



**T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ**

**MEZOTELYAL HÜCRELERDE BAP1 EKSPRESYON KAYBI
MALİGNİTE GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?**

Dr. Hanife Gülnihal Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2017





**T. C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAğLIK UYGULAMA
VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ**

**MEZOTELYAL HÜCRELERDE BAP1 EKSPRESYON KAYBI
MALİGNİTE GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?**

Dr. Hanife Gülnihal zdemir

Tez Danışmanı: Uz. Dr. şermin oban Kökten

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2017

TEŞEKKÜR

*Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile yol gösterici olan
Eğitim ve İdari sorumlum Doç. Dr Nagehan Özdemir BARIŞIK'a,
Tez danışmanım Uz. Dr Şermin ÇOBAN KÖKTEN'e,
Eğitim görevlim Doç. Dr Aylin Ege GÜL'e, Doç. Dr Ayşe Nimet KARADAYI'ya,
Doç. Dr Dilek YAVUZER'e,
Başasistanım Uz. Dr Sevinç Hallaç KESER'e,
Deneyimlerinden yararlandığım, sabrını ve hoşgörüsünü esirgemeyen bütün
uzmanlarıma,
Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,
Teknik desteklerinden dolayı teknisyen arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize,
temizlik personellerimize,
Ömür boyu destekleriyle hep yanımda hissettiğim, emeklerini ve sevgilerini
hiçbir zaman eksik etmeyen annem, babam ve kardeşlerime,
Varlığıyla bana güç veren, istatistik bilgilerinden faydalandığım, her zaman
desteğini yanımda hissettiğim, eşim Uz. Dr. Mikail ÖZDEMİR'e,
Annelik duygusunu ilk kez tatmama sebep olan, varlığıyla hayatıma anlam ve
renk katan oğlum Yavuz Selim ÖZDEMİR'e,
Uzmanlık sınavına hazırlandığım ve tez yazmaya çalıştığım şu günlerde zoraki
peşimden sürüklediğim doğacak olan evladım Cihangir ÖZDEMİR'e teşekkür
ederim...*

Dr. Hanife Gülnihal Özdemir

SİMGELER ve KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BAP1: BRCA1 Associated Protein 1

CK: Cytokeratin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAA: Eşiğin Altındaki Alan

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

IMIG: International Mesothelioma Interest Group

İHK: İmmünohistokimya

MM: Malign Mezotelyoma

SS: Ortalamanın Standart Sapması

SV40: Simian Virüs 40

TGFβ1: Transforming Growth Factor Beta 1

TNM: Tümör-Lenf nodu-Metastaz

UICC: Union for International Cancer Control

USA: United States of America

%95 G.A: %95 Güven Aralığı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	v
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Seröz Membranlar (Plevra, Perikard ve Periton)	3
2.1.1. Seröz Membranların Embriyolojisi	3
2.1.2. Plevranın Anatomisi	3
2.1.3. Perikardın Anatomisi.....	4
2.1.4. Peritonun Anatomisi.....	5
2.1.5. Seröz Membranların Histolojisi ve Fizyolojisi	5
2.2. Mezotelyal Tümörler.....	6
2.2.1. Epidemiyoloji	6
2.2.2. Etiyoloji	7
2.2.3. Makroskopik Özellikler.....	10
2.2.4. Mikroskopik Özellikler	10
2.2.5. Histokimyasal Bulgular	14
2.2.6. İmmünohistokimyasal Bulgular	14

2.2.7. Ayırıcı Tanı	15
2.2.8. Genetik Profil	19
2.2.9. Tümör Yayılımı ve Evreleme.....	21
2.2.10. Klinik Bulgular ve Prognoz.....	21
2.3. BRCA1-Associated Protein 1 (BAP1).....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Olgu Seçimi	26
3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme	27
3.3. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi	27
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	45
7. RESİMLER	47
8. KAYNAKLAR.....	52
9. ÖZGEÇMİŞ.....	64
10. EKLER	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Asbest mineral grupları	8
Tablo 2. Mezotelyal tümörlerin sınıflaması (DSÖ 2015) (60)	11
Tablo 3. Plevral Malign Mezotelyoma TNM sınıflaması (DSÖ 2015) (60)	22
Tablo 4. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	29
Tablo 5. Cinsiyetlere göre yaş dağılımı.....	29
Tablo 6. Seröz membranların lokalizasyon dağılımı ve operasyon şekli	30
Tablo 7. Hastaların tanı dağılımı	31
Tablo 8. Hastaların tanılarına göre yaşları.....	31
Tablo 9. Malign Mezotelyoma tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet ve hastalık özellikleri.....	33
Tablo 10. Malign mezotelyoma tanısı ile cinsiyet, yaş ve lokalizasyon arasındaki ilişki.....	33
Tablo 11. Cinsiyetlere göre yaş grupları, lokalizasyon ve tanı dağılımı	34
Tablo 12. Biyopsilerdeki BAP1 ekspresyon durumuna göre cinsiyet, yaş grupları ve lokalizasyon dağılımı	35
Tablo 13. Biyopsi tanılarına göre BAP1 ekspresyon durumu	36
Tablo 14. BAP1 testinin malignite ayırımında tanı değeri	37
Tablo 15. BAP1 testinin malignite tanısı öngörebilme değerleri	37
Tablo 16. Hücre bloğundaki BAP1 ekspresyon durumunun cinsiyet, yaş, lokalizasyon ve tanılarına göre karşılaştırılması	38
Tablo 17. Hücre bloğunda BAP1 testinin malignite tanısı öngörebilme değerleri	39
Tablo 18. Hücre bloğundaki ve biyopsideki BAP1 ekspresyon durumları arasındaki tutarlılık.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Plevranın anatomisi (27).....	4
Şekil 2. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı	30
Şekil 3. Hastaların tanılarına göre yaşlarının boksör grafiği	32
Şekil 4. Yaş gruplarına göre BAP1 ekspresyon kaybı dağılımı	35



RESİM LİSTESİ

Resim 1. Reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer boyanma (X40).....	47
Resim 2. Reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40).....	47
Resim 3. Fibrinöz plörit tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer boyanma (X40).....	48
Resim 4. Reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı alan hücre bloğu materyalinde BAP1 ile nükleer ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40).....	48
Resim 5. Epitelioid tip MM tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile ekspresyon kaybı (X20)	49
Resim 6. Epitelioid tip MM tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer ekspresyon kaybı ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40).....	49
Resim 7. Epitelioid tip MM tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40).....	50
Resim 8. Epitelioid tip MM tanısı alan hücre bloğu materyalinde BAP1 ekspresyon kaybı (X40)	50
Resim 9. Sarkomatoid tip MM tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40).....	51

ÖZET

Giriş ve Amaç: Malign mezotelyoma, serozal yüzeylerdeki mezotel hücrelerinden gelişen agresif bir tümördür. BRCA1-associated protein 1 (BAP1), 3p21.1 genetik lokasyonunda yer alan tümör süpresor bir gendir. BAP1 ekspresyon kaybının gösterilmesinin mezotelyomalarda malignite yönünde bir gösterge olabileceği yapılan çalışmalarla ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde tanı alan malign mezotelyoma vakalarının BAP1 antikoruna ile hücre bloğu ve biyopsi materyallerinde ekspresyon kaybı durumu ve tanıdaki değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla mezotelyoma tanısı almış 64 vaka ve reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı almış 117 vaka ve fibrinöz plörit/perikardit tanısı almış 20 vaka çalışmaya alındı. İmmünohistokimyasal inceleme için, formalin tesbitli, parafine gömülü dokulardan hazırlanan 4 µm kalınlıktaki kesitler kullanıldı. BAP1 boyası için biyopsi ve sitoloji materyallerinin hücre bloğunda yer alan inflamatuvar ve stromal hücreler pozitif internal kontrol olarak kullanıldı. BAP1 ile nükleer boyanma olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tanıları ile BAP1 biyopsi sonucu arasındaki ilişki incelendiğinde; malign mezotelyoma tanısı alan hastaların anlamlı bir şekilde BAP1 kayıp oranı (%76,6) diğer benign hastalıklara göre (%0) yüksek bulundu ($p<0,001$). Biyopside BAP1 kaybının malign mezotelyoma tanısı için sensitivitesi (duyarlılığı) %76,56 bulunurken (%95 G.A. 64,31 - 86,25), spesifitesi (özelliliği) %100 bulundu (%95 G.A. 97,34 - 100,00). Hücre bloğunda, BAP1 testinin sensitivitesi %100 bulunurken (%95 G.A. 71,51 - 100,00), spesifitesi de %100 bulundu (%95 G.A. 66,37 - 100,00). Ayrıca, BAP1 hücre bloğu sonucu ile biyopsi sonucu arasındaki tutarlılık incelendiğinde, ileri derecede tutarlı (κ : 0,90) ve anlamlı ilişki elde edildi ($p<0,001$).

Sonuç: Sonuç olarak, çalışmamızda MM tanısı biyopsi ile kesinleşmiş aynı vakaya ait hem sitoloji hem de biyopsi materyallerinde BAP1 ekspresyon kaybı açısından ileri derecede uyum gözlenmesi BAP1 ekspresyonunun MM tanısında önemli bir parametre olduğunu ortaya koymuştur. Ancak sitolojik örnek sayımızın

kısıtlı olması nedeniyle bulguları destekleme açısından daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: plevra, malign mezotelyoma, immünohistokimya, BAP1



ABSTRACT

Aim: Malignant mesothelioma which is arising in mesothelial cells of serousal membranes is a highly aggressive tumor. BRCA1-associated protein 1 (BAP1) is a member of the tumor suppressor gene family, a member of the high-risk family of 3p21.1 genetic loci. The demonstration of the loss of BAP1 expression has been suggested to be an indicator of malignancy in mesothelioma. The aim of this study is to investigate the value of BAP1 staining of malignant mesothelioma cases diagnosed in our hospital with expression loss and diagnosis in cell block and biopsy materials.

Materials and methods: In Kartal Dr Lütfi Kırdar Training and Research Hospital Pathology Clinic, 64 cases with mesothelioma diagnosed with morphologic and immunohistochemical findings, and 117 cases with reactive mesothelial hyperplasia and 20 cases with fibrinous pleuritis/pericarditis were included in the study. For immunohistochemical examination, sections with formalin fixation, 4 µm thickness prepared from paraffin-embedded tissues were used. Biopsies for BAP1 staining and inflammatory and stromal cells in the cell block of cytology materials were used as positive internal controls. BAP1 was assessed for nuclear staining.

Results: When the relationship between the diagnosis of patients and the BAP1 biopsy result is examined; BAP1 loss rate (76.6%) was significantly higher than other benign diseases (0%) in patients who were diagnosed as malignant mesothelioma ($p < 0.001$). Sensitivity (sensitivity) was 76,56% (95% G.A. 64,31 - 86,25) and 100% specificity (95% G.A. 97,34 - 100,00) for the diagnosis of malignant mesothelioma of biopsy BAP1 loss. In the cell block, the sensitivity was 100% (95% G.A. 71.51-100.00) and the specificity was 100% (95% G.A. 66,37-100.00) for the BAP1 test. In addition, when consistency between BAP1 cell block result and biopsy result was examined, a further (κ : 0,90) significant correlation was obtained ($p < 0.001$).

Conclusion: This study has revealed that, BAP1 expression loss in both cytology and biopsy materials of the same case confirmed by MM diagnostic biopsy further observation of compliance with BAP1 expression is an important parameter in

the diagnosis of MM. However, due to the limited number of cytological specimens, a wider series is needed to support the results of this study.

Key words: pleura, malignant mesothelioma, immunohistochemistry, BAP1



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign mezotelyoma (MM), plevra başta olmak üzere tüm serozal yüzeylerdeki mezotelyal hücrelerden kaynaklanan agresif bir tümördür. MM'lerin %80'i plevradan gelişirken, %20'si peritoneal kavite, perikard ve testis tunika vaginalis kaynaklıdır (1).

İlk kez Wagner ve ark. tarafından asbestoz ile mezotelyoma arasındaki ilişki Güney Afrika'da tespit edilmiştir (2). Uzun süreli asbest maruziyeti sonrasında MM gelişebildiği gösterilmiş olmakla birlikte latent periyod 20 yıl ve üzeri olarak belirtilmiştir (3).

Mezotelyoma, son yıllarda gelişmiş ülkelerde önemli bir kanser nedeni olarak düşünülmektedir (4, 5). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında yayınladığı kanser istatistikleri raporuna göre 2009 yılında erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000'de 1,2 ve kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000'de 0,7 olarak bildirilmiştir (6). Orta ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde, asbest maruziyetinin daha yüksek olması nedeniyle, mezotelyoma görülme oranı diğer bölgelere göre daha yüksektir. Özellikle Kapadokya bölgesinde asbest dışında 'erionit' isimli asbest benzeri bir mineralin de MM'ye sebep olduğu kabul edilmektedir.

Plevral mezotelyoma olgularının üçte birinde asbest teması hikâyesinin olmadığı gösterilmiştir (7-9). MM'nin gelişmesi için asbest maruziyeti yanısıra genetik faktörlerin ve Simian Virus 40 (SV40) gibi diğer kanserojen etkenlerin birlikteliğinin de etkili olduğu düşünülmektedir (10, 11).

Malign mezotelyoma, mezotelyal benign neoplaziler ve reaktif mezotelyal proliferasyonlar ile sitomorfolojik olarak birbirini taklit edebilen lezyonlar olması sebebiyle tanısı güçlkle konabilen lezyonlardır. Maligniteyi destekleyen özellikler arasında belirgin sitolojik atipi, yoğun hücre kümelenmeleri ve nekroz yer almakla birlikte, en güvenilir tanı kriteri derin dokulara invazyon varlığının gösterilmesidir (12). Ancak bazı durumlarda invazyon varlığı net olarak gösterilememekle birlikte abartılı sitolojik atipi varlığına dayanılarak MM tanısı verilebilmektedir. Fakat çok dikkatle konulması gereken bir tanıdır (13). Arada kalınan ve karar verilemeyen durumlarda ise 'atipik mezotelyal proliferasyon' terimi tercih edilip konservatif tedavi

seçeneği sunulur (12). Eđer lezyon MM ise bu durum birkaç ay içerisinde belirginleşir ve klinik olarak tanıyı bu yöne çeker (12).

Neoplastik mezotelyomalardan reaktif bir proçesin ayırımını sağlayabilecek tek başına güvenilir ve anlamlı sonuç elde edilen bir immünohistokimyasal (İHK) belirleyici bu zamana kadar bulunamamıştır (14, 15). Çeşitli İHKsal belirleyiciler (EMA, p53, p100, p-glikoprotein, desmin vb.) birlikte kullanılarak bir yoruma gidilmeye çalışılmaktadır (16-18).

BRCA1-associated protein 1 (BAP1), tümör süpresor gen ailesinden olup, 3p21.1 genetik lokasyonunda yer alan yüksek riskli kanser ailesindendir. Malign mezotelyoma, uveal melanom, kutanöz melanom, atipik melanositik tümör, renal hücreli karsinom (özellikle berrak hücreli grup) gibi yüksek risk oluşturan kanser sendromu ile ilişkilendirilmiştir. BAP1 ekspresyon kaybının gösterilmesinin mezotelyomalarda malignite yönünde bir gösterge olabileceği yapılan çalışmalarla ileri sürölmüştür (19-21). BAP1, pratikte henüz kullanımı olmayan ancak yakın zamanda tanı ve hedefe yönelik tedavi amacıyla tercih edilebilecek İHKsal bir marker olarak öngörülmektedir (22, 23).

Çalışmamıza 2009-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde tanı almış 64 MM, 117 reaktif mezotelyal hiperplazi ve 20 fibrinöz plörit/perikardit tanılı vakalar dahil edilmiştir. Çalışmamızın amacı, bu vakalara immünohistokimyasal olarak uygulanan BAP1 antikoru ile hücre bloğu ve biyopsi materyallerinde BAP1'in ekspresyon kaybı ve tanıdaki değeri araştırmaaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Seröz Membranlar (Plevra, Perikard ve Periton)

2.1.1. Seröz Membranların Embriyolojisi

Embriyonel dönemde plevra, perikard ve peritonu oluşturan çöломik kavite gebeliğin 3. haftasında mezodermden şekillenmeye başlar. Primitif mezoderm ilk olarak lateral ve medial yapraklara ayrılır. Lateral yapraklar da çift kaviteyi oluşturmak üzere dışta somatoplevra ve içte splankoplevrayı oluşturacak şekilde ayrılır. Gebeliğin 3. haftasının sonunda sefalokaudal uzunluk boyunca splankoplevra ve somatoplevra arasında sağlı sollu gelişen çift çöломik kavite birleşir ve tek bir kavite halini alır. Bu dönemde mezotelyal hücreler de kübik hücrelerin yassı hücrelere farklılaşması sonucu mezodermden gelişmeye başlar (24).

Çöломik kavite, ventral somatoplevradan gelişen transvers septa ile dorsal somatoplevradan köken alan sağ ve sol plöroperitoneal membranlar vasıtasıyla primitif perikard ve periton kavitesi olmak üzere ikiye bölünür.

İki tabakadan oluşan -içte visseral tabaka, dışta pariyetal tabaka- plevra, perikard ve periton zarları sardıkları iç organların gelişimi ile birlikte şişirilmiş bir balon gibi gelişirler. İç organların gelişimi ile birlikte splanknik mezodermden gelişen visseral tabakalar iç organları örterken, pariyetal tabaka da visseral tabaka ile arada kaviteyi oluşturacak şekilde göğüs duvarı ve batin iç yüzünü sararak çevrelenir ve son halini alırlar (24).

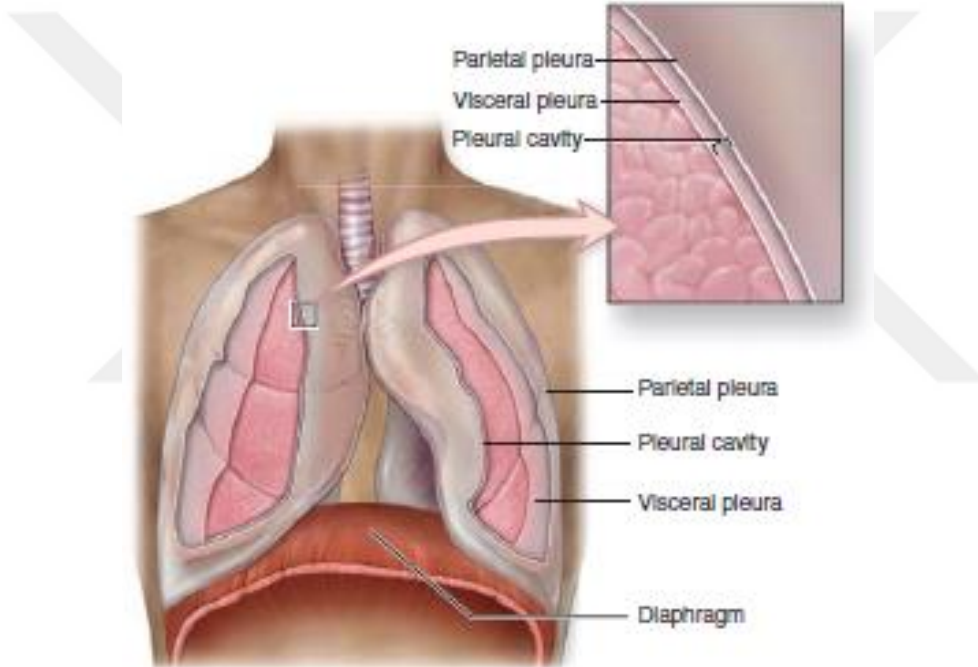
2.1.2. Plevranın Anatomisi

Plevra; göğüs kafesi, diafram, mediasteni örten pariyetal plevra ve akciğer parankimi, interlober fissürleri saran visseral plevra olmak üzere iki seröz zardan oluşur (Şekil 1). Pariyetal plevra, sardığı intratorasik yüzeylere göre kosta, diafragmatik ve mediastinel plevra olmak üzere alt bölümlere ayrılır (25). Her iki

tabaka arasında normalde az miktarda plevra sıvısı bulunur ve bu alana plevral kavite (boşluk) denir.

Pariyetal plevrayı interkostal arter, internal torasik arter ve superior frenik arterden çıkan dallar beslerken, venöz drenajı aynı isimle anılan venlere olur. Visseral plevrayı ise, bronkial arter besler ve venöz drenajı pulmoner venlere olur.

İnterkostal sinir, torakoabdominal sinir, subkostal sinir ve frenik sinirin dalları ile pariyetal plevranın dokunma ve ısıya karşı oluşan ağrı duyusu taşınır. Pulmoner pleksus yoluyla ise visseral plevranın innervasyonu sağlanır. Visseral plevrada ağrı duyusu yoktur (26).



Şekil 1. Plevranın anatomisi (27)

2.1.3. Perikardın Anatomisi

Mezotelyal hücrelerle çevrili perikard kalbi ve büyük damarları sarar. Visseral tabaka –diğer adıyla epikard- kalbin myokard tabakasını dıştan sıkıca örter. Pariyetal tabaka –diğer adıyla perikard- ise internal mamarian arter, muskulofrenik damarlar, desending aorta, vagus, frenik ve sempatik sinirin dallarını da içererek yoğun fibröz bir doku halinde mediasteninin iç yüzünde epikard tabakasıyla ince bir kavitasyonla

ayrılarak durur. Ayrıca perikardın torasik yüzü plevranın pariyetal tabakası ile çevrilidir (28).

2.1.4. Peritonun Anatomisi

Periton, batin duvarını içten saran pariyetal tabaka ve batin içerisinde bulunan organları dışından örten visseral tabakadan oluşan çift katlı bir seröz membrandır. Erkeklerde bu seröz membran kesintisiz devam ederken, kadınlarda visseral tabaka fallop tüplerinin batin içine serbest açılması sebebiyle devamlılığını kaybeder (28).

Pariyetal periton, batin duvarını, diaframı, retroperitoneal alanın anterior yüzünü ve pelvisi sarar. Visseral periton barsakları ve intra-abdominal alanı örter. Pariyetal ve visseral tabakaların uzantıları birleşerek arter, ven ve sinir ağından zengin mezenter yapısını oluştururlar (28).

Majör omentum, yoğun damar ağı ve yağlı dokuyu içeren 4 tabakalı mezotel ile çevrili bir dokudur. Peritoneal kavite barsakların önünde yer alan '*greater sac*', retrogastrik bölgede yer alan '*lesser sac*', sağ ve sol retrokolik alanlar ve pelvis olmak üzere farklı alanlara ayrılır (28).

2.1.5. Seröz Membranların Histolojisi ve Fizyolojisi

Pariyetal plevra, fibroelastik bir bağ dokusuna bazal membranla bağlanmış tek katlı mezotelyal hücrelerden oluşur. Kalınlığı canlı türlerine göre farklılık göstermekle birlikte 20-25 µm arasındadır (29). Bağ dokusunda kapiller damarlar ve lenfatik lakünler yer alır. Pariyetal plevrayı çevreleyen mezotel hücreleri arada yerleşmiş boyutu 2-12 µm arasında değişen '*stoma*' ile bölünür. Stoma lenfatik lakünlerle devamlılık gösterir. Stoma yapısı visseral plevrada bulunmaz.

İnsanın visseral plevrası diğer memelilere kıyasla daha kalındır (30). Kapiller ve lenfatik damarları kolajen ve elastik lifler arasında bulunur. Elastik lifler internal ve eksternal elastik lamina olmak üzere ikiye ayrılırlar. Eksternal elastik lamina mezotel hücrelerini desteklerken, internal tabaka damarları destekler ve pulmoner parankimle devamlılığı sağlar (28).

Mezotel hücreleri kaviteye bakan yüzlerinde mikrovillus yapıları içerir. Her hücre yaklaşık 300 mikrovillus yapısı içermekle birlikte boyları yaklaşık 0,5-3 µm, çapları 0,1 µm'dir. Mikrovillus varlığının etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte; sıvıyı emerek visseral tabakanın kapasitesini artırmak ve sürtünmeyi azaltmak için geniş bir yüzey oluşturup hyaluronik asitten zengin glikoprotein ağı örmek olduğu düşünülmektedir (28).

Mezotelyal hücreler çeşitli uyaranlara cevap veren aktif hücrelerdir (31). Kültür ortamında tip I, II, IV kollajen, elastin, fibronektin ve laminin ürettikleri gösterilmiştir (32). Fibroblastların ve epitelyal hücrelerin intermedier filamanlarını da barındırma özelliği gösterirler. Ayrıca hücre yüzeylerinde faktör VII bağlayıcı olması sebebiyle prokoagülan olma özelliğini de barındırır. Bunlara ek olarak nitrik oksit ve TGFβ1 (transforming growth factor beta 1)'i üretirler (31, 32).

2.2. Mezotelyal Tümörler

'Mezotelyoma' tanımı ilk olarak East-wood ve Martin tarafından 1921 tarihinde plevranın primer tümörleri için kullanılmaya başlanmıştır. Mezotelyomaların %80'i plevrada görülür iken; %20'si periton, perikard ve tunika vajinalisten köken alır (33, 34). Eski yunanlı Pliny adındaki bir filozof, asbest madeninde çalışan kölelerin diğer kölelere göre daha sağlıklı olduklarını fark edip, asbest maruziyeti ile akciğer hastalıkları arasında bir ilişki olabileceğini öngörmüştür (34, 35). 1960 yılında Wagner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise asbeste maruz kalmanın mezotelyoma için anlamlı bir etken olabileceği ortaya konmuştur (36).

Mezotelyoma gelişmiş ülkelerde son yıllarda önemli bir kanser sebebi olarak görülmeye başlanmıştır. 1972 yılından itibaren asbest kullanımının yasaklanmasına rağmen sanayileşmekte olan ülkelerde hastalığın görülme sıklığında artış halen devam etmektedir. Ayrıca bu artışın 2020 yılına kadar devam edeceği öngörülmektedir (4, 5).

2.2.1. Epidemiyoloji

MM genelde 60 yaş üzerindeki hastalarda görülmekle birlikte yaş dağılımı oldukça geniştir ve hatta nadiren de olsa çocuklarda da görülebilir. Endüstride asbest

kullanımının artması ile ilişkili olarak MM'nin görülme sıklığı 20. Yüzyılın başlarında artış göstermiştir (2).

Kuzey Amerika'da MM'nin görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 9 kat daha fazla olmakla birlikte; Avusturalya, İngiltere ve Fransa'da bu oran daha düşüktür (37). Çin'de 2000 – 2013 yılları arasında mezotelyoma vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada da, erkeklerde 2013 yılı için insidans (yaşa göre standardize edildiğinde) 100.000'de 1,19 ve kadınlarda da 100.000'de 0,87 olarak bildirilmiştir (38).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında yayınladığı kanser istatistikleri raporuna göre 2009 yılında erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000'de 1,2 ve kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000'de 0,7'dir. Aynı raporda ülkemizdeki erkeklerde prevalansın 2004 yılında 100.000'de 0,8'den 2008 yılına kadar 100.000'de 1,9'lara çıktığı, 2009 yılında ise 100.000'de 1,2'ye düştüğü belirtilmiştir. Kadınlarda ise 2004 yılında 100.000'de 0,6'dan, 2009 yılında 100.000'de 0,7'ye yükselerek artış hızı erkelere göre daha yavaş bulunmuştur (6).

Perikard kökenli gelişen primer tümörler içinde en sık görüleni MM olmakla birlikte çok nadir olarak görülür (39, 40). Genellikle 5. dekada ve erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülürken; bütün kalp ve perikard tümörlerinin yaklaşık %3'ünü, MM'lerin ise %2'den azını oluşturur (41).

2.2.2. Etiyoloji

Plevra kaynaklı MM için etiyolojide en fazla suçlanan asbest olmakla birlikte; erionit, radyasyon, SV40 virüsü, plevral skar zemini ve genetik faktörler de yer alır.

Asbest: Asbest, fibröz hidroksi silikat ailesinden oluşup, tek bir mineral değildir. Biyolojik özellikleri ve boyutlarına göre 2 ana gruba ayrılır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Asbest mineral grupları

Amfibol grubu (mavi asbest)	Serpentin grubu (beyaz asbest)
Amozit	Krizotil
Krokidolit	
Antofilit	
Aktinolit	
Tremolit	

Serpentin (krizotil) yapısal ve patojenik davranış olarak amfibol grubu asbestlerden farklıdır. Sanayide kullanılan asbestin büyük çoğunluğu serpentin grubundandır ve kıvrıntılı lif yapısı mevcuttur (42). Amfibol grubu asbest lifleri ise kısa boylu ve iğne gibi düz yapılıdır (43). Amfibol grubu içerisinde en patojenik olanı krokidolittir ve serpentin grubundan sonra sanayide amozit ile birlikte en sık kullanılanlardandır (44, 45).

Asbest maruziyeti mesleki veya çevresel temas yoluyla olmaktadır. Asbest madeninde veya asbest içeren maddeden üretim yapılan iş yerinde çalışmak mesleki teması oluşturmaktadır. İş yerinde çalışanların getirdikleri giysiler nedeniyle ev halkının maruz kalması, asbest içeren iş yerlerine yakın konutlarda oturmak, doğal yaşam ortamlarında asbest içeriğinin bulunması da çevresel temas olarak tanımlanmaktadır. Türkiye’de çevresel temas mesleki temastan çok daha önemli bir problem oluşturmaktadır. Orta ve Güneydoğu Anadolu’da kırsal bölgelerde tremolit içeren beyaz toprak, evlerin boyasında yaygın olarak kullanılmaktadır (46).

Erionit: Ana yapısı aluminosilikat olan ve fibröz ‘zeolit’ olarak adlandırılan bir mineraldir. Kısa ve uzun lif formu olmak üzere iki ana morfortipi vardır. Türkiye’de Kapadokya bölgesinde 3 köyde (Tuzköy, Karain, Sarıhıdır) bu mineralin varlığı gösterilmiştir. Bu köylerde bulunan evlerin yapıldığı tüf kayalarında; evlerin ve kiler olarak kullanılan odaların duvarlarında erionit varlığı tespit edilmiştir (47). Erionit, asbeste göre 200-1000 kat daha etkili bir kanserojendir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)

tarafından en karsinojenik mineral olduğu ortaya konmuştur. Benzer lif yapısı Kuzey Dakota ve Meksika'da da bulunmuştur (48, 49).

SV40: Simian virüs 40, bir DNA virüsüdür. Bu virüsün MM ile ilişkisi ilk olarak 1994'te ortaya çıkmış, daha sonra yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. SV40 virüsünün büyük T antijeni (Tag), tümör süpresör genler olan p53 ve Rb genlerine bağlanarak inaktive olmalarına ve telomeraz aktivitesinin bozulmasına sebep olur (41, 50). Bu durum da mezotelyal hücrelerde DNA kırılmasına yol açarak MM gelişmesine neden olur (41).

Radyasyon: Literatürde meme kanseri, Hodgkin lenfoma ve testis kanseri için uygulanan radyasyon tedavisinden sonra gelişen az sayıda MM olgusu bildirilmiştir (51-53). Tipik olarak bu tür vakalarda MM radyasyon tedavisinden yıllar sonra gelişmektedir (54, 55).

Genetik Faktörler: BAP1; MM, uveal melanom, berrak hücreli renal hücreli karsinom, intrahepatik kolanjiokarsinom, atipik melanositik lezyonlar ve belki daha başka kanser tiplerini de içeren yeni tanımlanmış bir ailesel kanser sendromunda suçlanan tümör süpresör bir gendir (56-59). Bu gendeki mutasyon varlığının gösterilmesi, hayat boyu mezotelyoma olma riski açısından ne derece önemli olduğu netleşmiş değildir. Ancak bu ailesel sendrom içerisinde bahsi geçen herhangi bir hastalığa sahip olan kişilerin ailelerinin mezotelyoma açısından taranması ve takibinin yapılması gerektiği düşünülmektedir (60). BAP1 geninde mutasyon saptanmış olan MM vakalarında asbest maruziyeti hikayesi net değildir (60).

Peritoneal MM tanısı almış vakaların %80'den fazlasını asbeste maruz kalmış erkek hastalar oluşturmaktadır (61). Bunun aksine, kadın hastalarda yapılmış son iki çalışmada ise asbest ile ilişki bulunamamıştır (61).

Perikard kaynaklı MM vakalarında ise asbest ile olan ilişki zayıf bulunmuş olmakla birlikte, yapılmış olan bir meta-analiz çalışmasına göre, perikard kaynaklı MM vakalarının sadece %14'ünde asbest maruziyeti olduğu saptanmıştır (40, 62-64).

2.2.3. Makroskopik Özellikler

Plevral mezotelyomalar histolojik alt tiplerine göre farklılık göstermeksizin daha çok sağ taraftan gelişir (sağ/sol=3/2). Bilateral gelişme ihtimali çok nadirdir (65). İnterlober fissürlere, akciğer parankimine, bazen diyaframa ve göğüs duvarına yayılım gösterebilir. Mediastene direk yayılım, perikarda ve diğer mediastinal organlara invazyon sıklıkla görülebilir. Sık olmamakla birlikte epitelioid tip MM, direk invazyon yoluyla peritoneal kaviteye ulaşabilir (60).

Erken evrede, sıklıkla pariyetal plevrada olmak üzere küçük bir nodül halinde olabilir. Evresi ilerledikçe o küçük nodül yayılır ve akciğeri zırh gibi saran diffüz bir kalınlaşma olarak karşımıza çıkar. Tümör gri beyaz renkli olup, bazen içinde mukoid materyal içeren kistik yapılar görülebilir (60).

Periton kaynaklı MM vakalarında ise, sayılamayacak kadar çok nodül ve plaklarla kalınlaşmış bir periton yapısı görülür (61).

Perikardial mezotelyomalar tipik olarak perikard yüzeyinde multipl küçük nodüller oluşturan kalınlaşma şeklindedir (41). MM, genellikle büyük damarları içine alırken, myokardı nadiren invaze eder (66).

2.2.4. Mikroskopik Özellikler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2015 yılında yayınlamış olduğu verilere göre mezotelyal tümörler histopatolojik olarak epitelioid, sarkomatoid ve bifazik olmak üzere 3 ana gruba ayrılır (60) (Tablo 2).

Tablo 2. Mezotelyal tümörlerin sınıflaması (DSÖ 2015) (60)

Mezotelyal Tümörler
1. Diffüz malign mezotelyoma
a. Epitelioid mezotelyoma
b. Sarkomatoid mezotelyoma
a. Dezplastik mezotelyoma
c. Bifazik mezotelyoma
2. Lokalize malign mezotelyoma
a. Epitelioid mezotelyoma
b. Sarkomatoid mezotelyoma
c. Bifazik mezotelyoma
3. İyi diferansiye papiller mezotelyoma
4. Adenomatoid tümör

2.2.4.1. Epitelioid Mezotelyoma

Mezotelyoma vakaları içerisinde en sık görülen histolojik alt tiptir (67). Büyük kısmı reaktif mezotel hücrelerine benzeyen dikkat çekici olmayan sitolojik özellikler gösterirken, anaplastik veya pleomorfik formlar da içerebilir (60). Genellikle dikkat çekici olmayan veziküler kromatini olan eozinofilik hücrelerden oluşurken, mitoz nadiren eşlik eder. Az diferansiye formlarında sık mitoz ve belirgin nükleolün eşlik ettiği kaba kromatinlerden oluşan nükleus görülmesiyle birlikte nadir tümörlerdir. Bazen karsinomlarla karışabilirler (68).

Epitelioid mezotelyomalar çok çeşitli histolojik paternler sergileyebilir. En sık görülen histolojik paternler; tubulopapiller, trabeküler ve solid paternlerdir. Daha az sıklıkla görülen paternler ise; mikropapiller, adenomatoid (mikrokistik), berrak hücreli, transizyonel, desiduoid, küçük hücreli ve lenfohistiositoid paternlerdir (60).

- a. Tubulopapiller patern:** Uniform alçak küboidal veya poligonal hücreler ile döşeli yarık, fibrovasküler merkezlere (korlara) sahip papilla yapıları ve tübüllerin

karışımından oluşur (60). Psammom cisimcikleri %5 ila 10 oranında görülebilir (60, 69). Plevraya metastaz yapan akciğerin adenokarsinomundan ayırmak önemlidir.

- b. Trabeküler patern:** İnce kord yapıları bulunan ve bazen tek hücre dizilimi oluşturan kısmen küçük uniform hücrelerden oluşur. Psammom cisimcikleri eşlik edebilir (60).
- c. Solid patern:** İyi diferansiye tipi, tabakalar halinde görülen ve reaktif mezotel hücrelerini andıran veziküler nükleuslu geniş eozinofilik sitoplazmalı mitozun nadiren eşlik ettiği hücrelerden oluşur (60, 69, 70). Az diferansiye tipi, kohezyon göstermeyen tabakalar halinde üreyiş gösteren hücrelerden oluşur ve daha az sıklıkla görülmekle birlikte, büyük hücreli karsinom veya lenfomadan ayırt etmek gerekir (60).
- d. Mikropapiller patern:** Fibrovasküler korları bulunmayan papiller yapıları olan belirgin sitolojik atipi içermeyen hücrelerden meydana gelir (60).
- e. Adenomatoid (mikrokistik) patern:** Dantel benzeri veya taşlı yüzük görünümünde mikrokistik yapılar içeren ince yassı-küboid hücrelerden oluşan bir paterndir (60).
- f. Berrak hücreli patern:** Berrak sitoplazmaya sahip belirgin büyük hücrelerden oluşması sebebiyle, berrak hücreli renal hücreli karsinom, akciğerin berrak hücreli karsinomu, berrak hücreli malign melanom gibi neoplazilerden ayırt edilmesi gerekir (60, 69, 70).
- g. Transizyonel patern:** Kohezyonunu kaybetmemiş uzamış morfolojide hücrelerden oluşan ve tabakalar yapan bir üreyişi tarifler (60).
- h. Desiduoid patern:** Kız çocukları ve genç kadınlarda peritoneal bir tümör olarak tanımlanan desiduoid mezotelyoma, daha sonradan yaşlı erkek ve kadınlarda da plevrada gelişebildiği saptanmıştır. Prognostik bir önemi yoktur. Keskin sınırları olan yoğun ve geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü, iri veziküler nükleuslu poligonal hücrelerden oluşan bir proliferasyondur. Desidual reaksiyonu anımsatması nedeniyle bu isim verilmiştir (60, 69, 70).
- i. Küçük hücreli patern:** Küçük hücreli karsinomda görülen tümör hücrelerini anımsatır şekilde nükleus-sitoplazma oranı yüksek, uniform küçük yuvarlak hücrelerden oluşur. Küçük hücreli karsinomda görülen damarlanma paterni ve karyoreksis izlenmez (60).
- j. Lenfohistiositoid patern:** Malign lenfoma veya lenfoepitelyoma benzeri karsinomu taklit eden, yoğun lenfositik infiltrasyonun eşlik ettiği poligonal neoplastik mezotelyal hücrelerin üreyişine verilen isimdir (60).

2.2.4.2. Sarkomatoid Mezotelyoma

Yağlı dokuyu veya çevre dokuları invaze eden fasiküller oluşturan veya gelişigüzel belirgin bir patern oluşturmeyen iğsi hücre proliferasyonudur. Şişkince veya ince hücreler, sitoplazması net seçilemeyen uzamış hücreler şeklinde çok değişik morfolojilerde izlenebilir. Nükleer atipisi ve mitotik aktivitesi minimal veya abartılı olabilir. Nekrozun varlığı, atipinin derecesi ve mitoz sayısı tümörün agresiflik derecesiyle koreledir (71).

Rabdomyosarkomatoz, osteosarkomatoz ve kondrosarkomatoz heterolog elemanlar da eşlik edebilir (72). Bu komponentlerin, osteoid ve kondroid metaplaziden ayırt edilmesi gerektiği gibi metastatik bir durumun da olabileceği sorgulanmalıdır (60).

Bazı sarkomatoid mezotelyomalarda büyük, multilobule, bizaar ve hiperkromatik nükleusu olan atipik mitozların da eşlik ettiği yoğun mitotik aktivitesi bulunan atipik dev hücreler görülebilir (73). Bu morfoloji, undiferansiye yüksek grade pleomorfik sarkomu taklit edebilir.

2.2.4.3. Dezmozplastik Mezotelyoma

Tümörün en az %50'sini yoğun hyalinize fibröz stroma içerisinde gelişigüzel yerleşmiş seyrek atipik iğsi hücrelerin oluşturması durumunda dezmozplastik mezotelyoma terimi kullanılır (74). Dezmozplastik mezotelyomayı organize plöritten ayırmanın en güvenilir yolu yağlı dokuya invazyonun gösterilmesidir. Dezmozplastik mezotelyoma tanısına yardımcı olabilecek diğer kriterler ise; temiz nekroz, sellüler stromal nodül varlığı ve başka alanlarda epitelioid veya sarkomatoid komponentin eşlik ettiğini göstermektir (60).

2.2.4.4. Bifazik Mezotelyoma

Epitelioid, sarkomatoid veya dezmozplastik mezotelyoma tiplerinin her birinin tümörün en az %10'unu oluşturması şartıyla kombinasyonuna verilen isimdir. Tümörde sarkomatoid komponentin oranını vermek prognoz ve tedavi protokolünü etkilediği için gereklidir.

2.2.5. Histokimyasal Bulgular

Histokimyasal yöntemler MM ile akciğerin adenokarsinomunu ayırt edebilmek için kullanılabilir (75). Mezotelyomalarda hiyaluronik asit üretimi nedeniyle alsiyan mavisi ve kolloidal demir boyası ile pozitif boyanma görülür. Ayrıca MM tümör hücrelerinin sitoplazmasında PAS (periodic acid schiff) pozitif, dPAS (diastase-periodic acid schiff) negatif olarak boyanan glikojen granülleri gösterilebilir. Buna ek olarak; MM vakalarında bazen hiyaluronik asiti de boyayabilmesi nedeniyle müsikarmen pozitifliği görülebilir (75, 76). Histokimyasal boyalar adenokarsinom ve MM ayırımını yapmak için yeterli görülmemektedir (75).

2.2.6. İmmünohistokimyasal Bulgular

MM ile ilgili immünohistokimyasal çalışmalar daha çok epitelioid mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomunun ayırımını yapabilecek belirleyiciler üzerinde yoğunlaşmıştır (70). Bu ayırımı yapabilmek için, en az iki mezotelyal ve iki epitelyal İHKsal belirleyiciden oluşan bir kombinasyon kullanılmalıdır. CK5/6, WT1, D2.40 ve kalretinin mezotelyal markerlar olarak kullanılırken; BerEp4, MOC31, B72.3, CEA (carcinoembryonic antigen) ve BG8 epitelyal kaynaklı olduğunu gösteren İHKsal belirleyiciler olarak tercih edilmektedir (68, 77, 78). PanCK, hem MM'de hem de akciğer adenokarsinomlarında boyanması sebebiyle panCK ile boyanmayan bir tümörde bu iki tanıdan da uzaklaşılır (60).

TTF1, napsin A, GCDFP15, ER α gibi diğer belirleyiciler de metastatik tümörler ile MM ayırımını yapabilmek ve metastatik bir tümör ise orijinini belirleyebilmek için kullanılmaktadır. MM tanısından uzaklaşmış ve metastatik olduğu düşünülen vakalarda, akciğer (TTF1, napsin A), meme (ER α , progesteron reseptörü, GCDFP15 ve mammoglobin), böbrek (PAX2, PAX8), gastrointestinal sistem (CDX2), prostat (PSA, PSAP) ve over tümörlerine (PAX8, östrojen reseptörü) yönelik geniş bir İHKsal panel ile tümörün orijini belirlenebilir (68, 77, 79-81). Ayrıca GATA3 ile mezotelyomanın hem epitelioid hem sarkomatoid alt tiplerinin yarısından fazlasında boyanma gözlenir (60).

Bunlara ek olarak; p40 (veya p63), skuamoz benzeri morfolojiye sahip epitelioid mezotelyomayı skuamoz hücreli karsinomdan ayırt etmek için kullanılabilir (82). CK5/6 ise bu iki tümör tipinde de boyanması sebebiyle bu tümörleri ayırt etmede yardımcı değildir. Bazı epitelyal olmayan tümörler de epitelioid mezotelyomayı taklit edebilirler. Bunların arasında epitelioid hemanjioendotelyoma, anjiosarkom, melanom ve büyük hücreli lenfoma yer alır. Bu tip tümörlerden ayırt edebilmek için ise; CD31 ve CD34 gibi endotelyal belirteçler; HMB45 ve melan A gibi melanositik belirteçler; CD20 ve CD45 gibi hematopoietik belirteçler kullanılabilir. Bu belirteçlerin hiçbiri mezotelyoma vakalarında boyanma göstermez (60).

Reaktif mezotelyal hiperplazi ile mezotelyomayı ayırt edebilmek için birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte herhangi bir İHKsal belirteç veya İHKsal belirteçlerden oluşan bir kombinasyon belirlenmiş değildir (14, 15, 60). Bununla birlikte; EMA, p53 ve p-glikoprotein ile mezotelyomalarda daha çok boyanma gözlenirken, desmin ile reaktif süreçlerde boyanma gözlenir (16-18).

2.2.7. Ayırıcı Tanı

2.2.7.1. Malign Mezotelyoma ile Benign Mezotelyal Proliferasyonların Ayırımı

Mezotelyal bir hastalık incelenirken, klinik, radyolojik ve özellikle intraoperatif değerlendirmesi çok önemlidir. Operasyon esnasında kalınlaşmış bir membranın üzerinde çok sayıda irili ufaklı nodüler oluşumların izlenmesi malign olduğu yönünde kuvvetle şüphe oluşturur. Klinik olarak sorgulandığında asbest maruziyeti varlığı da MM yönünde şüphe uyandırmakla birlikte asbest maruziyeti plevral plak, diffüz fibrozis ve yuvarlak atelektazi gibi benign durumlara da sebep olabilmektedir. Ayrıca asbest maruziyeti bulunmayan hastalarda da MM geliştiği görülmüştür (15, 83).

Histopatolojik olarak çevre dokulara invazyonun görülmesi, nekroz varlığı ve belirgin sitolojik atipin izlenmesi gibi bazı kriterler yardımıyla MM ile benign bir süreç ayırımı yapılabilir. Bunların içerisinde MM yönünde en güvenilir ve tanı koydurucu kriter invazyon varlığıdır (13). Plevral MM'de göğüs duvarının yağ ve bağ dokusu, kas tabakası veya akciğer parankimine infiltrasyonunun görülmesidir.

Epitelyal veya işsi hücrelerden oluşan reaktif durumlarda ise seröz membran yüzeyine doğru artan hücresellikte ‘ters zonasyon’ olarak tabir edilen bir histomorfolojik özellik gözlenir (60).

İnflamatuvar bir reaksiyon sonucunda stroma içerisinde kalan ve reaktif olarak üreyen epitelyal tipte mezotelyal proliferasyonun MM nedenli gelişen invaziv bir durumdan dikkatlice ayırt edilmesi gerekir. Bu benign mezotel hücre kalıntıları, aktif fibrin birikimi, inflamatuvar hücrelerin eşlik etmesi ve invaziv olmayan kendini sınırlayan mezotelyal hücrelerin varlığı benign bir süreç olduğunu destekler. Tekrarlayan ataklarla bu inflamatuvar süreç ilerleyip ard arda plevral yüzey içerisinde sıkışıp kalan mezotelyal hücre kümeleri oluşturur ve yanlışlıkla invazyon gibi değerlendirilebilir. İnflamatuvar süreçle birlikte fibrin ve fibröz bağ doku da plevral yüzeye doğru yayılır ve stromada sıkışan mezotel hücreleri organize bir lineer dizilim sergiler (15). İHKsal olarak CK boyası yardımı ile benign mezotelyal proliferasyon oluşturan hücrelerdeki lineer dizilim belirgin olarak gözlenebilir. Bu dizilim paterni MM ve metastatik adenokarsinomlarda gözlenmez (12, 15).

Seröz membranlarda normalde mezotelyal hücreler basıklaşmış belirgin olmayan hücresel dizilimden oluşur. Çeşitli irritasyonlar sonucunda mezotel hücreleri kübik bir görünüm kazanıp daha belirgin hale gelir. Hatta bazen değişen derecelerde sitolojik atipi içeren tabakalanma oluşturabilen iltihabi reaksiyonun eşlik ettiği veya etmediği invazyonun izlenmediği ‘atipik mezotelyal proliferasyon’ diye tanımlanan bir durum gözlenebilir (13, 60).

MM tanısında sitolojik atipi, malignite göstergesi olarak kullanılabilecek güvenilir bir histolojik kriter değildir. MM epitelioid tipinde hücreler genellikle monoton bir morfolojidedir. Ancak bazen reaktif bir süreçte olduğu gibi değişken boyutlarda ve atipide hücrelerden oluşabilir. Atipik mitoz görülmesi MM yönünde çok anlamlı bir bulgu olmakla birlikte atipik olmayan sık mitozun görülmesi ayırt edici bir özellik taşımaz (13, 60).

Alınan kesitlerde nekroz görülmesi malignite yönünde destek sağlamakla birlikte, özellikle tüberküloz gibi bazı benign süreçlerde de nekroz izlenmektedir (15).

Mezotelyal proliferasyonlarda benign-malign ayırımı yapabilecek tek başına anlamlı bir İHKsal belirteç henüz bulunmamaktadır (14, 15). Buna karşın; EMA, p53, desmin gibi bazı belirteçlerden yararlanılmaktadır. EMA, p53, P-glikoprotein ve p100 ile boyanma daha çok MM vakalarında görülürken, desmin ile boyanma ise benign bir süreç lehine yorumlanır. Ancak bu kuralların dışına çıkan yeterli ölçüde vaka mevcuttur (84-86). Ayırımı kullanılabileceği düşünülen bir diğer belirteç ise GLUT1'dir ve daha çok MM'lerde boyanma göstermektedir. Ayrıca anlamlı sonuç verdiği düşünülen ve yeni gündemde olan floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle p16 delesyonunun gösterilmesi MM için tanısal önem arz etmektedir (87, 88).

MM yönünde destekler bir bulgusu olmayan tekrarlayan plöritler sebebiyle yaygın mezotelyal proliferasyonun görüldüğü vakalarda lenf nodunda mezotel hücre grupları izlenebilir. Ancak bunlar subkapsüler sinüsler içerisinde sınırlıdır ve lenf nodunun yapısını bozmazlar (89).

2.2.7.2. Epitelioid Tip Malign Mezotelyoma ile Metastatik Adenokarsinomların Ayırımı

Hematoksilen&eozen düzeyinde bazı metastatik adenokarsinomların mezotelyoma benzeri gelişme göstermesi nedeniyle ayırımı çok zor hatta imkansız olabilmektedir (90). Mezotelyoma hücreleri genelde daha monoton bir proliferasyon gösteren küboidal hücrelerden oluşurken, kolumnar hücrelerin izlenmesi daha çok adenokarsinom lehine yorumlanır. Ayrıca hücre kalabalıklaşma ve üst üste binme özelliği göstermesi de adenokarsinomu düşündürür (13).

MM ile adenokarsinom ayırımı yapabilmek için İHKsal yöntemlerden de faydalanılır. Bunun için; mezotelyal ve epitelyal İHKsal belirleyiciler kullanılır.

2.2.7.3. Dezmozplastik Tip Malign Mezotelyoma ile Fibrinöz Plörit/Perikardit Ayırımı

Dezmoplastik tip MM ve fibrinöz plörit durumları membranı kalınlaştıran yaygın hiposelüler ve arada daha seyrek hiperselüler alanlar içeren içi hücrelerden oluşmaları sebebiyle birbirleri ile karıştırılan durumlardır (13, 60).

Fibrinöz plöritte efüzyon altında daha yoğunlaşan hücreselel dizilim gösteren tipik zonasyon görünümünü izlenirken, dezmoplastik tip MM'de iğsi hücreler gelişigüzel dağılım gösterir. Ayrıca fibrinöz plöritte plevral yüzeye doğru perpendiküler yerleşim gösteren küçük damar yapıları izlenirken, dezmoplastik tip MM'de damar yapıları belirgin değildir. Dezmoplastik tip MM'de selüler stromal nodüller görülebilir ve fibrinöz plöritte olmaz (60).

CK boyası ile pozitif boyanan yağlı dokuyu infiltre eden iğsi hücrelerin gösterilmesi dezmoplastik tip MM için tanı koydurucu bir bulgudur. Ayrıca inflamasyon içermeyen 'sakin (*bland*) nekroz' izlenmesi malignite yönünde destekler bir bulgudur. Bununla birlikte eşlik eden belirgin sarkomatoz veya epitelioid tip MM alanların izlenmesi MM yönünde düşündürür (60).

2.2.7.4. Sarkomatoid Tip Malign Mezotelyoma ile Mezenkimal Tümörlerin Ayırımı

Sarkomatoid tip MM'nin ayırıcı tanısında göğüs duvarından kaynaklanıp plevrayı infiltre eden veya metastatik olarak izlenen yumuşak doku tümörleri vardır. Bu tümörler arasında en sık izlenenler sinovyal sarkom, anjiosarkom, iğsi hücreli timoma, leiomyosarkom, malign soliter fibröz tümör ve akciğerin sarkomatoid karsinomu yer alır. Sarkomatoid tip MM'den farklı olarak çoğu sarkomlar CK ile boyanma göstermez fakat monofazik sinovyal sarkom ve anjiosarkomda da CK pozitifliği olabilmesi nedeniyle dikkatli olarak kullanılması gereken bir İHKsal belirleyicidir. CK pozitif olan iğsi hücrelerden oluşan bir tümöral lezyonda sadece soliter fibröz tümör tanısı ekarte edilmiş olur (13, 60).

Bütün MM tiplerinde osteosarkomatoz ve kondrosarkomatoz diferansiyasyon da izlenebilmekte olup, osteosarkom ve kondrosarkomla karıştırılabilir. CK boyanması ayırıcı tanıda yardımcı olurken bazı MM vakalarında boyanma izlenmeyebilir ve bu sebeple yanlış tanı alabilir (72). Sarkomatoid tip MM tanısını verebilmek için hastanın klinik hikayesi, asbest maruziyeti öyküsü ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekir (91).

2.2.8. Genetik Profil

Sitogenetik ve genomik moleküler çalışmalarla çoğu plevra kaynaklı MM vakaları çoklu kromozomal değişiklikler içermektedir. Plevral MM'lerde kromozom kayıpları, kazanımlarından daha sık görülmektedir. En sık görülen kayıplar kromozom 1p, 3p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q ve 22q kollarındayken, en sık görülen kazanımlar kromozom 1q, 5p, 7p, 8q ve 17q kollarındadır (92-94). Plevral MM'de NF2, CDKN2A (p16INK4a), CDKN2B (p15INK4b) ve BAP1 gibi birçok tümör süpresör geninde değişiklik görülmektedir (60).

MM'de inaktive olduğu gösterilen ilk tümör süpresör geni 22q12.1 lokasyonunda tanımlanan NF2 (nörofibromin 2) genidir (95, 96). Mezotelyoma vakalarının üçte ikisinden fazlasında heterozigot delesyonlar, anlamsız (*nonsense*) ve yanlış (*missense*) mutasyonların çeşitli kombinasyonları ile NF2 geninde inaktivasyon görülür (97). NF2 geninde inaktivasyon görülmesi MM'nin herhangi bir alt tipiyle ve prognozla ilişkilendirilememiştir. NF2, membran yüzeyinde bulunan mTOR ve Hippo yollarını düzenleyerek moleküler düzeyde mezotelyoma hücrelerinin yaşamı, büyümesi ve invazyon yeteneğini belirleyen bir proteindir (98-101). NF2 inaktivasyonu ile birlikte mTOR sinyali ve Hippo yolağının aktivasyonu artar (101, 102).

Plevral MM'de en sık görülen genetik anormallik 9p21 lokasyonundaki gende delesyon olması sonucu CDKN2A (p16INK4a), p53 düzenleyicisi olan CDKN2A/p14ARF, aynı zamanda, CDKN2B (p15INK4b) ve MTAP'de kayıp olur (103-106). CDKN2A ve CDKN2B genleri, hücre bölünmesinin G1/S fazında görev alan retinoblastom yolağını düzenleyen siklin bağımlı kinaz inhibitör proteinini kodlayan tümör süpresör genlerdir. Mezotelyomalarda p53 mutasyonu nadiren görülmekle birlikte, p14RAF geninde olan kayıp nedeniyle p53 fonksiyonunda kayıp meydana gelir (60).

Malign mezotelyomada p16/CDKN2A genindeki kayıp sıklıkla delesyon, nokta mutasyon ve hipermetilasyon ile gelişir (107, 108). Özellikle sarkomatoid tipte %100'lere varan oranda olmak üzere plevral mezotelyomaların %67-83'ünde p16/CDKN2A kaybı görülmektedir (97, 105, 109, 110).

Plevral MM vakaların %42-60'ında değişik formlarda BAP1 kaybı izlenmektedir. Bu oran epitelioid tip MM'de diğer alt tiplere göre daha yüksek olabilir. BAP1 geninde somatik mutasyon %20-30 oranında görülmekle birlikte sigara içen hastalarla bir ilişkisi tespit edilmiştir (111, 112). BAP1 mutasyonu ile MM'de tariflenen diğer genetik değişiklikler (CDKN2A delesyonu ve NF2 delesyonu/mutasyonu) arasında bir ilişki bulunamamıştır (97). BAP1, çift zincirli DNA tamir mekanizmasını aktive etmek, spesifik kromatin modifikasyonlarını oluşturmak ve spesifik transkripsiyon faktörlerini aktive etmek gibi birçok hücrel fonksiyonu düzenlemede görevli ubiquitin-spesifik proteaz benzeri fonksiyonları olan nükleer bir proteindir (99). Fakat MM'deki önemi net olarak ortaya konamamıştır (60).

Plevral MM vakalarının bazılarında LATS1 ve LATS2 tümör süpresör genlerinde mutasyon izlenebilir. LATS2 kinaz, YAP1 üzerinden transkripsiyonel hedefleri düzenleyen Hippo sinyal yolağının anahtar rol oynayan bir basamağıdır (60). LATS2 geninde kayıp olması ile Hippo sinyal yolağı aktive olur (102, 113). MM'lerin yaklaşık %10'unda LATS2 ve buna yakın oranda da LATS1 mutasyonu izlenir (97, 114, 115). Histolojik alt tipler ve prognoz ile ilişki gösterilememiştir (60).

Reseptör tirozin kinaz (RTK) sinyal yolağında aktive edici mutasyonların görülmesi farklı malign tümörlerde onkojenik rolü olduğu gösterilmesine rağmen, MM'lerde sıklıkla görülen bir mutasyon türü olarak gözükmemektedir (60). EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü), MET (hepatosit büyüme faktör reseptörü), VEGFR, trombosit türevi büyüme faktör reseptörü ve insülin benzeri büyüme faktör yolağı MM ile olan ilişkisi sorgulanmış olan RTK sinyal yolaklarıdır (116, 117).

Bugüne kadar, normal mezotel yapısı ile karşılaştırılarak MM vakalarında olan genetik farklılıkları ve asbest maruziyetinin birçok onkojenik ve tümör süpresör gen üzerindeki etkisini sorgulayan çalışmalar yapılmıştır (116, 118). Ayrıca hastanın prognozu ve tedaviye yanıtı ile spesifik genetik mutasyonlar arasında ilişki bulunmaya çalışılmaktadır (116). Fakat MM için yayınlanmış, prediktif veya prognostik önemi ortaya konabilmiş çok az sayıda mikroarray çalışma mevcuttur (105).

2.2.9. Tümör Yayılımı ve Evreleme

Tümörün yayılımı hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. MM vakalarında hematojen yayılımdan çok lokal invazyon görülür (60).

Plevral MM vakalarında göğüs duvarı, akciğer parankimi ve mediastene direk invazyon sıklıkla görülür. Epiteleoid tiplerde, hatta özellikle mikropapiller patern gösteren tipinde, akciğer parankimi içinde lenfatik invazyon görülür (73). Lenfatik yayılım ipsilateral ve kontralateral mediastinal lenf nodu metastazına sebep olur. Hastalığın herhangi bir döneminde görülebilen peritoneal yayılım nedeniyle, asit bulgusu izlenebilir (60). Uzak metastaz genellikle hastalığın geç dönemlerinde ve otopsi vakalarında görülmekle birlikte, hastaların yarısından fazlasında gelişir (65).

Halen kullanımda olan plevral MM'nin evreleme sistemi, 1995 yılında IMIG (International Mesothelioma Interest Group) tarafından önerilen ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union for International Cancer Control) tarafından kabul gören tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) bazlı bir sistemdir (119, 120) (Tablo 3).

2.2.10. Klinik Bulgular ve Prognoz

Plevral MM'de klinik belirtiler spesifik değildir. Hastalığın erken döneminde plevral efüzyon gelişip, dispneye sebep olabilir. Tümör göğüs duvarına doğru ilerleyip interkostal sinirleri tutarsa göğüs ağrısı oluşturabilir (121). Göğüs duvarında kitle, kilo kaybı, peritona yayılım nedeniyle abdominal ağrı ve asit daha nadir olmak üzere görülebilir (60). İlerlemiş vakalarda veya mezotelyomanın pleomorfik varyantında daha sık görülmesine rağmen, düzensiz aralıklarla çok yüksek olmayan ateş, aşırı terleme, kilo kaybı ve performans düşüklüğü sıklıkla görülebilir (73). Perikardiyal mezotelyomalar ise genellikle asemptomatik olmakla birlikte, tamponad gelişebilir (41).

Peritoneal MM vakalarında sıklıkla batında rahatsızlık hissi, abdominal distansiyon, sindirim rahatsızlıkları ve kilo kaybı şikayetleri olur. Ayrıca vakaların çoğunda asit bulgusu mevcuttur (122).

Tablo 3. Plevral Malign Mezotelyoma TNM sınıflaması (DSÖ 2015) (60)

T – Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör için kanıt yok.
T1	Tümör ipsilateral plevrayı tutmuş (+/- fokal visseral plevra tutulumu)
T1a	Tümör ipsilateral mediastinal ve diyafragmatik plevra da dahil pariyetal plevrayı tutmuş, fakat visseral plevra tutulumu yok.
T1b	Tümör ipsilateral mediastinal ve diyafragmatik plevra da dahil pariyetal plevrayı tutmuş, fokal visseral plevra tutulumu var.
T2	Tümör ipsilateral plevral yüzeylerden birini tutmuş ve ayrıca aşağıdaki özelliklerden en az biri eşlik ediyor; Fissürleri de içeren visseral plevra tutulumu Diyafragmatik kasın tutulumu Akciğer parankiminin tutulumu
T3	Tümör ipsilateral plevral yüzeylerden birini tutmuş ve ayrıca aşağıdaki özelliklerden en az biri eşlik ediyor; Endotorasik fasya tutulumu Mediastinal yağ doku tutulumu Göğüs duvarının yumuşak dokusuna ilerleyen soliter bir tümör odağı varlığı Perikardın transmural olmayan tutulumu

Tablo 3 devamı...

T4	Tümör ipsilateral plevrall yüzeylerden birini tutmuş ve ayrıca aşağıdaki özelliklerden en az biri eşlik ediyor; Göğüs duvarının yumuşak dokularına diffüz veya multifokal yayılım Kosta tutulumu Peritona doğru transdiyafragmatik yayılım Bir veya daha fazla mediastinal organa yayılım Kontralateral plevraya direk yayılım Vertebraya yayılım Perikardın transmural tutulumu Perikardiyal sıvıda malign mezotelyal hücrelerin varlığı Myokard tutulumu Brakial pleksus tutulumu
N – Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0	Lenf nodu tutulumu yok.
N1	İpsilateral bronkopulmoner ve/veya hiler lenf nodu(ları) tutulumu var.
N2	Subkarinal lenf nodu(ları) ve/veya ipsilateral internal mamarian veya mediastinal lenf nodu(ları) tutulumu var.
N3	Kontralateral mediastinal, internal mamarian veya hiler lenf nodu(ları) ve/veya ipsilateral veya kontralateral supraklavikular veya skalen lenf nodu(ları) tutulumu var.
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 3 devamı...

Tümör Evresi			
Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Evre IV	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

MM vakalarında uzun dönem yaşama oranı oldukça kötüdür (123-125). Genç yaşta hasta olması, tümörün pür epitelioid tipte olması ve erken TNM evresine sahip olması ortalama yaşam süresinin daha uzun olması ile ilişkilendirmiştir. Ayrıca bu hastaların tedaviye yanıtı da daha iyidir (120, 126). Bunlara ek olarak, yaygın miksoid değişikliklerin eşlik ettiği epitelioid tip mezotelyomalarda prognoz daha iyi seyrederken, pleomorfik yapısı belirgin olan epitelioid tip MM'nın prognozu belirgin olarak daha kötüdür (73, 127). MM için belirlenmiş bir histolojik sınıflama bulunmamaktadır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda nükleer atipi derecesine göre sınıflamanın ve mitoz sayısının prognozla ilişkili olduğu savunulmuştur (128).

Sarkomatoid ve dezmoplastik tip MM'ler, belirgin olarak epitelioid tip MM'ye göre daha kötü prognoza sahiptir (123, 129). Bifazik tip MM ise epitelioid tip mezotelyomdan daha kötü ancak sarkomatoid ve dezmoplastik tip mezotelyomalara göre ise nispeten daha iyi prognoza sahiptir. Ayrıca dezmoplastik tip MM vakaları çoğunlukla tanı anından itibaren 6 ay içerisinde kaybedilir. Sarkomatoid tip

mezotelyoma tanısı almış hastalar içerisinde henüz 5 yıldan fazla yaşayan olgu bildirilmemiştir (60).

2.3. BRCA1-Associated Protein 1 (BAP1)

BRCA1-associated protein 1 (BAP1), kromozom 3'ün kısa kolunun 21.1 (3p21.1) bölgesinde yer alan nükleer '*ubiquitin carboxy-terminal hydrolase*'i kodlayan tümör süpresör bir genidir (130). 'Nükleer ubiquitin hydrolase' hücresel proliferasyonu, hücrenin DNA hasarına olan cevabını, hücre siklusunu ve apoptozu düzenleyerek hücrenin tümörojenik özellik kazanmasını baskılar (131).

Nokta mutasyonu ve kromozom kaybı gibi çeşitli sebeplerle BAP1 fonksiyonunda kayıp meydana gelmektedir. Genetik analiz yöntemleriyle bu mutasyonlar belirlenebilmekle birlikte, altta yatan sebep ne olursa olsun BAP1 fonksiyonundaki kayıp İHKsal olarak nükleer ekspresyon kaybının görülmesi ile ortaya konabilmektedir (59, 97, 112, 132). Çoğu vakada BAP1 mutasyonu sporadik olarak görülmesine rağmen, BAP1 ailesel tümör sendromuyla ilişkilendirilmiş '*germline*' mutasyonlar da izlenebilmektedir. Tariflenen bu ailesel sendrom içerisinde malign mezotelyoma, uveal ve kutanöz melanom, berrak hücreli renal hücreli karsinom ve intrahepatik kolanjiokarsinom yer almaktadır. Ailesinde bu tümör tiplerine sahip olduğu bulunan vakalarda BAP1 '*germline*' mutasyon varlığı sorgulanabilir (57, 133, 134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Ocak 2009 - Mart 2017 tarihleri arasında Kartal Dr Lutfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde morfolojik ve İHKsal bulgularla mezotelyoma tanısı almış 64 vaka ve reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı almış 117 vaka ve fibrinöz plörit/perikardit tanısı almış 20 vaka çalışmaya alındı. Bu kapsamda öncelikle 30.05.2017 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lutfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 2017/514/108/8) (Ekler'de belirtildi).

Çalışmaya dahil edilen vakalara ait lam, parafin blok ve rapor arşivi incelendi. Bu vakaların biyopsi materyalleri ve sitolojik materyallerine ait hücre blokları İHKsal tetkik için uygunluk açısından değerlendirildi. Aynı vakaya ait hücre bloğunda yeterli (en az 20 hücre) mezotel hücresi mevcut olan 20 vakanın doku biyopsisi ve hücre bloğu BAP1 ile İHKsal olarak boyamaya tabi tutuldu. Hücre bloğu olmayan veya hücre bloğunda mezotel hücresi izlenmeyen vakaların sadece doku biyopsisi çalışmaya alındı. Sonuçlar ışık mikroskopisinde tanıdan kör olarak, iki patolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Biyopsi materyalinden MM, reaktif mezotelyal hiperplazi ve fibrinöz plörit/perikardit tanısı almış olması
- Vakaların protokol numarasına göre uygun olarak çıkarılan lamalarında İHKsal inceleme için ezilme artefaktı ve nekroz içermeyen alan olması
- Uygulanan İHKsal boyama sonucunda iç kontrolün çalışmış olması

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Tanısı uyumlu olan vakaların İHKsal boya uygulamak için kesit alınacak bloğuna ulaşılamaması
- Tanısı net olarak verilememiş vaka olması

- Hücre bloğundan alınan kesitlerde yeterli miktarda (en az 20 adet) hücre elde edilememesi
- Tekrarlanan İHKsal uygulamaya rağmen dokunun lamdan dökülmesi
- İHKsal inceleme için alınan kesitte mezotel hücrelerinin izlenmemesi ve geriye tekrar kesit alabilecek dokunun kalmaması
- Aynı hastaya ait alınan eksizyon ve reeksizyon materyalleri mevcut ise reeksizyon materyalinin alınmaması

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

İmmünohistokimyasal inceleme için, formalin tesbitli, parafine gömülü dokulardan hazırlanan 4 µm kalınlıktaki kesitler kullanıldı. Doku kesitleri, elektrostatik yüklü lamlara (İzotherm) alındı ve 70°C'da en az 1 saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama süreci tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirildi. İşlem için cihaza uygun, biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren hazır kit (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. Antikor olarak BAP1 (Thermo Fisher Scientific, Rockford, USA, 1:100) uygulandı. Zıt boyaması boyama cihazında, hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel ile kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırıldı.

3.3. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

BAP1 antikoruna için biyopsi ve sitoloji materyallerinin hücre bloğunda yer alan inflamatuvar ve stromal hücreler pozitif internal kontrol olarak kullanıldı. Mezotel hücrelerinde BAP1 ile nükleer boyanma olup olmadığı değerlendirildi. Nükleer boyanmanın izlenmesi 'BAP1 ekspresyon kaybı yok', boyanmanın olmaması 'BAP1 ekspresyon kaybı var' olarak yorumlandı. Ayrıca bazı vakalarda sitoplazmik boyanma

izlenmiş olup, nonspesifik olarak değerlendirildi ve sadece nükleer boyanma özelliği dikkate alındı. Vakalara ait örnek resimler ‘Resimler’ başlığı altında sunuldu.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda 2’li gruplar Mann Whitney U testi ile, 2’den fazla gruplar ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Hastaların biyopsi sonuçları vb. nominal değişkenler birbirleri ile karşılaştırılırken Ki kare ve Fisher exact test kullanıldı. Yaş ordinal olarak gruplara ayrıldığında ilişkili parametrelerle trend analizi yapıldı. Ayrıca biyopsi sonuçları birbirleri ile tutarlılığını saptamak için Kappa testinden faydalandı. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

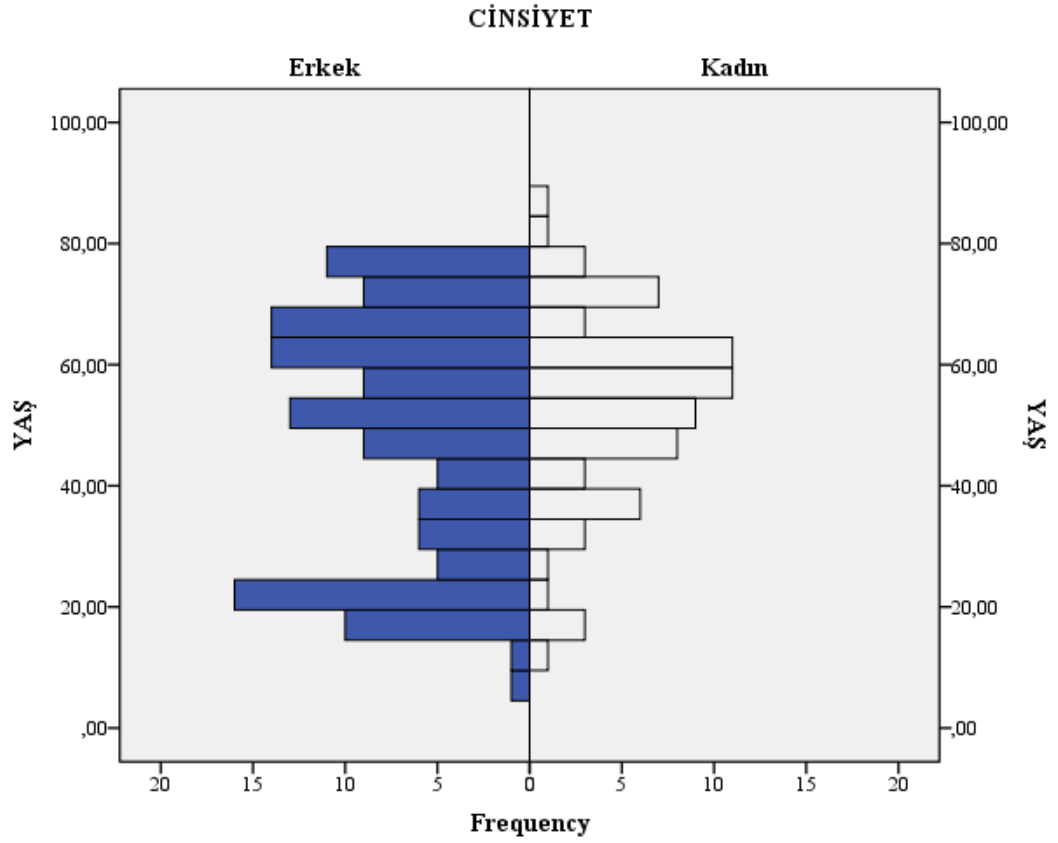
Araştırmamıza katılan 201 hastanın %45,8'i 40-64 yaş aralığında iken ortalama yaş $49,77 \pm 18,74$ ve ortanca yaş 54 idi. Hastaların %64,2'si erkek (yaş ortalaması $48,07 \pm 19,95$) ve %35,8'i kadındı (yaş ortalaması $52,81 \pm 16,06$) (Tablo 4) (Tablo 5) (Şekil 2).

Tablo 4. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

		n	%
Yaş	<20	16	(8,0)
	20-39	44	(21,9)
	40-64	92	(45,8)
	≥65	49	(24,4)
Cinsiyet	Erkek	129	(64,2)
	Kadın	72	(35,8)
	Toplam	201	(100,0)

Tablo 5. Cinsiyetlere göre yaş dağılımı

		Erkek	Kadın	Toplam
Yaş	Ortalama	48,07	52,81	49,77
	± s.s.	19,95	16,06	18,74
	Ortanca	51,00	55,00	52,00
	Minimum	7,00	14,00	7,00
	Maximum	79,00	89,00	89,00



Şekil 2. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı

Hastalardan alınan seröz membranların %79,6'sı plevra lokalizasyonunda iken en sık operasyon şekli (%57,7) biyopsi idi (Tablo 6).

Tablo 6. Seröz membranların lokalizasyon dağılımı ve operasyon şekli

		N	%
Lokalizasyon	Plevra	160	(79,6)
	Periton	37	(18,4)
	Perikard	4	(2,0)
Operasyon Şekli	Biyopsi	116	(57,7)
	Pnomonektomi	5	(2,5)
	Plörektomi	28	(13,9)
	Dekortikasyon	21	(10,4)
	Omentektomi	31	(15,4)

Hastaların 64'ü MM tanısı alırken en sık 54 hasta ile epitelioid tip MM tanısı mevcuttu. Ayrıca hastaların %58,2'i reaktif mezotelyal hiperplazi ve %10'u da fibrinöz plörit/perikardit tanısı almıştı (Tablo 7).

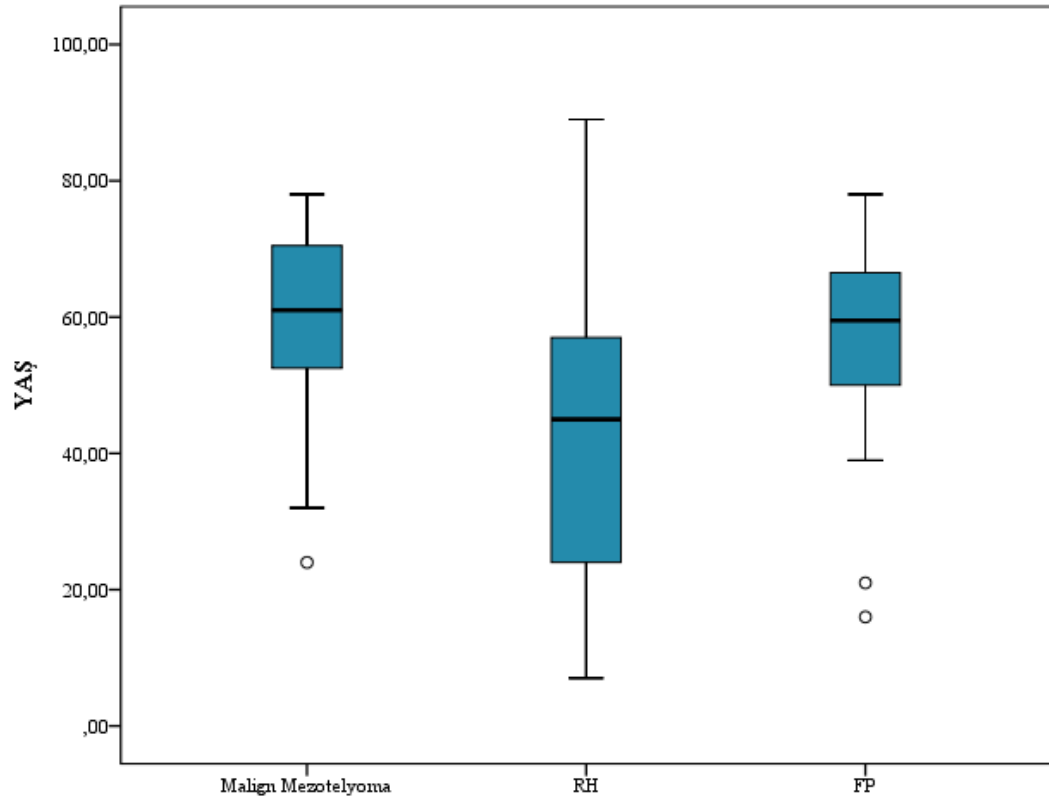
Tablo 7. Hastaların tanı dağılımı

		N	%
Tanı	MM, Epitelioid tip	54	(26,9)
	MM, Sarkomatoid tip	5	(2,5)
	MM, Bifazik tip	5	(2,5)
	Reaktif mezotelyal hiperplazi	117	(58,2)
	Fibrinöz plörit/perikardit	20	(10,0)

Hastaların tanılarına göre yaşları karşılaştırıldığında; reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı alanların yaşının (ortanca 45) anlamlı bir şekilde diğer tanılarına göre (ortanca yaş sırasıyla 61 ve 59,5) daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 8) (Şekil 3).

Tablo 8. Hastaların tanılarına göre yaşları

	Ortalama	$\pm$ s. S	Ortanca	P
Malign Mezotelyoma	60,11	12,26	61,00	<0,001
Reaktif Mezotelyal Hiperplazi	43,21	19,36	45,00	
Fibrinöz Plörit/Perikardit	55,00	16,07	59,50	



Şekil 3. Hastaların tanılarına göre yaşlarının boksör grafiği

RH: Reaktif mezotelyal hiperplazi

FP: Fibrinöz plörit/perikardit

Malign mezotelyoma tanısı olan hastaların yaş, cinsiyet ve hastalık alt tanıları açısından özellikleri incelendiğinde, %56,3'ünün 40-64 yaş arasında olduğu, hastaların 40'ını erkek (%62,5), 24'ünü kadın (%37,5) hastaların oluşturduğu, en çok plevradan (n=57, %89,1) kaynaklandığı ve epitelioid tipte (n=54, %84,4) olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Malign Mezotelyoma tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet ve hastalık özellikleri

		N	%
Yaş	20-39	4	(6,3)
	40-64	36	(56,3)
	≥65	24	(37,5)
Cinsiyet	Erkek	40	(62,5)
	Kadın	24	(37,5)
Lokalizasyon	Plevra	57	(89,1)
	Periton	6	(9,4)
	Perikard	1	(1,6)
Malign Mezotelyoma Alt Tipi	Epitelioid tip	54	(84,4)
	Sarkomatoid tip	5	(7,8)
	Bifazik tip	5	(7,8)
Toplam		64	(100,0)

Malign mezotelyoma tanısı ile cinsiyet, yaş ve lokalizasyon arasındaki ilişki incelendiğinde; cinsiyet ve lokalizasyon ile MM tanısı arasında bir ilişki saptanmazken, yaşla birlikte MM tanısının anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Malign mezotelyoma tanısı ile cinsiyet, yaş ve lokalizasyon arasındaki ilişki

		Malign Mezotelyoma Tanısı				P
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	89	(65,0)	40	(62,5)	0,734
	Kadın	48	(35,0)	24	(37,5)	
Yaş	<20	16	(11,7)	0	(,0)	<0,001
	20-39	40	(29,2)	4	(6,3)	
	40-64	56	(40,9)	36	(56,3)	
	≥65	25	(18,2)	24	(37,5)	
Lokalizasyon	Plevra	103	(75,2)	57	(89,1)	0,071
	Periton	31	(22,6)	6	(9,4)	
	Perikard	3	(2,2)	1	(1,6)	

Hastaların cinsiyetlere göre yaş grupları, lokalizasyon ve tanı dağılımı karşılaştırıldığında; yaş ve tanı gruplarının homojen dağıldığı gözlemlendi (her ikisi için $p>0,05$). Bununla birlikte, erkeklerde plevra lokalizasyonu anlamlı bir şekilde kadınlara göre yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Cinsiyetlere göre yaş grupları, lokalizasyon ve tanı dağılımı

		Erkek		Kadın		P
		n	%	N	%	
Yaş	<20	12	(9,3)	4	(5,6)	0,058
	20-39	33	(25,6)	11	(15,3)	
	40-64	50	(38,8)	42	(58,3)	
	≥65	34	(26,4)	15	(20,8)	
Lokalizasyon	Plevra	117	(90,7)	43	(59,7)	<0,001
	Periton	11	(8,5)	26	(36,1)	
	Perikard	1	(,8)	3	(4,2)	
Tanı	MM, Epitelioid tip	32	(24,8)	22	(30,6)	0,347
	MM, Sarkomatoid tip	3	(2,3)	2	(2,8)	
	MM, Bifazik tip	5	(3,9)	0	(,0)	
	Reaktif Mezotelyal Hiperplazi	74	(57,4)	43	(59,7)	
	Fibrinöz Plörit/Perikardit	15	(11,6)	5	(6,9)	

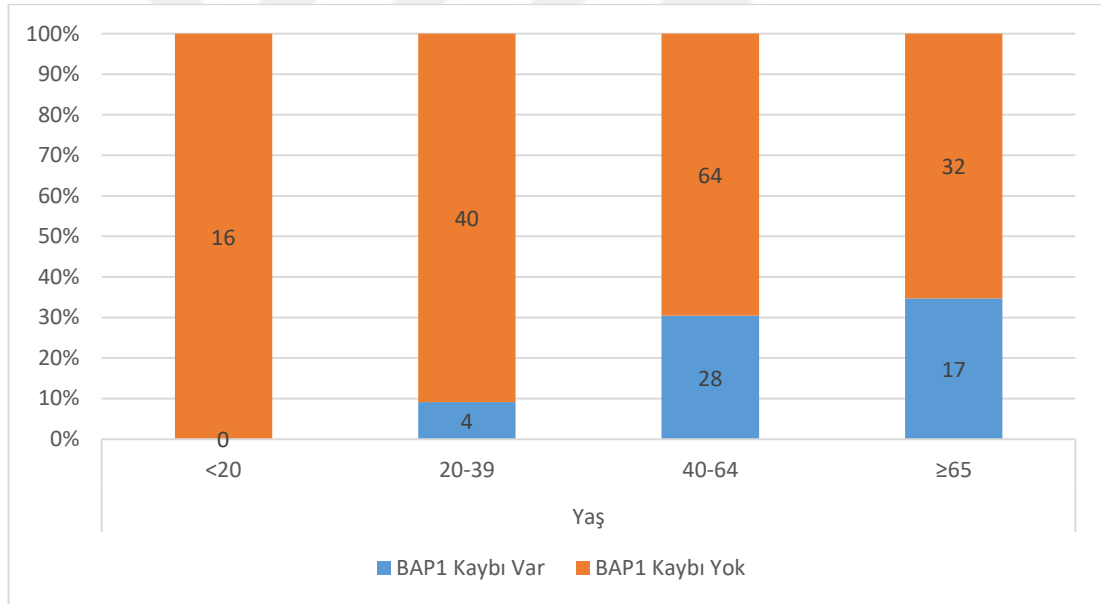
Doku biyopsilerindeki BAP1 ekspresyonu ile cinsiyet, yaş dağılımı ve lokalizasyon karşılaştırıldığında; cinsiyet ve lokalizasyon ile BAP1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). Fakat yaş dağılımı ile BAP1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p:0,002$) (Tablo 12). Saptanan ilişki sonucu yapılan trend analizinde yaş ilerledikçe BAP1 ekspresyon kaybı oranının anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4).

Tablo 12. Biyopsilerdeki BAP1 ekspresyon durumuna göre cinsiyet, yaş grupları ve lokalizasyon dağılımı

		Biyopsilerdeki BAP1 ekspresyon durumu				P
		Kayıp Var (n=49)		Kayıp Yok (n=152)		
		N	%*	N	%*	
Cinsiyet	Erkek	29	(22,5)	100	(77,5)	0,402
	Kadın	20	(27,8)	52	(72,2)	
Yaş	<20	0	(,0)	16	(100,0)	0,002 ¹ <0,001 ²
	20-39	4	(9,1)	40	(90,9)	
	40-64	28	(30,4)	64	(69,6)	
	≥65	17	(34,7)	32	(65,3)	
Lokalizasyon	Plevra	43	(26,9)	117	(73,1)	0,233
	Periton	5	(13,5)	32	(86,5)	
	Perikard	1	(25,0)	3	(75,0)	

*Satır Yüzdesi Kullanılmıştır

¹ Fisher Exact Testi ² Ki Kare Trend Testi



Şekil 4. Yaş gruplarına göre BAP1 ekspresyon kaybı dağılımı

Hastaların biyopsi tanıları ile BAP1 ekspresyon durumu arasındaki ilişki incelendiğinde; malign mezotelyoma tanısı alan hastalardaki BAP1 ekspresyon kaybı oranı (%76,6) diğer benign hastalıklara göre (%0) anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). Malign mezotelyoma varyasyonları kendi içerisinde değerlendirildiğinde; epitelioid tip MM vakalarında BAP1 ekspresyon kaybı oranı %81,5 iken, sarkomatoid tip MM vakalarında BAP1 ekspresyon kaybı gözlenmedi. BAP1 ekspresyon kaybı gözlenen 5 bifazik vakanın tamamında ise, epitelioid komponentinde ekspresyon

kaybı görülürken, sarkomatoid komponentinde ekspresyon kaybı saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Biyopsi tanılarına göre BAP1 ekspresyon durumu

		Biyopsilerdeki BAP1 ekspresyon durumu				P
		Kayıp Var (n=49)		Kayıp Yok (n=152)		
		n	%*	n	%*	
MM Tanısı	Yok	0	(,0)	137	(100,0)	<0,001
	Var	49	(76,6)	15	(23,4)	
Tanı (I)	Malign Mezotelyoma	49	(76,6)	15	(23,4)	<0,001
	Reaktif Mezotelyal Hiperplazi	0	(,0)	117	(100,0)	
	Fibrinöz Plörit/Perikardit	0	(,0)	20	(100,0)	
Tanı (II)	MM, Epitelioid tip	44	(81,5)	10	(18,5)	<0,001
	MM, Sarkomatoid tip	0	(,0)	5	(100,0)	
	MM, Bifazik tip	5	(100,0)	0	(,0)	
	Reaktif Mezotelyal Hiperplazi	0	(,0)	117	(100,0)	
	Fibrinöz Plörit/Perikardit	0	(,0)	20	(100,0)	

*Satır Yüzdesi Kullanılmıştır

Doku biyopsilerindeki BAP1 ekspresyon kaybının MM tanısı için sensitivitesi (duyarlılığı) %76,56 bulunurken (%95 G.A. 64,31 - 86,25), spesifitesi (özgüllüğü) %100 bulundu (%95 G.A. 97,34 - 100,00). Eğri altında kalan alan %88 (%95 G.A. 83 - 92)'dir. BAP1 testinin pozitif prediktif değeri %100 bulundu (%95 G.A. 92,75 – 100,00). Buna göre testin tanıyı koyduğu hastaların tamamı gerçekte de hastadır. BAP1 testinin negatif prediktif değeri %90,13 bulundu (%95 G.A. 84,25 – 94,37). Buna göre testin sağlam dediği hastaların %90'ı gerçekte de MM hastası değildir (Tablo 14-15).

Tablo 14. BAP1 testinin malignite ayırımında tanı değeri

		Malignite		Toplam
		Pozitif (MM)	Negatif (RH & FP)	
Biyopsideki BAP1 ekspresyon durumu	Pozitif (Kayıp Var)	49	0	49
	Negatif (Kayıp Yok)	15	137	152
	Toplam	64	137	201

Tablo 15. BAP1 testinin malignite tanısı öngörebilme değerleri

	%	%95 Güven Aralığı
Sensitivite	76,56	64,31 - 86,25
Spesifite	100,00	97,34 - 100,00
EAA	0,88	0,83 - 0,92
Pozitif Prediktif Değer	100,00	92,75 - 100,00
Negatif Prediktif Değer	90,13	84,25 - 94,37

Hücre bloğundaki BAP1 ekspresyon durumu ile cinsiyet, yaş dağılımı, lokalizasyon ve tanılara göre karşılaştırılması yapıldığında; cinsiyet, yaş dağılımı ve lokalizasyon ile herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte, epitelioid tip MM ile HB'de BAP1 ekspresyon kaybı arasında ileri derecede anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Hücre bloğundaki BAP1 ekspresyon durumunun cinsiyet, yaş, lokalizasyon ve tanılara göre karşılaştırılması

		Hücre bloğundaki BAP1 ekspresyon durumu				P
		Kayıp Var		Kayıp Yok		
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	7	(53,8)	6	(46,2)	0,888
	Kadın	4	(57,1)	3	(42,9)	
Yaş	<20	0	(,0)	0	(,0)	0,340
	20-39	1	(25,0)	3	(75,0)	
	40-64	7	(58,3)	5	(41,7)	
	≥65	3	(75,0)	1	(25,0)	
Lokalizasyon	Plevra	9	(52,9)	8	(47,1)	0,648
	Periton	1	(50,0)	1	(50,0)	
	Perikard	1	(100,0)	0	(,0)	
Malign Mezotelyoma Tanısı	Yok	0	(,0)	9	(100,0)	<0,001
	Var	11	(100,0)	0	(,0)	
Tanı (I)	Malign Mezotelyoma	11	(100,0)	0	(,0)	<0,001
	Reaktif mezotelyal Hiperplazi	0	(,0)	8	(100,0)	
	Fibrinöz Plörit/Perikardit	0	(,0)	1	(100,0)	
Tanı (II)	MM, Epitelioid tip	11	(100,0)	0	(,0)	<0,001
	MM, Sarkomatoid tip	0	(,0)	0	(,0)	
	MM, Bifazik tip	0	(,0)	0	(,0)	
	Reaktif Mezotelyal Hiperplazi	0	(,0)	8	(100,0)	
	Fibrinöz Plörit/Perikardit	0	(,0)	1	(100,0)	

Hücre bloğunda, BAP1 testinin sensitivitesi (duyarlılığı) %100 bulunurken (%95 G.A. 71,51 – 100,00), spesifitesi (özgüllüğü) %100 bulundu (%95 G.A. 66,37 - 100,00). Eğri altında kalan alan %100 (%95 G.A. 83 - 100). BAP1 testinin pozitif prediktif değeri %100 bulundu (%95 G.A. 71,51 – 100,00). Buna göre testin tanıyı koyduğu hastaların tamamı gerçekte de hastadır. BAP1 testinin negatif prediktif değeri %100,00 bulundu (%95 G.A. 84,25 – 94,37). Buna göre testin sağlam dediği hastaların %90'ı gerçekte de MM hastası değildir (Tablo 17).

Tablo 17. Hücre bloğunda BAP1 testinin malignite tanısı öngörebilme değerleri

	%	%95 Güven Aralığı
Sensitivite	100,00	71,51% - 100,00%
Spesifite	100,00	66,37% - 100,00%
EAA	1,00	0,83 - 1,00
Pozitif Prediktif Değer	100,00	71,51% - 100,00%
Negatif Prediktif Değer	100,00	66,37% - 100,00%

Hücre bloğundaki BAP1 ekspresyon durumu ile doku biyopsisindeki BAP1 ekspresyonu arasındaki tutarlılık incelendiğinde, ileri derecede tutarlı (κ : 0,90) ve anlamlı ilişki elde edildi ($p<0,001$). Buna göre hücre bloğunda BAP1 ekspresyon kaybı saptanan 11 hastanın 10'unda biyopsi sonucunda da kayıp saptanırken, hücre bloğunda kayıp gözlenmeyen 9 hastanın tamamında biyopside de ekspresyon kaybı izlenmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Hücre bloğundaki ve biyopsideki BAP1 ekspresyon durumları arasındaki tutarlılık

			Biyopsideki BAP1 ekspresyon durumu		Toplam	p, κ
			Kayıp Var	Kayıp Yok		
Hücre bloğundaki BAP1 ekspresyon durumu	Kayıp Var	n	10	1	11	<0,001 0,90
		%	90,9%	9,1%	100,0%	
	Kayıp Yok	n	0	9	9	
		%	0,0%	100,0%	100,0%	
Toplam		n	10	10	20	
		%	50,0%	50,0%	100,0%	

5. TARTIŞMA

Malign mezotelyoma, nadir görülen fakat çok agresif seyreden mezotelyal hücrelerden köken alan bir tümördür. Endüstride asbest kullanımının artması ile 20. yüzyılın başlarında MM görülme sıklığında artış görülmüştür (2). Kuzey Amerika’da MM’nin görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 9 kat daha fazla olmakla birlikte; Avusturalya, İngiltere ve Fransa’da bu oran daha düşüktür (37). Çin’de 2000 – 2013 yılları arasında mezotelyoma vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada da, erkeklerde 2013 yılı için insidans (yaşa göre standardize edildiğinde) 100.000’de 1,19, kadınlarda 100.000’de 0,87 olarak bildirilmiştir (38). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2014 yılında yayınladığı kanser istatistikleri raporuna göre 2009 yılında erkeklerde yaşıya göre standardize edilmiş hız 100.000’de 1,2, kadınlarda yaşıya göre standardize edilmiş hız 100.000’de 0,7’dir. Aynı raporda ülkemizdeki erkeklerde prevalansın 2004 yılında 100.000’de 0,8’den 2008 yılına kadar 100.000’de 1,9’lara çıktığı, 2009 yılında ise 100.000’de 1,2’ye düştüğü belirtilmiştir. Kadınlarda ise 2004 yılında 100.000’de 0,6’dan, 2009 yılında 100.000’de 0,7’ye yükselerek artış hızı erkekler göre daha yavaş bulunmuştur (6).

Malign mezotelyoma, mezotelyal benign neoplaziler ve reaktif mezotelyal proliferasyonlar sitomorfolojik olarak birbirini taklit edebilen lezyonlar olması sebebiyle tanısı güçlkle konabilen lezyonlardır. Biyopsi materyallerinde, bazı histomorfolojik özellikler benign malign ayırımını yapmada yardımcı olabilir. En güvenilir tanı kriteri derin dokulara invazyon olmakla birlikte; belirgin sitolojik atipi, yoğun hücre kümelenmeleri ve nekroz varlığı ile malign tanısı verilebilmektedir (12). Ancak bu durum sitoloji materyallerinde daha da zor olmaktadır ve sitoloji materyallerinde ek tetkik ihtiyacı duyulmaktadır. Neoplastik mezotelyomalardan reaktif bir sürecin ayırımını sağlayabilecek tek başına güvenilir ve anlamlı sonuç elde edilen bir İHKsal belirleyici bu zamana kadar bulunamamıştır (14, 15).

Mezotelyoma, DSÖ verilerine göre her yaşta görülmekle birlikte, hastaların büyük bir kısmını 60 yaş ve üstü hastalar oluşturmaktadır (60). Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz 64 MM tanılı vakaların %56,4’ü 60 yaş ve üzerinde bulundu ve DSÖ verileri ile uyumluluk gösteriyordu. Ayrıca DSÖ verilerine göre MM tanılı vakalarda

erkek/kadın oranı 4/1 olarak saptanmış ve asbeste maruz kalma hikayesinin varlığına göre bölgeler arası değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir (60, 135). Bizim çalışmamızda ise erkek/kadın oranı 5/3'tü ve DSÖ'nün verilerine göre bu oran daha düşüktü. Bu sonucun; ülkemizde özellikle Orta ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde mesleki temasın yanısıra çevresel temasın da olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamız İstanbul'da yer alan 3. basamak bir sağlık kuruluşuna başvuran hastaları kapsamaktadır ve hastaların yaşadıkları bölgeler hakkında veri mevcut değildir.

Literatürde, MM vakalarının en sık plevradan (%80) kaynaklandığı belirtilirken bunu sırasıyla periton, perikard ve daha az oranda diğer serozal yüzeyler izlemektedir (1). Fujimoto ve ark., tarafından Japonya'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada, vakaların %89,5'inin plevra kökenli olduğu, %83,8'inin erkeklerde görüldüğü ve %84,8'inin de meslekle ilişkili olduğu bildirilmiştir (136). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde en sık lokalizasyon %79,6 ile plevra olurken, bunu sırasıyla %18,4 ile periton ve %2 ile de perikard izledi. Çalışmamıza dahil edilen MM vakalarında erkeklerin %90,7'si plevradan köken alırken, kadınların %59,7'sinde plevradan köken aldığı tespit edildi. Bu farkın nedeni erkeklerin asbeste maruziyetinin daha sık olması ve erkeklerde mesleksi nedenlerle plevra kökenli mezotelyomanın daha sık görülmesinden kaynaklandığı düşünüldü.

DSÖ'nün verilerine göre MM vakaları içerisinde %60-80 oranında en sık epitelioid mezotelyoma izlenirken; MM vakalarının %10-15'ini bifazik tip, %10'dan daha azını sarkomatoid tip ve %2'den azını da dezmoplastik tip MM oluşturmaktadır (41, 60). Fujimoto ve ark., yaptığı çalışmada da vakaların %65,7'si epitelioid, %18,1'i bifazik ve %15,2'si ise sarkomatoid tip MM'dir (136). Bizim çalışmamızda, MM tanılı vakaların %84,3'ünü epitelioid tip oluşturmaktaydı. Tanısal dağılım açısından sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

Günümüzde MM tanısında kullanılan % 100 sensitif ve spesifik bir tanı yöntemi henüz yoktur (137-139). Bundan dolayı araştırmalar tedavinin yanısıra, tanıda kullanılmak üzere duyarlılığı ve özgüllüğü farklı çok sayıda mezotelyal belirleyicinin saptanmasına odaklanmıştır (138, 140).

Son zamanlarda kalıtsal kanser sendromları ile ilişkili olan kromozom 3p21.1'de lokalize BAP1 tümör süpresör geninin kaybının MM riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (59, 141-143). Cozzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (140) efüzyonlardan elde edilen hücre bloklarında BAP1 ekspresyon kaybının MM tanısı için %76, alınan biyopsi örneklerinde ise BAP1 ekspresyon kaybının %48,7 sensitive gösterdiği belirtilmiştir. Cigognetti ve ark., (144) ile Walts ve ark., (145) ise çalışmalarında BAP1 ekspresyon kaybının %100 spesifite gösterdiğini raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda da serozal yüzeylerden alınan biyopsi materyallerinde %76 sensitivite ve %100 spesifite elde edilirken, efüzyondan elde edilen hücre bloklarında %100 sensitivite ve spesifite saptandı.

Cozzi ve ark., (140) efüzyonlarda BAP1 ekspresyon kaybının MM tanısındaki yerini araştırdığı çalışmada, efüzyonlardan elde edilen hücre bloklarında mezotelyoma tanısı alanlarda BAP1 ekspresyon kaybı %76,5 iken, mezotelyal hiperplazilerde BAP1 ekspresyon kaybı oranı %11,7 bulunmuştur. Aynı çalışmada, biyopsi ile mezotelyoma tanısı alanlarda BAP1 ekspresyon kaybı %47,5 iken, mezotelyal hiperplazi tanısı alan vakaların hiçbirinde BAP1 ekspresyon kaybı gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise efüzyonlardan elde edilen hücre bloklarında mezotelyoma tanısı alanlarda BAP1 ekspresyon kaybı %100 iken, mezotelyal hiperplazilerde BAP1 ekspresyon kaybı saptanmadı. Ayrıca bizim çalışmamızda, biyopsi ile mezotelyoma tanısı alanlarda BAP1 ekspresyon kaybı %76,6 iken, mezotelyal hiperplazi tanısı alan vakalarda BAP1 ekspresyon kaybı gözlenmedi.

MM'nin alt tipleri ile nükleer BAP1 ekspresyon kaybı açısından bir takım farklılıklar olduğu görülmektedir. Wu ve ark., (146) 38 plevral MM vakasının 29'unu bifazik ve 9'unu da epitelioid tip olarak gruplamış ve bunların BAP1 ekspresyon kaybı durumları ile alt tanıları karşılaştırmıştır. Adı geçen çalışmada, 8 epitelioid tip MM vakasının 5'inde (%62,5) BAP1 ekspresyon kaybı saptanırken, 13 bifazik tip MM vakasının 5'inde (%38,5) hem sarkomatoid komponentte hem de epitelioid komponentte BAP1 ekspresyon kaybı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 54 epitelioid tip MM vakasının %81,5'inde BAP1 ekspresyon kaybı saptanırken, 5 bifazik tip MM vakasının tamamında (%100) BAP1 ekspresyon kaybı gözlendi ve bunların tamamı epitelioid komponentte saptandı.

McGregor ve ark., (21) plevral mezotelyoma vakalarında İHKsal olarak uygulanan BAP1 ekspresyon kaybının FISH yöntemi ile yapılan p16 delesyonu ile birlikte değerlendirildiği ve tanı değeri ve prognoz göstergesi açısından incelendiği çalışmada, %84 sensitivite ve %100 spesifite yakalandığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, BAP1 ekspresyon kaybının prognoz açısından tek başına bir anlam ifade etmediği de belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, BAP1 ekspresyon kaybı ile prognoz arasındaki ilişki değerlendirmeye alınmadı.

MM'nın erken evrelerinde masif ve tekrarlayan efüzyonlar meydana gelir. Dolayısıyla ilk tanı çoğunlukla 'özellikle epitelioid tipte' sitolojik örneklerle dayanmaktadır (147). Fakat bazı durumlarda efüzyon materyali tek başına MM tanısı konmasına yetmemektedir. Bu tür durumlarda hastalardan biyopsi materyali elde edilerek tanı konmaya çalışılmaktadır. Biyopsilerin tanıdaki gücü birçok çalışma tarafından ispatlansa da, daha az invaziv yöntemlerin tercih edilmesi hem hasta hem de cerrahlar için daha cazip gelebilmektedir.

Wang ve ark.'ının malign mezotelyomada BAP1 ekspresyon kaybının tanı değerini araştırdığı geniş kapsamlı metaanaliz çalışmasında, 556 araştırmanın 12'si değerlendirmeye uygun bulunmuştur ve 1824 hasta verisi yeniden analiz edilmiştir (148). Bahsedilen metaanalizde, BAP1 ekspresyon kaybı sensitivitesi 0,56 (%95 G.A. 0,50-0,62) ve spesifitesi 1,00 (%95 G.A. 0,95-1,00) bulunurken EAA 0,72 olarak belirtilmiştir. Mevcut çalışmada örnekler histolojik ve sitolojik olarak ayrı ayrı da analiz edilmiştir. Buna göre, sitolojik örneklerin kullanıldığı 5 çalışmanın verileri yeniden değerlendirildiğinde, sensitivitesi 0,58 (%95 G.A. 0,50-0,65) ve spesifitesi 0,96 (%95 G.A. 0,89-0,99) bulunurken, EAA 0,69 (%95 G.A. 0,66-0,73) olarak hesaplanmıştır. Biyopsi örneklerinin kullanıldığı 10 çalışmanın verileri yeniden değerlendirildiğinde ise; sensitivitesi 0,55 (%95 G.A. 0,49-0,61) ve spesifitesi 1,00 (%95 G.A. 0,98-1,00) bulunurken, EAA 0,45 (%95 G.A. 0,40-0,51) olarak belirtilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda sitolojik örneklerle yapılan çalışmalarda sensitivite değerleri daha yüksek elde edilirken, histolojik örneklerle yapılanlarda spesifite ve EAA değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmada, sitolojik örneklerdeki BAP1 ekspresyon kaybı MM tanısını desteklemesine rağmen, biyopsi örneklerinin halen daha iyi tanı performansına sahip olması nedeniyle sitolojik örneklerle göre daha avantajlı olduğu ancak sitolojik örneklerin erken dönemde

alınabilmesi ve daha az invaziv olması gibi olumlu yönleriyle histolojik materyaller ve biyopsiye göre hastalar açısından daha konforlu olduğundan bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda, bu metaanaliz araştırmasına giren çalışmalardan farklı olarak sitolojik örneğine ulaşılabilen vakaların aynı zamanda biyopsilerine de BAP1 antikoru uygulanıp, kappa testi ile uyumluluk derecesi hesaplandı. Bu hesaba göre sitolojik ve histolojik örneklerin BAP1 ekspresyon kaybı açısından uyumu mükemmel bulundu (κ : 0,90) ve anlamlı ilişki elde edildi ($p<0,001$). McGregor ve ark. metaanaliz sonuçları her ne kadar biyopsinin tanıda sitolojiye üstün olduğunu vurgulasa da, çalışmamızda biyopsi ile tanısı kesinleşmiş vakaların tümünde sitolojik olarak ekspresyon kaybının saptanmış olması sitolojik incelemenin tanıda yeterli olabileceği yönünde destek vermektedir. Ancak çalışmaya dahil ettiğimiz sitolojik örneklerimizin sayısı az olup, bütün hastaların BAP1 antikoru uygulayabileceğimiz sitolojik örneklerinden elde edilmiş hücre bloklarına ulaşamadı.

Çalışmamızda birtakım sınırlılıklar bulunmaktaydı. Öncelikle çalışmamız retrospektif tipte olduğu için İHKsal olarak BAP1 uygulanan biyopsi materyallerine ait sitolojik örneklerinin tamamına ulaşamadı. Ayrıca klinisyenler tarafından hastaların geçmişe dönük hikayelerinin yeterince sorgulanmaması, asbest maruziyeti, ek kanser ve komorbidite gibi değişkenlere ulaşılabilmesine neden oldu.

6. SONUÇ

Araştırmamıza dahil edilen 129'u erkek, 72'si kadın olmak üzere, seröz membranlardan sitolojik ve biyopsi örneği alınan 201 hastanın yaş ortalaması $49,7 \pm 18,7$ bulundu. En sık lokalizasyon %79,6 ile plevra idi. MM tanısı alan hastalarda BAP1 ekspresyon kaybı oranı (%76,6) diğer benign hastalıklara göre (%0) anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Malign mezotelyoma varyasyonları kendi içerisinde değerlendirildiğinde; epiteloid tip MM vakalarında BAP1 ekspresyon kaybı oranı %81,5 iken, sarkomatoid tip MM vakalarında BAP1 ekspresyon kaybı gözlenmedi. BAP1 ekspresyon kaybı gözlenen 5 bifazik vakanın tamamında ise, epiteloid komponentinde kayıp görülürken, sarkomatoid komponentinde kayıp saptanmadı.

Biyopsi alınan materyallerde BAP1 ekspresyon kaybının MM tanısı açısından sensitivitesi (duyarlılığı) %76,56 bulunurken, (%95 G.A. 64,31 - 86,25), spesifitesi (özelliliği) %100 bulundu (%95 G.A. 97,34 - 100,00). Eğri altında kalan alan %88 (%95 G.A. 83 - 92)'di. BAP1 testinin pozitif prediktif değeri %100 bulunurken (%95 G.A. 92,75 - 100,00), negatif prediktif değeri %90,13 bulundu (%95 G.A. 84,25 - 94,37).

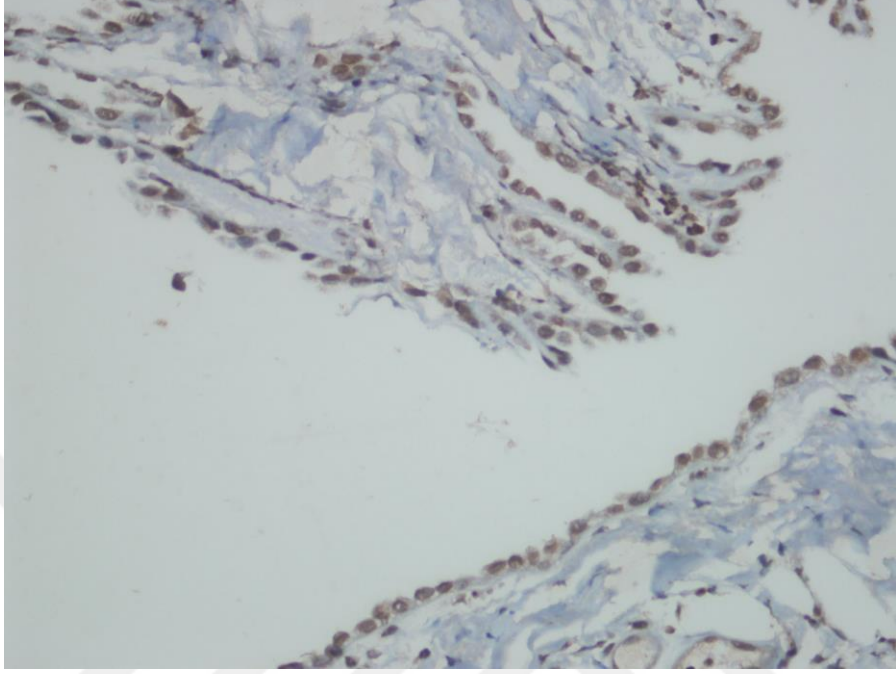
Efüzyon materyalinden elde edilen hücre bloklarında bakılan BAP1 kaybının ise MM tanısı açısından sensitivitesi (duyarlılığı) %100 bulunurken (%95 G.A. 71,51 - 100,00), spesifitesi (özelliliği) %100 bulundu (%95 G.A. 66,37 - 100,00). Eğri altında kalan alan %100 (%95 G.A. 83 - 100) idi. BAP1 testinin pozitif prediktif değeri %100 bulunurken (%95 G.A. 71,51 - 100,00), negatif prediktif değeri %100,00 bulundu (%95 G.A. 84,25 - 94,37).

Sonuç olarak, çalışmamızda doku biyopsileri ile MM tanısı kesinleşmiş vakalara ait sitolojik materyallerin tamamında BAP1 ekspresyon kaybı saptandı ve aynı vakalara ait biyopsi materyallerine uygulanan BAP1 antikoru ile aynı sonuca ulaşıldı. Bu da gösteriyor ki; sitolojik materyaller ile MM tanısına ulaşmada BAP1 ekspresyon kaybı kuvvetli bir parametredir. Serozal kavitede efüzyon görülmesi MM için sıklıkla karşılaşılan erken bir bulgudur. Buna ek olarak, sitolojik inceleme daha

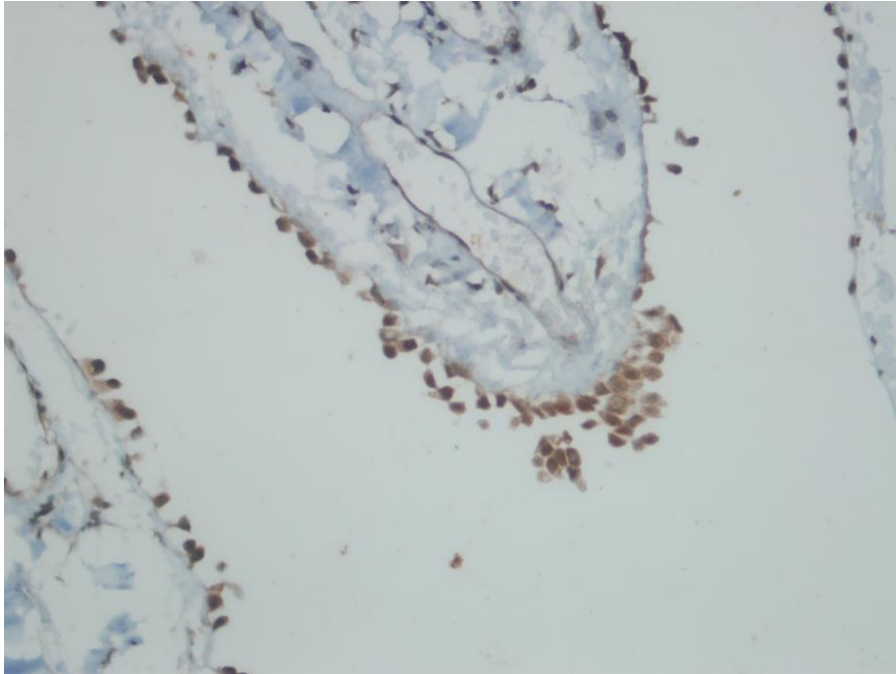
az invaziv ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle, elde ettiğimiz sonuçlar ışığında tanıya ulaşmada tercih edilebilecek bir yöntem olarak gözükmektedir. Ancak alışmamızdaki sitolojik materyal sayısı sınırlı olması ve biyopsi ile tanı almış bütün hastaların BAP1 antikoru ile çalışılabilecek sitoloji materyallerine ulaşılamaması sebebiyle, bulguları destekleme yönünde daha geniş serilere ihtiyaç vardır.



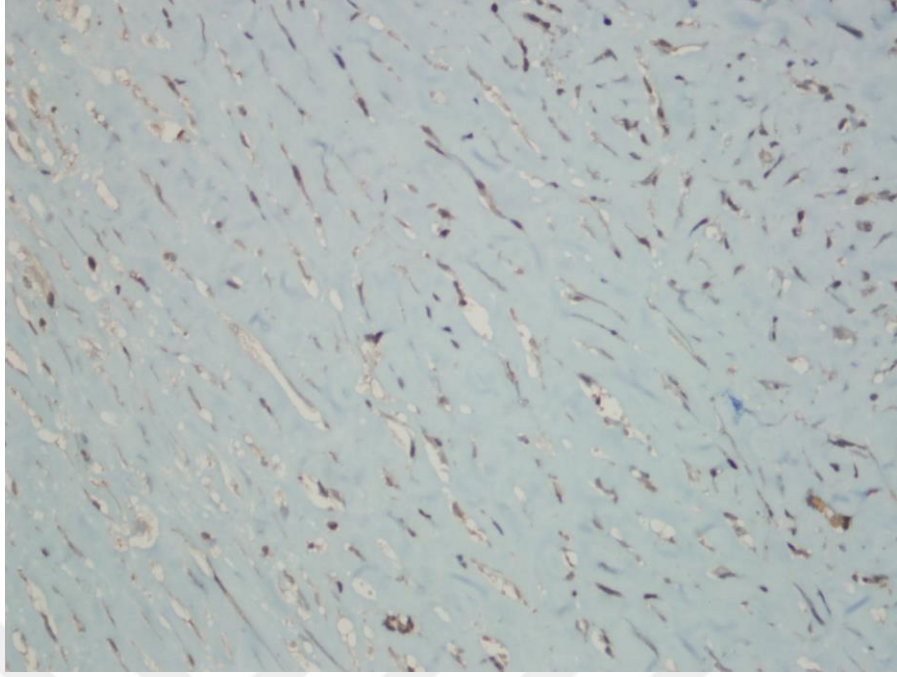
7. RESİMLER



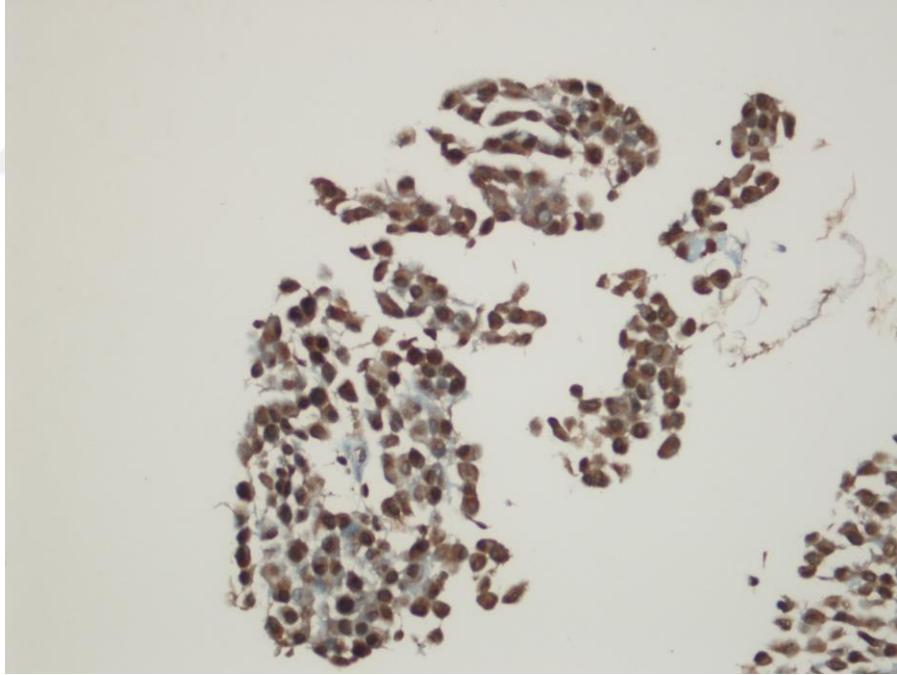
Resim 1. Reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer boyanma (X40)



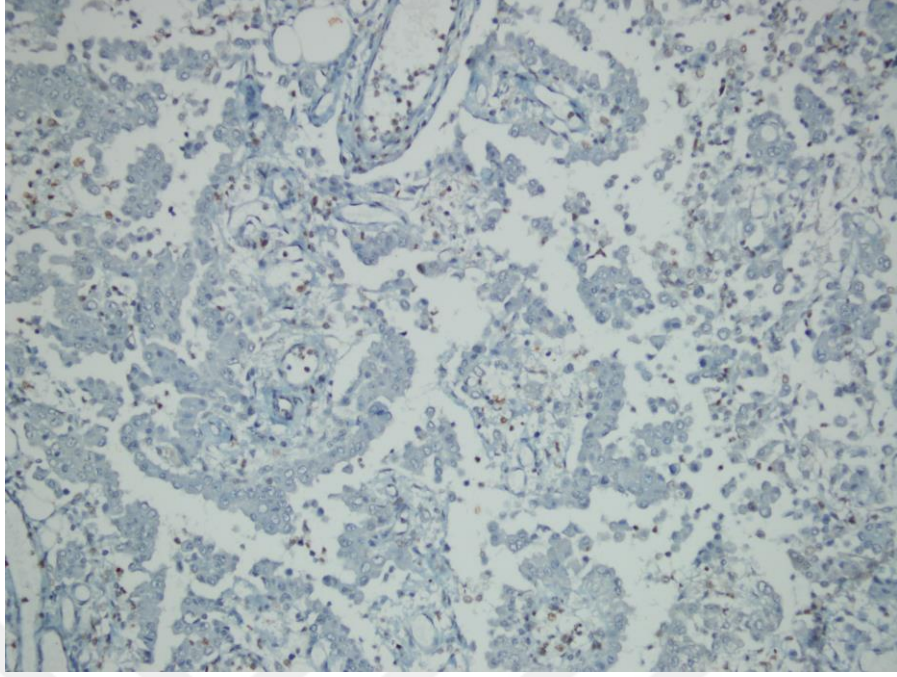
Resim 2. Reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40)



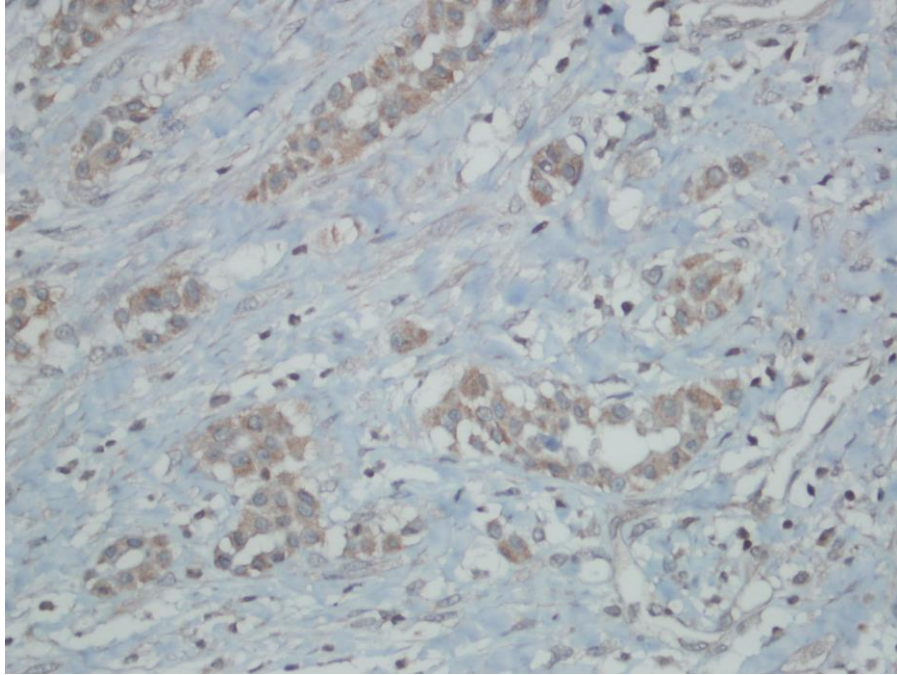
Resim 3. Fibrinöz plörit tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer boyanma (X40)



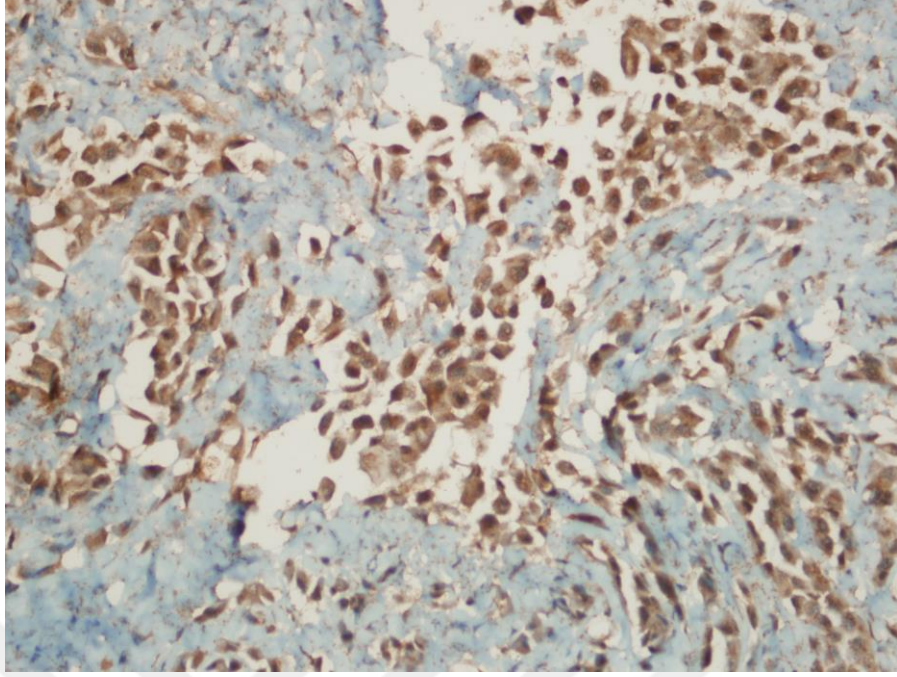
Resim 4. Reaktif mezotelyal hiperplazi tanısı alan hücre bloğu materyalinde BAP1 ile nükleer ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40)



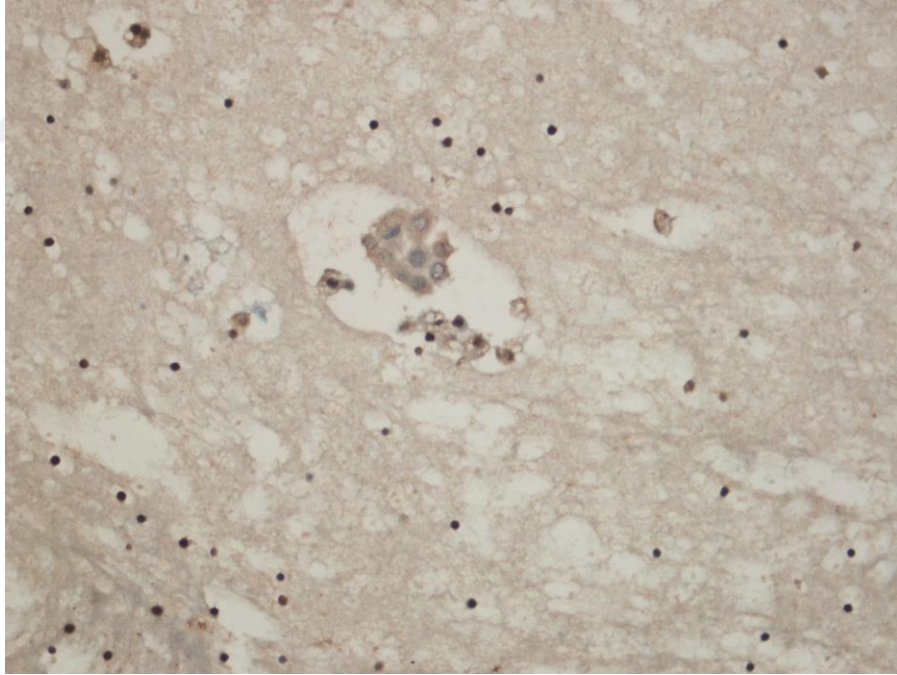
Resim 5. Epitelioid tip MM tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile ekspresyon kaybı (X20)



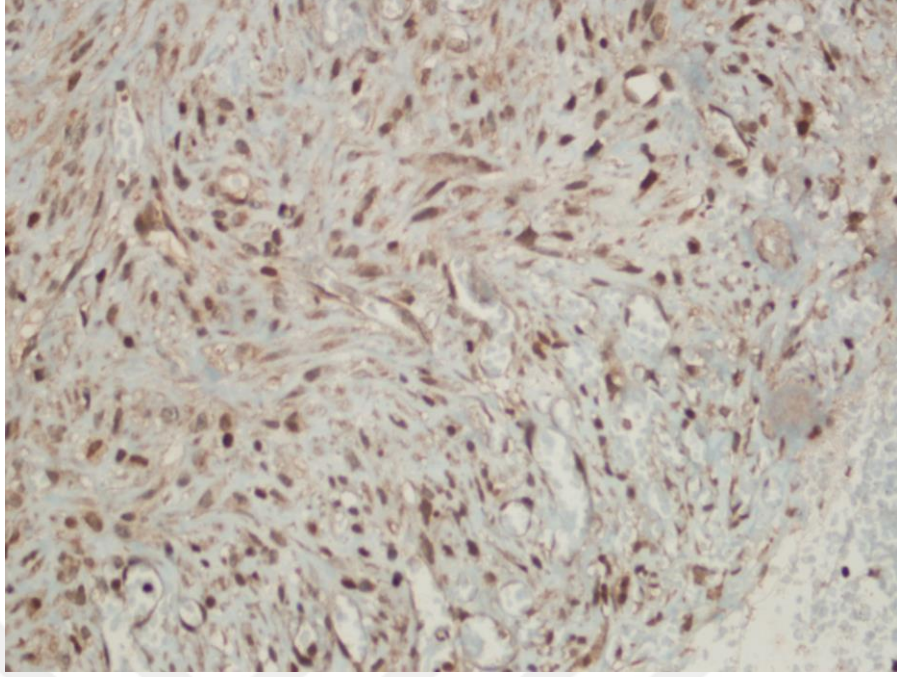
Resim 6. Epitelioid tip MM tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer ekspresyon kaybı ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40)



Resim 7. Epitelioid tip MM tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40)



Resim 8. Epitelioid tip MM tanısı alan hücre bloğu materyalinde BAP1 ekspresyon kaybı (X40)



Resim 9. Sarkomatoid tip MM tanısı alan biyopsi materyalinde BAP1 ile nükleer ve nonspesifik sitoplazmik boyanma (X40)

8. KAYNAKLAR

1. Cagle PT, Allen TC. Pathology of the pleura: what the pulmonologists need to know. *Respirology*. 2011;16(3):430-8.
2. Burdorf A, Järholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *International journal of cancer*. 2005;113(2):298-301.
3. J. A, G. G, F. N. *Pathol. Res. Pract.* reactive lesions of the pleura 1990. p. 228-37.
4. F. S. Malignant Mesothelioma: Clinical, Pathological and Radiological Findings. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2012. p. 51-5.
5. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *The Lancet*. 2005;366(9483):397-408.
6. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
7. Marchevsky AM, Harber P, Crawford L, Wick MR. Mesothelioma in patients with nonoccupational asbestos exposure: An evidence-based approach to causation assessment. *Annals of diagnostic pathology*. 2006;10(4):241-50.
8. Mossman BT, Bignon J, Corn M, Seaton A, Gee J. Asbestos: scientific developments and implications for public policy. *Science*. 1990;294-301.
9. Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA. Non-asbestos-related malignant mesothelioma. A review. *Cancer*. 1984;54(5):951-60.
10. Carbone M, Bedrossian CW, editors. The pathogenesis of mesothelioma. *Seminars in Diagnostic Pathology*; 2006: Elsevier.
11. Hicks J. Biologic, cytogenetic, and molecular factors in mesothelial proliferations. *Ultrastructural pathology*. 2006;30(1-2):19-30.
12. Cagle PT, Churg A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005;129(11):1421-7.
13. Rosai J. *Respiratuvar Trakt*. In: Rosai J, editor. *Rosai ve Akerman'ın Cerrahi Patolojisi*. 10th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2015. p. 341-8.
14. King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology*. 2006;49(6):561-8.

15. Kradin RL, Mark EJ, editors. Distinguishing benign mesothelial hyperplasia from neoplasia: a practical approach. Seminars in diagnostic pathology; 2006: Elsevier.
16. Attanoos R, Griffin A, Gibbs A. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology*. 2003;43(3):231-8.
17. Mayall F, Goddard H, Gibbs A. The frequency of p53 immunostaining in asbestos-associated mesotheliomas and non-asbestos-associated mesotheliomas. *Histopathology*. 1993;22(4):383-6.
18. Taheri ZM, Mehrafza M, Mohammadi F, Khoddami M, Bahadori M, Masjedi MR. The diagnostic value of Ki-67 and repp86 in distinguishing between benign and malignant mesothelial proliferations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(4):694-7.
19. Pulford E, Huilgol K, Moffat D, Henderson DW, Klebe S. Malignant Mesothelioma, BAP1 Immunohistochemistry, and VEGFA: Does BAP1 Have Potential for Early Diagnosis and Assessment of Prognosis? *Disease Markers*. 2017;2017.
20. Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Kawahara K, et al. Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: Comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. *Lung Cancer*. 2017;104:98-105.
21. McGregor SM, McElherne J, Minor A, Keller-Ramey J, Dunning R, Husain AN, et al. BAP1 immunohistochemistry has limited prognostic utility as a complement of CDKN2A (p16) fluorescence in situ hybridization in malignant pleural mesothelioma. *Human pathology*. 2017;60:86-94.
22. LaFave LM, Béguelin W, Koche R, Teater M, Spitzer B, Chramiec A, et al. Loss of BAP1 function leads to EZH2-dependent transformation. *Nature medicine*. 2015;21(11):1344.
23. Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, Anraku M, Nakajima J, Fukayama M. Diagnostic utility of BAP1 and EZH2 expression in malignant mesothelioma. *Histopathology*. 2017;70(5):722-33.
24. ÖGETÜRK M. Plevra Anatomisi ve Histolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(32):1-5.
25. Kothari H, Kaur G, Sahoo S, Idell S, Rao L, Pendurthi U. Plasmin enhances cell surface tissue factor activity in mesothelial and endothelial cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(1):121-31.
26. F. D. *Anatomi Ders Kitabı*. 3rd ed. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi; 1994.

27. L. A. The Respiratory System. In: L. A, editor. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas. 13th ed. Indiana: Lange; 2013. p. 362.
28. Graziella Abu-Jawdeh, Hikmat Al-Ahmadie, Kristen A. Atkins, José E. Barreto. Thorax and Serous Membranes. In: Mills SE, editor. Histology for Pathologists. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 585-600.
29. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000–2002. Lung Cancer. 2004;45:S17-S20.
30. Courtice F, Simmonds W. Absorption of fluids from the pleural cavities of rabbits and cats. The Journal of physiology. 1949;109(1-2):117-30.
31. Anthony VB, Sahn SA, B M. Pleural cell biology in health and disease. Am Rev Respir Dis. 1992(145):1236-9.
32. Gaudio E, Rendina EA, L P. Surface morphology of the human pleura: A scanning electron microscopic study. Chest. 1998(92):149-53.
33. Sterman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. Respiriology. 2005;10(3):266-83.
34. Koksall D, S. B. Treatment of malignant pleural mesothelioma. Tuberkuloz ve toraks. 2003 51(3):310-9.
35. Boutin C, Schlessner M, Frenay C, P A. Malignant pleural mesothelioma The European respiratory journal 1998;12(4):972-81.
36. Wagner J, Sleggs C, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Occupational and Environmental Medicine. 1960;17(4):260-71.
37. Müller-Hermelink HK, Engel P, Kuo T, Ströbel P, Marx A, Harris N, et al. Pathology and Genetics, Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon, France. 2004:146-7.
38. Zhao J, Zuo T, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Xia C, et al. Epidemiology and trend analysis on malignant mesothelioma in China. Chinese Journal of Cancer Research. 2017;29(4):361.
39. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2000;20(4):1073-103.
40. Patel J, Sheppard MN. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Cardiovascular Pathology. 2011;20(2):107-9.

41. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P. Burke, Alexander Marx, Nicholson AG. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of tumors, IARC Press, Lyon, France. 2015:345-46.
42. Dopp E, Yadav S, Ansari FA, Bhattacharya K, Von Recklinghausen U, Rauen U, et al. ROS-mediated genotoxicity of asbestos-cement in mammalian lung cells in vitro. Particle and fibre toxicology. 2005;2(1):9.
43. Yazicioglu S, Ilcayto R, Balci K, Sayli B, Yorulmaz B. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. Thorax. 1980;35(8):564-9.
44. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. Annals of cardiothoracic surgery. 2012;1(4):491.
45. Bayram M, Dongel I, Bakan ND, Yalcin H, Cevit R, Dumortier P, et al. High risk of malignant mesothelioma and pleural plaques in subjects born close to ophiolites. . Chest 2013;143(1):64-71.
46. Selçuk ZT, Çöplü L, Emri S, Kalyoncu AF, Şahin AA, Barış YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: analysis of 135 cases. Chest. 1992;102(3):790-6.
47. Temel A, Gündoğdu MN. Zeolite occurrences and the erionite-mesothelioma relationship in Cappadocia, central Anatolia, Turkey. Mineralium Deposita. 1996;31(6):539-47.
48. Carbone M, Baris YI, Bertino P, Brass B, Comertpay S, Dogan AU, et al. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(33):13618-23.
49. Kliment CR, Clemens K, Oury TD. North American erionite-associated mesothelioma with pleural plaques and pulmonary fibrosis: a case report. International journal of clinical and experimental pathology. 2009;2(4):407.
50. Kumar V, Abbas A, N. F. Hastalığın Patolojik Temeli. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.
51. Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, Richards WG, Tilleman T, Bueno R, et al. Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(36):4544-9.
52. De Bruin ML, Burgers JA, Baas P, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, et al. Malignant mesothelioma after radiation treatment for Hodgkin lymphoma. Blood. 2009;113(16):3679-81.

53. Deutsch M, Land SR, Begovic M, Cecchini R, Wolmark N. An association between postoperative radiotherapy for primary breast cancer in 11 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) studies and the subsequent appearance of pleural mesothelioma. *American journal of clinical oncology*. 2007;30(3):294-6.
54. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma. *Cancer*. 2007;109(7):1432-8.
55. Witherby SM, Butnor KJ, Grunberg SM. Malignant mesothelioma following thoracic radiotherapy for lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;57(3):410-3.
56. Farley MN, Schmidt LS, Mester JL, Pena-Llopis S, Pavia-Jimenez A, Christie A, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Molecular cancer research*. 2013;molcanres. 0111.2013.
57. Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, Rai K, Rich T, Strong L, et al. Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2014;53(2):177-82.
58. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-d'Enghien C, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;92(6):974-80.
59. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nature genetics*. 2011;43(10):1022-5.
60. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P. Burke, Alexander Marx, Nicholson AG. WHO Classifications of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of tumors, IARC Press, Lyon, France. 2015:153-69.
61. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Young RH. WHO Classifications of Tumors of the Female Reproductive Organs. World Health Organization Classification of tumors, IARC Press, Lyon, France. 2014:90-1.
62. Hassan R, Alexander R. Nonpleural mesotheliomas: mesothelioma of the peritoneum, tunica vaginalis, and pericardium. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2005;19(6):1067-87.
63. Mensi C, Giacomini S, Sieno C, Consonni D, Riboldi L. Pericardial mesothelioma and asbestos exposure. *International journal of hygiene and environmental health*. 2011;214(3):276-9.
64. Thomason R, Schlegel W, Lucca M, Cummings S, Lee S. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review. *Texas Heart Institute journal*. 1994;21(2):170.

65. Yates D, Corrin B, Stidolph P, Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax*. 1997;52(6):507-12.
66. Hirano H, Maeda T, Tsuji M, Ito Y, Kizaki T, Yoshii Y, et al. Malignant mesothelioma of the pericardium: Case reports and immunohistochemical studies including Ki-67 expression. *Pathology international*. 2002;52(10):669-76.
67. Butnor K. My approach to the diagnosis of mesothelial lesions. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(6):564-74.
68. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2012;137(5):647-67.
69. Allen TC. Recognition of histopathologic patterns of diffuse malignant mesothelioma in differential diagnosis of pleural biopsies. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005;129(11):1415-20.
70. PERÇİNEL S. Malign Plevral Mezotelyomada Histopatoloji. *Türkiye Klinikleri Journal of Thoracic Surgery Special Topics*. 2008;1(1):27-52.
71. Roberts F. Tumors of the Serosal Membranes. *AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4. Histopathology*. 2007;50(3):386-.
72. Klebe S, Mahar A, Henderson DW, Roggli VL. Malignant mesothelioma with heterologous elements: clinicopathological correlation of 27 cases and literature review. *Modern Pathology*. 2008;21(9):1084-94.
73. Kadota K, Suzuki K, Sima CS, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD. Pleomorphic epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma: a clinicopathological review and conceptual proposal to reclassify as biphasic or sarcomatoid mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(5):896-904.
74. Mangano WE, Cagle PT, Churg A, Vollmer RT, Roggli VL. The Diagnosis of Desmoplastic Malignant Mesothelioma and Its Distinction From Fibrous Pleurisy: A Histologic and Immunohistochemical Analysis of 31 Cases Including p53 Immunostaining. *American journal of clinical pathology*. 1998;110(2):191-9.
75. DAĞLI AF. Diffüz Malign Plevral Mezotelyomada Patolojik Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Thoracic Surgery Special Topics*. 2011;4(1):50-7.
76. Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AL. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2013.
77. Ordóñez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Human pathology*. 2013;44(1):1-19.

78. Ordóñez NG. Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *American journal of clinical pathology*. 2013;139(5):611-9.
79. Ordóñez NG. Value of PAX8, PAX2, claudin-4, and h-caldesmon immunostaining in distinguishing peritoneal epithelioid mesotheliomas from serous carcinomas. *Modern Pathology*. 2013;26(4):553-62.
80. Ordóñez NG. Value of PAX8, PAX2, napsin A, carbonic anhydrase IX, and claudin-4 immunostaining in distinguishing pleural epithelioid mesothelioma from metastatic renal cell carcinoma. *Modern Pathology*. 2013;26(8):1132-43.
81. Ordóñez NG, Sahin AA. Diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid pleural mesotheliomas and breast carcinomas: a comparative study. *Human pathology*. 2014;45(7):1529-40.
82. Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. *Modern pathology*. 2006;19(3):417-28.
83. Churg A, Colby TV, Cagle P, Corson J, Gibbs AR, Gilks B, et al. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(9):1183-200.
84. Addis B, Roche H. Problems in mesothelioma diagnosis. *Histopathology*. 2009;54(1):55-68.
85. Cagle PT, Brown RW, Lebovitz RM. p53 immunostaining in the differentiation of reactive processes from malignancy in pleural biopsy specimens. *Human pathology*. 1994;25(5):443-8.
86. Walts AE, Said JW, Koeffler HP. Is immunoreactivity for p53 useful in distinguishing benign from malignant effusions? Localization of p53 gene product in benign mesothelial and adenocarcinoma cells. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1994;7(4):462-8.
87. Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, Takano M, Morita K, Kadota E, et al. 9p21 deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma, using fluorescence in situ hybridization analysis. *Pathology international*. 2010;60(5):395-9.
88. Chung CT, Santos GDC, Hwang DM, Ludkovski O, Pintilie M, Squire JA, et al. FISH assay development for the detection of p16/CDKN2A deletion in malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical pathology*. 2010;63(7):630-4.
89. Colby TV. Benign mesothelial cells in lymph node. *Advances in anatomic pathology*. 1999;6(1):41-8.

90. Shah IA, Salvatore JR, Kummet T, Gani OS, Wheeler LA. Pseudomesotheliomatous carcinoma involving pleura and peritoneum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Annals of diagnostic pathology*. 1999;3(3):148-59.
91. Suster S, Moran CA. Applications and limitations of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Advances in anatomic pathology*. 2006;13(6):316-29.
92. Krismann M, Müller KM, Jaworska M, Johnen G. Molecular cytogenetic differences between histological subtypes of malignant mesotheliomas: DNA cytometry and comparative genomic hybridization of 90 cases. *The Journal of pathology*. 2002;197(3):363-71.
93. Lindholm P, Salmenkivi K, Vauhkonen H, Nicholson A, Anttila S, Kinnula V, et al. Gene copy number analysis in malignant pleural mesothelioma using oligonucleotide array CGH. *Cytogenetic and genome research*. 2007;119(1-2):46-52.
94. Musti M, Kettunen E, Dragonieri S, Lindholm P, Cavone D, Serio G, et al. Cytogenetic and molecular genetic changes in malignant mesothelioma. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2006;170(1):9-15.
95. Bianchi AB, Mitsunaga S-I, Cheng JQ, Klein WM, Jhanwar SC, Seizinger B, et al. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(24):10854-8.
96. Sekido Y, Pass HI, Bader S, Mew DJ, Christman MF, Gazdar AF, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer research*. 1995;55(6):1227-31.
97. Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21. 1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nature genetics*. 2011;43(7):668-72.
98. Hamaratoglu F, Willecke M, Kango-Singh M, Nolo R, Hyun E, Tao C, et al. The tumour-suppressor genes NF2/Merlin and Expanded act through Hippo signalling to regulate cell proliferation and apoptosis. *Nature cell biology*. 2006;8(1):27-36.
99. Ladanyi M, Zauderer MG, Krug LM, Ito T, McMillan R, Bott M, et al. New strategies in pleural mesothelioma: BAP1 and NF2 as novel targets for therapeutic development and risk assessment. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(17):4485-90.
100. Thurneysen C, Opitz I, Kurtz S, Weder W, Stahel RA, Felley-Bosco E. Functional inactivation of NF2/merlin in human mesothelioma. *Lung cancer*. 2009;64(2):140-7.
101. López-Lago MA, Okada T, Murillo MM, Socci N, Giancotti FG. Loss of the tumor suppressor gene NF2, encoding merlin, constitutively activates integrin-dependent mTORC1 signaling. *Molecular and cellular biology*. 2009;29(15):4235-49.

102. Yokoyama T, Osada H, Murakami H, Tatematsu Y, Taniguchi T, Kondo Y, et al. YAP1 is involved in mesothelioma development and negatively regulated by Merlin through phosphorylation. *Carcinogenesis*. 2008;29(11):2139-46.
103. Hirao T, Bueno R, Chen C-J, Gordon GJ, Heilig E, Kelsey KT. Alterations of the p16 INK4 locus in human malignant mesothelial tumors. *Carcinogenesis*. 2002;23(7):1127-30.
104. Illei PB, Rusch VW, Zakowski MF, Ladanyi M. Homozygous deletion of CDKN2A and codeletion of the methylthioadenosine phosphorylase gene in the majority of pleural mesotheliomas. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(6):2108-13.
105. López-Ríos F, Chuai S, Flores R, Shimizu S, Ohno T, Wakahara K, et al. Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer research*. 2006;66(6):2970-9.
106. VERSNEL MA. The gene for the cyclin-dependent-kinase-4 inhibitor, CDKN2A, is preferentially deleted in malignant mesothelioma. *Int J Cancer*. 1998;75:649-53.
107. Sekido Y. Genomic abnormalities and signal transduction dysregulation in malignant mesothelioma cells. *Cancer science*. 2010;101(1):1-6.
108. Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, Nabeshima K, Yusa T, Ozaki D, et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *American journal of clinical pathology*. 2013;139(1):39-46.
109. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, Mitchell KA, Zander DS, Dacic S. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. *Modern Pathology*. 2008;21(6):742-7.
110. Xio S, Li D, Vijg J, Sugarbaker DJ, Corson JM, Fletcher JA. Codeletion of p15 and p16 in primary malignant mesothelioma. *Oncogene*. 1995;11(3):511-5.
111. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Emi M, Morinaga T, Fukuoka K, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer science*. 2012;103(5):868-74.
112. Zauderer MG, Bott M, McMillan R, Sima CS, Rusch V, Krug LM, et al. Clinical characteristics of patients with malignant pleural mesothelioma harboring somatic BAP1 mutations. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(11):1430-3.
113. Mizuno T, Murakami H, Fujii M, Ishiguro F, Tanaka I, Kondo Y, et al. YAP induces malignant mesothelioma cell proliferation by upregulating transcription of cell cycle-promoting genes. *Oncogene*. 2012;31(49):5117-22.
114. Murakami H, Mizuno T, Taniguchi T, Fujii M, Ishiguro F, Fukui T, et al. LATS2 is a tumor suppressor gene of malignant mesothelioma. *Cancer research*. 2011;71(3):873-83.

115. Sekido Y. Inactivation of Merlin in malignant mesothelioma cells and the Hippo signaling cascade dysregulation. *Pathology international*. 2011;61(6):331-44.
116. Jean D, Daubriac J, Le Pimpec-Barthes F, Galateau-Salle F, Jaurand M-C. Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(3):277-93.
117. Ou W-B, Hubert C, Fletcher JA, Corson JM, Bueno R, Flynn DL, et al. Targeted inhibition of multiple receptor tyrosine kinases in mesothelioma. *Neoplasia*. 2011;13(1):12IN2-22.
118. Gray SG, Fennell DA, Mutti L, O'Byrne KJ. In arrayed ranks: array technology in the study of mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(3):411-25.
119. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995;108(4):1122-8.
120. Rusch VW, Giroux D. Do we need a revised staging system for malignant pleural mesothelioma? Analysis of the IASLC database. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2012;1(4):438.
121. Cao Q, Lu M, Heath J, Hausner PF, Alexander HR, Dilsizian V, et al. 18F-FDG PET/CT in a recurrent diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Clinical nuclear medicine*. 2012;37(5):492-4.
122. Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *American journal of clinical pathology*. 2015;123(5):724-37.
123. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(11):1631-9.
124. Rusch VW, Rimmer A, Krug LM. The challenge of malignant pleural mesothelioma: new directions. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(3):271-2.
125. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(28):6881-9.
126. Flores RM, Routledge T, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Hirth Y, et al. The impact of lymph node station on survival in 348 patients with surgically resected malignant

- pleural mesothelioma: implications for revision of the American Joint Committee on Cancer staging system. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(3):605-10.
127. Shia J, Qin J, Erlandson RA, King R, Illei P, Nobrega J, et al. Malignant mesothelioma with a pronounced myxoid stroma: a clinical and pathological evaluation of 19 cases. *Virchows Archiv*. 2005;447(5):828-34.
128. Kadota K, Suzuki K, Colovos C, Sima CS, Rusch VW, Travis WD, et al. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epitheloid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Modern Pathology*. 2012;25(2):260-71.
129. Rusch VW. Extrapleural pneumonectomy and extended pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center approach. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2012;1(4):523.
130. Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, Gardner HP, Ha SI, Chodosh LA, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. *Oncogene*. 1998;16(9).
131. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(3):153-9.
132. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Otsuki T, Fukuoka K, Hasegawa S, et al. Biallelic germline and somatic mutations in malignant mesothelioma: multiple mutations in transcription regulators including mSWI/SNF genes. *International journal of cancer*. 2015;136(3):560-71.
133. Carbone M, Flores EG, Emi M, Gaudino G, Pastorino S, Yang H, et al. Combined genetic and genealogic studies uncover a large BAP1 cancer syndrome kindred, tracing back nine generations to a common ancestor from the 1700s. *AACR*; 2016.
134. Rai K, Pilarski R, Cebulla C, Abdel-Rahman M. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clinical genetics*. 2016;89(3):285-94.
135. Curado M-P, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents, Volume IX: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2007.
136. Fujimoto N, Aoe K, Gemba K, Kato K, Yamazaki K, Kishimoto T. Clinical investigation of malignant mesothelioma in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(11):1755-9.
137. Hanley KZ, Facik MS, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Bonfiglio TA, et al. Utility of anti-L523S antibody in the diagnosis of benign and malignant serous effusions. *Cancer Cytopathology*. 2008;114(1):49-56.

138. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):397-401.
139. Ordóñez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Human pathology*. 2007;38(1):1-16.
140. Cozzi I, Oprescu FA, Rullo E, Ascoli V. Loss of BRCA1-associated protein 1 (BAP1) expression is useful in diagnostic cytopathology of malignant mesothelioma in effusions. *Diagnostic Cytopathology*. 2017.
141. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis*. 2013;34(7):1413-9.
142. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *Journal of translational medicine*. 2012;10(1):179.
143. White AE, Harper JW. Emerging anatomy of the BAP1 tumor suppressor system. *Science*. 2012;337(6101):1463-4.
144. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, Balzarini P, Pellegrini V, Tironi A, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Modern Pathology*. 2015;28(8):1043-57.
145. Walts AE, Hiroshima K, McGregor SM, Wu D, Husain AN, Marchevsky AM. BAP1 Immunostain and CDKN2A (p16) FISH Analysis. *Diagnostic cytopathology*. 2016;44(7):599-606.
146. Wu D, Hiroshima K, Yusa T, Ozaki D, Koh E, Sekine Y, et al. Usefulness of p16/CDKN2A fluorescence in situ hybridization and BAP1 immunohistochemistry for the diagnosis of biphasic mesothelioma. *Annals of diagnostic pathology*. 2017;26:31-7.
147. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian C, Boon M, Creaney J, Davidson B, et al. Guidelines for the Cytopathologic Diagnosis of Epithelioid and Mixed-Type Malignant Mesothelioma: a secondary publication. *Cytopathology*. 2015;26(3):142-56.
148. Wang L-M, Shi Z-W, Wang J-L, Lv Z, Du F-B, Yang Q-B, et al. Diagnostic accuracy of BRCA1-associated protein 1 in malignant mesothelioma: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(40):68863.

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hanife Gülnihal Özdemir

Doğum yeri ve tarihi: Sivas 08.09.1986

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu:

İletişim Adresi ve telefonu: Esenkent mah. Kanipaşa cad. Eserci sok.
Güllüşah sitesi No:13 B Blok Daire:3 Maltepe/İstanbul (0554) 788 42 75

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005-2012)

Gemlik Celal Bayar Anadolu Lisesi (2001-2005)

Gemlik Şehit Cemal İlköğretim Okulu (1998-2001)

Gemlik 11 Eylül İlkokulu (1993-1998)

III- Ünvanları

Asistan doktor

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Sitopatoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar: yok

Ödüller: yok

Projeleri: yok

Verdiği konferans ya da seminerler: yok

Katıldığı paneller:

1. 5. Patoloji Kış Okulu, Şubat 2016, Ankara
2. Sitopatoloji Kursu İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi, 2016, İstanbul
3. 5. Patoloji Kış Okulu, Mart 2016, Ankara
4. Tiroid Sitopatoloji Kursu, 2017, İzmir
5. 6. Patoloji Kış Okulu, Şubat 2017, Ankara
6. 6. Patoloji Kış Okulu, Mart 2017, Ankara

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri: yok

Organizasyonda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar: yok

Diğer üyelikleri: yok

10. EKLER

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mezotelyal Hücrelerde BAP1 Ekspresyon Kaybı Malignite Göstergesi Olabilir mi ?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Binası Şemsi Denizer Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii 34890 Kartal / İstanbul
	TELEFON	0216 441 39 00 Dahili 2061
	FAKS	0 216 399 85 69
	E-POSTA	etikkurul@sbkeah.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	As. Dr. Hanife Gülnihal Özdemir			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Nagehan Özdemir Barışık			
DESTEKLEYİCİ	---			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	---			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İnvitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Doç. Dr. Nejdett BİLDİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Arş. Hast.
Unvanı/Adı/Soyadı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Mezotelyal Hücrelerde BAP1 Ekspresyon Kaybı Malignite Göstergesi Olabilir mi ?	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		---	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	OLGU RAPOR FORMU		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
	SİGORTA		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU		
	İLAN		
	YILLIK BİLDİRİM		
	SONUÇ RAPORU		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		
	DİĞER:		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: <u>2017/514/108/8</u> Tarih: <u>30.05.2017</u>		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyesi tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

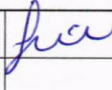
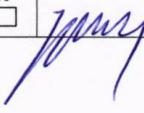
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Nejdet BİLDİK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Nejdet BİLDİK	GENEL CERRAHİ	Dr. L.K.K.EAH	E	K	E	H	E	H	
Özm. Dr. E. Ersin ŞİMŞEK	AİLE HEKİMLİĞİ	Dr. L.K.K.EAH	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Nimet KARADAYI	PATOLOJİ	Dr. L.K.K.EAH	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Asuman ORÇUN	BIYOKİMYA	Dr. L.K.K.EAH	E	K	E	H	E	H	
Uz. Dr. Hazan ÖZYURT	FARMAKOLOJİ DOKTORU	Dr. L.K.K.EAH	E	K	E	H	E	H	
Uz. Dr. Hatice İKİŞİK	HALK SAĞLIĞI	İSTANBUL HALK SAĞLIĞI MÜDÜRLÜĞÜ	E	K	E	H	E	H	
Mühendis Mustafa ARSLAN	BIYOMEDİKAL	İSTANBUL ANADOLU GÜNEY KHB	E	K	E	H	E	H	
Avukat Seda AĞYEL KÖÇE	HUKUK	İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E	K	E	H	E	H	

Etik Kurul Başkanı **Doç. Dr. Nejdet BİLDİK**
Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Nejdet BİLDİK**
İmza: **Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğt. ve Arş. Hast.**
Etik Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			Mezotelyal Hücrelerde BAP1 Ekspresyon Kaybı Malignite Göstergesi Olabilir mi ?							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			---							
Sivil Üye Semiha KESİMAL	İŞLETME	İSMEK	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		
Prof.Dr.Özcan KESKİN	İÇ HASTALIKLARI	Dr. L.K.K.EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		
Doç.Dr.Kaan GİDEROĞLU	PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ	Dr. L.K.K.EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

Doç. Dr. Nejdettin BİLDİK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğt. ve Arş. Hast.
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.