

# Plevral Mezotelyoma Patolojisi ve Değerlendirmede Yeni Yaklaşımlar

## *The Pathology of Plevral Mesothelioma and Recent Approach in the Evaluation*

Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK

Bahariye Patoloji ve Sitoloji Laboratuvarı Bahariye, Kadıköy-İstanbul

**Özet:** Plevral mezotelyoma, visseral ve parietal plevral dokuların az rastlanan benign ve malign tümörleridir. Lokal ve generalize yapıda olabilirler. Lokal ve soliter olan şekil genellikle benign'dir. Malign olanlarda başlıca etiyolojik etken asbesttir. Her yaşta görülebildikleri gibi, en çok 41-50 yaş arasında rastlanır. Mezotelyomalar ile benign reaktif olaylar, kanser ve sarkomlar arasında bazen ayırım güçlükleri ile karşılaşılabilir. Bu nedenle, mezotelyal tümörlerin değerlendirilmesinde, histolojik ve sitolojik preparatlara uygulanacak kimyasal, immüno- lojik, elektronmikroskopik, genetik ve görüntü analizi ile morfometrik çalışmaların bir arada yürütülmesi önemlidir. Bu derlemenin amacı, Türkiye için de önemli bir sağlık sorunu olan asbest ve mezotelyoma konusunu, son bilgilerin ışığında gözden geçirmektir.

**Anahtar Sözcükler:** Plevral mezotelyoma, immüno- histo-sitokimya, morfometri

**G**enişleyebilir potansiyel boşluklar olan plevra, periton, perikard ve testis kılıflarının yüzeyi, embriyonik oluşumu aynı olan tek kat kübik ya da yassı hücrelerden oluşan mezotelyum ile döşelidir. Visseral mezotelyum ile kavileri döşeyen parietal mezotelyum arasında kayganlığı sürdüren az miktar serum benzeri bir sıvı bulunur. Değişik hastalıklarda çeşitli fizyopatolo- jik mekanizmalar ile, bu kavilerde "effüzyon" denilen sıvı birikimi görülür. Mezotelyumun benign ve malign tümörleri "mezotelyoma" olarak adlandırılır (1-4).

**Summary:** Pleural mesothelioma are rare tumors that arise from the visceral or the parietal pleura. Tumors may be localized or generalized. The localized and solitary type is usually benign. The etiology of malignant tumors is based on the asbestosis. Although they may occur in every period of life they are most common between the age of 41-50. There may be some diagnostic problems to the differentiation between mesotheliomas and benign reactive event cancer and sarcoma. For this reason in the evaluation of mesothelial tumors, the importance of to compile all findings of histo-cytochemical stainings, immunohisto-cytoche- mical staining, electron microscopic, genetic, morpho- metric and image analytic applications are significant. The aim of this study is to review the subject of asbestosis and mesothelioma which is one of the important health problem of Turkey, under the light of recent knowledge.

**Key Words:** Pleural mesothelioma, Immunohistocytoc- hemistry, Morphometry

Plevral mezotelyomalar, 20. Yüzyılın ortalarında, asbest gibi çevresel ve mesleksel bağlantıları nedeni ile ön plana çıkmıştır. Çok seyrek görülen tümörlerdir. Ülkemizin kimi yörelerinde sık görülür. Kabaca lokal ve generalize yapıdadır. Her ikisi de biyolojik olarak benign ve malign olabilir. Olguların % 75'ini oluşturan soliter lo- kalize tümörler çok az oranda malignite gösterir (2, 5, 6).

Benign lezyonlarda etiyoloji belli değildir. Malign olanlarda ise en başta gelen etiyolojik etken asbesttir. Asbest etkisinde kalanlarda insidans; fibröz, lokalize

ve benign türlere oranla diffüz, malign ve mezotelyal türlerde daha yüksektir. Benign olanlarda, Amerika'daki oran 2.8/100000'dir. Kadın / erkek oranı 54/46'dır. En çok 50-60 yaş arasında görülür. Yaş sınırı 9-86'dır (1, 3, 4, 7-9).

Malign mezotelyomalarda sıklık 1.2/100000'dir. Asbest sanayiinde çalışanlarda bu oran %3'dür. Kadın/erkek oranı da 3/5'dir. Çocuklarda da görülmekle birlikte (10), 30 yaş altında görülme çok azdır. En çok 41-50 yaş arasında görülür. Latent periyot 30-40 yıl olarak belirtilmektedir. Malign türler içinde 1 ay ile 46 yıl arasında asbest etkisinde kalmış olgular bulunmaktadır (4, 10, 11). 50 yaş üzerindeki plevral effüzyon gelişmiş her olguda malign plevral lezyon düşünülmelidir (12).

Erken evreleri semptomsuz olmaları nedeni ile çoğu malign olgu ileri evrede yakalanır. Lezyonlar raslantısal ortaya çıkar. Erken semptomlar, o tarafta künt ağrı, solunum güçlüğü ve hava açlığıdır (1, 4, 9).

Prognozun en kötü olduğu ve en sık görülen biçim epitelyal (% 59), daha sonra mikst türdür (% 24). Fibroz tür daha azdır (% 16) ve prognozu daha iyidir (4, 6, 9, 12).

Mezotelyomalar ile benign reaktif süreçler, kanser, metastatik tümörler ve sarkomlar arasında kimi zaman ayırım güçlükleri ile karşılaşılır (12).

Derlemenin amacı, Türkiye'de geniş asbest bölgeleri bulunması nedeniyle, ilginç bulunan asbestozis ve mezotelyoma konusunu yeni bilgilerin ışığında incelemektir.

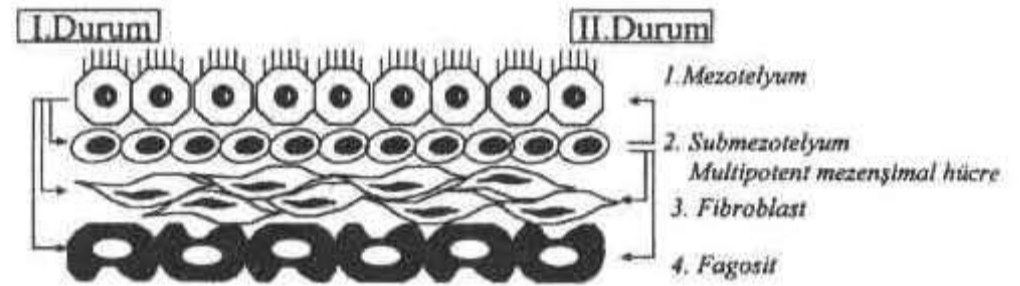
### Tarihçe ve Hücresel Köken

İlk kez 1767'de Lieutnant ve 1819'da Laennec tarafından plevral tümörlerden söz edilmiştir (13). 1931'de Klemperer ve Rabin bu tümörlerin lokalize ve generalize olduklarını göstermiştir (5, 6, 14, 15). "Mezotelyoma" adını ilk kullanan 1908'de Adamy olmuştur. Wagner 1870'de lokalize plevral mezotelyomayı tanımlamıştır (15). 1908'de Miller ve Wynn peritonda, 1927'de Maksimow plevrada doku kültürü çalışmaları ile serozal yüzey hücrelerinin fibroblastlara dönüştüğünü, bunların epitelyal ve fibroblastik özellikte olduğunu göstermiştir (3, 4, 8, 9, 13). Stout ve Murray da doku kültürü çalışmaları ile plevral tümörlerin mezotelyal hücrelerden kaynaklandığını ortaya koymuştur (6,13). 1952'de Pelliser ve Onary, embrional mezenşimin, sekretuar pseudoepitelyal hücreleri meydana getirebileceğini, bunların

da fibroblast ya da fagositlere değişebileceğini bildirmiştir (Şekil 1) (15, 17).

Böylece, plevral tümörlerin hücresel komponentlerinin, mezotelyal döşeyici hücreler, fibroblast ya da fagositler olduğu ortaya çıkmaktadır (Şekil 1, I. Durum). Submezotelyal hücreler de mezotelyal hücrelere diferansiye olmakta ya da fibroblast ve fagositlere dönüşebilmektedir (Şekil 1, II. Durum). Mezotelyomaların da multipotent hücrelerden çıktığı ileri sürülmektedir. Mezotelyum terimi, hücrelerin mezodermal kökenini ve epitelyal (fenotipik) özelliklerini yansıtır (1-4, 8, 12, 14, 16). 1960 yılında Foster ve Ackerman'ın ışık mikroskopik çalışmaları, bu tümörlerin histopatolojik yapı ve görünümündeki geniş doku değişkenliklerini ortaya koymuştur. 1970'li yıllarda elektronmikroskopik çalışmalar ve immünohistokimyasal bulgular konuya açıklık kazandırmıştır (1, 9, 13, 14, 17-21).

Son yıllarda da görüntü analizi, DNA analizi ve yeni tekniklerle yapılan çalışmaların, bu konuda çok büyük katkıları olmuştur (12, 22-37).



Şekil 1. Hücre kökeni.

### Etiyoloji

Benign mezotelyomalarda etiyoloji belirsizdir ve çok az olguda asbest lifleri gösterilmiştir (5, 37-40). Malign mezotelyomaların ise % 50-90'ından mikrolifler sorumludur. Bunların başında asbest gelmektedir. Bunun dışında endüstriyel tozlar, yutulmuş kaya tozları, deri, tekstil ve kimyasal madde sanayiinde kullanılan kimi maddeler, radyasyon ile daha önce geçirilmiş akut akciğer enfeksiyonları, pnömoni, tüberküloz ve spontan pnömotoraks gibi akciğer hastalıkları etiyolojiyi oluşturan etkenlerdir (1-3, 6, 9, 11, 12, 41-45) (Tablo I).

Tablo I. Mezotelyomalarda etiyolojik etkenler.

1. Mikrolifler	5. Nitro türevleri,
2. İyonizan ışınlar	6. Bakteriler (M. tüberkülozis)
3. Poliüretan	7. Virüsler (SV)
4. Etilenoksi	8. Skar zemini

Ülkemizde pek çok bölgesinde toprakta bulunan, rüzgarla uçuşan aynı zamanda yapıların iç ve dış yüzeylerinin badanasında kullanılan ve böylece solunum ortamında sürekli bulunan asbest türleri ve mikroliflerin malign mezotelyomaya neden olduğu gösterilmiştir. Bunlar Güneydoğu bölgesinde Çermik ve çevresinde bulunan ve ak toprak adı verilen tremolit (46), Yozgat, Konya, Çankırı, Eskişehir, Tokat, Elazığ, Sivas Çorum, Kütahya, Malatya, Ankara, Diyarbakır, Niğde ve İzmir yörelerinde bulunan amfibol türü mavi asbest denilen krosidolit, kahverengi asbest denilen amozit ve serpentin türü beyaz asbest denilen krisotil (47) ile İvriz (Zanapa vadisi) ve Kıraman (Ayrancı - Berendi) yöresinde görülen aktinolit Asbesttir (48,49). Ayrıca Kapadokya çevresinde bulunan nonasbest erionit de malign mezotelyomadan sorumlu tutulmuştur (47) (Tablo II).

Tablo II. Mikrolifler.

I. Doğal	II. Doğal olmayan (yapay)
A. Asbestos	A. Sentetik (M.M.M.F)
1. Anfibol türleri	1. Mineral yünü
- Krosidolit (Mavi asbest)	2. Cam yünü
- Amozit (Kahverengi asbest)	3. Seramikler
- Antofillit	4. Diğerleri
- Tremolit (Ak toprak)	B. Diğerleri
- Aktinolit	
2. Serpentin türleri	
- Krisotil (Beyaz asbest)	
B. Nonasbestos	
- Erionit	
- Attapulgit (Fibroz zeolit)	

Tümörü oluşturacak asbest liflerinin kalınlığı en çok 0.25 µm, uzunluğu ise en az 5 µm olması gerekir. Erionit ve fibroz zeolit liflerde 0.2 µm kalınlıkta, 8 µm uzunlukta

olmalıdır. Liflerin boyutları yanısıra kimyasal yapıları irritasyon süresi ve kişinin direnci de önemlidir. Diffuz mezotelyomalı bir olgunun 1 cm<sup>2</sup>'lik doku blokunda 2000 adet asbest cismi bulunmaktadır (2, 4, 11, 12).

Mikroliflerin akciğer ve plevrada oluşturdukları tümörlere ait lifsel karsinogenez Şekil 2'de gösterilmiştir (3, 7, 38, 40, 45).

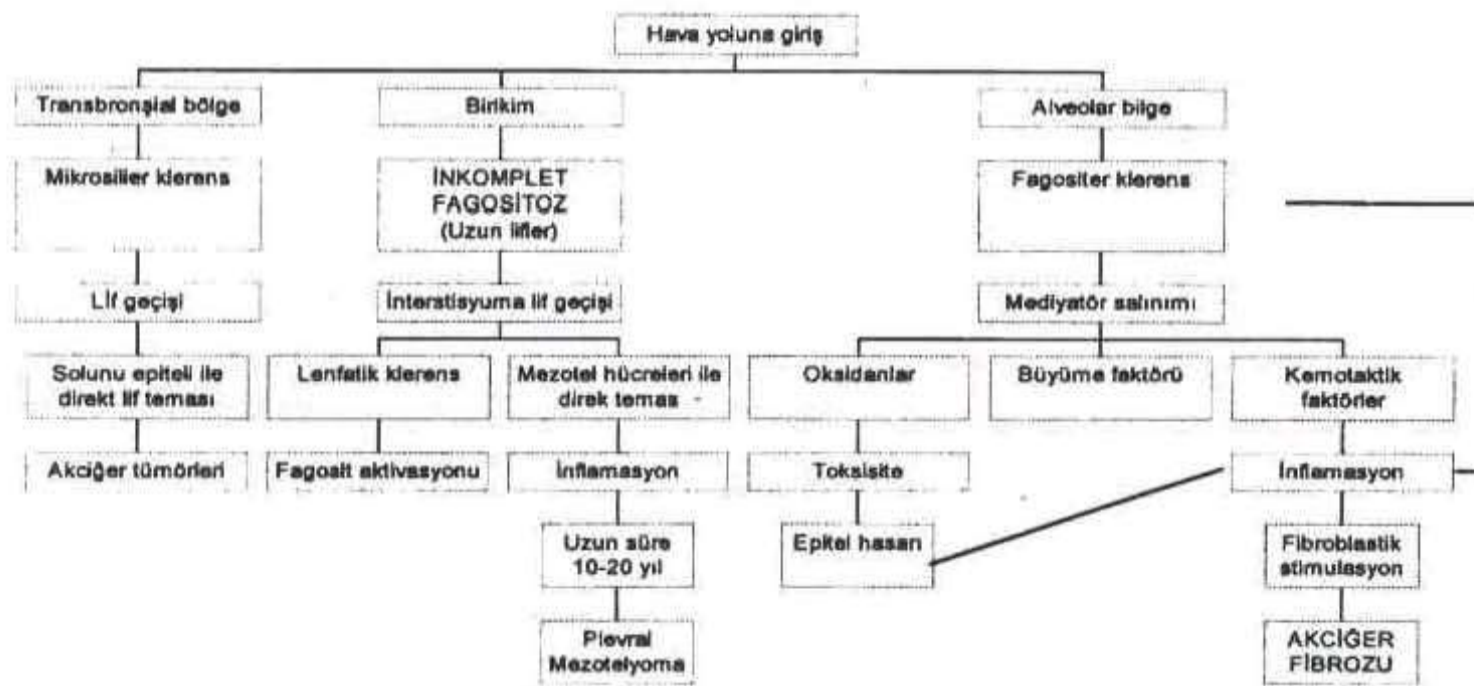
## Klinik

Benign mezotelyoma, genellikle semptomsuzdur. 7 cm' den büyüklerde klinik bulgular daha belirgindir. Başlıca bulgular öksürük, göğüste lokal ağrı, dispne, dirsek, bilek ve parmaklarda artralji, kemik ağrıları, tambur çomak parmak, seyrek olarak osteoartropati ve % 40 oranında hipoglisemidir. Çok seyrek olarak plevral effüzyon görülebilir. Çekilen akciğer grafilerinde raslantısal olarak ortaya çıkar (3, 14, 38).

Malign mezotelyoma, omuz ve karında lokal ya da yaygın ağrılar, % 50 kilo yitimi % 35 öksürük, dispne, %20 hemoptizi, % 7 ateş, % 10'u bilateral olan % 60 plevral effüzyon, çomak parmak ve osteoartropati ile kendini belli eder (42).

## Makroskopi

Benign olanlar, genellikle plevral nodül ya da kalınlaşma biçiminde görülmekte olup, yuvarlak, sert, solid, kapsüllü ve düzgün yüzeylidir. Genellikle visseral plevradan gelişir ve bir pedinkülü vardır. Kesit yüzleri miyoma benzer. Girdapsı, balık eti görünümünde beyaz, krem,



Şekil 2. Lifsel karsinogenez.

pembe-gri renktedir. Büyükleri kanamalı, kistik ve nekrotik olabilir. 1 cm çapta olduğu gibi 36 cm çapa varmış olanlar da saptanmıştır. Ortalama 5-10cm çapında 100-400gr ağırlığındadır (1, 3, 50-52) (Resim 1).

%80'ni visseral plevradan çıkar ve taraf gözetmez (4, 8, 46). Bunlar çok seyrek olarak intrapulmoner yerleşim de gösterir. Bu durumda subplevral ya da septal lokalizasyonlu soliter bir nodül biçiminde plevra ile ilişkili ya da ilişkisiz bulunabilir (14, 16, 52).

Malign olanlar genellikle diffuz, multinodüler, düzgün yüzeyli, sarımsak-beyaz, gri-beyaz, açık sarı sert kitleler yapar. Düzensiz plaklar biçiminde de görülebilirler. Kesit yüzeyleri de gri-beyaz ya da açık sarıdır. Kanama ve nekroz alanları gösterir (Resim 2). Plevral boşluk serbest olabilir. Her iki plevra yaprağı infiltrasyona uğrayabilir. Duvarlar 15 cm'ye dek kalınlaşabilir. İnterlobüler fissürler ve pulmonel septalar tümörle dolabilir. Akciğer içlerine projekte olabilir. O zaman tümörün plevral olduğunu söylemek güçtür (12, 42, 43). Tanı için torakotomi, biyopsi ve sitoloji materyalleri kullanılır. Küçük biyopsiler ile kesin tür belirtmek doğru değildir. Çünkü, büyük çaplı tümörlerin değişik oranları değişik morfolojik yapı gösterir (2).

Plevral hücrel değişiklikler (reaktif mezotelyum) başlıca şunlardır:

Çeşitli incinmeler önce yüzeysel hücre tabakasının yitimine yol açar, bunu fibrin birikimi ve lökosit-makrofaj birikimi izler. Kısa süre sonra, özellikle de irritan stimulus sürerse, bu fibrin tabakası altında fibroblastlardan ayırt edilemeyen iğsi hücrelerin proliferasyonu gelişir. Bu, fibroblast benzeri hücrelerin, mezotelyal yüzey tabakasının onarımında "prekürsör" hücreler olduğu yönünde önemli bir kanıt da, başlan-gıçtaki incinmeyi izleyen birkaç gün içinde hemen ortaya çıkmalarıdır. Yüzey mezotelyal tabakanın onarımından sorumlu, tartışmalı olan olası mekanizmalar şunlardır: a) Plevral makrofajların incinen yüzeye tutunarak transformasyona uğraması, b) Submezotelyal bağ doku hücrelerinin metaplazisi, c) Zedeli kısım çevresindeki mezotelyal hücrelerin, çevreden merkeze doğru büyüüp yayılması, d) Deskuame olmuş mezotel hücrelerinin yeniden incinen bölgeye tutunması, e) Fibroblastlara benzeyen perivasküler hücrelerin proliferasyonu.

Normalde mezotelyumlar düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinleri, henüz aktive olmamış submezotelyal hücreler ise yalnız vimentini eksprese ederler. Ancak

reaktif, proliferen olan subserozal fibroblast benzeri hücreler, hem düşük molekül ağırlıklı sitokeratinleri, hem de vimentini eksprese eder. Dahası, bu hücreler, sonradan kas spesifik aktin (SMA) ve kontraktıl proteinleri de eksprese eder. Bu da bu hücrelerin derinden yüzeye göç ettiklerini ve yüzeyi örtüklerini gösterir. Görünümleri, "miyofibroblast" yapısındadır. Mezotelyal onarım işlemi sırasında, fibroblast benzeri hücrelerin sitoplazması artar, yüzeye yaklaştıkça yuvarlaklaşır ve epitelyal fenotipik özelliklerini geliştirir. Bu aşamada, vimentin ekspresyonu ya çok azalır ya da yiter. Ancak düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler eksprese edilmeye başlar. Böylece immünfenotipleri ve morfolojik fenotipleri yüzey mezotelyumuna benzemeye başlar. Submezotelyal mezenşimdeki fibroblast benzeri hücreler, diğer lokalizasyondaki fibroblastların asla eksprese etmedikleri sitokeratinleri eksprese ederler. Bu özellik, uyarılarla başlar. Bu veriler, mezotelyal hücrelerin, subserozal multipotent mezenşimal hücrelerden köken aldığını gösterir (Şekil 1, II. Durum). İritan stimuluslara subserozal hücre yanıtının özellikleri, proliferatif ya da malign mezotelyal lezyonların ayırımında önemlidir. Keratin (+) bu hücrelerin uzun eksenleri serozal yüzeye paraleldir. Bunlar keratin (-) çevre dokudan keskin bir sınırla ayrılırlar(12, 53-55).

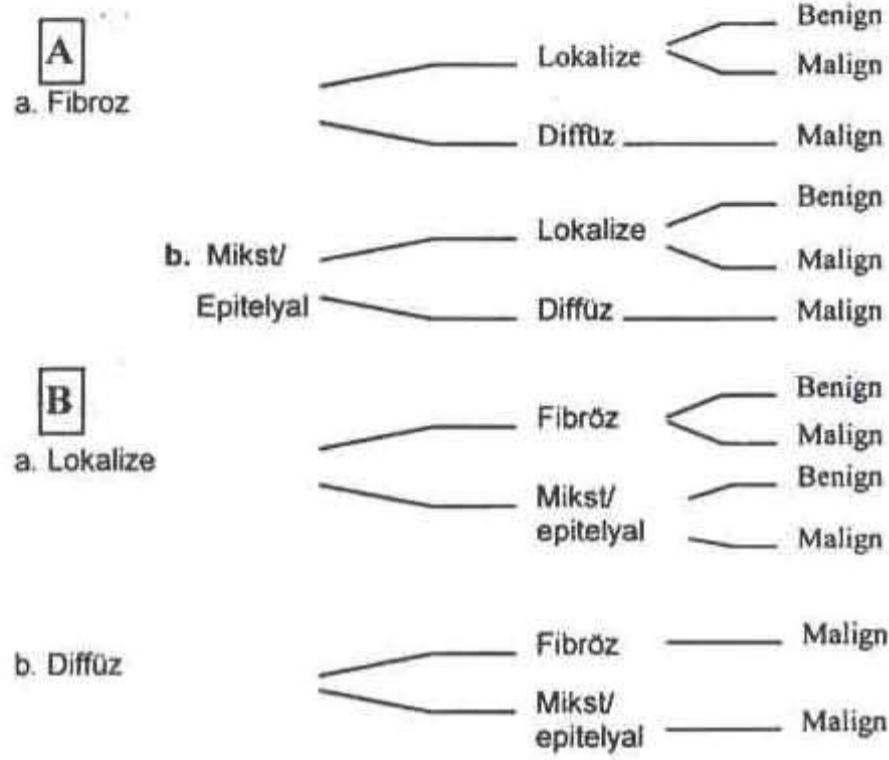
Kronik uyarana bağlı olarak, mezotelyal yüzey hücrelerinin hiperplazisi ortaya çıkar. Hiperplazide hem plevral yüzeyde hem de plevra stroması içinde mezotelyomaların, proliferasyonları, adenoid yapılar oluşturan epitelyal hücrelerin ve fibroblast türü hücrelerin proliferasyonları görülür. Bu durum, iyi diferansiye epitelyal mezotelyoma ya da in-situ mezotelyomadan kolay ayrılamaz (12).

Plevral yüzeyin kronik incinmesi sıklıkla dens fibröz bağ doku formasyonu ile sonlanır. Bu dokuda, fokal kalsifikasyon görülebilir. Asbestozis ve diğer pnömokonyozlar, visseral plevra üzerinde, genellikle fibroz bir plak oluştururlar. Ayrıca kimi zaman fibrozis iki plevral yüzeyi birbirine yapıştırır (12).

### Sınıflama ve Histolojik Özellikler

Submezotelyal multipotent mezenşimal hücrelerden köken alan mezotelyumlardan ya da daha derin stromal hücrelerden gelişebilen mezotelyomalar, epitelyal ya da fibröz, benign ya da malign neoplazmlar olarak sınıflandırılmıştır. Bunların en sık kullanılanları aşağıdadır (Tablo III-V).

Tablo III. AFIP'ye göre mezotelyomların makroskopik ve mikroskopik özelliklerini ortaya koyan sınıflama 1980, (4).



Tablo IV. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması , 1985 (56).

1. Lokalize
  - A. Mezotelyal
    - a. Adenomatoid tümör
    - b. Kistik mezotelyoma
    - c. Benign papiller mezotelyoma
    - d. Atrioventriküler nodun mezotelyoması
  - B. Submezotelyal
    - a. Fibroma (Lokalize fibröz mezotelyoma)
    - b. Fibrosarkoma (Malign lokalize fibroz mezotelyoma)
    - c. Angioma, Angiosarkoma
    - d. Diğer yumuşak doku tümörleri
2. Diffüz
  - A. Mezotelyal
    - a. Malign mezotelyoma
      - epitelyal
      - tubulopapiller
      - nonglandüler (solid)
    - sarkomatöz
    - bifazik
    - undiferansiye
  - b. Peritonun papiller seröz karsinomu
  - c. Peritonun iyi diferansiye papiller mezotelyoması
  - d. Kistik mezotelyoma
- B. Submezotelyal
  - Angiosarkoma

Bütün bu sınıflamalar doğrultusunda mezotelyomaları, lokal ya da diffuz benign ya da malign olamak üzere řu şekilde sıralayabiliriz (Tablo VI).

1. Epitelyal tür: Gerçek mezotelyal kökenli tümörlerdir. Lokal ya da diffüz, benign ya da malign olabilir. Benign ya da lokal olanlar zamanla diffüz ya da malign formasyon kazanabilir. Benign fibröz stroma içinde epitelyal görünümü hücrelerin oluşturduğu asiner,

adenoid, tübüler, pseudotübüler, tübülöpapiller, trabeküller adalar ve diffüz infiltratif yapılar ya da epitelyal hücrelerin mikst türdeki yapıları görülebilir. Hücreler genellikle kübik ya da yassı, bazen de adenokarsinomda ayırım yapılamayacak biçimde kolumnar biçimdedir (Resim 3). Benign olanlar hiçbir atipi göstermezler (1, 4, 6, 8, 9).

Tablo V. Diğer sınıflamalar.

3. ENZINGER, 1988 (1) :

- a. Epitelyal
- b. Fibröz (Sarkomatoid)
- c. Mikst (Bifazik)

FISHMAN, 1988 (9) :

- a. Epitelyal ya da tubulopapiller (%54)
- b. Sarkomatöz (%21)
- c. Mikst (Bifazik) (%25)
- d. Andiferansiye nadir

5. STERNBERG, 1994 (12)

- A. Lokal
  - a. Epitelyal
  - b. Fibröz
- B. Diffüz
  - c. Epitelyal
  - d. Mikst (Bifazik)
  - e. Fibröz (Sarkomatöz)
  - f. "Small cell" tür

(Malign olanlarda iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere 3 grade verilmelidir).

6. ACKERMAN, 1996 (8) :

- a. Epitelyal
- b. Fibröz
- c. Mikst
- d. Andiferansiye

(Agressiv biyolojik davranış sırası : a, b, c, d, görülme sıklığı sırası: d, c, b, a)

Tablo VI. Mezotelyomların patolojik türleri.

1. Epitelyal
  - a. Adenoid (Tübüler)
  - b. Adenopapiller (Tübülöpapiller)
  - c. Solid (Diffüz infiltratif)
  - d. Mikst paternli
2. Fibröz
3. Mikst ( Bifazik)
4. "Small cell" tür
5. Hemangioperisitomatöz
6. Andiferansiye

Belirgin hücresel özellikler aşağıda sıralanmıştır: a) Apikal kubbeleşme: Genellikle iyi diferansiye olanlarda görülür. Nükleus sitoplazmanın bir kenarında kubbe biçiminde yer alır. Hücre yüzeyinin % 50'sinden çoğunu örter. Bu durum adenokarsinomda da görülebilir. b) İntrasitoplazmik vakuoller: İyi diferansiye olanlarında daha sık görülür. Tek ya da çift olabilir. İçleri boş, sınırları keskindir. Bu da adenokarsinomda görülebilir. Sitoplazmik vakuoller, bazen hücreye yağ hücresi ya da

taşlı yüzük hücresi görünümü verir. c) İntrasitoplazmik lümen : Daha geniş, sınırları düzgün olmayan boşluklar olup, adenokarsinom ve hemangioperisitomada da görülebilir. d) Mikrovilluslar (Brush Border): Sitoplazmadan dışa doğru uzanan, ince uzun uzantılardır. İntrasitoplazmik vakuol çevresinde de görülebilir. Adenokarsinomda da bir kenarda rastlanır. e) Pseudopod (desmozom): Sitoplazmadan dışa doğru gelişen eni boyundan geniş tomurcuklanmalardır.

Malign hücrelerde sitoplazma ve nükleus çok geniş olup mitoz boldur. İnvazyon çok belirgindir. Akciğer içine ve diğer torasik organlara invazyon yapabilir. Adenokarsinomdan ayırımı oldukça güçtür. Bronşiolalveoler karsinom benzeri olanlarda müsin sekresyonu yapılır. Sitoplazmik PAS (+)'lik görülebilir. Sonuç olarak a) İyi diferansiye diffüz malign mezotelyoma, reaktif mezotelial hiperplaziden, b) Kötü diferansiye diffüz malign mezotelyoma metastatik andiferansiye kanserden, c) Orta derecede diferansiye diffüz malign mezotelyoma, akciğer ya da akciğer dışı metastatik kanserden, d) Yine her üçü de epitelioid hemangioendotelyomadan ayırt edilmelidir.

Epitelyal tümörlerde sitokeratin ve vimentin genellikle pozitif, EMA ve S-100 protein kısmen olumlu, CEA ve Leu-M1 genellikle olumsuzdur (1, 4, 8, 9, 12, 14, 50).

2. Fibroz tür: Fibroblastik differansiyasyon gösteren mezotelyumlardan ya da submezotelyal fibroblastik hücrelerden gelişir. Lokal ya da diffüz, benign ya da malign türleri vardır. Hücre türü iğsidir. Büyümesi stariform bir yapı gösterir. Dar fibroz stroma içinde iğsi hücre fasikülleri yer alır. Hemanjioperisitomaya benzer bir görünüm yapabilir. İyi diferansiye tümör hücrelerinin reaktif fibroblastlardan ayırımı güçtür. Malign tümör hücreleri leyomiyosarkom, malign schwannoma ya da fibrosarkom hücrelerine benzer. Multinükleer iri hücreli olanlar malign fibroz histiositomayı andırır ve çok seyrek görülür (1, 4, 8, 12, 50).

Benign fibroz mezotelyoma (Subplevral fibrom, Subserozal fibrom, Submezotelyoma): Genellikle lokalize, soliter, iyi sınırlı ve kapsüllü olması nedeni ile soliter fibröz mezotelyoma ya da plevranın soliter lokalize fibröz tümörü olarak da adlandırılır (1, 2, 3, 12, 14, 16). Briselli ve ark. 1981 yılına dek yayınlanmış 360 plevral soliter fibröz tümör olgusuna ait bulguları yeniden gözden geçirmiştir (15). Genellikle benign olan bu tümörlerin malign formları, sonradan malign değişim gösterenleri ya da diffüz olanları da bildirilmiştir (4, 15). Histopatolojik olarak uzun ve kısa spindle, bipolar, fibroblastik, zayıf

eoziyofilik sitoplazmalı hücrelerin rastgele proliferasyon gösteren dizileri ve bunların arasındaki kollajenöz ve retikülin bantlardan meydana gelmiştir. Sellülarite tümörün değişik alanlarında ayırım gösterir (3, 14, 38, 50, 52, 57-59) (Resim 4). Bu tümörlerde retikulum, van Gieson ve trikrom histokimyasal boya yöntemleri klasik fibrom görüntüsüne benzer sonuç verir. İntra ve ekstra sellüler hiyaluronik asit içerenlerde alcian mavisi (ph 2.5) ve koloidal demir boyaları pozitif, mucicarmine negatif sonuç verir (8). Fibromdan ayırımında immundokimyasal olarak vimentinin diffüz pozitifliği yanısıra sitokeratinin diffüz pozitifliği önemlidir. Sitokeratin ve desmin bazen pozitif ya da negatif olabilir (1, 6, 8, 50).

Yayınların pek çoğunda insülin ya da insüline benzer bir hormon sekresyonuna bağlı olabilecek, tümörün boyu ile artan hipoglisemi ile ayrıca osteoartropati bildirilmiştir (4, 14, 60, 61).

Malign fibroz mezotelyoma: Fibroz mezotelyomaların çaplarının 8cm den büyük oluşu gros hemoraji, nekroz, zengin damar yapıları, infiltratif sarkomatöz görünüm, menengiomatöz girdapsı yapılanmalar, pleomorfizm, mitoz ve poligonal dev hücrelerin yığınları malignite kriterlerini oluşturur. Ancak bu bulguların olmayışı tümörün kesin benign davranışlı olduğunu göstermez (1, 4, 6, 8, 12, 14, 50). Kimi iyi diferansiye olan tümör hücreleri reaktif fibroblastlara benzer. Tümör fibromatozis yapısında olabilir. Bu durum, malign fibroz mezotelyomanın desmoplastik varyant'ı olarak tanımlanır (62). Sitokeratin tanıda yardımcı olur (12). Malign olan soliter tümörde de prognoz çok kötüdür. Bunlarda lokal rekürrensler, uzak metastazlar ve diffüz malign mezotelyomaya dönüşüm sıkça görülür (3, 38). Histopatolojik yapı fibrosarkom, malign schwannoma, leyomiyosarkom ya da malign fibroz histiositomaya benzer (1, 4, 9, 12). Bunlarda asbest görülme sıklığı yüksektir (4, 6, 50).

3. Mikst (bifazik) tür: Tümör belirgin fibroz bir stroma içindeki epitelyal hücrelerden oluşur. Her iki komponentin baskınlığı tümörden tümöre değişir. Benign alanların fibromatoz stroması malign olanlarda sarkomatözdür. Bu stroma içinde epitelyal yapıdaki hücrelerin tübüler ya da papiller dizilişleri, kordonları, adaları yer almaktadır. Adenokarsinomatöz elemanlar karsinosarkoma benzer ve kolay tanınır (1, 4, 6, 8, 9, 12, 42, 43) (Resim 5). Ayırıcı tanıda sinovyal sarkom, bifazik patern gösteren adenokanserler ve akciğerin karsinosarkomunun plevral invazyonu önemlidir (1, 4, 6, 8, 12). England, lokalize benign ve malign 223 tümörü incelemiş, bunlardan

141'inin benign, 82'sinin malign olduğunu görmüştür. Bu olgulardan % 62'si tek, % 24'ü iki tür, % 14'ünün de üç ya da daha çok patern gösterdiğini belirtmiştir (50).

4. Small cell tür: Epitelyal hücre özelliği taşıyan bu tümör dar, hafif asidofilik, yuvarlak ya da poligonal sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu hücrelerden oluşur. Daha çok malign yapıda olup, nükleusları hiperkromatik, nükleoller belirsiz, arada oval, çentikli, irice ya da çift nükleuslar olan ve mitoz gösteren hücreler bulunur. Bu hücreler fibröz ya da miksoid bir stromada daha çok diffüz infiltrasyonlar oluşturduğu gibi, gevşek bir stromada küçük hücre toplulukları ya da adenoide benzer dizilişler gösterebilir. Diffüz infiltratif türde plazmositoma ya da plazma cell granulomayı düşündürür. Small cell karsinomdan ayırt edilmelidir (12, 63) (Resim 6, 7).

5. Hemangioperisitomatöz tür : Epitelyal ya da fibröz tür hücrelerin her ikisinin de küçük tübüler, damarsal ya da yarık benzeri boşlukları döşedikleri ya da fibröz hücrelerin dizilişleri sırasında arada kalan küçük boşlukların oluşturduğu yapılanmalarla ortaya çıkar. Çok iyi diferansiye olabildiği gibi çok az diferansiye görünümde de olabilir. Çok az görülür (1, 8, 12).

6. Andiferansiye tür: Anaplastik yapıdaki epitelyal ya da fibröz hücrelerce oluşturulur. Daha çok pleomorfik, bir ya da birkaç iri, lobüle, kromatinden ve mitozdan zengin, nükleoller belirgin çentikli, veziküllü nükleuslu, değişik boy ve yapıda, granüle vakuole sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Glandüler yapılanma düzensiz olup, yarıkları döşeyen hücreler belirgindir. Fibröz alanlar birbirini kesen demetler yapar. Kistik yapılar, kanama ve nekroz sıkça görülür (8, 9, 12).

### Metastaz ve Ayırıcı Tanı

Genellikle taraf hiler lenf nodüllerine, daha sonra karşı akciğere, böbrek, karaciğer, böbrek üstü bezi ve kemikleredir. Lokal fissüral invazyon, perikard ve diyafragmaya direkt invazyon, kostal destrüksiyon (% 20) önemlidir. Uzak metastaz %10-15 oranında görülür (4, 8, 9, 11, 64).

Plevraya metastaz yapan tümörler ayırıcı tanıda önem gösterir. Bunlar başlıca üç kümede toplanır: 1) Akciğer, meme, kolon kanserleri, bunlarda hastalığın herhangi bir döneminde % 50 oranında kanlı plevral effüzyon oluşur. Çok küçük çaptaki bronş kanserleri plevraya geniş metastaz yapabilir. 2) Malign lenfomalar (özellikle Hodgkin), ovaryum ve mide kanserleri. 3) Diğerleri. Metastatik lezyonlar çoğunlukla multipldir. Bilateral ve multipl nodüller, aksi kanıtlanana kadar metastaz kabul edilmelidir (4, 8, 9).

### Sağaltım ve Evre

Soliter ya da diffüz benign tümörlerde sağaltım cerrahi olup, total eksizyon uygulanır. Soliter malign olanlarda yine total eksizyon uygulama en iyisidir. Diffüz malign tümörlerde cerrahi, lezyonun durumuna göre uygulanabilir. Malign tümörün rezeksiyonu sonrası ayrı ayrı ya da birlikte radyoterapi ve kemoterapi uygulanır (3, 4, 6, 14, 16, 42). Ölüm nedeni hızlı yayılım, enfeksiyon ya da respiratuar yetmezliktir. Hastalar tanıdan 12-24 ay sonra yitirilir (2, 4, 9) (Tablo VII- VIII ).

Tablo VII. Butchart evrelemesi, (65).

- I. Tümör paryetal plevra kapsülü ile sınırlı, yalnız aynı taraf plevrayı, akciğeri, perikardı, diyafragmayı tutmuş.
- II. Tümör göğüs duvarını ya da mediastinal yapıları (özefagus, kalp, karşı plevra) tutmuş.
- III. Tümör diyafragmayı geçerek peritona girmiş ya da karşı taraf plevrayı tutmuş. Toraks dışında lenfatik yayılım oluşmuş.
- IV. Uzak metastaz vardır.

Tablo VIII. AJCC (American Joint Committee on Cancer), kliniko-patolojik evre, (TNM) (66).

Tümör:

- Tx : Primer tümöre rastlanmadı  
 T0 : Primer tümöre ait hiçbir bulgu yok  
 T1 : Tümör aynı taraf parietal ya/ya da visseral plevrada sınırlı.T2 : Tümör şunlardan herhangi birini infiltre etmiştir. Aynı taraf akciğer, endotorasik fascia, diyafragma ya da perikardium  
 T3 : Tümör şunlardan herhangi birini infiltre etmiştir. Aynı taraf göğüs duvarı kasları, kostalar, mediastinal organlar ya da dokular  
 T4 : Tümör direkt olarak şunlardan birini infiltre etmiştir. Karşı taraf plevrası, akciğer, periton, intraabdominal organlar, servikal dokular

Lenf Dügümü

- Nx: Bölgesel lenf nodülü bulunamadı.  
 N0: Bölgesel lenf nodülü metastazı yok.  
 N1: Aynı taraf peribronşial ya da hiler lenf düğümü metastazı.  
 N2: Aynı taraf mediastinal ya da subkarinal lenf düğümü metastazı.  
 N3: Karşı taraf mediastinal hiler aynı, ya da karşı taraf skalen ya da supraklavikular metastaz.

Uzak Metastaz:

- Mx : Uzak metastaza rastlanmadı.  
 M0 : Uzak metastaz ile ilgili veri yok.  
 M1 : Uzak metastaz var.

Evre (Stage) :

EI:	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
EII:	T1	N	M0
	T2	N1	M0
EIII:	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N	M0
	T3	N2	M0
EIV:	T	N3	M0
	T4	N	M0
	T	N	M1

(Not: Başına "p" getirilirse Patolojik Evre olur)

## a) Dokukimya

1. Müsin: Epitelyal mezotelyomalar ve adenokarsinomların ayırımında çok yaygın olarak kullanılırlar. Fibröz mezotelyomalarda yararsızdır. Müsikarmin ile boyanan intrasitoplazmik nötral müsin varlığı mezotelyomalardan çok adenokarsinom lehinedir. Ancak negatif oluşu adenokanseri ekarte etmeyeceği gibi, mezotelyomalarda da pozitif sonuç alınabileceği unutulmamalıdır (1, 4, 8, 9, 12). PAS/Diastaz metodu da müsin için yeterince spesifik değildir. Örneğin 30 olguluğu iyi diferansiye mezotelyoma dizisinde, PAS/Diastaz ile saptanan müsin 5 olgu iken, yalnız bunlardan birinde müsikarmin ile pozitiflik ortaya konmuştur (67, 68). Hiyaluronidaz rezistan müsikarmin pozitifliği mezotelyomayı reddetmekte iyi bir bulgu olabilir.

2. Glikojen: İnce granüller biçiminde bol glikojen pozitifliği mezotelyoma için özgündür. Adenokarsinomlarda kaba granüller görülür (12).

3. Glikozaminoglikan (GAG): GAG'lar, özellikle de "hiyaluronik asit", mezotelyoma tanısında önemlidir. Çünkü mezotelyal tümör hücreleri bol miktarda bu asit mukopolisakkariti salgılar. Yalnız hiyaluronik asitin varlığını göstermek için kullanılan boyalar yeterince spesifik değildir. Doku fiksasyonunda, formalin gibi su tabanlı fiksatifler kullanıldığında, dokudaki (hücre içinde) hiyaluronik asit hücreyi terk eder. Bunun sonucu boyanma yalancı negatiflikle sonlanabilir. Pozitifliği mezotelyoma için çok değerlidir. Son yıllarda hiyaluronik asit (hiyaluronat) sınıflı antikörlerin kullanıldığı çalışmalarda, immün dokukimyasal yöntemlerle mezotelyomalarda % 79 oranında pozitiflik elde edilmiştir. Adenokarsinomlarda ise zayıf ve fokal olarak % 8'lik bir pozitiflik görülmüştür. Pozitiflik hücre sitoplazmasında olduğu gibi stromada da görülebilir. Çünkü hiyaluronik asidi yapan hücre bunu intersellüler aralığa atar (12, 69-71).

**Elektronmikroskop**

1) Mikrovilluslar: Mezotel hücrelerinde ince, uzun ve sık olarak hücrelerin serbest yüzeylerini örtmektedir. Adenokarsinomlarda ise hücrelerin apikal uçlarında kısa, kalın, seyrek uzantılar biçimindedir. Bunlar ışık mikroskopunda görülebilir. 2) Pseudopodlar: Daha çok malign mezotelyal hücrelerin serbest yüzeylerinde, eni boyundan geniş konik tomurcuklanmalar yapar. Bu özellik de ışık mikroskopunda izlenir. Adenokarsinom hücrelerinde görülmez. 3) Tonofilamentler: Perinükleer organeller olarak mezotelyomalarda bolca bulunur. Bunlar adenokarsinom hücrelerinde seyrekdir. 4) İnter-

sellüler müsin içermeyen vakuoller (3, 4, 12, 14, 17, 18, 72, 73).

**İmmün Dokukimya**

Temel olarak 2 ana antijenik yapının tanımlanmasını amaçlar. Henüz gerçek standartlar ortaya konamamıştır. Mezotelyoma tanısındaki, bu iki küme yapısal elemanlardan biri "intermediate filamentler", diğeri yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinler (mukosubstans) dir. Amaç mezotelyomayı tanımlamak olduğu gibi, daha çok adenokarsinoma spesifik olan antijenik yapılarla ayırımı ortaya koymaktır.

1) Intermediate filamentler: 5 grupta toplanırlar. a) Sitokeratinler, b) Vimentin c) Desmin d) Glial filamentler, e) Nörofilamentler

Normal mezotel hücrelerinde, reaktif ya da proliferatif olanlarda ve malign mezotelyomaların tüm histopatolojik türlerinde sitokeratinler pozitifdir. Mezotelyomalarda düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinlerle (LMW Cyt.) birlikte yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler (HMW Cyt.) (Epidermal sitokeratinler) de eksprese edilirken, adenokarsinomlar daha çok LMW Cyt. ekspresyonuna eğilimlidir(12).

LMW Cyt.'lerden keratin-5 alt kümesine spesifik AE14, mezotelyomalar için biraz daha spesifik bulunmaktadır. Çünkü 13 olguluğu bir mezotelyoma dizisinde pozitif boyanma 12 olguda görülmüş, buna karşın pulmoner adenokarsinomlu 21 olguda ise yalnızca birkaç hücrenin boyandığı izlenmiştir (74).

Mezotelyomanın sarkomlardan ayırımında da sitokeratinlerin pozitifliğinin önemi büyüktür. Bazen sarkomatöz mezotelyomayı "spindle cell" karsinomadan, yine desmoplastik malign mezotelyomayı fibröz plörit, fibroblastik proliferasyon ve plevral sarkomdan ayırmada sitokeratinler yetersiz kalmaktadır. Lokalize fibröz mezotelyomalarda da sitokeratinlerin pozitif, ya da negatif bulunabilmesi bunlardaki hücresel köken ayırımı göstermektedir. Böyle durumlarda "plevranın fibröz tümörü" denmesi doğru olacaktır (12).

Desmin de mezotelyomalarda pozitif ya da negatif sonuç verebilir. Keratin ve vimentinin birlikte pozitifliği daha çok mezotelyoma ile uyumludur (1, 12).

Glial filamentlerin ve nörofilamentlerin mezotelyomalar ile ilgisi yoktur.

2) Mukosubstans (Glikoprotein yapısında ürünler): Bunlar yüksek moleküler ağırlıklı antijenik elemanlardır.



Başlıcaları şunlardır: CEA, Leu.M1 (lökosit antijeni), Ber-EP4250, HMFG-2 (Human Milk Fat Globüle), B72-3, CA1, F36/22.

CEA: Adenokarsinomların % 70'inde pozitif, mezotelyomalarda ise çok değişken bir yüzde ile seyrek ve zayıf pozitiflik verir. Reaktif mezotel hücrelerinde ise pozitiflik genel olarak zayıftır. CEA ile yapısal ilişkisi olan moleküller NCA (Nonspesifik cross antijen) BGP-1 (Biliary glikoprotein) ve NFA-1 (nöral fecal antijendir).

Lu-M1: Bir miyeloblastik belirleyicidir. Solid tümörlerde de pozitif olabilir. Adenokarsinomlarda pozitiflik %66, mezotelyomalarda ise çok seyrek olarak zayıf pozitiflik görülür.

Ber-EP4: Adenokarsinomda pozitifliği % 87'ye varmaktadır. Mezotelyomalarda ise pozitiflik % 1'in altındadır.

HMFG-2: Adenokarsinomlarda pozitiflik %85'ten çok, mezotelyomalarda ise çok azdır (1, 9, 12, 19).

Diğer antikorlar: a) EMA, b) HMFG-1, c) Kan grubu antijenleri: (Levis x, Levis y). Bunlar da adenokarsinomlarda, mezotelyomaya oranla çok yüksek pozitiflik verir (12).

Yine metastatik akciğer kanserlerinde monoklonal antikor 44-3A6 % 100, monoklonal antikor 624 A12 %90 pozitiflik verir. Bunlar mezotelyomalarda zayıf boyanma ya da negatiflik gösterirler. Ayrıca tanıda önemleri büyüktür (75).

Sonuç olarak Adenokarsinomun mezotelyomalardan ayırımında, adenokarsinom için en yüksek spesifite ve sensitivitesi olan, kullanılabilirliği yüksek CEA, Leu-M1 ve Ber-EP4 dir. Benzer bir panel kimi merkezlerde rutin olarak kullanılmaktadır (12) (Tablo IX).

Tablo IX. Mezotelyoma ile adenokarsinom ayırımında National Medical Center, HOPE-USA'nın immünohistokimya paneli.

	LMW Cyt.	HMW Cyt.	VIM	CEA	Leu-M1	Ber-EP4
Adenokarsinom	+	+	+	+++	+++	+++
Mezotelyoma	+	++	+	+	+	+

### Antimezotelyoma Antikorları

Bunlar mezotelyomaya spesifik belirleyicilerdir. Ancak tansal değeri sınırlıdır. Başlıcaları şunlardır. a) Thrombomodulin (Mezotelyal hücrelerde endoteliumda eksprese edilirler), b) Mab 45 (Monoklonal Antikor 45), c) HB.ME1 (76, 78)

### Sitoloji ve Materyal Alınması

Değişik hastalıklar sonucu plevral boşlukta biriken ve sitolojik tanıda önemli bir materyal olan effüzyonun oluşumunda, başlıca fizyopatolojik mekanizmalar şunlardır. a) hidrostatik basınç artması, b) kolloid ozmotik basınç azalması, c) postkapiller venüllerde kapiller permeabilite artışı, d) lenfatik drenaj bozulması, e) plevral kavitede negatif basınç artmasıdır. Effüzyon genellikle bu mekanizmaların kombinasyonu ile oluşur. Transüda ve eksüda olmak üzere ikiye ayrılır.

Transüda genellikle hipoproteinemiye, konjestif kalp yetmezliğine ve vasküler obstrüksiyona bağlıdır. Eksüda ise yangı ve neoplaziye eşlik eder. Kültür ortamı oluşturur ve içinde benign, malign hücreler ve organizmalar proliferer olur (79).

### Materyal Alma ve İşlemler

Sitolojik doğru tanı için sitoloğun deneyimi yanı sıra, sitopreparasyonun niteliği, uygun materyal alma, iyi korunmuş hücreler ve klinik bilgi önemlidir. Pıhtılaşmayı engellemek için her 100cc materyale 1cc 1/10000 lik heparin eklenir. Ancak bu sitolojik detayı bozabilir. Alkol eklenmesi protein presipitasyonunu artırır. Formalin ilavesi, yayma sırasında hücrelerin lama yapışmasını azaltır. Boyanma kalitesini etkiler. Bu nedenle alınan materyal hemen laboratuvara gönderilmelidir. Herhangi bir gecikme sözkonusu ise sıvı buzdolabında korunmalıdır (79, 80).

Epitelial tür malign mezotelyoma'da sıvının yüksek hiyaluronik asit içeriği nedeni ile vizkozitesi yüksektir. Bazen bal gibi kıvamlı olabilir (78).

Elde edilen materyal, "millipore" ya da "nüclepore" filtrelerinden geçirilebilir. Ayrıca hücrelerin konsantre olduğu dip kısmından yaymalar hazırlanır. %95'lik alkol aseton, % 95'lik etanol ya da izopropanolde hemen fikse edilir. Filtre membranı ve fikse direkt yaymalar PAP yöntemi ile boyanır. Diğer direkt yaymalar Wright boyama için havada kurutulur. Geriye kalan sedimentten hücre bloğu hazırlanabilir ve HE ile boyanır. Ayrıca ıslak film yöntemiyle tolidin mavisi ile boyama yapılabilir.

Sıvıyı işlemek için flotation differansiyel santrifugation, saponizasyon ve prefiksasyon gibi diğer metodlar da kullanılabilir. Bu şekilde kan, protein ve nekrotik debris gibi kontamine durumlarda hücreleri ayırmak için gereklidir.

İmmünsitokimya dahil özel boyamalar hücre bloklarında ya da havada kurutulmuş direkt smearlerde yapılır. Elektron mikroskopi bazen, proliferasyon ya da malign mezotelyoma ile adenokarsinom ayırımında gerekebilir. Ancak, immünohistokimya buna pek gerek duymaz. Elektronmikroskopide santrifüj ile konsantre edilen hücreler % 3'lük glutaraldehit ile fikse edilir. Standart teknikler ile hücre blokları hazırlanır (79).

Flow sitometri ile DNA içeriği, hücre siklusu analizi ve hücre yüzey belirleyicileri için taze sıvı kullanılır. Aynı zamanda statik DNA analizleri direkt smearlere ve hücre bloğuna yapılabilir. Ayrıca morfometrik parametreler, nükleus ve nükleolus alanlarının total sayımı, sellüler yapının analizi, hücrelerin DNA içerikleri ve hücre siklus analizleri gibi görüntü analizleri yapılabilir (78).

Uygulanacak görüntü analizi ve DNA kantitasyonu çok duyarlı teknikler olduğundan, değişik fiksatifler, sonucu anlamlı bir biçimde değiştirmektedir. Bu nedenle, fiksasyonda standardın sağlanması çok önemlidir. İdeal fiksatif Bohum Springer fiksatifidir. İçinde; a) filtre edilmiş % 40'lık formaldehide (% 15), b) acetic acid (% 5), c) merthanol (% 80) bulunmaktadır.

Sitolojik materyali alındıktan sonra zaman kaybetmeden üzerine volüm/volüm formülü ile Bohum Springer fiksatif eklenmelidir. Bu aşamadan sonra materyal inceleme merkezine iletilir. Bohum Springer fiksatifine alternatif olarak %95 ve üzeri derecede etil alkol yine aynı oranda sitolojik materyale ilave edilebilir. Biyopsi materyali için fiksatif miktarı biyopsinin 20 katı olmalıdır. Materyalin laboratuvara gönderilme aşamasında bir ya da birkaç gün gecikeceği varsayılıyor ise fiksatif içinde, +4°C de saklanmalıdır.

Mezotelyal hücreler: Sıvı içinde tek tek, üzüm salkımı gibi, kısa zincir biçiminde ve pseudoasiner yapıda bulunur. Yuvarlak halka benzeri dizilme eğilimi gösterirler. Dolgun ve küboidal, üniform kromatin içeriği bulunan, yuvarlak ya da oval, tek ya da multipl nükleusludurlar. Yine tek ya da multipl nükleolus görülür. Sitoplazma geniştir. Periferik soluk bir zon vardır. PAP metodu ile siyanofilik boyanır.

Çeşitli stimuluslar sonucu mezotel hücreleri hipertrofi ve hiperplazi gösterir. Perikardit, siroz ve pulmoner enfarktüs gibi membran irritasyonu yapan durumlarda, reaktif mezotelyal hücreler ortaya çıkar. Bunlar sık mitotik figür olan, geniş irregüler kromatin dağılımı gösteren belirgin nükleoluslu, fagositik aktivitesi olan, sitoplazmik vakuoller sonucu taşlı yüzük hücresi gibi görülen hücrelerdir (Resim 8).

Bu kombine atipik sitolojik görüntüler ve üzüm salkımı gibi yığılmalar hatalı olarak malign ve özellikle adenokarsinom olarak yorumlanabilir (79-81). Mezotelyal hücreler ayrıca clusterler içinde keskin köşeli sınırlar oluşturur ve bu çevredeki ilişkili hücreler arasında berrak bir zon (pencere) oluşumuna yol açar. Bunlar Frost'un tanımladığı gibi "birlikte büyüme" den çok "birlikte bulunmadır" (79).

Hiperplazik ve hipertrofik reaktif mezotelyal hücreler, bazen malign mezotelyoma ve adenokarsinomdan ayrılamaz. Bu durumda flow sitometri, immün sitokimya, elektron mikroskopi ve görüntü analizi yöntemlerine başvurulmalıdır (20, 21). Alınan sıvılarda doku fragmanları da gelebilir (20, 21). Bunlar pseudopapiller görünümündedir. Yanlışlıkla malign olarak değerlendirilebilir. Tek tabakalı olmaları benignite için iyi bir bulgudur (12, 66).

Yaklaşık olarak effüzyonların % 30'u malign hücre içerir. Efüzyonlu ve bilinen bir neoplazmi olan hastalarda ise malign hücre bulunma oranı % 42-96'dır. Erişkinlerdeki malign effüzyonların çoğunluğu metastatik kanserlere bağlıdır. Bunların % 95'den çoğu adenokarsinomdur (78).

Malign effüzyonlardaki hücresel özellikleri şöyle sıralayabiliriz: a) Hücre kümeleri morula formasyonundadır, b) Sitoplazmik vakualizasyonlar keskin sınırlıdır, c) Nükleuslar apikal kubbeleşme gösterir, d) Binükleasyon ve multinükleasyon görülür, e) Mikrovillusların oluşturduğu fırça kenar (Brush border) görünümü vardır, f) Pseudopod türü kaba çıkıntılar görülebilir, g) Perinükleer koyu boyanma olur (1, 4, 8, 12, 66, 79-81) (Resim 9 - 11).

Perinükleer koyu boyanmaya, desmozom türü kaba ve kısa uzantılara ve sitoplazmik vakualizasyona diğer epitelyal metastatik malignitelere de rastlanır. Mikrovillus adenokarsinom hücrelerinin bir kenarında bulunabilir. Özellikle, benign olan fibröz mezotelyoma hücrelerine efüzyonda rastlanmaz. Malign olanlar ise geç dönemlerde görülür. Sarkomatöz hücre özelliği sergiler. Mikst türlerde her iki hücre birlikte görülür. Klinikle birleştirildiğinde tanımlanması daha kolaydır (79, 81).

Sitokimyasal olarak proliferasyon mezotelyumlar PAS ile kuvvetli pozitiflik verirken, malign olanlarda bazen hafif bir boyanma görülür. İmmünohistokimya, histopatolojik preparatlarda olduğu gibi uygulanır. PAP ile boyanmış preparatlar da bu amaç için doğrudan kullanılabilir. CEA, % 50-70 oranında adenokarsinomda pozitiflik verir. Ke-

ratın boyası ile mezotelyal hücreler periferik, perinükleer ya da her ikisini birden içeren bir patern gösterirken, adenokarsinomda yaygın diffüz bir boyanma görülür. EMA ve B72-3 reaktif ve neoplastik mezotelyal hücrelerde negatif iken adenokarsinomda pozitiftir. Bu antijenlerin gösterilmesinde alkol fiksasyonunun daha üstün olduğu belirtilmektedir (12, 20, 21, 79, 80).

Değişik türdeki tanısal bulguların sonuçlarına göre mezotelyoma ve adenokarsinomlar için ayırıcı özellikler Tablo XI'de gösterilmiştir.

Tablo X. Mezotelyoma ve adenokarsinom için ayırıcı özellikler.

	Mezotelyoma	Adenokarsinom
Patern	Hücre yığılılan, morula	Doku fragmanları
Hücre populasyonu	Tek tek	İkili
Uniformite	+	-
Psammm cisimciği	Çok az	Sık
Nükleus	Apikal kubbeleşme	Santral ya da bir kenarda
Fırça kenar	Çepçevre	Bir kenarda
Mikrovillus yapısı	Sık ince uzun	Seyrek, daha kısa
Sitoplazmik boşluklar	Keskin kenarlı vakuol	Daha çok laküner
Perinükleer koyu boyanma	+++/-	-/+
Desmozomal uzantılar	+++/-	-
Multinükleasyon	+++	+
Adenoid yapılanma	+	+++
Tağlı yüzük görünümü	++	+
Pleomorfizm	+	+++
PAS	-/+	+/-
Müsin	-/+	+/-
Hiyalüronik asit	++	+/-
CEA	-/+	+++/-
LU-M1750	-/+	+++/-
Ber-EP4250	-/+	+++/-
EMA	-/+	+
Vimentin	+	+
S-100	-/+	-
Sitokeratin	+/-	+/-
HMFG-2250	-/+	+++
Desmin	-/+	-
B72-3	-/+	+
Trombomodulin	+++	-
EM	Uzun yüzey mikrovillusları Bol intermediate flamanlar	Luminal yüzde kısa yüzey mikrovillusları, Seyrek intermediate flamanlar.

## DNA İçeriği, Genetik Çalışmalar Ve Görüntü Analizi İle Morfometri

Mezotelyal patolojilerin tanısında ilk başvuru olan yöntem eksfoliyatif sitolojidir. Mezotelyal proliferasyonun biyolojik davranış kararı ise sitolojik tanıda karşımıza problemlilik bir konu olarak çıkar. Konvansiyonel sitolojik kriterler benign-malign ayırımında bazen yetersiz kalmaktadır. Pozitif tahmin etme değeri (Positive predictive value) (PPV) %39-77'dir (82).

Konvansiyonel histokimya ve immundokimya yöntemleri ise proliferasyonun malign ya da benign olmasından çok mezotele ya da metastatik kansere ait olup olmadığının ayırımında yüksek bir sensitivite ile kullanılmaktadır (50, 75).

Bugün benign/malign mezotelyal proliferasyonunun ayırımında DNA içeriğinin saptanması sık kullanılan bir yöntemdir. Bunun için akım sitometri (FCM) ya da görüntü sitometresi (ICM) kullanılmaktadır (Resim 12). DNA içeriği saptamalarında ICM, görsel kontrol sağladığı için yeğlenmektedir. Ayrıca, ICM morfometri avantajı da sağlamaktadır. Benign mezotelyal neoplazmlar diploidi DNA paterni gösterirler (22). Malign mezotelyal proliferasyonların ise %60'a yakını anöploidtir (23, 25). Dolayısı ile yalnız DNA içeriği ile, biyolojik davranış kararı düşük PPV nedeniyle güvenilir değildir. Son yıllarda güncellik kazanan ve gittikçe uygulanan görüntü analizi yöntemleri, değişik morfometrik ölçümleri yapabilme olanağı sağlayarak, birçok lezyonun tanı ve ayırıcı tanısında yerini almaktadır. Malign-benign mezotelyal proliferasyon ayırımında hücrenin sitoplazma, nükleus ve nükleolusuna ait alan, perimetri ve birbirleri ile olan ilişkilerine ait ölçümler, hücrelerin birbiriyle oluşturduğu ilişkiler ve bunların kombinasyonları ile elde edilen matematiksel veriler giderek ilgi çekmektedir. Yeterli ve uygun parametreler seçildiğinde alınan sonuçların büyük bir duyarlılık gösterdiği ortaya konmuştur [PPV>%95; NPV>%95 (Negative predictive value)] (25-31) (Şekil 3).

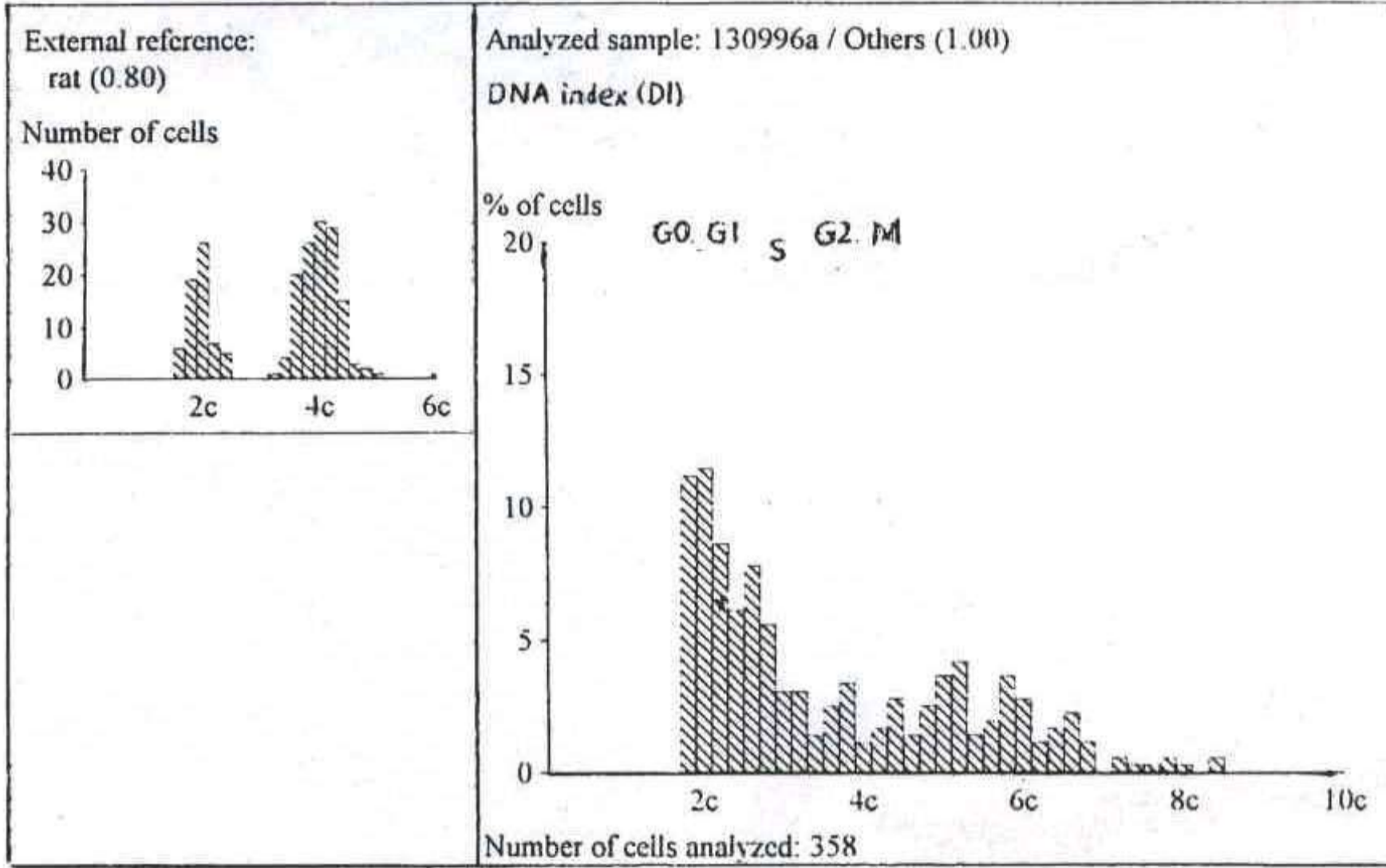
Diploid paternli malign mezotelyomalarda yapılan genetik çalışmalarda tanısal değerleri henüz tartışmalı olan önemli veriler elde edilmiştir. Değişik serilerde delesyon, kodelesyon, onkojen "over" ekspresyonları ve çeşitli kromozom kırıklıklarının saptandığı bildirilmiştir (32, 36). Yine anöploid malign mezotelyomalarda sayısal kromozom anormallikleri de saptanmıştır. Ancak bu bulgular üzerinde çalışmalar sürmektedir (37).

## Sonuç

Sonuç olarak çevresel ve iş kolu nedeniyle asbest ve buna bağlı oluşan mezotelyomanın tanısı, güncel bilgilerin ışığında, Türkiye için önemli bir sağlık sorununu gündeme getirmektedir. Güncel bilgilerin ışığında vücut boşluklarını döşeyen zarların sitolojik incelemelerinde malign-benign ya da primer-sekonder malignite ayırımında tüm bu yöntemler birlikte kullanılarak tanısal yanılığın en aza indirilmelidir.

## Ploidy Analysis

Date : 13/9/1996  
 Slide reference : 130996a  
 Sample received on : 13/9/1996  
 Organ : plevra  
 Preparation : FNA  
 Stain : Feulgen Pararosaniline



CV external reference (XCV):	0.0 %	G0, G1	31.2 %
Ploidy balance (PB):	-16.2 %	S	38.2 %
Degree of hyperploidy (DH):	22.6 %	G2, M	4.4 %
Proliferation index (PI):	22.9 %		
Degree of Aneuploidy (DA):	58.1 %		

Şekil 3. Az diferansiye malign mezotelyoma olgusunda, statik sitometri yöntemi ile plevra sıvısında ploidi analizi.



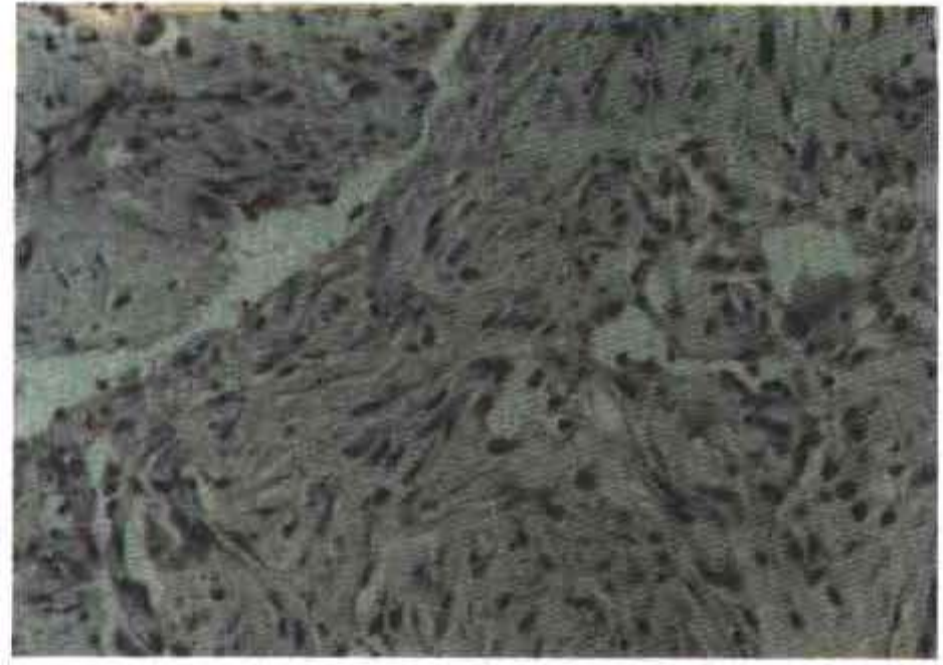
Resim 1. Benign fibröz mezotelyomada makroskobik görünüm.



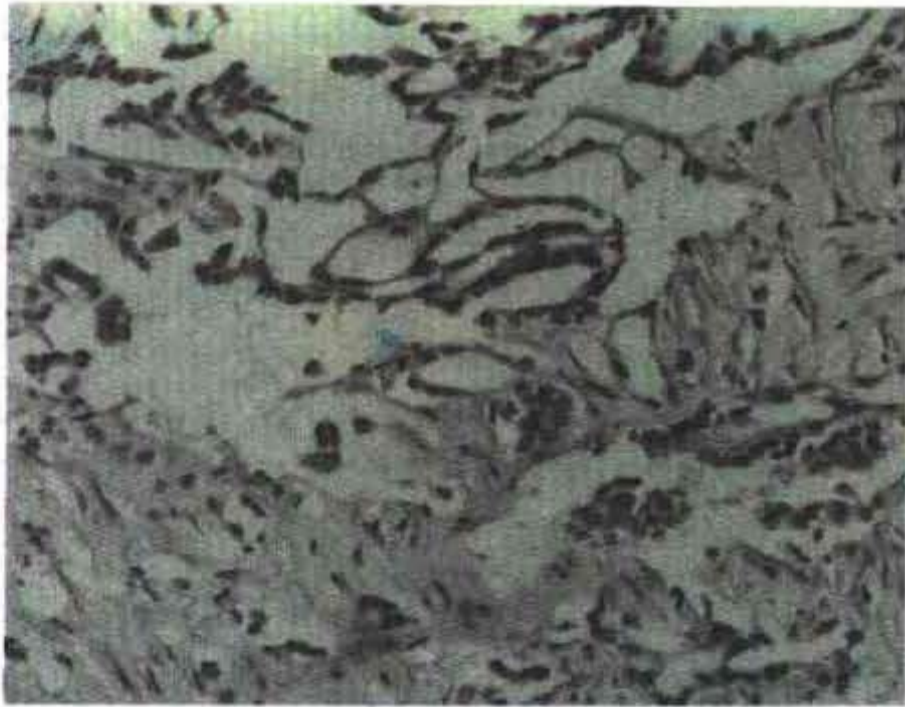
Resim 4. Değişik yönlerde fuziform hücrelerin oluşturduğu benign fibröz mezotelyoma (H+E x100).



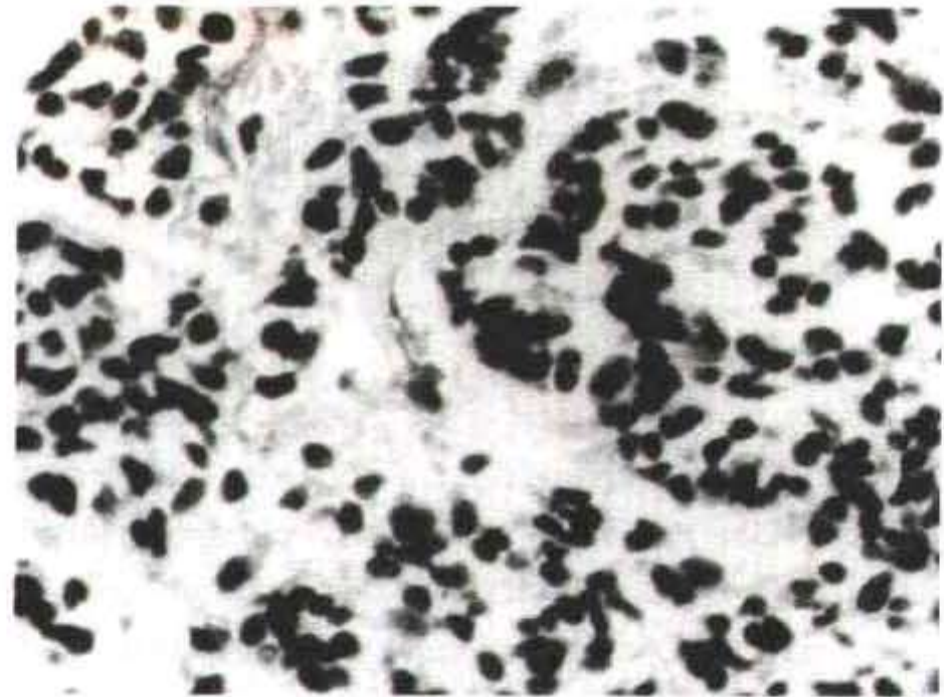
Resim 2. Multinodüler diffüz mezotelyomada makroskobik görünüm.



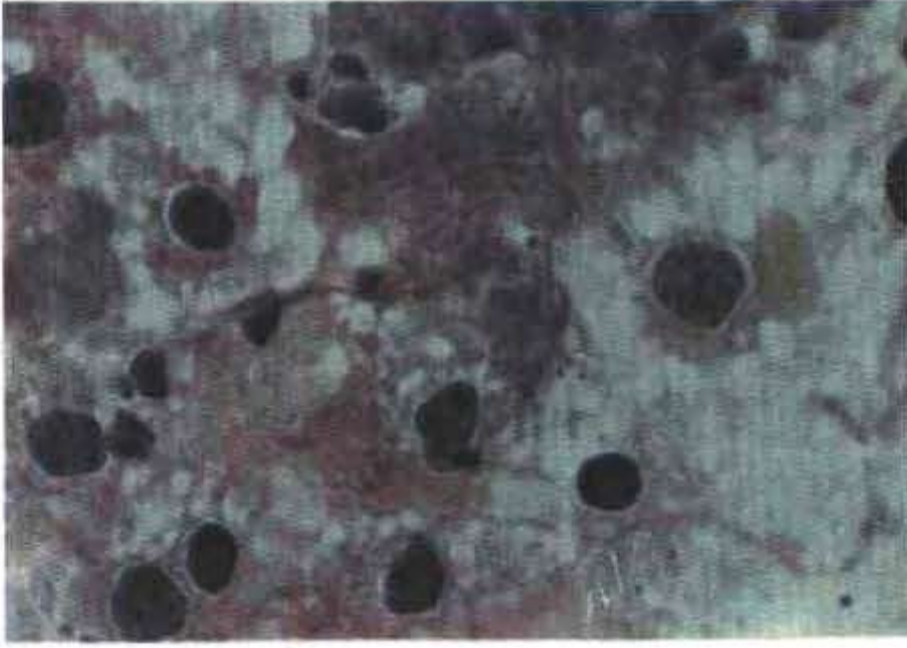
Resim 5. Epitelyal ve fibröz malign komponentleri olan mikst türde mezotelyoma (H+E x400).



Resim 3. Epitelyal (adenoid) tür malign mezotelyoma (H+E x200).



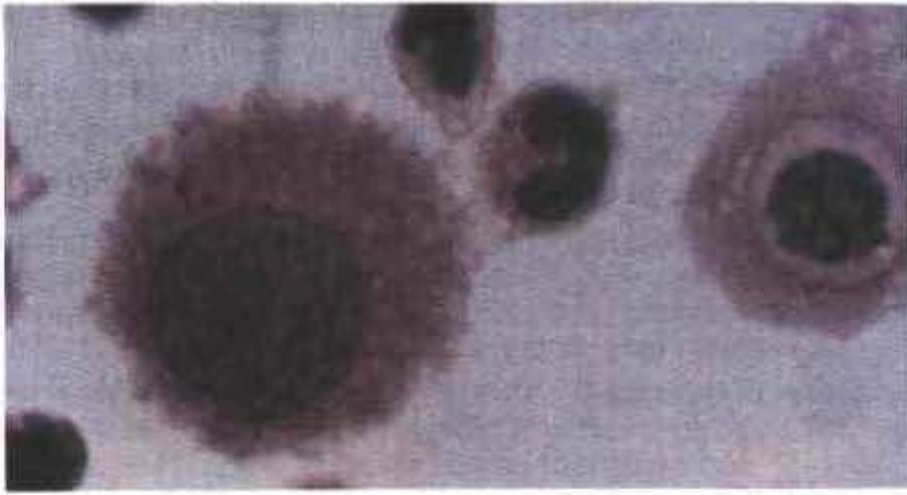
Resim 6. Küçük hücrelerden oluşmuş mezotelyomada hücrelerin diffüz infiltrasyonu ve adenoid benzeri dizilişleri (H+E x200).



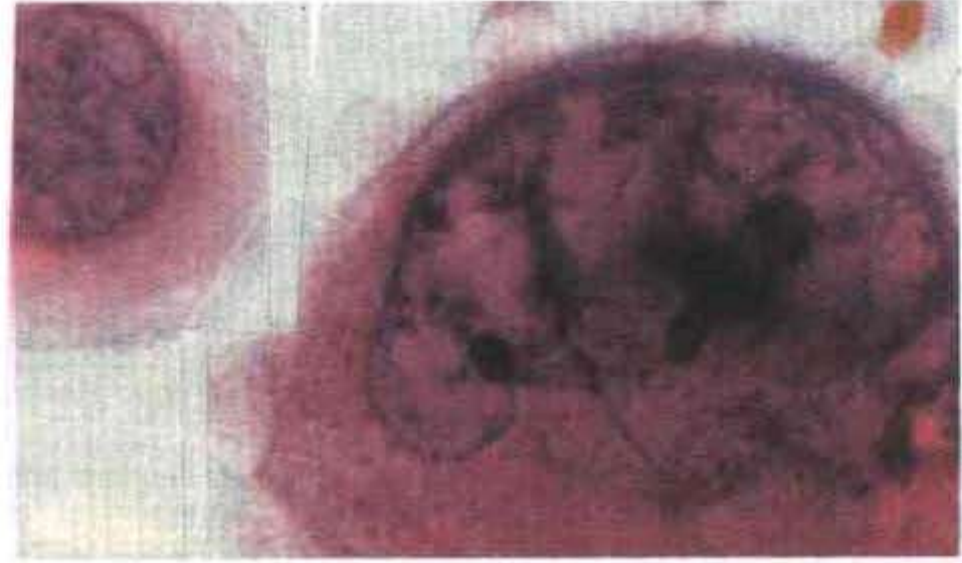
Resim 7. Yayımda mezotelyal malign küçük hücreler (PAP x400).



Resim 10. Çift nükleuslu, iyi diferansiye epitelyal malign mezotelyum çevresinde mikrovilluslar (PAP x1000).



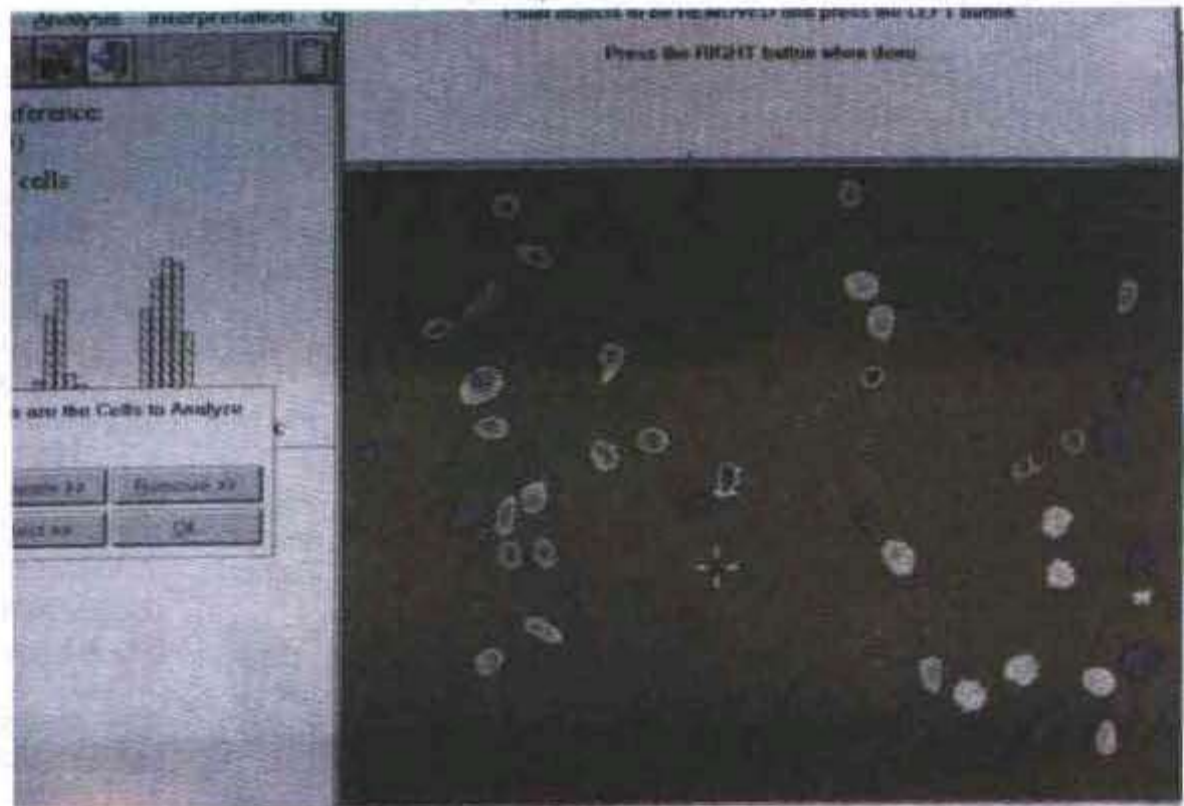
Resim 8. Çevrelerinde mikrovillusların yer aldığı reaktif, proliferatif ve hiperplazik mezotelyumlar (PAP x600).



Resim 11. Psödotip türde kaba çıkıntılar biçiminde desmosom bulunan bir malign mezotelyum. Alandaki diğer hücrede perinükleer koyu boyanma (PAP x1000).



Resim 9. Malign mezotelyumların morula formasyonundaki dizilişleri (PAP x400).



Resim 12. Plevra sıvısının, bilgisayar destekli görüntü analiz sistemi ile değerlendirilmesi.

**Kaynaklar**

1. Enzinger FM, Weiss SW. Soft Tissue Tumors. 2nd ed.. St Louis: The CV. Mosby Company. 1988; 689-718.
2. Otto H. Pathology of pleural mesothelioma. Thorac Cardiovasc Surgeon 1985; 33: 332-34.
3. Seggewiss H, Minami K, Korfer R. Localized benign mesothelioma of the pleura: Case report anal review of the literature. Thorac Cardiovasc Surgeon 1986; 34: 330-32.
4. Carter D, Eggleston TC. Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Lower Respiratory Tract. 2nd series (F.17), Washington, D. C.: AFIP 1980; 328-49.
5. Shabanah FR, Sayegh SF. Solitary (Localized) pleural mesothelioma. Chest 1971; 60: 558-63.
6. Legha SS, Muggia FM. Pleural Mesothelioma: Clinical features and therapeutic implications. Annals of Inter Med 1977; 87: 613-21.
7. Scharifker D, Kaneko M. Localized Fibrous "mesothelioma" of pleura (Submesothelial fibroma). A Clinicopathologic study of 18 cases. Cancer 1979; 43: 627-35.
8. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology 8th. edition The CV. London : Mosby Comp, 1996; 339-42.
9. Kleinerman II. Neoplasms of the Pleura, Chest Wall, and Diaphragm. In: Fishman AP, (Ed): Pulmonary Diseases and Disorders Vol.3. 2 nd ed..New York : McGraww-Hill Book Comp 1988; 2033-39.
10. Grundy GW, Miller RW. Malignant mesothelioma in childhood, Report of 13 cases. Cancer 1972; 30: 1216-18.
11. Nuhcharek M, Muscat J. Metastases in diffuse pleural mesothelioma: Effects of histologic type. Thorax 1987; 42: 897-98.
12. Battifora H. The pleura. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA (Eds). Diagnostic Surgical Pathology. Vol. 1. 2nd Ed. New York: Raven Press, Ltd. 1994; 1095-124.
13. Milano MT. Benign Mesothelioma. In: J.Deslauriers and LK Lacquet (eds). Toracic Surgery: Management of Pleural Diseases Vol: 6. St Louis: The CV Mosby Comp 1990; 316-26.
14. Yousem SA, Flynn SD. Intrapulmonary localized fibrous tumor, Intraparenchymal so-called localized fibrous mesothelioma. Am J Clin Pathol 1988; 89: 365-69.
15. Briselli M, Mark EJ, Dickerson GR. Solitary fibrous tumors of pleura. Eight new cases and review of 360 cases in the literature. Cancer 1981; 47: 2678-89.
16. Colby TV, Lombard C, Yousem SA, Kitaichi M. Atlas of Pulmonary Surgical Pathology Philadelphia: WB Saunders Comp 1991; 76.
17. Suzuki Y, Churg J, Kannerstein M. Ultrastructure of human malignant diffuse mesothelioma. Am J Pathol 1976; 85: 241-62.
18. Said JW, Nash G, Banks-Schlegel S, Sassoon AF, Shintaku IP. Localized fibrous mesothelioma. An Immunohistochemical and electron microscopic study. Human Pathol 1984; 15: 440-43.
19. Sheibani K, Esteban JM, Bailey A, Battifora E, Weiss LM. Immunopathologic and molecular studies as an aid to the diagnosis of malignant mesothelioma. Hum Pathol 1992; 23: 107-16.
20. Bedrossian CWM, Bonsib S, Moran C. Differential diagnosis between mesothelioma and adenocarcinoma: a multimodal approach based on ultrastructure and immunocytochemistry. Semin Diagn Pathol 1992; 9: 124-40.
21. Leong AS-Y, Stevens MW, Mukherjee TM. Malignant mesothelioma: Cytologic diagnosis with histologic, immunohistochemical and ultrastructural correlation. Semin Diagn Pathol 1992; 9: 141-50.
22. El-Naggar AK, Ro JY, Ayala AG, Ward R, Ordonez NG. Localized fibrous tumor of the serosal cavities. Immunohistochemical, electron-microscopic and flow-cytometric DNA study. Am J Clin Pathol 1989; 92: 561-65.
23. Isobe H, Sridhar KS, Doria R, Cohen F, Raub WA, Saldana M, Krishan A. Prognostic significance of DNA aneuploidy in diffuse malignant mesothelioma. Cytometry 1995; 19: 86-91.
24. Dazzi H, Thatcher N, Hasleton PS, Chatterjee AK, Lawson RA. DNA analysis by-flow cytometry in malignant pleural mesothelioma: Relationship to histology and survival. J Pathol 1990; 162: 51-55.
25. Christen H, Oberholzer M, Buser M, Lotscher R, Gschwind R, Rosel F, Ettl R, Feess A, Dalquen P. Digital image analysis in cytological diagnosis: a morphometric analysis on pleural mesotheliomas. Anal Cell Pathol 1989; 1: 105-22.
26. Tierney G, Wilkinson MJ, Jones JS. The malignancy grading method is not a reliable assessment of malignancy in mesothelioma. J Pathol 1990; 160:209-11.
27. Oberholzer M, Feichter G, Dalquen P, Ettl R, Christen H, Buser M. A simple "Expert System" for morphometric evaluation of cells in pleural effusions. Pathol Res Pract 1989; 185:647-51.
28. Marchevsky AM, Hauptman E, Gil J, Watson C. Computerized interactive morphometry as an aid in the diagnosis of pleural effusions. Acta Cytol 1987; 31: 131-36.
29. Dardick I, Butler EB, Dardick AM. Quantitative ultrastructural study of nuclei from exfoliated benign and malignant mesothelial cells and metastatic adenocarcinoma cells. Acta Cytol 1986, 30: 379-84.
30. Ranaldi R, Marinelli F, Barbatelli G, Mariuzzi G, Marzocchi F, Mancini AM, Pisani E, Ansuini G, Ricci M. Benign and malignant mesothelial lesions of the pleura: quantitative study. Appl Pathol 1986; 4:55-64.
31. Gavin FM, Gray C, Sutton J, Clayden AG, Banks RI, Bird CC. Morphometric differences between cytologically benign and malignant serous effusion. Acta Cytol 1988; 32:175-82
32. Xio S, Li D, Vijg J, Sugarbaker DJ, Carson JM, Fletcher JA. Codeletion of p15 and p16 in primary malignant mesothelioma. Oncogene 1995; 11:511-15.
33. Cristaudo A, Vivaldi A, Sensales G, Guglielmi G, Ciancia E, Elisei R, Ottenga F. Molecular biology studies on mesothelioma tumor samples: preliminary data on H-ras, p21, and SV 40. J Environ Pathol Toxicol Oncol 1995; 14:29-34.
34. Kratzk RA, Otterson GA, Lincoln CE, Ewing S, Oie H, Geradts J, Kaye FJ. Immunohistochemical analysis of the p16 INK4 cyclin-dependent kinase inhibitor in malignant mesothelioma. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1870-75.
35. Bianchi AB, Mitsugana SI, Cheng JQ, Klein WM, Jhanwar SC, Seizinger B, Kleyn Klein-Szanto AJ, Testa JR. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. Proc Nat Acad Sci USA 1995; 92: 10819-820.
36. Hagemeyer A, Versnel MA, Van Drunen E, Moret M, Bouts MJ, Van der Kwast TH, Hoogsteden HC. Cytogenetic analysis of malignant mesothelioma. Cancer Genet Cytogenet 1990; 47: 1-28.
37. Segers K, Ramael M, Singh SK, Van Daele A, Weyler J, Van Marck E. Detection of numerical chromosomal aberrations in paraffin-embedded malignant pleural mesothelioma by non-isotopic in situ hybridization. J Pathol 1995; 175: 219-26.
38. Okike N, Bernatz PE, Wolner LB. Localized mesothelioma of the pleura. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 75: 363-72.

39. Nevhouse M. Epidemiology of asbestos-related tumors. *Semin Oncol* 1981; 8: 250-57.
40. O'Donnell W, Mann RH, Grosh JL. Asbestos-an extrinsic factor in the pathogenesis of bronchogenic and mesotheliomas. *Cancer* 1966; 19: 1143-48.
41. Artman KH. Natural History and Epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 103: 4, 1993; 3675-775.
42. Brenner J, Sordillo PP, Masill GB, Golbey RB. Malignant mesothelioma of the pleura (Review of 123 patients). *Cancer* 1982; 49: 2431-35.
43. McDonald AD, McDonald JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 1980; 46: 1650-56.
44. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Indust Med* 1960; 17: 260-71.
45. Baloğlu H, Öztekin İ, Mısırlı Z. Malign mezotelyomaların etiolojisinde asbest ve diğer fibrillerin rolü (ön çalışma). *Göğüs Kalp Damar Cerr Derg* 1994; 2: 128-31.
46. Yazıcıoğlu Ş, İlçayto R, Balcı K, Şaylı BS, Yorulmaz B. Pleural calcification, pleural mesothelioma and bronchial cancer caused by tremolite dust. *Thorax* 1980; 35: 564-69.
47. Barış Yİ. Asbestos and Erionite Related Chest Diseases. Ankara: Semih Ofset. 1987.
48. Canda MŞ, Bircan A, Akın MM, Kabadayı T, Kurt S. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestos bölgesi a) İvriz Zanapa Vadisi, Ege Univ Tıp Fak Derg 1988; 27: 1291-98.
49. Canda MŞ. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestos bölgesi Ayrancı (Karaman, Berendi). *Ege Univ Tıp Fak Derg* 1989; 28: 193-97.
50. England DM, Hochholzer L, Mc Larty MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura, A clinico pathologic review of 223 Cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 640-58.
51. Çelik M, Uysal A, Helezaroğlu S, Zonuzi F, Arman B, Öztekin İ. Soliter benign fibroz mezotelyomalar (iki olgu). *Türk Patol Derg* 1993; 9: 37-40.
52. Öztekin İ, Kanca A, Baloğlu H, Özdamar Ş, Oktay T, Doğusoy İ. Intrapulmoner lokalize soliter benign fibröz mezotelyoma. *Ankara Patol Bül* 1992; 9: 63-73.
53. Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The Mesothelium and its reactions: a review. *CRC Crit Rev Toxicol* 1982; 10: 81-144.
54. Whitaker D, Papadimitriou JM. Mesothelial healing Morphological and kinetic investigations. *J Pathol* 1985; 145:159-75.
55. Bolen JW, Hammar SP, McNutt MA. Reactive and neoplastic serosal tissue. A light-microscopic, ultrastructural and immunocytochemical study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 34-47.
56. McCaughey WTE, Kannerstein M, Churg J. Tumors and pseudotumors of the serous membranes. 2. series, 20. fascicle, Washington D.C. AFIP, 1985; p.17.
57. Foster EA, Ackerman LV. Localized mesotheliomas of the pleura. The Pathologic evaluation of 18 cases. *Am J Clin Pathol* 1960; 34: 349-64.
58. Janssen JP, Wagenaar SS, Van Den Bosch JMM, Van Der Schueren RGJRA, Planteydt HT. Benign localized mesotheliomas of the pleura. *Histopathol* 1985; 9: 309-13.
59. Dervan PA, Tobin B, O'connor M. Solitary (Localized) fibrous mesothelioma; evidence againts mesothelial cell origin. *Histopatol* 1986; 10: 867-75.
60. Mandal AK, Rozer MA, Salein FA, Oparah SS. Localized Benign mesothelioma of the pleura associated with a hypoglycemic episode. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1608-10.
61. Touyz R, Plitt M, Rumbak M. Hypoglycemia associated with a lung mass. *Chest* 1986; 89: 289-90.
62. Cantin R, Al-Jabi M, McCaughey WTE. Desmoplastic diffuse mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1.982; 6: 215-22.
63. Mayall FG, Gibbs AR. The histology immunohistochemistry of small cell mesothelioma. *Histopathol* 1992; 20: 47-51.
64. Craighead JE. Current pathogenetic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1987; 18: 544-57.
65. Antman KH, Li FP, Pass HI, Corson J, Delaney T. Benign and Malignant Mesothelioma. In *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Vol 2. (Eds) DeVita V, Hellman Jr S, Rosenberg SA. Philadelphia: JB Lippincott 1995; 1489-508.
66. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 8th ed. London: The CV Mosby. 1996; 2593-94.
67. Benjamin CJ, Ritchie A. Histological staining for the diagnosis mesothelioma. *Am J Med Technol* 1982; 48: 905-08.
68. MacDougall DB, Wang SE, Zidar BL. Mucinpositive epithelial mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 874-80.
69. Waxler B, Eisenstein R, Battifora H. Electrophoresis of tissue glycosaminoglycans as an aid in the diagnosis of mesothelioma. *Cancer* 1979; 44: 221-27.
70. Azumi N, Underhill CB, Kagan E, Sheibani K.A. Novel biotinylated probe specific for hyaluronate: its diagnostic value in diffuse malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 116-21.
71. Kawai T, Suzuki M, Shinmei M, Maenaka Y, Kageyama K. Glycosaminoglycans in malignant diffuse mesothelioma. *Cancer* 1985; 56: 567-74.
72. Dardick I, Jabi M, McCaughey WTE, Deodhare S, Van Nostrand AWP, Srigley JR. Diffuse epithelial mesothelioma: a review of the ultrastructural spectrum. *Ultrastruct Pathol* 1987; 11: 503.
73. Ghadially FN, McCaughey WTE, Perkins DG, Ripstein P. Diagnostic value of microvillus-matrix associations in tumors. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1992; 24: 103-108.
74. Moll R, Dhouailly, Sun T-T. Expression of keratin 5 as a distinctive feature of epithelial and biphasic mesotheliomas. An immunohistochemical study using monoclonal antibody AE 14. *Virchows Arch (B)* 1989; 58:129-45.
75. Lee I, Radosevich J.A., Chejfec G, Ma Y, Warren WH, Rosen ST, Gould VE. Malignant mesotheliomas improved differential diagnosis from lung adenocarcinomas using monoclonal antibodies 44-3A6 and 624 A 12. *Am J Pathol* 1986; 123: 497-507.
76. Collins CL, Ordonez NG, Schaefer R, Cook CD, Xie S-S, Granger J, Hsu P-L, Fink L, Hsu S-M. Trombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 141: 827-33.
77. Anderson TM, Holmes EC, Kosaka CJ, Cheng L, Saxton RE. Monoclonal antibodies to human malignant mesothelioma. *J Clin Immunol* 1987; 7: 254-61.
78. Chang K, Pai LH, Pass H, Pogrebniak HW, Tsao M-S, Pastan I, Willingham MC. Monoclonal antibody K1 reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 259-68.
79. Schultenover SJ. Body Caviti Fluids. In: *Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy*. (Ed) Ramzi I. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange 1990; 165-79.
80. Koss LG. *Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*. Philadelphia: JB.Lippincott. 1979; 911-70.
81. Sherman ME, Mark EJ. Effusion cytology in the diagnosis of malignant epithelioid and biphasic pleural mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 14: 845-51.
82. Whitaker D, Shilkin KB. Diagnosis of pleural malignant mesothelioma in life. A practical approach. *J Pathol* 1984; 143: 147-75.