme ile değerlendirildi.

ANP32E için nükleer, CIP2A için sitoplazmik boyanma derecesi dikkate alındı. Stromal alanlar değerlendirmeye alınmadı. Buna göre ANP32E ve CIP2A ekspresyonu dokulardaki boyanma yoğunluğu ve boyanma oranlarına göre aşağıdaki şekilde skorlandı:

ANP32E için nükleer boyanmaya göre: 1, boyanma yok; 2, zayıf boyanma (açık sarı); 3, orta boyanma (sarı kahverengi); 4, güçlü boyanma (kahverengi) olarak kaydedildi. Boyanan hücrelerin oranı: 0, pozitif hücre yok; 1, < %10 pozitif hücre; 2, %10-%35 pozitif hücre; 3, %35-%75 pozitif hücre ve 4, > %75 pozitif hücre kabul edildi. Belirtilen proteinlerin ekspresyon düzeyleri, pozitif boyanan hücrelerin oranı ve boyama yoğunluğu puanının çarpımı olarak puanlanan boyama indeksi (SI) kullanılarak belirlendi. SI: 0, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 12 ve 16'lık olası puanlardan oluşuyordu. Proteinin yüksek ekspresyonu ve düşük ekspresyonu sırasıyla $SI \geq 8$ ve $SI < 8$ olarak tanımlandı (125).

CIP2A için sitoplazmik boyanma yoğunluğuna göre: kuvvetli, 3; orta, 2; zayıf, 1 ve negatif, 0 olarak kabul edilerek boyanma oranları ≥ 75 , 4; > %50-75, 3; %25-50, 2 ve < %25, 1 puan değerleri verilerek kaydedildi. Her iki değer çarpımı boyama indeksi (değerler 0-12) belirlemede kullanılarak > 6'lık bir boyama indeksi yüksek ekspresyon ve ≤ 6 değer düşük ekspresyon olarak tanımlandı (128).

3.6. İstatistiksel Analiz

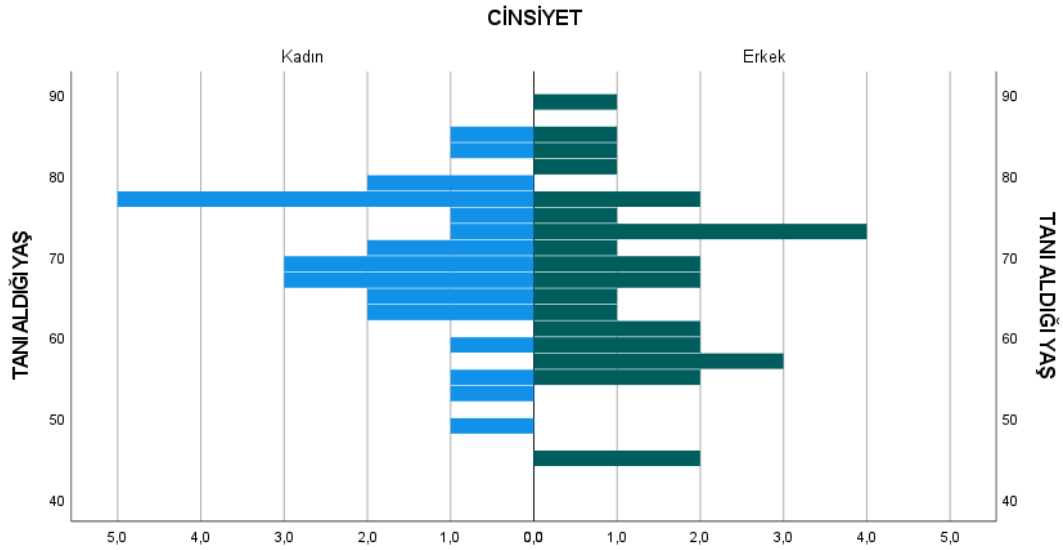
Verilerin analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics v.27 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, ortanca (medyan) ve minimum-maksimum olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Analizler sonucu "Demografik Veriler (cinsiyet, yaş vb)" için; kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde (%) şeklinde, sürekli değişkenlerde ise ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca (medyan) ve minimum-maksimum şeklinde veriler verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi uygulandı. Gruplar arasındaki farklılığı göstermek için öncelikle Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk ve Levene Testlerinden yararlandı. Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler ile bağımsız kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Bağımsız Gruplarda T-Testi (Independent T- 45 test) kullanıldı. Bazı sonuçlar tablo, pasta ve çubuk grafikleriyle de gösterildi.

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

4.BULGULAR

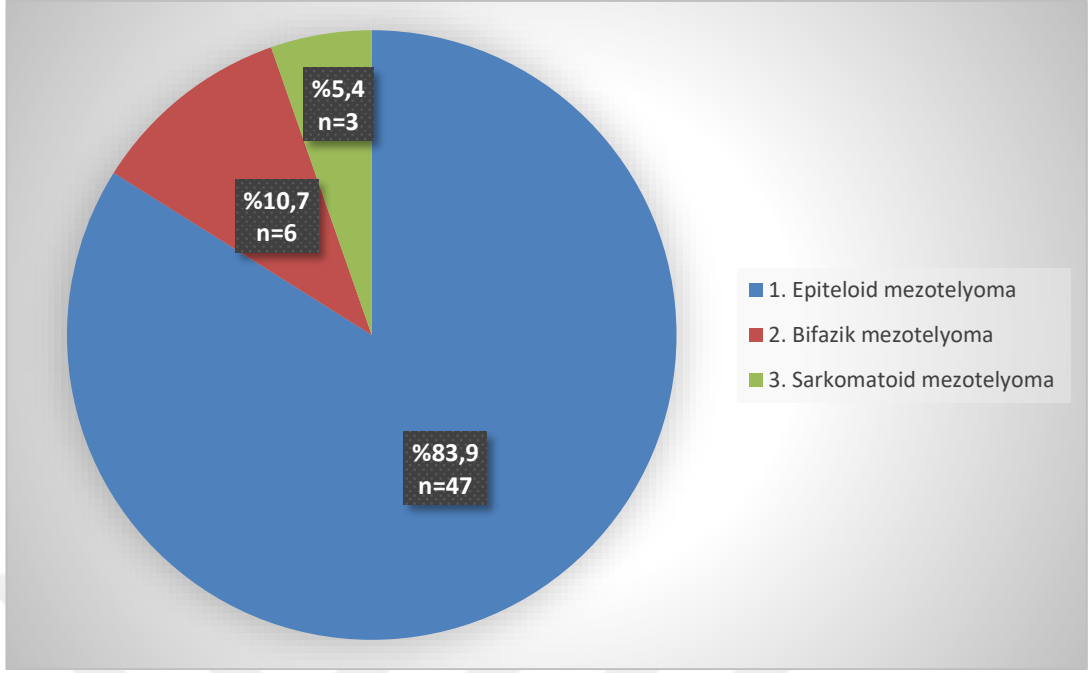
4.1. Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya alınan mezotelyoma olgularının 27'si (%48,2) kadın, 29'u (%51,8) erkekti (erkek/kadın=1,07). Yaş aralığı 44-88 arasında değişmekte olup ortalaması 67,73 ($\pm 10,07$) ve medyan değer 68 olarak saptandı (Şekil 9). En genç erkek hasta 44, en genç kadın hasta 48 yaşında iken en yaşlı erkek hasta 88, en yaşlı kadın hasta 85 yaşındaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 66,28 ($\pm 10,95$) iken kadın hastaların yaş ortalaması 69,30 ($\pm 8,98$) olarak tespit edildi. Kontrol grubumuz 17-84 yaş aralığında olup yaş ortalaması 48,73 ($\pm 23,31$) ve medyan değer 54,5 idi.

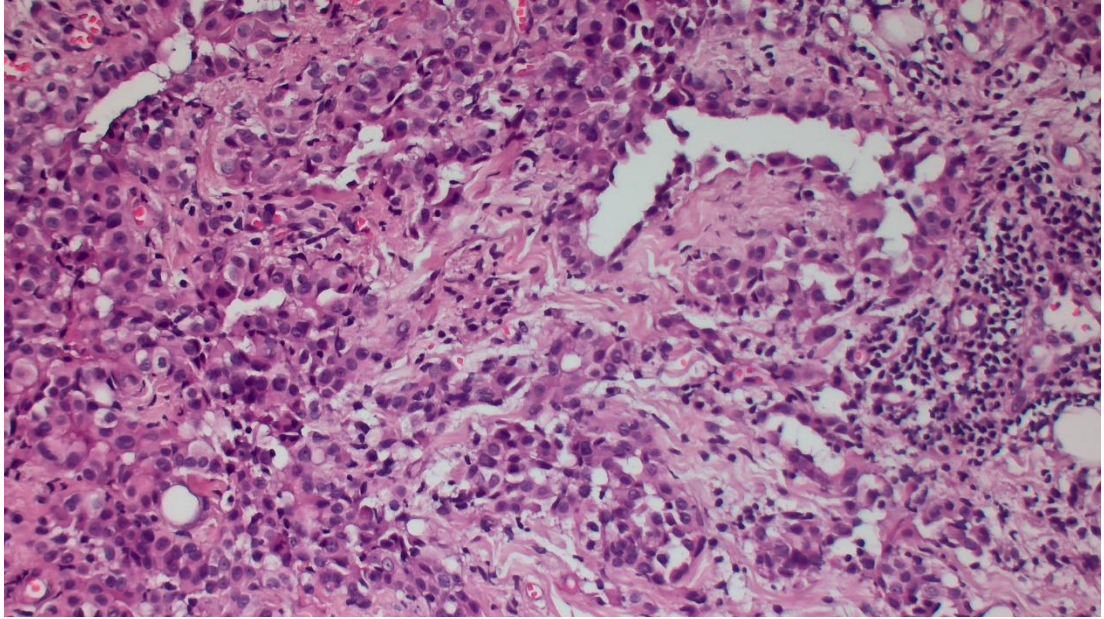


Şekil 9: Cinsiyete göre yaş dağılımı

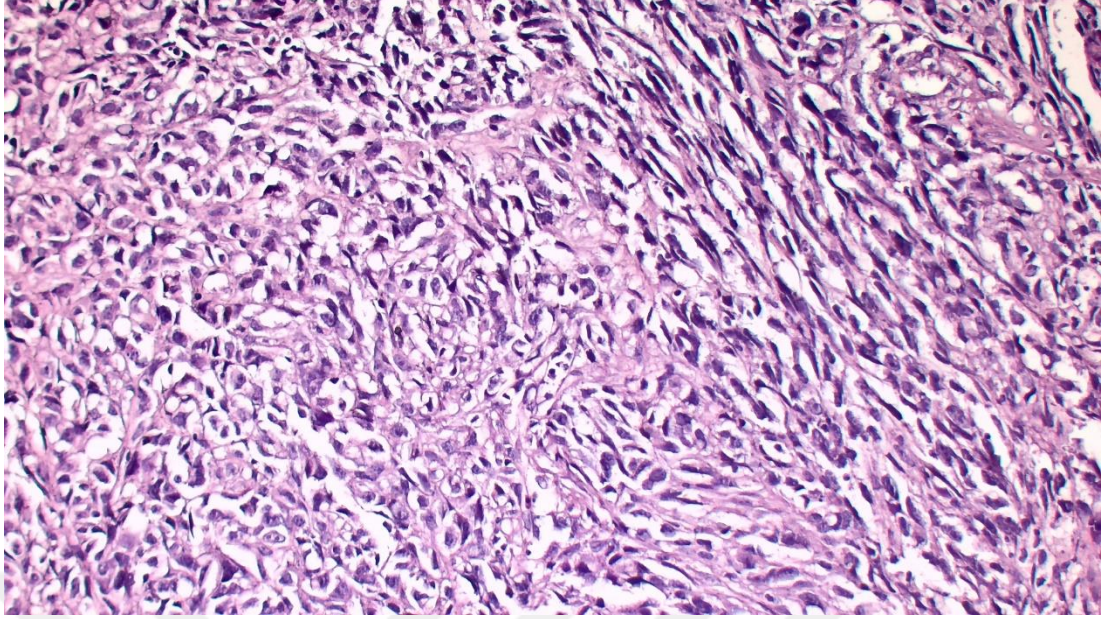
Mezotelyoma olgularının 47'si (%83,9) epitelooid tip, 6'sı (%10,7) bifazik tip, 3'ü ise (%5,4) sarkomatoid tipten oluşmaktaydı (Şekil 10).



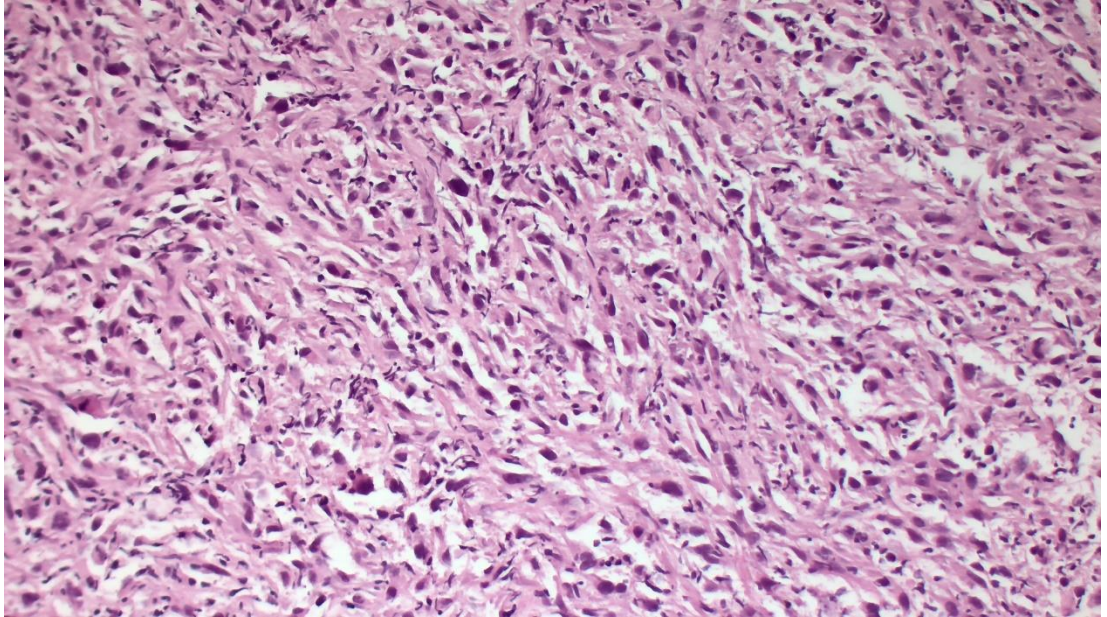
Şekil 10: Tümör histolojik tip dağılımı



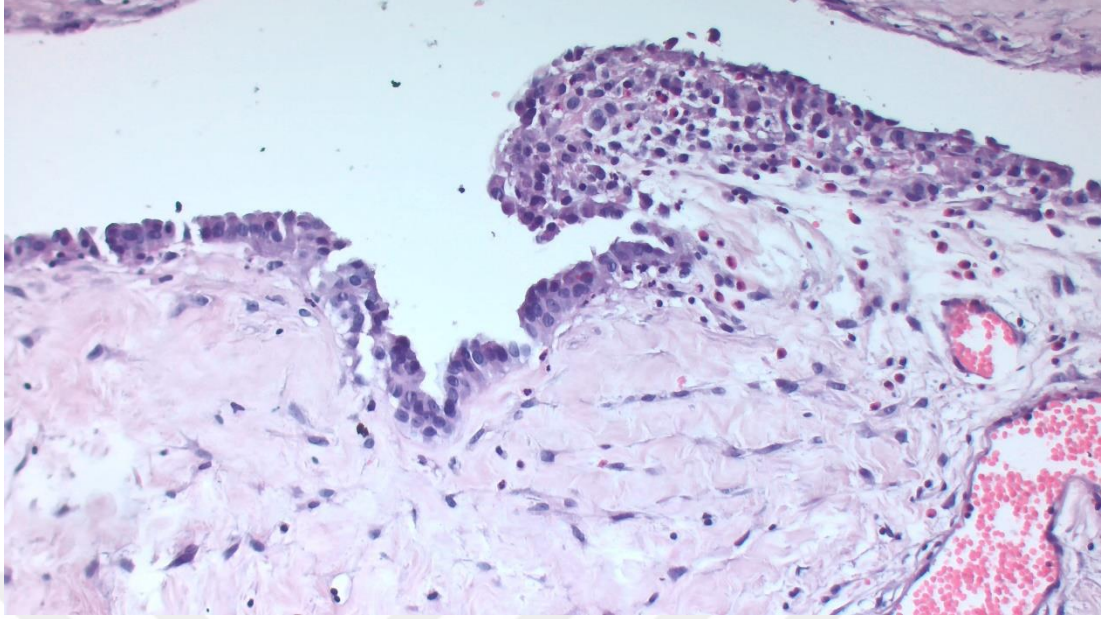
Şekil 11: Mezotelyoma, epiteloid tip (HE, X200)



Şekil 12: Mezotelyoma, bifazik tip (HE, X200)



Şekil 13: Mezotelyoma, sarkomatoid tip (HE, X200)



Şekil 14: Kronik inflamasyon bulguları ve reaktif mezotelyal hiperplazi (HE, X200)

Kurumumuza gelen materyallerin alınma teknikleri en sık VATS ve trucut biyopsi olmak üzere dekortikasyon, VATS ile parsiyel dekortikasyon, VATS ile parsiyel plörektomi, açık plevral biyopsi, parsiyel dekortikasyon, nodül eksizyonel biyopsidir (Tablo 6).

Tablo 6: Materyallerin alınma teknikleri

	n (frekans)	% (yüzde oranı)
VATS	21	37,5
Tru-cut biyopsi	20	35,7
Dekortikasyon	7	12,5
VATS ile parsiyel dekortikasyon	4	7,1
VATS ile parsiyel plörektomi	1	1,8
Açık plevral biyopsi	1	1,8
Parsiyel dekortikasyon	1	1,8
Nodül eksizyonel biyopsi	1	1,8
Total	56	100,0

Patoloji raporları, görüntüleme yöntemleri ve klinik bilgiler eşliğinde tümör (pT) 1, 19 adet (%33,9); pT2, 5 adet (%8,9); pT3, 3 adet (%5,4); pT4 ise 29 adet (%51,8) olarak bulundu.

12 olguda (%21,4) lenf nodu tutulum (N) bilgisine ulaşılamamakla beraber 19 olguda (%33,9) N0, 20 olguda (%35,7) N1, 5 olguda (%8,9) N2 tespit edildi. Mevcut olgularda N3 bulunamadı.

16 olguda (%28,6) uzak metastaz (M) durumu bilinmiyor iken 5 olguda (%8,9) M1, 35 olguda (%62,5) M0 vardı.

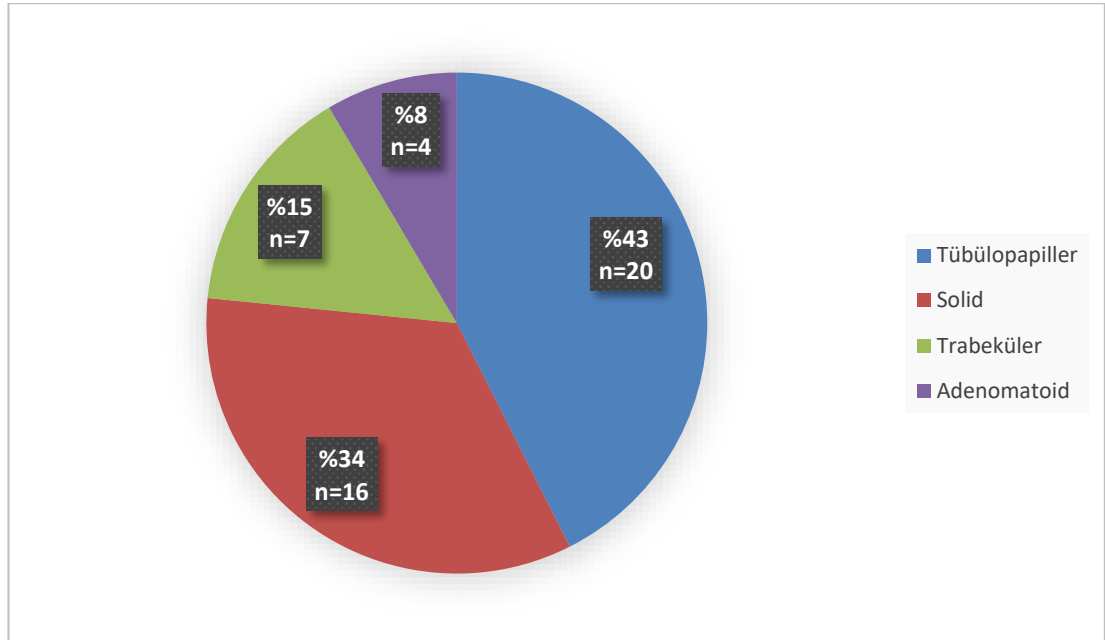
16 olgunun (%28,6) evresine ulaşamadı, 9 olgu (%16,1) evre 1, 8 olgu (%14,3) evre 2, 18 olgu (%32,1) evre 3, 5 olgu (%8,9) evre 4 olarak bulundu.

6 olgunun (%10,7) asbest maruziyet durumu bulunamadı, 45'inde (%80,4) asbest maruziyeti varken 5'inde (%8,9) asbest öyküsü yoktu.

İncelenen patoloji raporlarında immünohistokimyasal boyalardan HBME 1 markeri 9 olguda (%16,1) çalışılmamış ya da teknik nedenli değerlendirme dışı, 6 olguda (%10,7) negatif, 41'inde (%73,2) pozitif iken Kalretinin markeri 10 olguda (%17,9) çalışılmamış ya da teknik nedenli değerlendirme dışı, 8 olguda (%14,3) negatif, 38'inde (%67,9) pozitif olarak tespit edildi.

4.2. Epiteloid Mezotelyoma Olgularının Histomorfolojik Özellikleri

Epiteloid mezotelyoma olgularımızın 20'sinde (%43) tübülopapiller, 7'sinde (%15) trabeküler, 4'ünde (%8) adenomatoid, 16'sında (%34) solid yapısal patern görüldü. Mikropapiller ve mikrokistik patern görülmedi (Şekil 11).



Şekil 15: Epiteloid mezotelyoma olgularımızda patern analizi

Sitolojik özellikleri incelendiğinde olguların 1'inde (%2,1) rabdoid, 10'unda (%21,2) desiduoid, 2'sinde (%4,2) küçük hücreli, 1'inde (%2,1) berrak hücreli, 3'ünde (%6,3) pleomorfik sitolojik özellikler vardı. Taşlı yüzük ve lenfositik sitolojik özellikler yoktu.

Miksoid stroma özelliklerine bakıldığında 11 (%23,4) olguda miksoid stroma izlendi. Olguların 3'ünde (%6,4) stromal özellik olarak miksoid stroma %50'nin üzerindeydi ve 8 (%17) olguda miksoid stroma %50'nin altında izlendi.

11 (%23,4) olguda nekroz izlenirken 36 (%76,5) olguda nekroz görülmedi. Mitoz ve nükleer atipi durumlarına bakıldığında ise olgularımızın 1'inde (%2,1) mitoz skor 1; 29'unda (%61,7) mitoz skor 2; 17'sinde (%36,1) mitoz skor 3 tespit edildi. 3 olguda (%6,3) nükleer atipi 1 (hafif); 34 olguda (%72,3) nükleer atipi 2 (orta); 10 olguda (%21,2) nükleer atipi 3 (şiddetli) olarak görüldü.

Toplam skor sonucu nükleer grade ve nekroz durumları değerlendirildiğinde 27 olgu (%57,4) düşük dereceli ve 20 olgu (%42,5) yüksek dereceli epitelioid mezotelyoma olarak tespit edildi.

4.3. ANP32E ve CIP2A Ekspresyon Sonuçları

İmmünohistokimyasal olarak çalışılan ANP32E ile mezotelyoma olgularımızın 29'unda (%51,8) düşük ekspresyon görülürken 27 olguda (%48,2) yüksek ekspresyon görüldü. ANP32E ekspresyonu kontrol grubunda ise 4 (%12,5) olguda düşük, 28 (%87,5) olguda yüksek ekspresyon gösterdi. Hasta ve kontrol grubumuz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 7).

CIP2A'nın ekspresyonu tümör olgularımızın 11'inde (%19,6) düşük, 45'inde (%80,4) yüksek ekspresyon düzeyine sahipti. Kontrol grubunda ise 2 (%6,3) olguda düşük, 30 (%93,8) olguda yüksek ekspresyon izlendi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p = 0,089$) (Tablo 7).

Tablo 7: Tümör ve kontrol grubunda ANP32E ile CIP2A ekspresyon düzeyleri

Markerlar	Ekspresyon düzeyleri	Tümör grubu n (%)*	Kontrol grubu n (%)*	χ^2 **	P
ANP32E	Düşük	29 (51,8)	4 (12,5)	13,410	< 0,001
	Yüksek	27 (48,2)	28 (87,5)		
CIP2A	Düşük	11 (19,6)	2 (6,3)	2,901	0,089
	Yüksek	45 (80,4)	30 (93,8)		

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

Tümör olgularındaki ANP32E ekspresyonu ve CIP2A ekspresyonuna bakıldığında iki marker arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,121$) (Tablo 8).

Tablo 8: Tümör grubunda ANP32E ve CIP2A ekspresyonu

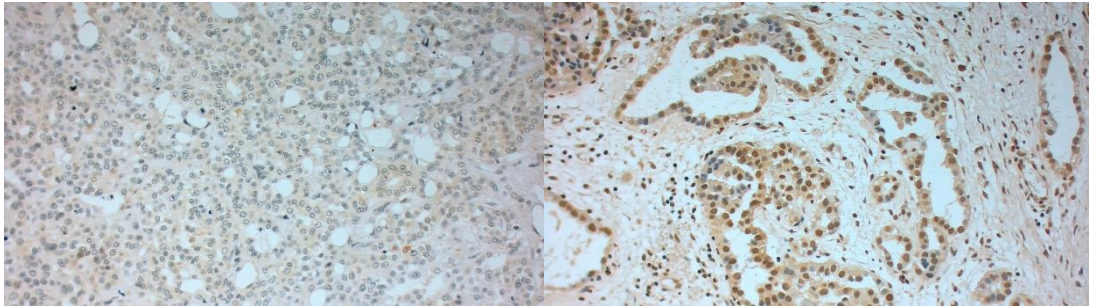
		CIP2A EKSPRESYONU		Toplam	
		Düşük	Yüksek		
ANP32E EKSPRESYONU	Düşük	n (%)	8 (27,6)	21 (72,4)	29 (100)
	Yüksek	n (%)	3 (11,1)	24 (88,9)	27 (100)
Toplam		n (%)	11(19,6)	45 (80,4)	56 (100)

Ki-kare(χ^2)=2,404; p-değeri=0,121

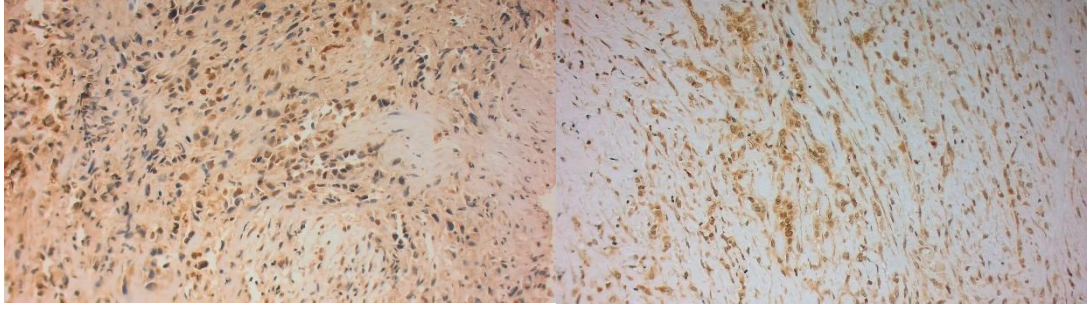
4.4. ANP32E ve CIP2A Markerlarının Klinikopatolojik Verilerle Karşılaştırılması

Mezotelyomanın epiteloid, bifazik ve sarkomatoid histolojik tipleri ile ANP32E ve CIP2A ekspresyon durumları değerlendirildi.

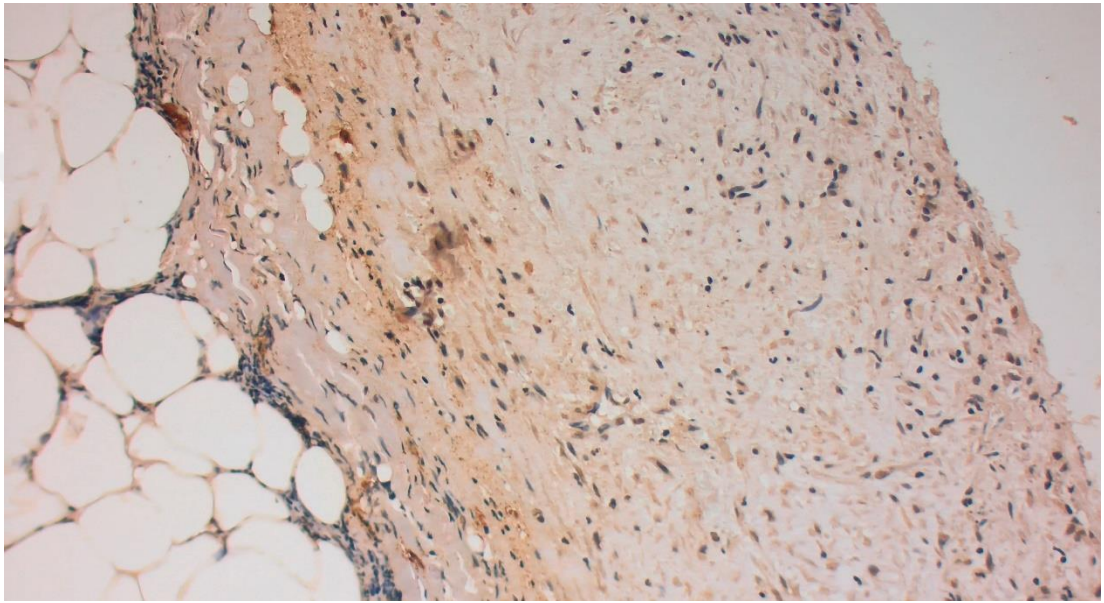
Epiteloid mezotelyoma olgularımızın 24'ünde (%51,1) ANP32E ile yüksek ekspresyon görülürken 23'ünde (%48,9) düşük ekspresyon görüldü. Bifazik mezotelyomalı 6 olgumuzun 3'ünde (%50) yüksek, 3'ünde (%50) düşük ekspresyon izlendi. Sarkomatoid mezotelyomalı 3 olgumuz da (%100) ANP32E ile düşük ekspresyon gösterdi. Sonuç olarak mezotelyomanın histolojik tipleri ile ANP32E ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,228$).



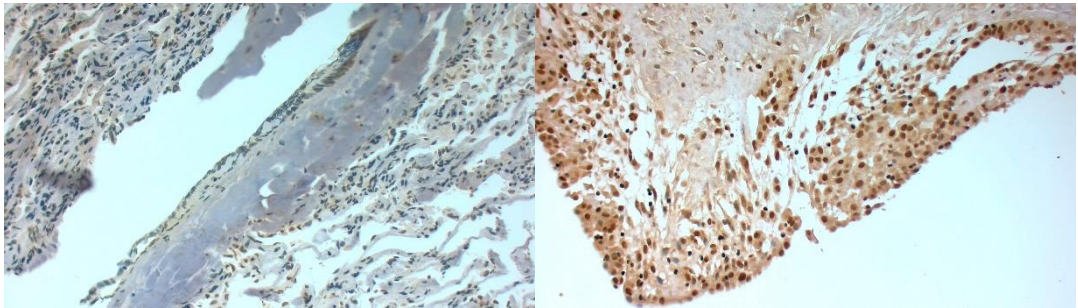
Şekil 16: Epiteloid mezotelyomada düşük ve yüksek ANP32E ekspresyonu (ANP32E, X200)



Şekil 17: Bifazik mezotelyomada düşük ve yüksek ANP32E ekspresyonu (ANP32E, X200)



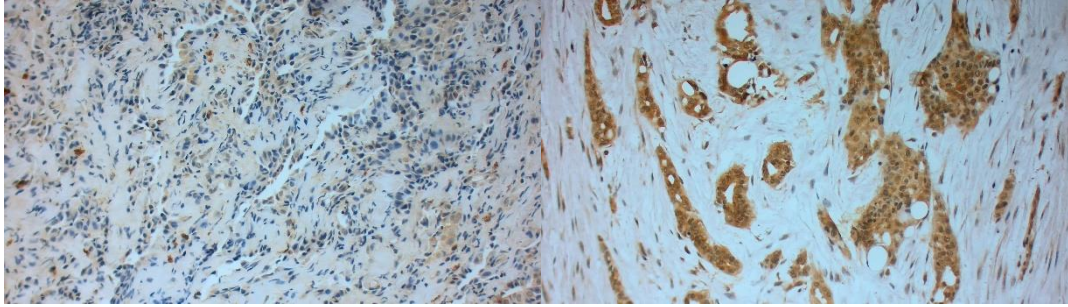
Şekil 18: Sarkomatoid mezotelyomada düşük ANP32E ekspresyonu (ANP32E, X200)



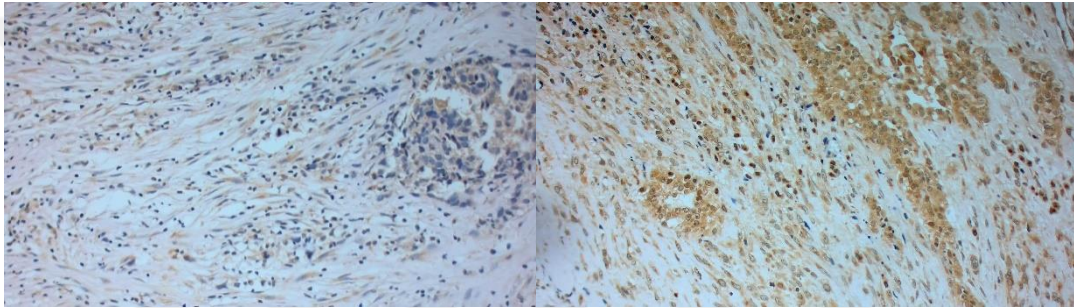
Şekil 19: Kontrol grubunda düşük ve yüksek ANP32E ekspresyonu (ANP32E, X200)

CIP2A ile mezotelyoma olgularımızın histolojik tiplerine göre ekspresyon düzeylerini incelediğimizde; epiteloid mezotelyomaların 38'inde (%80,9) yüksek, 9'unda (%19,1) düşük CIP2A ekspresyonu, 5 bifazik olguda (%83,3) yüksek, 1'inde (%16,7) düşük CIP2A düzeyi, 2 sarkomatoid mezotelyomada (%66,7) yüksek, 1 olguda (%33,3) düşük ekspresyon görüldü.

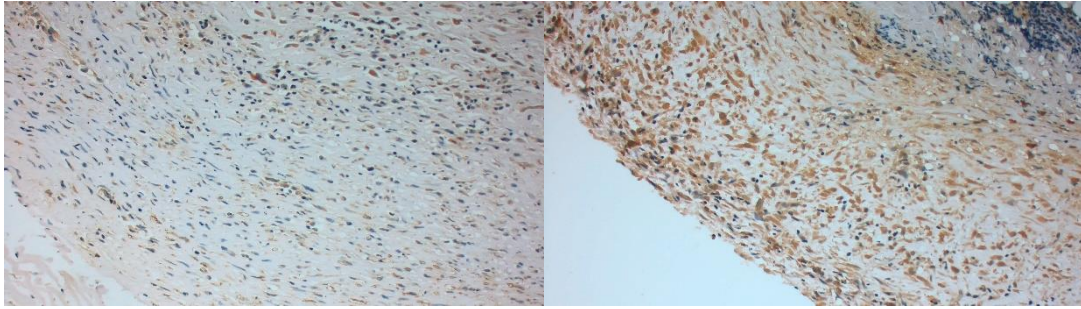
Sonuç olarak CIP2A ile mezotelyoma histolojik tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,820$).



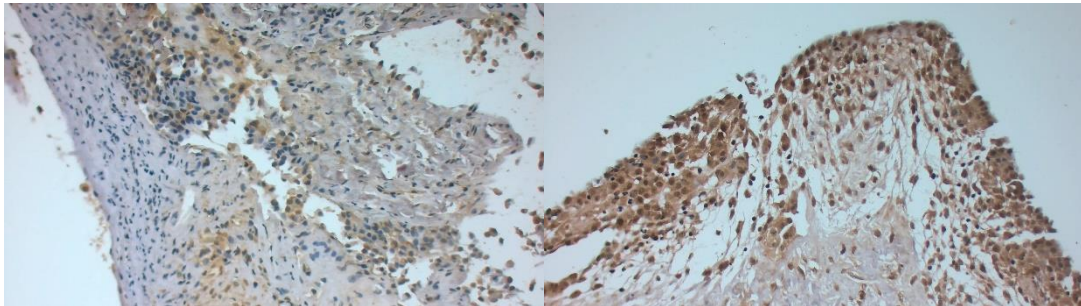
Şekil 20: Epiteloid mezotelyomada düşük ve yüksek CIP2A ekspresyonu (CIP2A, X200)



Şekil 21: Bifazik mezotelyomada düşük ve yüksek CIP2A ekspresyonu (CIP2A, X200)



Şekil 22: Sarkomatoid mezotelyomada düşük ve yüksek CIP2A ekspresyonu (CIP2A, X200)



Şekil 23: Kontrol grubunda düşük ve yüksek CIP2A ekspresyonu (CIP2A, X200)

Hastalarımızın yaşına ve cinsiyetine göre her iki markerimizi değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ANP32E; ortalama yaşı 66,6 (± 9.872) olan 29 olgumuzda düşük ekspresyon gösterirken, ortalama yaşı 68,8 (± 10.349) olan 27 olgumuzda yüksek ekspresyon gösterdi ($p=0,412$). CIP2A ise yaş ortalaması 68,3 (± 9.688) olan 11 olgumuzda düşük ekspresyon gösterirken, 67,5 (± 10.268) yaş ortalaması olan 45 olgumuzda yüksek ekspresyon gösterdi ($p=0,819$). 11 kadın ve 18 erkek olgu düşük, 16 kadın ve 11 erkek olgu yüksek ANP32E ekspresyonu gösterdi ($p=0,110$). 3 kadın ve 8 erkek olgu düşük, 24 kadın ve 21 erkek olgu yüksek CIP2A ekspresyonu sergiledi ($p=0,121$).

pT kategorisine göre mezotelyoma olgularımızda ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçlarını inceledik (Tablo 9). ANP32E ile düşük ekspresyon gösteren olgularımızın 8'i (%27,6) pT1, 4'ü (%13,8) pT2, 2'si (%6,9) pT3, 15'i (%51,7) pT4 idi. Yüksek ekspresyon gösteren olgularımızın 11'i (%40,7) pT1, 1'i (%3,7) pT2, 1'i (%3,7) pT3, 14'ü (%51,9) pT4 kategorisinde olup pT kategorisi ile ANP32E ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0,462$). Aynı şekilde CIP2A ekspresyonu ve pT kategorisi arasında da istatistiksel ilişki görülmedi ($p=0,213$). CIP2A ile düşük ekspresyon gösteren olgularımızın 3'ü (%27,3) pT1, 1'i (%9,1) pT2, 2'si (%18,2) pT3, 5'i (%45,5) pT4'dü. Yüksek ekspresyon gösteren olgularımızın 16'sı (%35,6) pT1, 4'ü (%8,9) pT2, 1'i (%2,2) pT3, 24'ü (%53,3) pT4 idi.

Tablo 9: ANP32E ve CIP2A ekspresyonu ile pT kategorisi arasındaki ilişki

			pT KATEGORİSİ				
			pT1	pT2	pT3	pT4	Toplam
ANP32E EKSPRESYONU	Düşük	n (%)	8 (27,6)	4 (13,8)	2 (6,9)	15 (51,7)	29 (100)
	Yüksek	n (%)	11 (40,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	14 (51,9)	27 (100)
	Toplam	n (%)	19 (33,9)	5 (8,9)	3 (5,4)	29 (51,8)	56 (100)
CIP2A EKSPRESYONU	Düşük	n (%)	3 (27,3)	1 (9,1)	2 (18,2)	5 (45,5)	11 (100)
	Yüksek	n (%)	16 (35,6)	4 (8,9)	1 (2,2)	24 (53,3)	45 (100)
	Toplam	n (%)	19 (33,9)	5 (8,9)	3 (5,4)	29 (51,8)	56 (100)
ANP32E için Ki-kare(χ^2)=2,573; p-değeri=0,462 ve CIP2A için χ^2=4,488; p=0,213							

Mezotelyoma olgularımızın ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçlarına göre lenf nodu ve uzak organ metastazları arasındaki ilişki değerlendirildi. Ancak her iki markerimiz ile lenf nodu ve uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak ilişki tespit edilemedi ($p=0,239$, $p=0,633$, $p=0,817$, $p=0,633$). Lenf nodu metastazı olmayan 11 olguda (%52,4)

ANP32E yüksek ekspresyon, 8 olguda (%34,8) düşük ekspresyon gösterdi. 10 (%47,6) lenf nodu metastazı pozitif olgunun ANP32E ekspresyonu yüksek, 15 (%65,2) pozitif olgunun ise düşük ekspresyonu görüldü (p=0,239). 2 (%10) uzak organ metastazı olan olgumuz düşük, 3 (%15) olgumuz yüksek, 18 (%90) metastaz olmayan olgumuz düşük, 17 (%85) olgumuz yüksek ANP32E ekspresyonu gösterdi (p=0,633). CIP2A ile 15 (%44,1) lenf nodu metastazı olmayan olgu yüksek, 4 (%40) olgu düşük ekspresyon gösterdi. 19 (%55,9) lenf nodu metastazı olan olgumuz yüksek, 6 (%60) olgu düşük CIP2A ekspresyonu sergiledi (p=0,817). Uzak organ metastazı olan 2 (%20) olguda düşük, 3'ünde (%10) yüksek, uzak metastaz olmayan 8 (%80) olguda düşük, 27'sinde (%90) yüksek CIP2A ekspresyonu görüldü (p=0,408).

Olgularımızın ANP32E ve CIP2A ekspresyonları ile klinik evreleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde (Tablo 10); ANP32E ekspresyonu düşük olan olguların 3'ü (%10,3) evre 1, 5'i (%17,2) evre 2, 10'u (%34,5) evre 3, 2'si (%6,9) evre 4, 9'unun (%31) ise evresi bilinmiyordu. Yüksek ekspresyon gösteren olgularımızın 6'sı (%22,2) evre 1, 3'ü (%11,1) evre 2, 8'i (%29,6) evre 3, 3'ü (%11,1) evre 4 ve 7'sinin (%25,9) evresi bilinmiyordu. ANP32E ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,717). CIP2A ile yüksek ekspresyon gösteren olgularımızın 7'si (%15,6) evre 1, 6'sı (%13,3) evre 2, 14'ü (%31,1) evre 3, 3'ü (%6,7) evre 4 iken 15'inin (%33,3) evresi bilinmiyordu. Düşük ekspresyon gösteren olgularımızın 2'si (%18,2) evre 1, 2'si (%18,2) evre 2, 4'ü (%36,4) evre 3, 2'si (%18,2) evre 4 ve 1 (%9,1) olgumuzun evresi bilinmiyordu. CIP2A ekspresyon düzeyleri ile klinik evre arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p=0,495).

Tablo 10: Klinik evre ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonu arasındaki ilişki

		KLİNİK EVRE						
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Bilinmiyor	Toplam	
ANP32E	Düşük	n (%)	3(10,3)	5(17,2)	10(34,5)	2(6,9)	9(31)	29(100)
	Yüksek	n (%)	6(22,2)	3(11,1)	8(29,6)	3(11,1)	7(25,9)	27(100)
	Toplam	n (%)	9(16,1)	8(14,3)	18(32,1)	5(8,9)	16(28,6)	56(100)
CIP2A	Düşük	n (%)	2(18,2)	2(18,2)	4(36,4)	2(18,2)	1(9,1)	11(100)
	Yüksek	n (%)	7(15,6)	6(13,3)	14(31,1)	3(6,7)	15(33,3)	45(100)
	Toplam	n (%)	9(16,1)	8(14,3)	18(32,1)	5(8,9)	16(28,6)	56(100)
ANP32E için $\chi^2=2,103$; p-değeri=0,717 ve CIP2A için $\chi^2=3,390$; p=0,495								

Olgularımızdaki asbest maruziyeti ile her iki markerımızın ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Asbest teması olan 20 (%) olgumuzun ANP32E ekspresyon düzeyleri yüksek, 25'inde (%) düşük izlendi. Maruziyetin olmadığı 4 olgu (%) yüksek, 1 olgu (%) düşük ekspresyon sergiledi. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,131$). CIP2A ekspresyonu ile asbest ilişkisine baktığımızda da asbest temaslı 37 olgu (%) yüksek, 8'i (%) düşük ve temassız 3 olgu (%) yüksek, 2 olgu (%) düşük CIP2A ekspresyonu gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,239$).

Mezotelyomalı olgularımızın HBME1 ve Kalretinin ekspresyon sonuçları ile ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda; HBME1 pozitif 22 olgumuz (%84,6) düşük, 19'u (%90,5) yüksek ve negatif olgularımızın 4'ü (%15,4) düşük, 2'si (%9,5) yüksek ANP32E ekspresyonu gösterdi ($p=0,549$). HBME1 pozitif 7 (%77,8) olgumuz düşük, 34'ü (%89,5) yüksek ve negatif 2 (%22,2) olgu düşük, 4'ü (%10,5) yüksek CIP2A ekspresyonu sergiledi ($p=0,344$). Kalretinin pozitif 22 olgu (%84,6) düşük, 16 olgu (%80) yüksek ve negatif olan 4 olgu (%15,4) düşük, 4 olguda (%20) yüksek ANP32E ekspresyonu gösterdi ($p=0,682$). Kalretinin pozitif 8 olgu (%72,7) düşük, 30 olgu (%85,7) yüksek ve negatif 3 olgu (%27,3) düşük, 5 olgu (%14,3) yüksek CIP2A ekspresyonu sergiledi ($p=0,682$). Sonuç olarak mezotelyoma olgularımızda HBME1 ve Kalretinin ekspresyon sonuçları ile ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,549$; $p=0,344$; $p=0,682$; $p=0,682$).

4.5. Epiteloid Mezotelyoma Olgularının Histopatolojik Özelliklerine Göre ANP32E ve CIP2A'nın Ayrıntılı Değerlendirilmesi

Epiteloid mezotelyoma olgularımızda mitoz skorları ve nükleer atipi skorlarına göre nükleer derecelendirme yaptık. Ayrıca nekroz varlığı incelendi. Bunların toplamında epiteloid mezotelyoma olgularımızı düşük ve yüksek dereceli olarak kategorize edildi. Her bir parametrede ayrı ayrı ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçlarını incelendi.

Mitoz skoru 1 olan 1 olgu düşük ANP32E ekspresyonu, mitoz skoru 2 olan 13 olgu düşük ANP32E ekspresyonu, 16 olgu yüksek ANP32E ekspresyonu, mitoz skoru 3 olan 9 olgu düşük, 8'i yüksek ANP32E ekspresyonu sergiledi ($p=0,510$).

Mitoz skoru 1 olan tek olgumuz yüksek, skor 2 olan 5 olgu düşük, 24'ü yüksek, skor 3 olan 4 olgu düşük, 13'ü yüksek CIP2A ekspresyonu gösterdi ($p=0,510$). Olgularımızda

ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçları ile mitoz skoru arasında ilişki saptanmadı ($p=0,510$, $p=0,510$).

Nükleer atipi skorlarına göre her iki markerimizin ekspresyon durumlarını incelediğimizde; nükleer atipi skoru 1 olan 3 olgumuzun tamamı yüksek, skor 2 olan 17 olgumuz düşük, 17 olgumuz yüksek, skor 3 olan 6 olgu düşük, 4 olgu yüksek ANP32E ekspresyonu sergiledi ($p=0,184$). Nükleer atipi skoru 1 olan 3 olgumuzun tamamı yüksek, skor 2 olan 7 olgumuz düşük, 27 olgumuz yüksek, skor 3 olan 2 olgu düşük, 8 olgu yüksek CIP2A ekspresyonu gösterdi ($p=0,684$). Nükleer atipi skoruna göre ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçları arasında ilişki görülmedi ($p=0,184$; $p=0,684$).

Olgularımızın nükleer gradelerine göre her iki markerimizin ekspresyon sonuçlarına baktığımızda; nükleer grade I (toplam skor 2-3) olan 1 olgu düşük, 3'ü yüksek, grade II (toplam skor 4-5) 17 olgu düşük, 17 olgu yüksek, grade III (toplam skor 6) 5 olgu düşük, 4 olgu yüksek ANP32E ekspresyonu gösterdi ($p=0,564$). Nükleer grade I olan 4 olgunun tamamı yüksek, grade II olan 7 olgu düşük, 27 olgu yüksek, grade III 2 olgu düşük, 7 olgu yüksek CIP2A ekspresyonu sergiledi ($p=0,564$). ANP32E ve CIP2A ekspresyonlarının nükleer gradeler ile ilişkisi saptanmadı ($p=0,564$; $p=0,564$).

Nekroz varlığı ve yokluğuna göre ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçları değerlendirildiğinde; nekrozu olan olguların 9'unda (%81,8) düşük, 2'sinde (%18,2) yüksek ve nekrozun olmadığı olguların 14'ünde (%38,9) düşük, 22'sinde (%61,1) yüksek ANP32E ekspresyonu izlendi ($p=0,013$) (Tablo 11). CIP2A ekspresyonu, nekrozu olan olguların 2'sinde (%18,2) düşük, 9'unda (%81,8) yüksek ve nekrozun olmadığı olguların 7'sinde (%19,4) düşük, 29'unda (%80,6) yüksek görüldü ($p=0,926$) (Tablo 12). Nekroz durumu ile ANP32E ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunurken, CIP2A ekspresyonu için anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,013$; $p=0,926$).

Tablo 11: Nekroz ile ANP32E ekspresyonu arasındaki ilişki

			Nekroz Yok	Nekroz Var	Toplam
ANP32E Ekspresyonu	Düşük	n(%)	14(38,9)	9(81,8)	23(48,9)
	Yüksek	n(%)	22(61,1)	2(18,2)	24(51,1)
Toplam		n(%)	36(100)	11(100)	47(100)
Ki-kare(χ^2)=6,214; p-değeri=0,013					

Tablo 12: Nekroz ile CIP2A ekspresyonu arasındaki ilişki

			Nekroz Yok	Nekroz Var	Toplam
CIP2A Ekspresyonu	Düşük	n(%)	7(19,4)	2(18,2)	9(19,1)
	Yüksek	n(%)	29(80,6)	9(81,8)	38(80,9)
Toplam		n(%)	36(100)	36(100)	11(100)
Ki-kare(χ^2)=0,009; p-değeri=0,926					

Epiteloid mezotelyoma olgularımızı (n=47) gradelerine göre öncelikle yüksek dereceli (n=20) ve düşük dereceli (n=27) olarak sınıflandırıldı. Düşük ve yüksek dereceli epiteloid mezotelyoma olgularımızdaki ANP32E ve CIP2A ekspresyon sonuçlarını değerlendirildi.

Düşük dereceli epiteloid mezotelyoma olgularının 10'u (%35,7) düşük, 18'i (%64,3) yüksek ANP32E ekspresyon sergiledi. Yüksek dereceli olgularımızdan 13'ü (%68,4) düşük, 6'sı (%31,6) yüksek ekspresyon gösterdi. Düşük dereceli ve yüksek dereceli mezotelyomalar arasında ANP32E ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,028) (Tablo 13).

Tablo 13: Düşük ve yüksek grade epiteloid mezotelyomalarda ANP32E ekspresyon düzeyleri

EPİTELOİD MEZOTELYOMA				
		Düşük grade n (%)	Yüksek grade n (%)	Toplam n (%)
ANP32E EKSPRESYONU	Düşük	10 (35,7)	13 (68,4)	23 (48,9)
	Yüksek	18 (64,3)	6 (31,6)	24 (51,1)
	Toplam	28 (100)	19 (100)	47 (100)
Ki-kare(χ^2)=4,846; p-değeri=0,028				

CIP2A ekspresyonu açısından düşük ve yüksek dereceli mezotelyoma olgularımız karşılaştırıldığında; 27 düşük dereceli olgumuzun 5'i (%17,9) düşük, 23'ü (%82,1) yüksek ve 20 yüksek dereceli olgumuzun 4'ü (%21,1) düşük, 15'i (%78,9) yüksek CIP2A ekspresyonu sergiledi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (p=0,785) (Tablo 14).

Tablo 14: Düşük ve yüksek grade epiteloid mezotelyomalarda CIP2A ekspresyon düzeyleri

		EPİTELOİD MEZOTELYOMA		Toplam n (%)
		Düşük grade n (%)	Yüksek grade n (%)	
CIP2A EKSPRESYONU	Düşük	5 (17,9)	4 (21,1)	9 (19,1)
	Yüksek	23 (82,1)	15 (78,9)	38 (80,9)
	Toplam	28 (100)	19 (100)	47 (100)

Ki-kare(χ^2)=0,075; p-değeri=0,785

Epiteloid mezotelyomalarda yapısal patern analizi yapıldı ve her iki markerimizin tümör paterniyle ilişkisi olup olmadığını incelendi. İlk olarak tümör paternlerine göre ANP32E ekspresyonunu değerlendirdiğimizde; tübülopapiller patern gösteren 5 (%21,7) olgumuz düşük ekspresyon, 15 olgumuz (%62,5) yüksek ekspresyon gösterdi. Trabeküler paternli 3 olgu (%13) düşük, 4 olgu (%16,7) yüksek, adenomatoid paternli 3 olgu (%13) düşük, 1 olgu (4,2) yüksek, solid paternli 12 olgu (%52,2) düşük, 4 olgu (%16,7) yüksek ANP32E ekspresyonu gösterdi (Tablo 15). Mikrokistik ve mikropapiller patern sergileyen olgumuz bulunmamaktaydı. 12 (%52,2) solid olgumuzda düşük ekspresyon dikkatimizi çekti. Tübülopapiller paternde ise 15 (%62,5) olguda yüksek ekspresyon görüldü. Tüm paternler ve ANP32E ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,018$).

Tablo 15: Epiteloid mezotelyomalarda yapısal paterne göre ANP32E ekspresyonu

		YAPISAL PATERN				Toplam	
		Tübülopapiller	Trabeküler	Adenomatoid	Solid		
ANP32E EKSPRESYONU	Düşük	n (%)	5 (21,7)	3 (13)	3 (13)	12 (52,2)	23 (100)
	Yüksek	n (%)	15 (62,5)	4 (16,7)	1 (4,2)	4 (16,7)	24 (100)
TOPLAM		n (%)	20 (42,6)	7 (14,9)	4 (8,5)	16 (34)	47 (100)

Ki-kare(χ^2)=10,126; p-değeri=0,018

Tümör paternlerine göre CIP2A ekspresyonunu değerlendirdiğimizde; tübülopapiller olguların 3'ü (%33,3) düşük, 17'si (%44,7) yüksek, trabeküler paternli olguların 1'i (%11,1) düşük, 6'sı (%15,8) yüksek, adenomatoid paternli olguların 2'si (%22,2) düşük, 2'si (5,3) yüksek, solid paternli olguların 3'ü (%33,3) düşük, 13'ü (%34,2) yüksek CIP2A ekspresyonu sergiledi (Tablo 16). CIP2A ile yapısal paternler arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,425$).

Tablo 16: Epiteloid mezotelyomalarda yapısal paterne göre CIP2A ekspresyonu

		YAPISAL PATERN				Toplam	
		Tübülopapiller	Trabeküler	Adenomatoid	Solid		
CIP2A EKSPRESYONU	Düşük	n (%)	3 (33,3)	1 (11,1)	2 (22,2)	3 (33,3)	23 (100)
	Yüksek	n (%)	17 (44,7)	6 (15,8)	2 (5,3)	13 (34,2)	24 (100)
TOPLAM		n (%)	20 (42,6)	7 (14,9)	4 (8,5)	16 (34)	47 (100)
Ki-kare(χ^2)=2,790; p-değeri=0,425							

Epiteloid mezotelyoma olgularımızı solid ve diğer yapısal patern olarak iki sınıfa ayırarak ANP32E ve CIP2A ekspresyonları açısından tekrar incelediğimizde; ANP32E ekspresyonu açısından solid patern ve diğer paternler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,010$). CIP2A ekspresyonu için anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,960$) (Tablo 17).

Tablo 17: Solid ve diğer paternlerde ANP32E ve CIP2A ekspresyon düzeyleri

Markerlar	Ekspresyon düzeyleri	Solid Patern n (%)*	Diğer Patern n (%)*	χ^2 **	P
ANP32E	Düşük	12 (52,2)	11 (47,8)	6,595	0,010
	Yüksek	4 (16,7)	20 (83,3)		
CIP2A	Düşük	3 (33,3)	6 (66,7)	0,002	0,960
	Yüksek	13 (34,2)	25 (65,8)		

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

Çalışmamızda olgularımızın sitolojik özelliklerine göre markerlarımızın ekspresyon özelliklerini incelediğimizde; 6 desiduoid ve 2 küçük hücreli sitolojik özelliğe sahip olgumuz yüksek (%47,1) ANP32E ekspresyonu gösterirken diğer 4 desiduoid, 1 rabdoid, 1 berrak hücreli ve 3 pleomorfik özellik içeren olgumuz düşük (%57,9) ANP32E ekspresyonu gösterdi. İstatistiksel olarak sitolojik özellikler ile ANP32E ekspresyonu açısından fark bulunmadı ($p=0,118$). CIP2A'da durum biraz farklılık göstererek 2 desiduoid ve 2 pleomorfik olgumuz düşük (%23,5), diğer 1 rabdoid, 8 desiduoid, 2 küçük hücreli, 1 berrak hücreli ve 1 pleomorfik olgumuz yüksek (%76,5) CIP2A ekspresyonu gösterdi. Ancak sitolojik özellikler ile CIP2A ekspresyonu açısından da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,354$).

Miksoid stromal özelliklerine göre ANP32E ve CIP2A ekspresyonları değerlendirildiğinde; %50 üstü miksoid stroması olan 2 olgu yüksek, 1 olgu düşük ANP32E ekspresyonu ve 3 olgunun tamamı yüksek CIP2A ekspresyonu sergilerken %50 altı

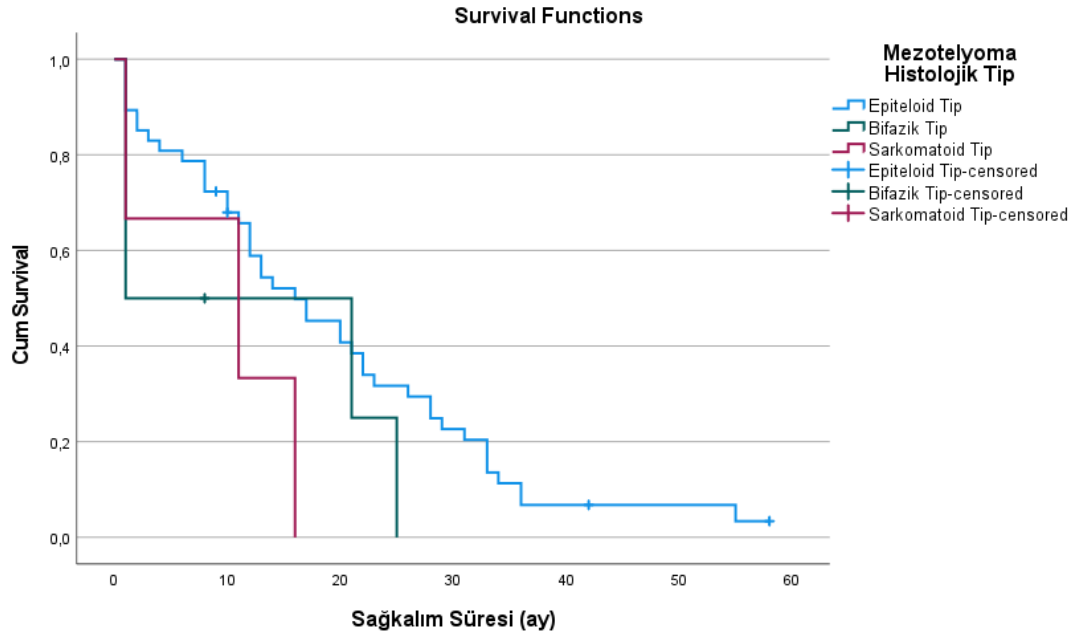
miksoid stromal özelliğe sahip olgunun 22'si yüksek, 22'si düşük ANP32E ekspresyonu ve 35'i yüksek, 9'u düşük CIP2A ekspresyonu gösterdi. Sonuç olarak ANP32E ve CIP2A ekspresyonunun istatistiksel olarak miksoid stromal özelliğe göre ilişkisi bulunmadı ($p=0,576$; $p= 0,384$).

4.6. Sağkalım Analizi

Mezotelyoma tanılı olgularımızın ($n=56$) yaşam süresi ortalaması $16,73 (\pm 13,72)$ ay olarak saptandı. 56 hastamızın 51'i hayatını kaybetmişti. 29 erkek hastamızda $15,76 (\pm 13,22)$ ay, 27 kadın hastamızda $17,78 (\pm 14,42)$ ay sağkalım izlendi. Erkek ve kadın hastalarımız arasında sağkalım ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,587$).

56 mezotelyoma olgusunun histolojik alt tiplere göre sağkalımları incelendiğinde ortalama sağkalım epiteloid tip için $18,13 (\pm 14,046)$ ay, bifazik tip için $9,5 (\pm 10,877)$ ay, sarkomatoid tip için $9,33 (\pm 7,638)$ ay idi. Epiteloid tipte diğerlerine göre daha uzun sağkalım izlenmekle beraber histolojik tiplere göre sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,223$).

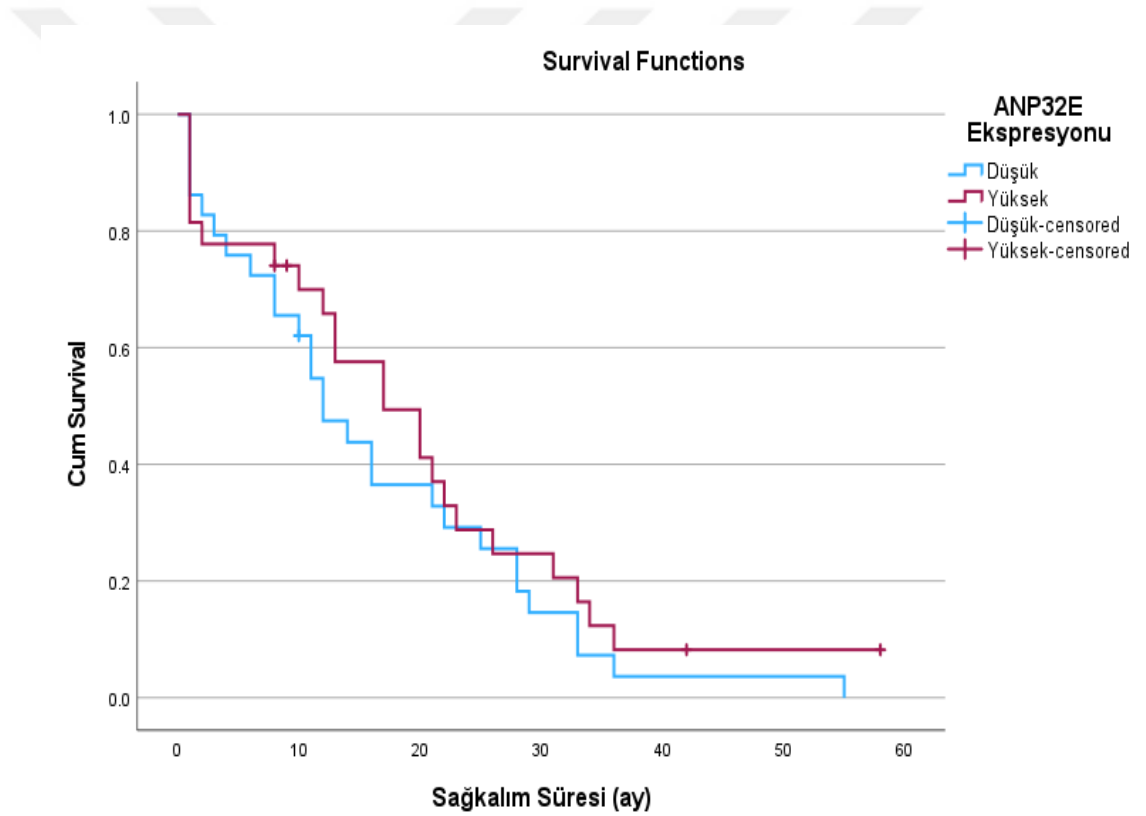
Mezotelyoma olgularının histolojik alt tiplerine göre, Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım eğrileri Şekil 12'de gösterilmiştir.



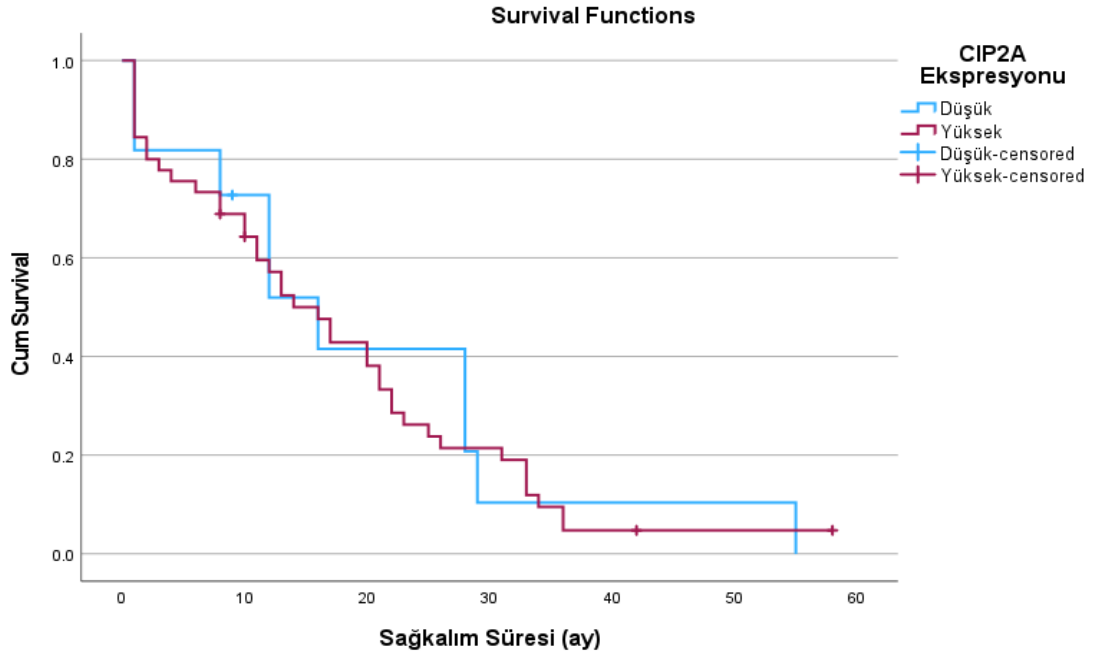
Şekil 24: Mezotelyoma histolojik tiplerine göre sağkalım eğrileri

Mezotelyoma olgularımızdaki ANP32E ve CIP2A ekspresyon özelliklerine göre sağkalım süreleri incelendi. ANP32E ve CIP2A için düşük ve yüksek ekspresyon gösteren olgularda sağkalım süreleri bakımından belirgin fark görülmedi. ANP32E düşük ekspresyon gösterenlerde 15,76 ($\pm 13,217$) ay, yüksek ekspresyon sergileyenlerde 17,78 ($\pm 14,418$) ay süreli sağkalım görüldü. CIP2A düşük ekspresyonlularda 18,09 ($\pm 15,89$) ay, yüksek ekspresyonlularda 16,40 ($\pm 13,32$) ay sağkalım izlendi. İstatistiksel olarak da her iki markerin ekspresyon özellikleri ile sağkalım süreleri bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,587$, $p=0,718$).

Mezotelyoma olgularında ANP32E ve CIP2A ekspresyon özelliklerine göre sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanarak Şekil 13-14'de gösterilmiştir.

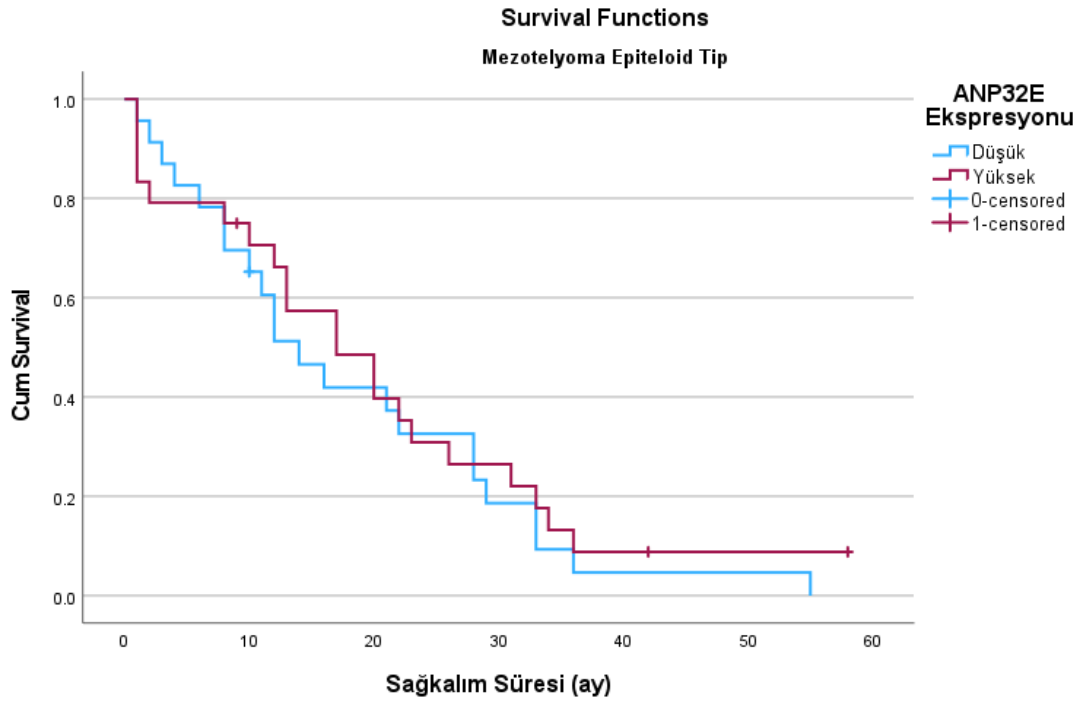


Şekil 25: Mezotelyoma olgularında ANP32E ekspresyon özelliğine göre sağkalım eğrileri

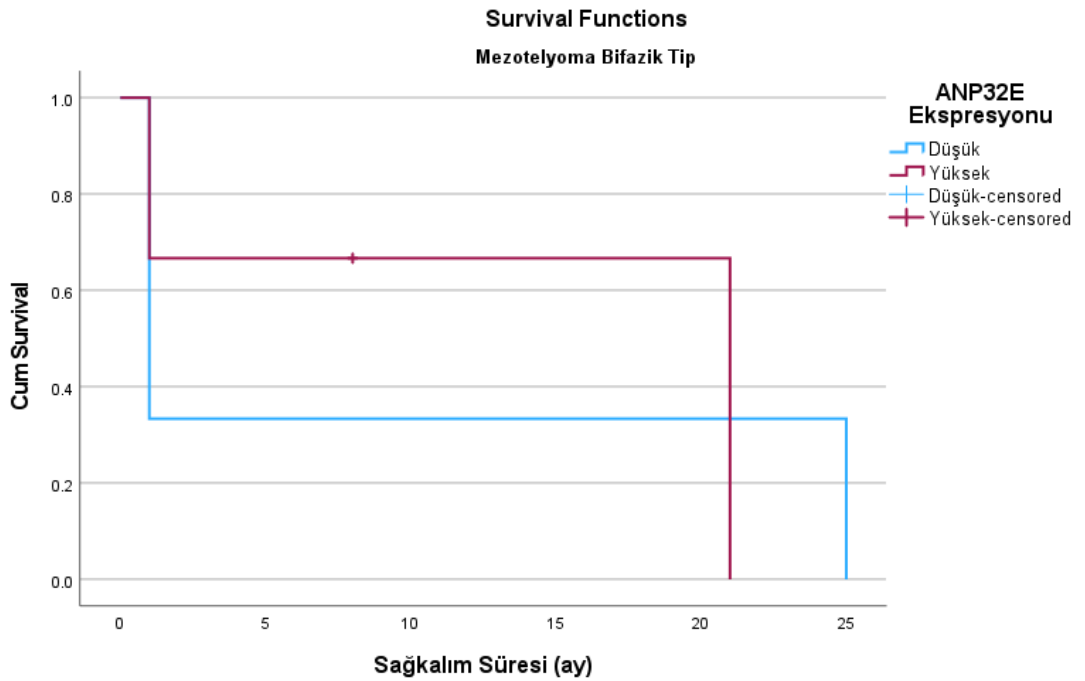


Şekil 26: Mezotelyoma olgularında CIP2A ekspresyon özelliğine göre sağkalım eğrileri

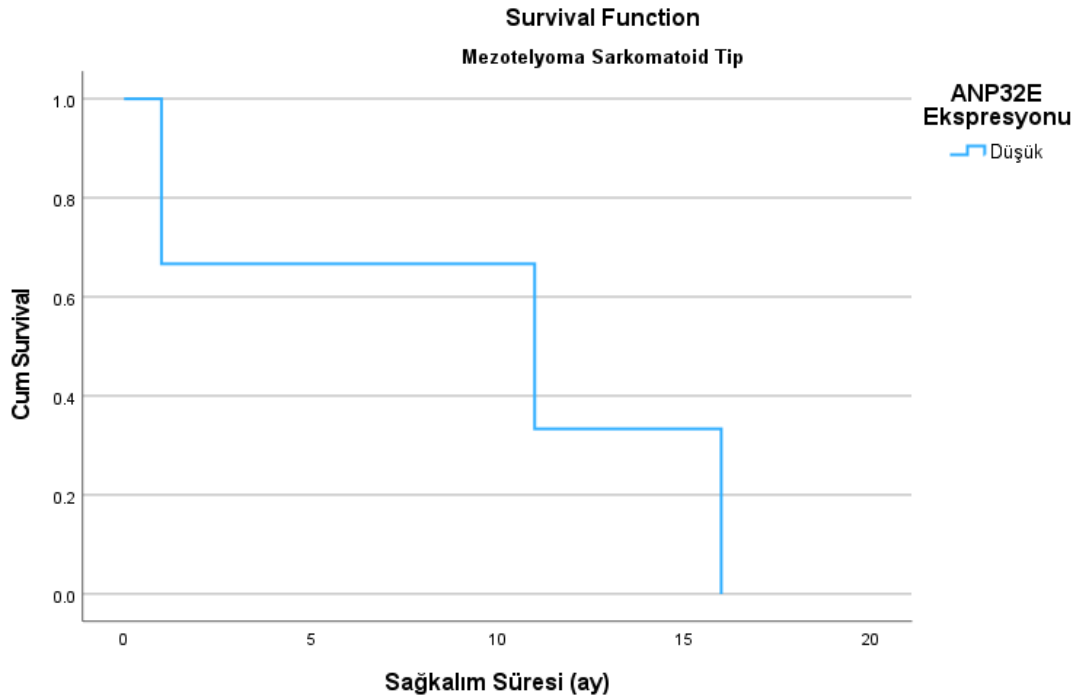
Mezotelyoma alt tiplerine göre her iki markerın ekspresyon özellikleri dikkate alınarak sağkalımları ayrıca incelendi. Histolojik tiplere göre ANP32E ekspresyon özelliği arasındaki sağkalım Kaplan-Meier grafiklerine aktarıldı (Şekil 15-17). Epiteloid tipteki düşük ANP32E ekspresyonu gösteren olgularda 17,48 ($\pm 13,58$) ay, yüksek ekspresyon gösterenlerde 18,75 ($\pm 14,73$) aylık sağkalım görüldü ($p=0,76$). Bifazik tipte düşük ANP32E ekspresyonu gösteren olgularda 9 ($\pm 13,85$) ay, yüksek ANP32E ekspresyonu gösterenlerde 10 ($\pm 10,14$) aylık sağkalım izlendi ($p=0,925$). Sarkomatoid tiplerde ANP32E sadece düşük ekspresyon sergileyerek sağkalım 9,33 ay olarak görüldü. İstatistiksel olarak hasta sayısının azlığından dolayı p değeri hesaplanamadı. Sonuç olarak mezotelyoma alt tiplerine göre de sağkalım süresi ile ANP32E ekspresyon özellikleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.



Şekil 27: ANP32E ekspresyonu ile mezotelyoma epiteloid tip olgularda sağkalım eğrileri

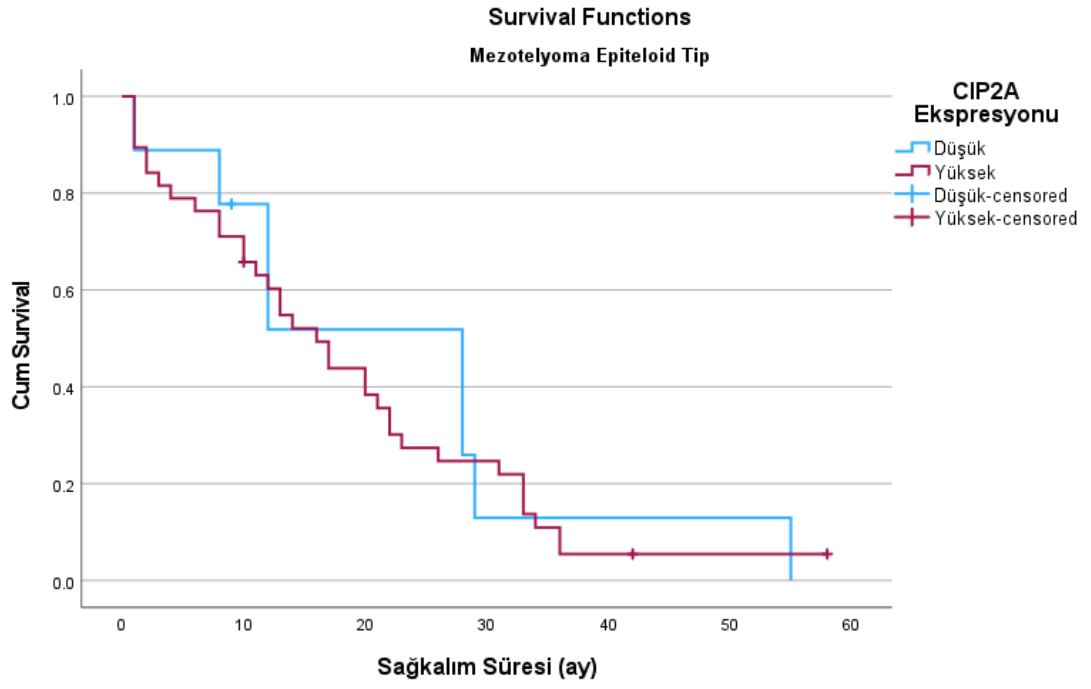


Şekil 28: ANP32E ekspresyonu ile mezotelyoma bifazik tip olgularda sağkalım eğrileri

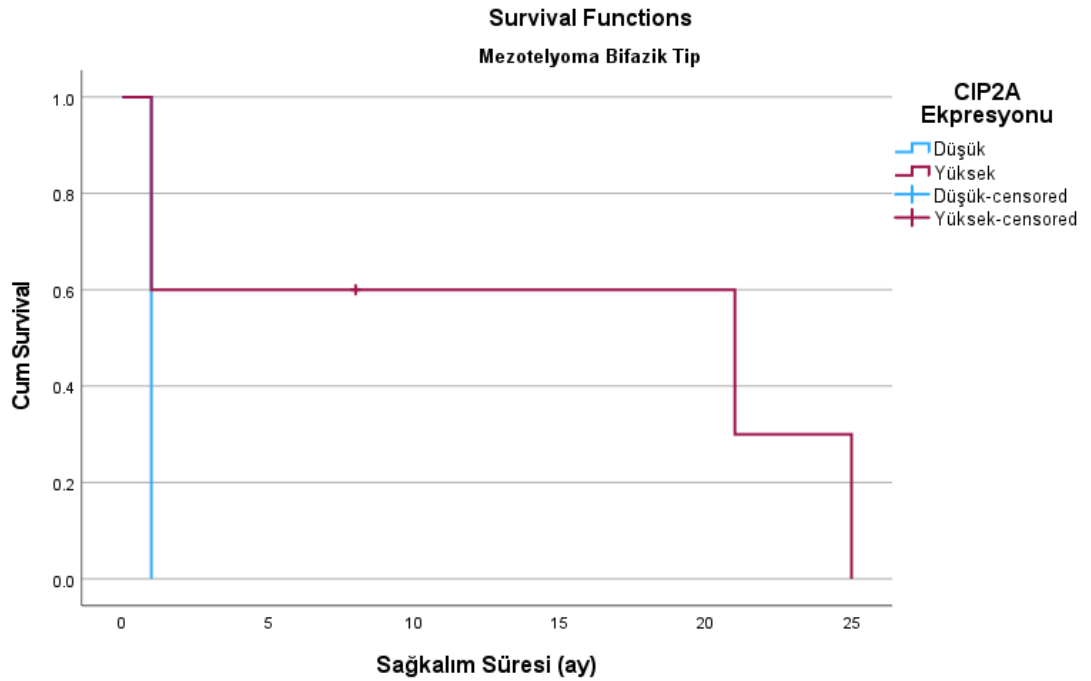


Şekil 29: ANP32E ekspresyonu ile mezotelyoma sarkomatoid tip olgularda sağkalım eğrileri

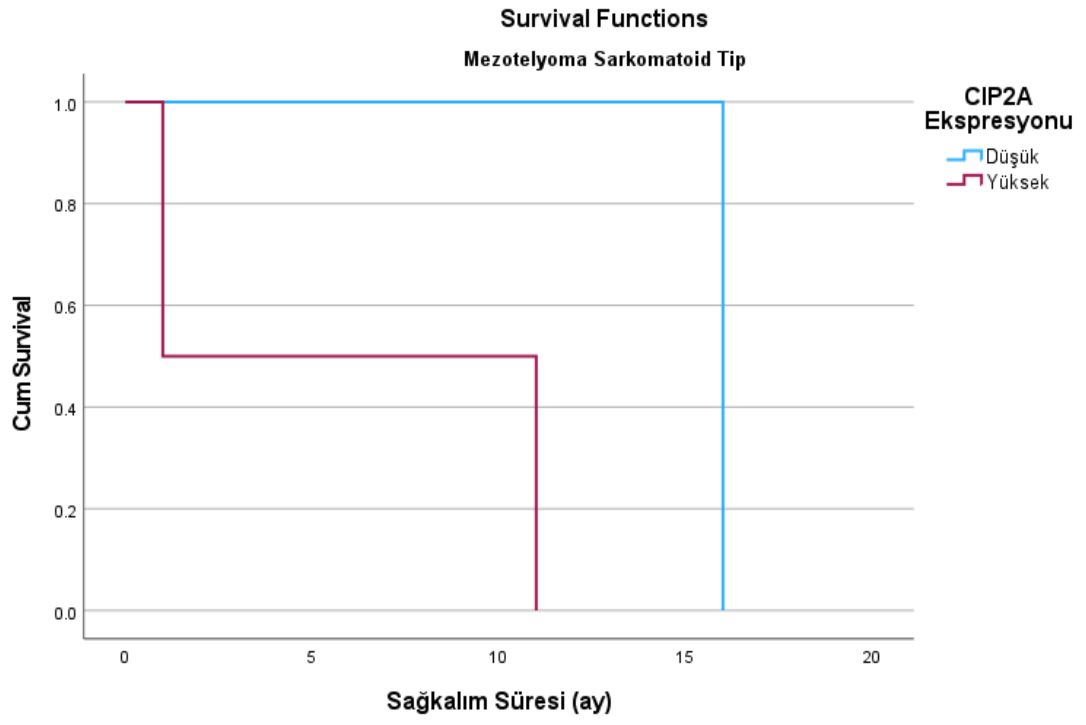
Mezotelyoma alt tiplerine göre sağkalım süresi ile CIP2A ekspresyon özellikleri arasındaki ilişki de incelendi. Histolojik tiplerdeki CIP2A ekspresyon özelliklerine göre sağkalım eğrileri Kaplan-Meier grafikleri ile Şekil 18-20'de düzenlendi. Epiteloid tipte sağkalım; düşük CIP2A ekspresyonu gösteren olgularda 20,22(\pm 16,53) ay, yüksek CIP2A ekspresyonu gösterenlerde 17,63(\pm 13,59) ay olarak bulundu ($p=0,454$). Bifazik tipte sağkalım; düşük CIP2A ekspresyonlu olgularda 1 ay, yüksek ekspresyonlularda 11,2(\pm 11,23) ay olarak tespit edildi ($p=0,624$). Sarkomatoid tipte sağkalım; düşük CIP2A ekspresyonlu olgularda 16 ay, yüksek ekspresyonlularda 6 (\pm 7,1) ay olarak görüldü ($p=0,454$). Bu sonuçlar doğrultusunda sağkalım süresi ile CIP2A ekspresyon özellikleri arasında mezotelyoma alt tiplerine göre de istatistiksel olarak fark saptanmadı.



Şekil 30: CIP2A ekspresyonu ile mezotelyoma epiteloid tip olgularda sağkalım eğrileri



Şekil 31: CIP2A ekspresyonu ile mezotelyoma bifazik tip olgularda sağkalım eğrileri



Şekil 32: CIP2A ekspresyonu ile mezotelyoma sarkomatoid tip olgularda sağkalım eğrileri

5.TARTIŞMA

Mezotelyoma, asbest maruziyeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olan ve plevral, peritoneal veya perikardiyal membranları etkileyen nadir ancak agresif bir malignite türüdür. Asbest lifleri, solunum yoluyla vücuda girdikten sonra plevraya ulaşır ve burada kronik inflamasyon, oksidatif stres ve genetik hasara yol açar (45). Bu süreç, hücre hasarının birikmesine ve sonunda mezotelyoma gelişimine zemin hazırlar. Çalışmamızda, mezotelyoma olgularının büyük çoğunluğunda asbest maruziyeti tespit edilmiştir; ancak ANP32E ve CIP2A ekspresyonlarının asbest maruziyeti ile anlamlı bir ilişki göstermediği görülmüştür. Mezotelyomada asbest maruziyeti ile bazı moleküler markerlar arasında doğrudan bir ilişki kurulması her zaman mümkün olmadığı gibi bu markerların ekspresyonu, genetik varyasyonlar ve tümör mikroçevresi gibi diğer faktörlerden de etkilenebilir.

Mezotelyoma genellikle ileri yaş grubunda görülür. Literatürde, mezotelyomanın en sık 60 yaş ve üzeri bireylerde ortaya çıktığı ve yaşın, mezotelyoma gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (45,96). Yaşın ilerlemesiyle birlikte, asbeste bağlı hücre hasar ve inflamasyon birikimi artar, bu da hücre mutasyonlarının ve malign dönüşüm riskinin artmasına neden olur. Çalışmamızda yaş ortalamasının 67,73 olarak bulunması ve yaş aralığının 44-88 olması, mezotelyomanın genellikle ileri yaş grubunda ortaya çıktığını ve bu bulgunun literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir (45).

Cinsiyet açısından bakıldığında, mezotelyoma vakalarının erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu durum, genellikle erkeklerin asbeste maruz kalma olasılığının daha yüksek olduğu mesleki koşullarla ilişkilendirilir (32,96). Erkeklerdeki mezotelyoma vakaları, geçmişte asbestle temas eden mesleklerde çalışan bireylerin daha yüksek sayıda olmasına bağlanmaktadır. Kadınlarda ise bu oran daha düşük olup, genellikle çevresel maruziyet veya dolaylı maruziyet (örneğin, eşin asbest taşıması) ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda mezotelyoma olgularında cinsiyet dağılımının hafif bir erkek üstünlüğü göstermesi (erkek/kadın oranı = 1,07), literatürde bildirilen mezotelyomanın erkeklerde daha yaygın görüldüğü bulgularıyla uyumludur.

PP2A, hücre döngüsünü, büyümesini ve hayatta kalmasını düzenleyen önemli bir tümör baskılayıcı enzimdir. PP2A'nın aktivitesi, hücre süreçleri dengeleyerek kanser gelişimini engellemede kritik bir rol oynar (115). Mezotelyomada, PP2A yollarındaki bozulma, tümör hücrelerinin hayatta kalma yeteneğini artırarak hastalığın ilerlemesine

katkıda bulunabilir. Dolayısıyla, PP2A ve inhibitörlerinin mezotelyoma patogenezindeki rolleri, bu malign tümörün moleküler temelini anlamak ve potansiyel tedavi stratejileri geliştirmek için önemli bir araştırma alanıdır. PP2A'nın endojen inhibitörlerinden ANP32E ve CIP2A ekspresyonları son yıllarda araştırılmakta ve yeni tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmektedir.

ANP32E, PP2A inhibitörü olarak bulunmuş bir histon şaperon proteindir (121). Hem nükleusta hem sitoplazmada bulunur ve PP2A'nın C katalitik alt birimine bağlanarak güçlü bir inhibitör etki gösterir (6,121). Literatürde, ANP32E'nin kanser hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve metastazı teşvik ettiği, özellikle de hücre döngüsünde ve apoptozun düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmektedir (117,129). Örneğin, Zhang ve ark. ANP32E'nin pankreatik kanser hücrelerinde β -katenin yolaklarını aktive ederek hücre proliferasyonunu artırdığını ve kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (130). Diğer çalışmalar, ANP32E'nin kanser hücrelerinde metastazı artırıcı etkileri olabileceğini öne sürmektedir. Özellikle, ANP32E'nin AKT/mTOR yolakları ile etkileşime girerek kanser hücrelerinin glikoliz yoluyla enerji üretimini artırdığı ve böylece tümör hücrelerinin hayatta kalmasını desteklediği gösterilmiştir. Bu bulgular, ANP32E'nin bazı tümörlerde onkogenез sürecinde aktif bir rol oynayabileceğini göstermektedir (127).

Çalışmamızda ANP32E ekspresyonunun kontrol grubunda mezotelyoma grubuna göre daha yüksek bulunması, mezotelyoma gibi farklı malign tümörlerde bu proteinin fonksiyonunun değişken olabileceğini düşündürmektedir. ANP32E'nin işlevleri, doku ve kanser tipine özgü olarak değişebilir. Zhang ve ark.larının çalışması (130) pankreatik kanser hücrelerinde yapılmışken, mezotelyoma gibi mezodermal kaynaklı tümörlerde ANP32E'nin hücre proliferasyonunu baskılayan veya tümör baskılayıcı bir fonksiyonu olabilir. Bu durumda, ANP32E'nin yüksek ekspresyonunun normal ve benign dokularda hücre proliferasyonunu kontrol altında tutmak ve hücresel stabiliteyi sağlamak gibi koruyucu bir işlevi olabilir. ANP32E'nin ekspresyonu ve işlevi, epigenetik düzenlemelere ve hücresel mikroçevrenin etkilerine bağlı olarak da değişebilir. Mezotelyoma hücrelerinde, asbest gibi çevresel faktörlerin ve hücresel stresin etkisiyle ANP32E ekspresyonu baskılanıyor olabilir. Bu baskılanma, hücrelerin proliferasyon yeteneğini artıran ve tümör progresyonunu destekleyen diğer yolakların aktifleşmesine yol açabilir. Dolayısıyla, ANP32E'nin düşük ekspresyonu mezotelyoma hücrelerinin kontrolsüz büyümesine katkıda bulunuyor olabilir.

Literatürde ANP32 proteinlerinin hücresel süreçlerde, özellikle de hücre döngüsü, apoptoz ve gen ekspresyonu düzenlenmesinde önemli roller üstlendiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, bu proteinin bazı hücre tiplerinde apoptoz ve hücre döngüsünün kontrolünde rol oynayarak hücresel stabiliteyi sağladığı vurgulanmaktadır (117). Mezotelyomada, ANP32E'nin düşük ekspresyonu, bu tümör baskılayıcı mekanizmanın devre dışı kalması anlamına gelebilir ve bu durum hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına ve metastatik potansiyelin artmasına neden olabilir. Bu çerçevede, Zhang ve ark.larının (130) bulguları ile bizim bulgularımız arasındaki fark, ANP32E'nin kanser türüne özgü fonksiyonel değişkenliği ile açıklanabilir. Pankreatik kanserde onkogeneze aktif rol oynayan ANP32E, mezotelyomada tam tersine, yüksek ekspresyonuyla koruyucu bir işlev üstleniyor olabilir.

CIP2A, çeşitli kanser türlerinde yüksek ekspresyon gösteren ve kanserli hücrelerin proliferasyonunu destekleyen bir onkoproteindir. PP2A üzerindeki c-MYC'yi stabilize ederek PP2A'nın inhibisyonuna ve hücre proliferasyonuna sebep olur. Tümörlerde diffüz dağıldığı ve hücrelerin sitoplazmalarında arttığı görülmüştür (8).

Çalışmamızda CIP2A ekspresyonunun mezotelyoma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir ($p=0.089$). Bu bulgu, CIP2A'nın mezotelyoma patogenezindeki rolünün sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, CIP2A'nın akciğer kanseri gibi solid tümörlerde yüksek ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve bu proteinin PKM2 ve oksidatif fosforilasyon yolları üzerinden tümör gelişimini teşvik ettiği gösterilmiştir (127). Ancak, mezotelyoma gibi nadir tümörlerde bu proteinin rolü, hastalığın heterojen yapısı nedeniyle daha karmaşık olabilir. İn vitro ve singeneik bir fare modelinde malign mezotelyoma ve insan mezotel hücrelerinde CIP2A ve PP2A'nın farklı bir endojen inhibitörü (SET) immünblotlama yoluyla araştırılmıştır. Mezotelyoma hücrelerinin, insan mezotel hücreleriyle kıyaslandığında CIP2A protein seviyelerinde önemli bir artış gösterdiğini ifade etmişlerdir (131). Çalışmamızda ise kontrol ve mezotelyoma vaka grubu arasında CIP2A ilişkisi anlamlı bulunamadı ($p=0,089$). CIP2A ve PP2A'nın rolünü ve SET'in etkisini in vitro ve in vivo modellerde değerlendirirken, gözlemlenen farklılıkların birkaç nedeni olabilir. İnsan mezotelyoma hücreleri ile fare mezotelyoma hücreleri arasındaki genetik ve biyolojik farklılıklar, CIP2A'nın ekspresyon düzeylerinde değişikliklere neden olabilir. Ayrıca, in vitro ortamda hücrelerin büyüme koşulları ve mikroçevreleri, protein seviyelerini etkileyebilir. Çalışmada kullanılan mezotelyoma hücre hattının türü ve özellikleri, CIP2A protein ekspresyonunu etkileyebilir.

Örneğin, bazı hücre hatları belirli proteinlerin yüksek veya düşük ekspresyonunu sergileyebilir, bu da sonuçlar arasında farklılık yaratabilir.

Mezotelyomada PP2A inhibitörlerinden ANP32E ve CIP2A'nın etkisi üzerine ilk defa Pippa ve ark.ları (115) bir çalışma yapmıştır. Çalışmada, PP2A'nın kanser hücrelerinde hücre döngüsünü düzenleyen çeşitli proteinler ve sinyal yolları ile olan etkileşimleri ele alınmıştır. Özellikle, PP2A'nın hücre döngüsünün G1/S ve G2/M kontrol noktalarında rol oynayan proteinleri de aktif hale getirme ve bu süreçler üzerinde düzenleyici etkiler sağlama kapasitesi incelenmiştir. Bu mekanizmaların bozulmasının, mezotelyoma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonuna ve tümör büyümesine nasıl katkı sağladığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, mezotelyoma hücrelerinde ANP32E'nin kontrol grubuna göre düşük ekspresyon gösterdiği ve özellikle yüksek dereceli mezotelyomalarda bu düşüşün daha belirgin olduğunu gördük. Bu durum, ANP32E'nin PP2A'yı inhibe eden bir protein olmasına rağmen mezotelyoma hücrelerinde bu inhibitör etkinin azaldığını ve belki de PP2A aktivitesinin artabileceğini düşündürülebilir. Bu, Pippa ve ark.larının çalışmasıyla uyumlu olabilir, çünkü PP2A'nın artan aktivitesi, tümör progresyonunu kontrol altına almak için bir hücrel yanıt olabilir. Ancak, bu düşük ANP32E ekspresyonunun mezotelyomada tümör gelişimini baskılamaya yönelik yetersiz bir yanıt olduğunu ve tümörün agresifleşmesine yol açtığını da gösterebilir. Öte yandan, CIP2A'nın ekspresyonunun mezotelyoma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark göstermediği ve tümör dereceleri ile ilişkisiz olduğu sonucumuz, bu proteinin mezotelyoma patogenezinde önemli bir rol oynamadığını veya diğer kanser türlerine kıyasla mezotelyomada daha az etkili olabileceğini düşündürülebilir.

Mezotelyoma, histolojik alt tiplerine göre epiteloid, bifazik ve sarkomatoid olarak sınıflandırılır. Bu alt tipler arasında prognoz açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Epiteloid mezotelyoma, en yaygın görülen ve en iyi prognoza sahip alt tiptir; hastalar genellikle daha uzun sağkalım süreleri göstermektedir. Sarkomatoid mezotelyoma ise en agresif form olarak kabul edilir ve en kötü prognoza sahip alt tiptir; bu tür tümörlerde sağkalım süresi genellikle daha kısadır. Bifazik mezotelyoma ise epiteloid ve sarkomatoid hücrel bileşenlerin bir karışımını içerir ve bu nedenle prognozu, epiteloid ve sarkomatoid alt tiplerin oranına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (96,100,108). Solbes ve Harper (45) de, histolojik alt tiplerin mezotelyomada prognozu belirlemede önemli olduğunu ve alt tiplere yönelik spesifik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Çalışmamızda da en sık epiteloid tip görüldü (n=47, %83,9). Mezotelyoma olgularımızın

histolojik alt tiplerine göre ANP32E ve CIP2A ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, bu alt tipler arasında anlamlı fark bulunmama ile birlikte sarkomatoid tipe ait tüm olgularda (n=3, %100) ANP32E'nin düşük ekspresyon gösterdiği tespit edildi. Bu bulgu, ANP32E'nin sarkomatoid mezotelyomada tümör baskılayıcı rol oynayabileceğini ve bu proteinin düşük seviyede bulunmasının hastalığın agresif seyrine katkıda bulunabileceğini düşündürülebilir; ancak, bu alt tipte yalnızca 3 olgu olması bu bulgunun genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

HBME1 ve Kalretinin, mezotelyoma tanısının doğruluğunu artırmak için sıklıkla birlikte kullanılan immünohistokimyasal iki markerdir (45). Çalışmamızda, HBME1 ve Kalretinin ekspresyonları ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu durum, HBME1 ve Kalretinin'in mezotelyoma tanısında önemli olmasına rağmen, ANP32E ve CIP2A gibi moleküler markerlarla doğrudan bir bağlantılarının olmadığını ve farklı biyolojik mekanizmalar üzerinden etkili olabileceklerini düşündürmektedir. Literatürde de HBME1 ve Kalretinin'in, mezotelyoma tanısı ve alt tiplerin ayırımında kullanışlı olduğu, ancak moleküler düzeyde bu markerların diğer prognostik veya patogenetik belirteçlerle doğrudan bağlantılı olmayabileceği belirtilmiştir (45).

Epiteloid mezotelyomada, nükleer atipi, mitoz sayısı ve nekroz varlığı gibi histolojik parametreler kullanılarak tümör derecelendirmesi yapılır. Bu parametreler, tümörün agresiflik düzeyini ve potansiyel prognozunu belirlemede kritik öneme sahiptir (45). Nükleer derece, tümör hücrelerinin morfolojik özelliklerini yansıtırken, nekroz varlığı, tümör hücrelerinin kontrolsüz büyüme ve yetersiz beslenme gibi mekanizmalarla işlevsiz hale gelmesini ifade eder. Literatürde de bu histolojik parametrelerin mezotelyomada prognoz belirleyici olduğu ve bu parametrelerin belirlenmesinin hastalığın seyri hakkında bilgi verdiği belirtilmiştir (3,93,98). Çalışmamızda, epiteloid mezotelyomada nükleer atipi, mitoz sayısı ve nükleer derece ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması, bu moleküler markerların hücrel proliferasyon ve morfolojik değişikliklerden bağımsız mekanizmalar aracılığıyla düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Ancak, nekroz ile ANP32E ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanması, nekrozun varlığıyla ANP32E'nin tümör hücrelerinde baskılandığını ve bu proteinin nekrotik süreçlerle bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Nekroz varlığı, tümör mikroçevresindeki oksijen ve besin eksikliğini işaret eder ve

ANP32E ekspresyonunun bu durumda düşmesi, tümör hücrelerinin hayatta kalma stratejilerinin bir sonucu olabilir. Mezotelyomada tümör derecesini belirlemede bir kriter olarak kullanılan nekrozun varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilebilir; dolayısıyla, ANP32E'nin düşük ekspresyonu, nekrozlu tümörlerin daha agresif bir seyir gösterdiğini ve bu protein ekspresyonunun tümör mikroçevresi ile ilişkili olabileceğini işaret edebilir.

Çalışmamızda, ANP32E'nin düşük dereceli mezotelyomalarda yüksek, yüksek dereceli mezotelyomalarda ise düşük ekspresyon göstermesi, bu proteinin tümör baskılayıcı bir rol oynayabileceğini ve tümör agresifleştikçe bu etkisinin kaybolduğunu düşündürmektedir. Literatürde, ANP32E'nin bazı kanser türlerinde hücre döngüsü ve apoptozun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayarak hücresel stabiliteyi koruduğu ve bu sayede tümör gelişimini engelleyebileceği belirtilmiştir (117). Bu bağlamda, ANP32E'nin yüksek dereceli mezotelyomalarda düşük ekspresyon göstermesi, bu tümörlerde tümör baskılayıcı mekanizmaların kaybolduğunu ve hastalığın daha agresif bir seyir izlediğini işaret edebilir.

CIP2A'nın ise düşük ve yüksek dereceli mezotelyomalarda ekspresyon farkı göstermemesi, bu proteinin mezotelyoma progresyonunda ANP32E kadar belirleyici olmadığını ve hastalığın derecesi ile doğrudan bir ilişki kuramayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, CIP2A'nın bazı solid tümörlerde tümör proliferasyonunu desteklediği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilse de (114), çalışmamızda bu proteinin mezotelyomada evrensel bir prognostik belirteç olarak kullanılamayacağını göstermektedir. Bu durum, CIP2A'nın mezotelyoma patogeneğinde daha spesifik veya alt tiplere özgü roller üstlenebileceğini düşündürmektedir. ANP32E'nin ise tümör derecesi ile olan ilişkisi, bu proteinin mezotelyoma tedavisinde ve prognoz tahmininde potansiyel bir biyomarker olarak değerlendirilebileceğini işaret eder.

Epiteloid mezotelyomalarda, yapısal paternler tümörün morfolojik ve moleküler heterojenitesini yansıtmakta olup, solid, tubulopapiller ve mikroglandüler gibi farklı paternler gösterir (3). Literatürde, epiteloid mezotelyomaların bu paternlerinin, tümörün agresifliği ve prognozu üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (45). Özellikle solid patern, diğer yapısal paternlere göre daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilebilir ve tümör hücrelerinin daha agresif bir karakter sergileyebileceği bir yapı sunar (98).

Çalışmamızda, ANP32E'nin epiteloid mezotelyomalardaki yapısal paternler arasında farklı ekspresyon düzeyleri gösterdiği ve solid paternli tümörlerde düşük ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, ANP32E'nin solid paternli tümörlerde baskılandığını ve bu tür tümörlerin daha agresif bir seyir izleyebileceğini düşündürmektedir. Literatürde ANP32E'nin bazı kanser türlerinde tümör baskılayıcı bir işlev üstlendiği ve hücrel stabiliteyi koruduğu belirtilmiştir (117). Dolayısıyla, solid paternli epiteloid mezotelyomalarda ANP32E'nin düşük ekspresyonu, tümör baskılayıcı mekanizmaların etkisiz hale geldiğini ve bu tür tümörlerin daha kötü prognoz gösterebileceğini işaret edebilir.

Mezotelyoma, farklı sitolojik özellikler ve hücrel varyasyonlar gösterebilen malign bir tümördür (3). Mezotelyomanın sitolojik özellikleri ile prognoz arasındaki ilişki literatürde doğrudan net bir şekilde tanımlanmamıştır. Çalışmamızda, mezotelyomanın sitolojik özellikleri ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, bu iki moleküler markerin hücrel morfolojiden bağımsız mekanizmalar aracılığıyla düzenlenebileceğini ve sitolojik özelliklerin ANP32E ve CIP2A ekspresyon düzeylerini doğrudan etkilemediğini düşündürmektedir.

Mezotelyomanın stroması, tümör mikroçevresinin yapısını yansıtarak fibröz, hyalinize ve miksoid gibi çeşitli özellikler gösterebilir. Miksoid stromalar, özellikle mezotelyomanın tanısında ve alt tiplerinin ayırımında gözlemlenebilen önemli bir stromal yapıdır (3). Ancak, stromal yapının moleküler markerlarla ilişkisi de literatürde net olarak karşılık bulmamaktadır.

Çalışmamızda, miksoid stromal özellik (+,-) ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, stromal özelliklerin, bu proteinlerin ekspresyonu üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığını ve ANP32E ile CIP2A'nın tümör stromasından bağımsız olarak düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca mezotelyomanın klinikopatolojik parametrelerinden olan pT kategorisi, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı ve klinik evre ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişkisi göstermemesi, bu proteinlerin tümör yayılımı ve evresi üzerinde belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Solbes ve Harper (45), mezotelyomada moleküler markerların prognoz üzerinde sınırlı etkiler gösterebileceğini ve tümör progresyonunun moleküler düzeyde karmaşık olabileceğini belirtmiştir.

ANP32E ve CIP2A'nın, tümör evresi ve metastaz gibi özelliklerden bağımsız olarak mezotelyomanın patogenezinde rol oynadığı, bu nedenle klinik evreleme sistemleri ile doğrudan bağlantı kurmadığı görülmektedir. Bu sonuçlar, bu proteinlerin farklı moleküler mekanizmalar aracılığıyla tümör progresyonunda etkili olabileceğini ve bu nedenle bağımsız birer prognostik faktör olarak değerlendirilmeleri gerektiğini göstermektedir.

Mezotelyomanın histolojik alt tipleri ile sağkalım arasındaki ilişki literatürde önemli bir prognostik faktör olarak tanımlanır. Epiteloid mezotelyomanın genellikle daha iyi bir prognoza sahip olduğu ve daha uzun sağkalım süreleri gösterdiği bildirilmiştir (45,108). Ancak çalışmamızda, alt tipler arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen epiteloid tipin en uzun sağkalım süresine sahip olduğu gözlemlenmiştir.

ANP32E ve CIP2A ekspresyonları ile sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmaması, bu markerların mezotelyoma alt tiplerinde sağkalım tahmini yapmada yeterli olmadığını düşündürmektedir. Literatürde, bu proteinlerin bazı kanser türlerinde sağkalım ile ilişkili olabileceği bildirilse de (117), mezotelyoma gibi heterojen yapıya sahip bir kanserde bu markerların prognostik değeri sınırlı kalabilir. Bu sonuçlar, ANP32E ve CIP2A'nın mezotelyoma patogenezinde rol oynasa bile, sağkalım üzerinde belirleyici bir faktör olmadığını ve hastalığın moleküler heterojenitesi göz önüne alındığında farklı biyomarker kombinasyonlarının değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, mezotelyoma hastalarında ANP32E ve CIP2A protein ekspresyonunu değerlendiren ilk çalışmalardan biri olarak önemli bir temel oluşturmaktadır. Elde edilen bulgular, ANP32E ekspresyonunun mezotelyoma hastalarının klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, çalışmamızda kullanılan olgu sayısının kısıtlı olması, sonuçlarımızın genelleştirilebilirliğini etkileyebilir. Gelecekte daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalar, bu bulguların doğrulanmasına ve ANP32E'nin mezotelyoma patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca, CIP2A'nın mezotelyoma üzerindeki etkileri hakkında daha fazla bilgi edinmek için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda mezotelyomada ve benign plevral mezotelyal dokuda ANP32E ve CIP2A'nın immünohistokimyasal ekspresyon özellikleri incelenmiş ve tümördeki ekspresyonun klinikopatolojik ve prognostik özelliklerle ilişkisi araştırılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Buna göre:

1. Çalışmaya alınan mezotelyoma olgularında cinsiyet dağılımı hafif erkek üstünlüğü göstermiştir (erkek/kadın=1,07).
2. Olguların yaş ortalaması 67,73 ($\pm 10,07$) ve yaş aralığı 44-88 olup mezotelyomanın ileri yaşta görüldüğü gözlemlenmiştir.
3. Mezotelyoma olgularında en fazla epiteloid tip izlenmiş olup en sık görülen histolojik alt tipin epiteloid tip olduğu tespit edilmiştir.
4. ANP32E ekspresyonu incelendiğinde, mezotelyoma ve kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklılık olduğu ve mezotelyoma olgularında kontrol grubuna kıyasla düşük ekspresyon gösterdiği saptanmıştır.
5. Çalışmamızda CIP2A ekspresyonunun mezotelyoma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur.
6. Mezotelyoma olgularında ANP32E ve CIP2A ekspresyonları açısından anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.
7. Çalışmamızda mezotelyoma olgularının histolojik alt tiplerine göre ANP32E ve CIP2A ekspresyonları değerlendirildiğinde; histolojik alt tipler arasında ekspresyon farkı saptanmamıştır. Ancak ANP32E sarkomatoid tip mezotelyomaların 3'ünde de düşük ekspresyon göstermiştir.
8. Mezotelyoma olgularımızın çoğunda asbest ilişkisi tespit edilmiştir; ancak ANP32E ve CIP2A ekspresyonları ile asbest maruziyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
9. HBME 1 ve Kalretinin ekspresyonu ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.
10. ANP32E ve CIP2A ekspresyonları ile tümörde pT kategorisi, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı ve evre arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.
11. ANP32E'nin, düşük dereceli mezotelyomalarda daha yüksek, yüksek dereceli mezotelyomalarda ise daha düşük ekspresyon gösterdiği gözlemlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. CIP2A'nın ise düşük ve yüksek dereceli mezotelyomalarda ekspresyon farkı saptanmamıştır.

12. ANP32E, epitelooid mezotelyomalardaki yapısal paternler arasında ekspresyon farkı göstermiş olup özellikle solid paternli tümörlerde düşük ekspresyonu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. CIP2A'nın yapısal paternler arasındaki ekspresyonunda anlamlı fark bulunmamıştır.
13. Mezotelyomanın sitolojik özellikleri ile ANP32E ekspresyonu ve CIP2A ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
14. Mezotelyomanın miksooid stromal özelliği (+,-) ile ANP32E ekspresyonu ve CIP2A ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
15. Mitoz, nükleer atipi ve nükleer derece ile ANP32E ve CIP2A ekspresyonu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.
16. Nekroz (+,-) ile ANP32E ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Nekrozlu tümörlerde ANP32E ekspresyonunun istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Nekroz ile CIP2A ekspresyonu arasında ise anlamlı ilişki görülmemiştir.
17. Mezotelyoma histolojik alt tipleri arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak epitelooid tipin en uzun sağkalım gösteren tip olduğu görülmüştür.
18. ANP32E ve CIP2A'nın ekspresyon özelliklerine göre sağkalım süreleri bakımından anlamlı fark görülmemiştir.
19. Sağkalım süresi ile hem ANP32E ekspresyonu hem de CIP2A ekspresyonu arasında mezotelyoma alt tiplerine göre istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak, ANP32E'nin düşük dereceli mezotelyomalarda yüksek ekspresyon göstermesi ve kontrol grubunda daha yüksek düzeyde bulunması, bu proteinin tümör gelişimini baskılayan ve hücrel stabiliteyi koruyan bir faktör olabileceğini öne sürmektedir. Aynı zamanda bu proteinin yüksek dereceli mezotelyomalarda düşük ekspresyon göstermesi ise, ilerlemiş ve agresif tümörlerde bu mekanizmanın kaybolduğunu ve bu durumun tümör progresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, CIP2A'nın mezotelyoma ile belirgin bir ilişkisinin olmayışı ile bu proteinin belki daha karmaşık mekanizmalarla ilişkilendirilebileceği sonucuna varılmıştır. Gelecek çalışmalarda, daha geniş hasta popülasyonları üzerinde yapılacak çok merkezli çalışmalar ve yüksek çözünürlüklü moleküler profillemeye teknikleri kullanılarak, bu proteinlerin mezotelyoma patogenezindeki etkileri daha iyi anlaşılabilir. Aynı zamanda, immünoterapiler ve hedefe yönelik tedavilerde bu markerların potansiyel terapötik hedefler olarak kullanılması değerlendirilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Dec;3(1):34.
2. Hung YP, Chirieac LR. Pathology of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin.* 2020 Nov;30(4):367-82.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Thoracic tumours. 5th edition. IARC: Lyon 2021. p193-220.
4. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *J Thorac Oncol.* 2022 May;17(5):608-22.
5. Badhai J, Landman N, Pandey GK, et al. Combined Inhibition of EZH2 and FGFR is Synergistic in BAP1-deficient Malignant Mesothelioma. *Cancer Res Commun.* 2024 Jan;4(1):18-27.
6. Shin H, He M, Yang Z, et al. Transcriptional regulation mediated by H2A.Z via ANP32e-dependent inhibition of protein phosphatase 2A. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2018 May;1861(5):481-96.
7. Mazhar S, Taylor SE, Sangodkar J, Narla G. Targeting PP2A in cancer: Combination therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019 Jan;1866(1):51-63.
8. Soofiyan SR, Hejazi MS, Baradaran B. The role of CIP2A in cancer: A review and update. *Biomed Pharmacother.* 2017 Dec;96:626-33.
9. Huang S, Huang Z, Ma C, et al. Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein-32A expression contributes to adverse outcome in acute myeloid leukemia. *Ann Transl Med.* 2020 Mar;8(6):345-345.
10. Murali R, Park K, Leslie KO. The Pleura in Health and Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Jan 06;31(06):649-73.
11. Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. Göğüs Hastalıkları. İçinde: Bilaçeroğlu S, editör. Bölüm 6: Plevra Hastalıkları. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi – 22. 2019.
12. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 15th Edition. 2023. 98-107 s.
13. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 2017. 444-453 s.
14. Sevin CM, Light RW. Microscopic Anatomy of the Pleura. *Thorac Surg Clin.* 2011 May;21(2):173-5.
15. Drake R, Vogl AW, Mitchell A. Gray's Basic Anatomy. 3.ed. 2022. 84-88 s.
16. Sahn SA. The Pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988 July;138(1):184-234.

17. Minato H, Nojima T, Kurose N, Kinoshita E. Adenomatoid tumor of the pleura. *Pathol Int.* 2009 Aug;59(8):567-71.
18. Goto M, Uchiyama M, Kuwabara K. Adenomatoid tumor of the mediastinum. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Jan;64(1):47-50.
19. Rosai J, Dehner LP. Nodular mesothelial hyperplasia in hernia sacs. A benign reactive condition simulating a neoplastic process. *Cancer.* 1975;35(1):165-75.
20. Choi Y, Song S. Cytologic clue of so-called nodular histiocytic hyperplasia of the pleura. *Diagn Cytopathol.* 2001 Apr;24(4):256-9.
21. Naylor B. Pathogenesis of nodular histiocytic hyperplasia in serous effusions. *Diagn Cytopathol.* 2002 Jan;26(1):68-68.
22. Ordóñez NG, Ro JY, Ayala AG. Lesions described as nodular mesothelial hyperplasia are primarily composed of histiocytes. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(3):285-92.
23. Cagle PT, Churg A. Differential Diagnosis of Benign and Malignant Mesothelial Proliferations on Pleural Biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Nov 01;129(11):1421-7.
24. Churg A, Galateau-Salle F. The Separation of Benign and Malignant Mesothelial Proliferations. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Oct 01;136(10):1217-26.
25. Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S. Pleural mesothelioma classification update. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2021 Jan;478(1):59-72.
26. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol.* 2020 Jan 01;15(1):29-49.
27. Odisio EG, Marom EM, Shroff GS, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Diagnosis, Staging, Pitfalls and Follow-up. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2017 Dec;38(6):559-70.
28. Zhang W, Wu X, Wu L, et al. Advances in the diagnosis, treatment and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Ann Transl Med.* 2015 Aug;3(13):182.
29. Marchevsky AM, Khor A, Walts AE, et al. Localized malignant mesothelioma, an unusual and poorly characterized neoplasm of serosal origin: best current evidence from the literature and the International Mesothelioma Panel. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2020 Feb;33(2):281-96.
30. Maki Y, Kiriya Y, Ueno T, et al. A Case of Mediastinal Localized Malignant Pleural Mesothelioma Successfully Treated by Chemotherapy and Conversion Surgery. *Acta Med Okayama.* 2022;76(3).
31. Sejben A, Pancsa T, Tiszlavicz L, et al. Highlighting the immunohistochemical differences of malignant mesothelioma subtypes via case presentations. *Thorac Cancer.* 2023;14(10):857-63.

32. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. *Transl Lung Cancer Res.* 2020 Feb;9(Suppl 1):S28-38.
33. Bianchi C, Bianchi T. Global mesothelioma epidemic: Trend and features. *Indian J Occup Environ Med.* 2014;18(2):82-8.
34. Metintas M. Mesothelioma Epidemiology In Turkey. *Plevra Bul.* 2011 Nov 01;2(2):137-41.
35. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H, et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Nov;14(11):1293.
36. Christensen BC, Godleski JJ, Marsit CJ, et al. Asbestos exposure predicts cell cycle control gene promoter methylation in pleural mesothelioma. *Carcinogenesis.* 2008 Aug;29(8):1555-9.
37. Rom WN, Travis WD, Brody AR. Cellular and Molecular Basis of the Asbestos-related Diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Feb;143(2):408-22.
38. Tuğ T, Tuğ E. Asbest Maruziyeti ve Malign Mezotelyoma'da Etiyopatogenez ve Epidemiyolojik Özellikler; Tümör Supresör Gen İlişkileri. *Turk Klin J Med Sci.* 2005;25(3):436-44.
39. Marsh GM, Riordan AS, Keeton KA, Benson SM. Non-occupational exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2017 Nov 01;74(11):838-46.
40. Şenyiğit A, Dalgıç A, Kavak O. Asbestin Sağlığa Etkileri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2004;31(4):48-52.
41. Gualtieri AF. Journey to the centre of the lung. The perspective of a mineralogist on the carcinogenic effects of mineral fibres in the lungs. *J Hazard Mater.* 2023 Jan 15;442:130077.
42. Akboğa Kale Ö, Gürcanlı G, Baradan S. Asbestos exposure and prevention methods in urban renewal process. *Pamukkale Univ J Eng Sci-Pamukkale Univ Muhendislik Bilim Derg.* 2017;23(6).
43. Mukhopadhyay D, Cocco P, Orrù S, et al. The role of MicroRNAs as early biomarkers of asbestos-related lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2024 Feb 24.
44. IARC I. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: arsenic, metals, fibres, and dusts. *Rev Hum Carcinog.* 2012;100.
45. Solbes E, Harper RW. Biological Responses to Asbestos Inhalation and Pathogenesis of Asbestos-Related Benign and Malignant Disease. *J Investig Med.* 2018 Apr;66(4):721-7.
46. Benedetti S, Nuvoli B, Catalani S, Galati R. Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma. *Oncotarget.* 2015 June 10;6(19):16848-65.

47. Rigon M, Mutti L, Campanella M. Pleural mesothelioma (PMe): The evolving molecular knowledge of a rare and aggressive cancer. *Mol Oncol*. 2024 Mar 08.
48. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant Mesothelioma: Facts, Myths and Hypotheses. *J Cell Physiol*. 2012 Jan;227(1):44-58.
49. Osman E, Hasan B, Meral U, et al. Recent discovery of an old disease: Malignant pleural mesothelioma in a village in south-east Turkey. *Respirology*. 2007;12(3):448-51.
50. Metintas M, Metintas S, Ak G, et al. Epidemiology of pleural mesothelioma in a population with non-occupational asbestos exposure. *Respirol Carlton Vic*. 2008 Jan;13(1):117-21.
51. Patel JP, Brook MS, Kah M, Hamilton A. Global geological occurrence and character of the carcinogenic zeolite mineral, erionite: A review. *Front Chem*. 2022 Nov 18;10:1066565.
52. Wagner JC, Skidmore JW, Hill RJ, Griffiths DM. Erionite exposure and mesotheliomas in rats. *Br J Cancer*. 1985 May;51(5):727-30.
53. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma Epidemiology, Carcinogenesis and Pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol*. 2008 June;9(2-3):147-57.
54. Cutrone R, Lednický J, Dunn G, et al. Some Oral Poliovirus Vaccines Were Contaminated with Infectious SV40 after 1961. *Cancer Res*. 2005 Nov 15;65(22):10273-9.
55. Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba II, et al. Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations. *J Cell Biochem*. 2000;76(2):181-8.
56. Bocchetta M, Di Resta I, Powers A, et al. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug 29;97(18):10214-9.
57. Kroczyńska B, Cutrone R, Bocchetta M, et al. Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 19;103(38):14128-33.
58. Robinson C, van Bruggen I, Segal A, et al. A Novel SV40 TAg Transgenic Model of Asbestos-Induced Mesothelioma: Malignant Transformation Is Dose Dependent. *Cancer Res*. 2006 Nov 15;66(22):10786-94.
59. Pietruska JR, Kane AB. SV40 Oncoproteins Enhance Asbestos-Induced DNA Double-Strand Breaks and Abrogate Senescence in Murine Mesothelial Cells. *Cancer Res*. 2007 Apr 17;67(8):3637-45.
60. Napolitano A, Carbone M. Malignant Mesothelioma: Time to Translate? *Trends Cancer*. 2016 Sep;2(9):467-74.
61. Wadowski B, Rienzo AD, Bueno R. The Molecular Basis of Malignant Pleural Mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2020 Nov;30(4):383-93.

62. de Assis LVM, Locatelli J, Isoldi MC. The role of key genes and pathways involved in the tumorigenesis of Malignant Mesothelioma. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2014 Apr 01;1845(2):232-47.
63. Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. *Cancer*. 2007;109(8):1454-61.
64. Ladanyi M. Implications of P16/CDKN2A deletion in pleural mesotheliomas. *Lung Cancer Amst Neth*. 2005 July;49 Suppl 1:S95-98.
65. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Jan;142(1):89-108.
66. Assis LVM de, Isoldi MC. Overview of the biochemical and genetic processes in malignant mesothelioma. *J Bras Pneumol*. 2014 Aug;40:429-42.
67. Sato T, Sekido Y. NF2/Merlin Inactivation and Potential Therapeutic Targets in Mesothelioma. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 26;19(4):988.
68. Bianchi AB, Mitsunaga SI, Cheng JQ, et al. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Nov 21;92(24):10854-8.
69. Sekido Y, Pass HI, Bader S, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer Res*. 1995 Mar 15;55(6):1227-31.
70. Panou V, Røe OD. Inherited Genetic Mutations and Polymorphisms in Malignant Mesothelioma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020 June 17;21(12):4327.
71. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *J Transl Med*. 2012 Aug 30;10:179.
72. Cheung M, Talarchek J, Schindeler K, et al. Further evidence for germline BAP1 mutations predisposing to melanoma and malignant mesothelioma. *Cancer Genet*. 2013 May;206(5):206-10.
73. Betti M, Aspesi A, Sculco M, et al. Genetic predisposition for malignant mesothelioma: A concise review. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2019;781:1-10.
74. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci*. 2012 May;103(5):868-74.
75. Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology (Phila)*. 2013 Feb;45(2):116-26.

76. Yabuta N, Fujii T, Copeland NG, et al. Structure, expression, and chromosome mapping of LATS2, a mammalian homologue of the *Drosophila* tumor suppressor gene *lats/warts*. *Genomics*. 2000 Jan 15;63(2):263-70.
77. Aylon Y, Ofir-Rosenfeld Y, Yabuta N, et al. The *Lats2* tumor suppressor augments p53-mediated apoptosis by promoting the nuclear proapoptotic function of ASPP1. *Genes Dev*. 2010 Nov 01;24(21):2420-9.
78. Aldieri E, Orecchia S, Ghigo D, et al. Simian virus 40 infection down-regulates the expression of nitric oxide synthase in human mesothelial cells. *Cancer Res*. 2004 June 15;64(12):4082-4.
79. Han Y, Xu S, Zheng W, Hu Z. Diagnostic value of microRNAs for malignant pleural mesothelioma: A mini-review. *Thorac Cancer*. 2021 Jan;12(1):8-12.
80. Betta PG, Magnani C, Bensi T, et al. Immunohistochemistry and molecular diagnostics of pleural malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Mar;136(3):253-61.
81. Tapon N, Harvey KF, Bell DW, et al. *salvador* Promotes both cell cycle exit and apoptosis in *Drosophila* and is mutated in human cancer cell lines. *Cell*. 2002 Aug 23;110(4):467-78.
82. Lu L, Li Y, Kim SM, et al. Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 26;107(4):1437-42.
83. Strizzi L, Catalano A, Vianale G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol*. 2001 Apr;193(4):468-75.
84. Favoni RE, Daga A, Malatesta P, Florio T. Preclinical studies identify novel targeted pharmacological strategies for treatment of human malignant pleural mesothelioma. *Br J Pharmacol*. 2012 May;166(2):532-53.
85. Whitson BA, Kratzke RA. Molecular pathways in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett*. 2006 Aug 08;239(2):183-9.
86. Mohiuddin I, Cao X, Ozvaran MK, et al. Phosphatase and tensin analog gene overexpression engenders cellular death in human malignant mesothelioma cells via inhibition of AKT phosphorylation. *Ann Surg Oncol*. 2002 Apr;9(3):310-6.
87. O'Kane SL, Pound RJ, Campbell A, et al. Expression of *bcl-2* family members in malignant pleural mesothelioma. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006;45(4):449-53.
88. Metintaş M. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. In: Grubu TMC, editor. *Patogenez*. 2014: 17-26
89. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2016 Dec;25(142):472-86.
90. Committee BTSS of C. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax*. 2007 Nov;62(Suppl 2):ii1-19.

91. Catarata MJ, Creamer AW, Dias M, et al. ERS International Congress 2023: highlights from the Thoracic Oncology Assembly. *ERJ Open Res.* 2024 Feb 26;10(1):00860-2023.
92. Dipper A, Maskell N, Bibby A. Ancillary Diagnostic Investigations in Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancers.* 2021 June 30;13(13):3291.
93. Klebe S, Judge M, Brcic L, et al. Mesothelioma in the pleura, pericardium and peritoneum: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology.* 2024 Mar;84(4):633-45.
94. Hooper C, Lee YCG, Maskell N, BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010 Aug;65 Suppl 2:ii4-17.
95. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2018 Mar;73(Suppl 1):i1-30.
96. Savic I, Myers J. Update on Diagnosing and Reporting Malignant Pleural Mesothelioma. *Acta Medica Acad.* 2021 May 26;50(1):197-208.
97. Kadota K, Suzuki K, Colovos C, et al. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epitheloid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2012 Feb;25(2):260-71.
98. Schulte JJ, Husain AN. Updates on grading mesothelioma. *Histopathology.* 2024 Jan; 84(1):153-62.
99. Lu L, Xu H. An Update on the Classification of Lung and Pleural Tumors. *J Clin Transl Pathol.* 2023 June 28;3(2):106-13.
100. Schulte JJ, Husain AN. Morphology and immunohistochemical and molecular markers for diagnosis and guiding therapy in mesothelioma: a narrative review. *Shanghai Chest.* 2023 Oct 30;7.
101. Rossi G, Davoli F, Poletti V, et al. When the Diagnosis of Mesothelioma Challenges Textbooks and Guidelines. *J Clin Med.* 2021 May 30;10(11):2434.
102. Halimi M, Beheshti Rouy S, Salehi D, Rasihashemi SZ. The Role of Immunohistochemistry Studies in Distinguishing Malignant Mesothelioma from Metastatic Lung Carcinoma in Malignant Pleural Effusion. *Iran J Pathol.* 2019;14(2):122-6.
103. 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):S3-27.
104. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest.* 1995 Oct;108(4):1122-8.

105. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2018 Oct;7(5):543-9.
106. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2016 Dec;11(12):2112-9.
107. Meyerhoff RR, Yang CFJ, Speicher PJ, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res.* 2015 June 01;196(1):23-32.
108. Amin W, Linkov F, Landsittel DP, et al. Factors influencing malignant mesothelioma survival: a retrospective review of the National Mesothelioma Virtual Bank cohort. *F1000Research.* 2018;7.
109. Roy S, Batra L. Protein Phosphatase 2A: Role in T Cells and Diseases. *J Immunol Res.* 2023;2023:4522053.
110. Sangodkar J, Farrington CC, McClinch K, et al. All roads lead to PP2A: exploiting the therapeutic potential of this phosphatase. *FEBS J.* 2016 Mar;283(6):1004-24.
111. Liang LJ, Yang FY, Wang D, et al. CIP2A induces PKM2 tetramer formation and oxidative phosphorylation in non-small cell lung cancer. *Cell Discov.* 2024 Feb 06;10(1):13.
112. Costanzo RV, Vilá-Ortíz GJ, Perandones C, et al. Anp32e/Cpd1 regulates protein phosphatase 2A activity at synapses during synaptogenesis. *Eur J Neurosci.* 2006 Jan;23(2):309-24.
113. Nagelli S, Westermarck J. CIP2A coordinates phosphosignaling, mitosis, and the DNA damage response. *Trends Cancer.* 2024 Jan;10(1):52-64.
114. Khanna A, Okkeri J, Bilgen T, et al. ETS1 Mediates MEK1/2-Dependent Overexpression of Cancerous Inhibitor of Protein Phosphatase 2A (CIP2A) in Human Cancer Cells. *PLoS One.* 2011 Mar 22;6(3):e17979.
115. Pippa R, Boffo S, Odero MD, Giordano A. Data mining analysis of the PP2A cell cycle axis in mesothelioma patients. *J Cell Physiol.* 2020 June;235(6):5284-92.
116. Yu M, Qu Y, Zhang H, Wang X. Roles of ANP32 proteins in cell biology and viral replication. *Anim Dis.* 2022 Oct 11;2(1):22.
117. Reilly PT, Yu Y, Hamiche A, Wang L. Cracking the ANP32 whips: important functions, unequal requirement, and hints at disease implications. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 2014 Nov;36(11):1062-71.
118. Matilla A, Radrizzani M. The Anp32 family of proteins containing leucine-rich repeats. *Cerebellum Lond Engl.* 2005;4(1):7-18.

119. Malek SN, Katumuluwa AI, Pasternack G. Identification and preliminary characterization of two related proliferation-associated nuclear phosphoproteins. *J Biol Chem.* 1990;265(22):13400-9.
120. Matsuoka K, Taoka M, Satozawa N, et al. A nuclear factor containing the leucine-rich repeats expressed in murine cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91(21):9670-4.
121. Dijkwel Y, Hart-Smith G, Kurscheid S, Tremethick DJ. ANP32e Binds Histone H2A.Z in a Cell Cycle-Dependent Manner and Regulates Its Protein Stability in the Cytoplasm. *Mol Cell Biol.* 2024;44(2):72-85.
122. Obri A, Ouararhni K, Papin C, et al. ANP32E is a histone chaperone that removes H2A.Z from chromatin. *Nature.* 2014 Jan 30;505(7485):648-53.
123. Mao Z, Pan L, Wang W, et al. Anp32e, a higher eukaryotic histone chaperone directs preferential recognition for H2A.Z. *Cell Res.* 2014 Apr;24(4):389-99.
124. Stefanelli G, Makowski CE, Brimble MA, et al. The histone chaperone Anp32e regulates memory formation, transcription, and dendritic morphology by regulating steady-state H2A.Z binding in neurons. *Cell Rep.* 2021 Aug 17;36(7):109551.
125. Xiong Z, Ye L, Zhenyu H, et al. ANP32E induces tumorigenesis of triple-negative breast cancer cells by upregulating E2F1. *Mol Oncol.* 2018 June;12(6):896-912.
126. Björck E, Ek S, Landgren O, et al. High expression of cyclin B1 predicts a favorable outcome in patients with follicular lymphoma. *Blood.* 2005 Apr 01;105(7):2908-15.
127. Huang J, Gao W, Liu H, et al. Up-regulated ANP32E promotes the thyroid carcinoma cell proliferation and migration via activating AKT/mTOR/HK2-mediated glycolysis. *Gene.* 2020 Aug 05;750:144681.
128. Chen W, Liang JL, Zhou K, et al. Effect of CIP2A and its mechanism of action in the malignant biological behavior of colorectal cancer. *Cell Commun Signal CCS.* 2020 Apr 22;18:67.
129. Ohno Y, Koizumi M, Nakayama H, et al. Downregulation of ANP32B exerts anti-apoptotic effects in hepatocellular carcinoma. *PloS One.* 2017;12(5):e0177343.
130. Zhang J, Lan Z, Qiu G, et al. Over-expression of ANP32E is associated with poor prognosis of pancreatic cancer and promotes cell proliferation and migration through regulating β -catenin. *BMC Cancer.* 2020 Nov 04;20(1):1065.
131. Szymiczek A, Pastorino S, Larson D, et al. FTY720 inhibits mesothelioma growth in vitro and in a syngeneic mouse model. *J Transl Med.* 2017 Mar 15;15:58.

8.EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 02.06.2023-93800

T.C
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Maling Plevral Mezotelyomada PP2A İnhibitörlerinden CIP2A ve ANP32E'nin Ekspresyonu ve Prognosa Etkisi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Yerleşkesi Tavşanlı Yolu 10. Km KÜTAHYA
	TELEFON	(0 274) 260 00 43 / 1139
	FAKS	(0 274) 265 22 85
	E-POSTA	etik.gir.olmayan@ksbu.edu.tr
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Figen ASLAN
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji AD.
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KSBÜ Tıp Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Arş. Gör. Dr. Sema KÖSE-(Uzmanlık Tezi)-KSBÜ Tıp Fakültesi
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif Kohort
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/07-07	Tarih: 30.05.2023
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof. Dr. Duygu PERÇİN RENDERS
Etik Kurul Başkanı
Tarih: 30.05.2023

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.