



Özgün Araştırma/Research Article

Mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomunun ayırıcı tanısında immünohistokimyasal belirteçlerden calretinin, D2-40, p63 ve tiroid transkripsiyon faktör-1'in rolü

The role of immunohistochemical antibodies calretinin, D2-40, p63 and thyroid transcription factor-1 in the differential diagnosis of mesothelioma and lung adenocarcinoma

Mehmet Mustafa ERDOĞAN¹ , Songül YERLİKAYA KAVAK¹ 

¹Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 44000, Malatya-Türkiye

Atf gösterme/Cite this article as: Erdoğan MM, Yerlikaya Kavak S. Mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomunun ayırıcı tanısında immünohistokimyasal belirteçlerden calretinin, D2-40, p63 ve tiroid transkripsiyon faktör-1'in rolü. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2023;9(2):125-132. doi:10.30569.adiyamansaglik.1225533

Öz

Amaç: Mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomunun ayırıcı tanısında morfolojik bulgular yetersizdir. İmmünohistokimyasal inceleme en iyi yardımcı yöntemdir. Çalışmada mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomunun ayırıcı tanısında uygun belirteçlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada hastanemizde tanı almış akciğer adenokarsinomu ile mezotelyoma olgularına ait patoloji arşivi incelenerek bu olgularda ayırıcı tanıya giderken kullanılan calretinin, D2-40, p63 ve tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) immünohistokimyasal belirteçleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Elde edilen bulgulara göre, 45 mezotelyoma olgusunun 43'ünde D2-40 belirteç pozitifliği, 44'ünde calretinin belirteç pozitifliği, 45 akciğer adenokarsinom olgusunun ise tamamında TTF-1 belirteç pozitifliği bulundu.

Sonuç: Mezotelyoma açısından calretinin ve D2-40 belirteçlerinin, akciğer adenokarsinomu açısından ise TTF-1 immünohistokimyasal belirteçlerinin olgularda yüksek oranda doğru tanı sağladığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Akciğer adenokarsinom; Mezotelyoma; D2-40; Calretinin; TTF-1.

Abstract

Aim: Morphological findings are insufficient in the differential diagnosis of mesothelioma and lung adenocarcinoma. Immunohistochemical examination is the best auxiliary method. In this study, it was aimed to determine the appropriate antibodies in the differential diagnosis of mesothelioma and lung adenocarcinoma.

Materials and Methods: In this study, the pathology archive of lung adenocarcinoma and mesothelioma cases diagnosed in our hospital was examined, and the immunohistochemical markers of calretinin, D2-40, p63 and thyroid transcription factor-1 (TTF-1), which were used for differential diagnosis in these cases, were evaluated.

Results: According to the findings obtained, 43 of 45 mesothelioma cases had D2-40 antibody positivity, 44 cases had calretinin antibody positivity, and 45 lung adenocarcinoma cases had antibody positivity. TTF-1 antibody positivity was found in all of them.

Conclusion: We found that calretinin and D2-40 markers for mesothelioma and TTF-1 immunohistochemical markers for lung adenocarcinoma provided a high rate of accurate diagnosis in cases.

Keywords: Lung adenocarcinoma; Mesothelioma; D2-40; Calretinin; TTF-1.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Mustafa ERDOĞAN, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 44000, Malatya-Türkiye, E-mail: drmustafaerdogan@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received:28.12.2022

Kabul Tarihi/Accepted:17.07.2023

Yayın Tarihi/Published online:30.08.2023



Bu eser, Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
Telif Hakkı © 2023 Adıyaman Üniversitesi Rektörlüğü



Bu makale araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlanmıştır.



intihal incelemesinden geçirilmiştir.



Giriş

Mezotelyoma perikard, plevra ve periton gibi serözal yüzeyleri döşeyen mezotel hücrelerinden gelişen malign bir tümördür.^{1,2} Mezotelyomanın fibroz (sarkomatoid), epitelyal ve bifazik (mikst) olmak üzere 3 tipi vardır. Epitelyal ve fibroz hücre özelliklerinin bir arada olması mikst (bifazik) tipi oluşturur.³

Akciğer adenokarsinomları tek veya çok sayıda kitle oluşturabilir ve boyutları değişkenlik gösterebilir. Sıklıkla periferde yerleşen 4 cm'den küçük kitleler şeklindedir. Olguların yaklaşık %15'inde göğüs duvarı ve plevra tutulumu görülmektedir ve bu durum akciğer kanserinin diğer tiplerinden daha yaygındır.⁴ Özellikle akciğer adenokarsinomları periferik yerleşimli ise plevrayı invaze edebilir. Plevral epitelooid tip mezotelyomaların, plevra tutulumlu akciğer adenokarsinomlarından ayırımı zordur. İmmünohistokimyasal bulgular her zaman histomorfolojik, radyolojik ve klinik bulgular eşliğinde yorumlanmalıdır. Günümüzde mezotelyoma ile plevrayı infiltre eden akciğer adenokarsinom ya da metastatik adenokarsinom için spesifik antijenlerin olmaması ve belirteçlerin sensitivitesindeki farklılıklardan dolayı ikili ya da üçlü immünohistokimyasal belirteç kombinasyonları kullanılmaktadır.^{2,4-6}

Kalsiyum bağımlı EF-el yapısına sahip calretinin, intrasellüler bir proteindir.^{7,8} Calretinin ilk kez periferik ve santral nöral dokularda görülmüştür.⁹⁻¹¹ Daha sonra nonnöral hücreler, mezotelyal hücreler, ektrin bezler, Leydig ve Sertoli hücreleri, böbrek tubulusları ve adipositlerde bulunmuştur.^{9,12} Calretinin, akciğer adenokarsinomu ile mezotelyoma arasında ayırt edici bir markerdir, mezotelyoma için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.^{9,11}

D2-40, germ hücre neoplazilerinin bir kısmında bulunan M2A antijeni ve fetal testis gonositlerine karşı geliştirilmiş bir belirteçtir.¹³ Bu belirtecin lenfatik endoteli tespit etmede oldukça spesifik olduğu saptanmıştır. Son yıllarda D2-40'ın mezotelyal hücre farklılaşmasını saptamada da faydalı olduğu gösterilmiştir.^{14,15}

p63, birçok epitelyal dokunun bazal tabakasında yüksek miktarda eksprese edilir. Skuamöz epitelin gelişiminde önemli rol oynar.¹⁶

Tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1), normal olarak yetişkin tiroid dokusunda ve yetişkin akciğerinde Tip II pnömositlerde eksprese edilen 38-kDa'lık bir transkripsiyon faktörüdür. TTF-1 ayrıca müsinöz olmayan akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %75'inde eksprese edilir ve yaygın olarak akciğer adenokarsinomlarının teşhisi için bir belirteç olarak kullanılır.¹⁷ Son çalışmalar ayrıca akciğer kanseri için soy spesifik bir protoonkogen olduğunu da önermiştir.¹⁸

Bu çalışmada, mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomu ayırıcı tanısında kullanılan calretinin, D2-40, p63 ve TTF-1 immünohistokimyasal biyobelirteçleri boyanma derecesi ve şiddeti açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamızda mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomunun ayırıcı tanısında calretinin, D2-40, p63 ve TTF-1 belirteçlerinin etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın tipi

Bu çalışma için veriler retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir.

Araştırmanın evreni ve örnekleme

Bu çalışmada, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nin Eylül 2008-Kasım 2022 tarihleri arasındaki arşivinde bulunan mezotelyoma ve akciğer adenokarsinom tanılı ve rutin patoloji laboratuvarlarında kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerden calretinin, D2-40, p63 ve TTF-1 belirteçleri ile boyanmış preparatlar tarandı.

15 yaş altı olanlar, preoperatif kemoterapi ve radyoterapi alanlar, mezotelyoma ve akciğer adenokarsinom olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

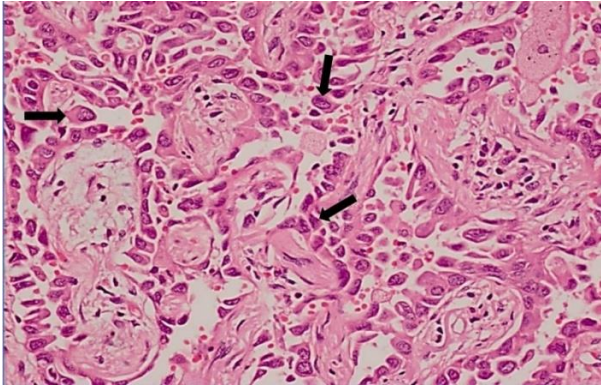
Kriterlere uyan 45 mezotelyoma, 45 akciğer adenokarsinom olmak üzere toplam 90 preparat çalışmaya dahil edildi. Mezotelyoma tanısı almış 45 materyalin 15'i plevra sıvısı, 30'u ise plevra biyopsisine aitti.

Akciğer adenokarsinom tanısı almış 45 materyalin tamamı akciğer doku biyopsisiydi.

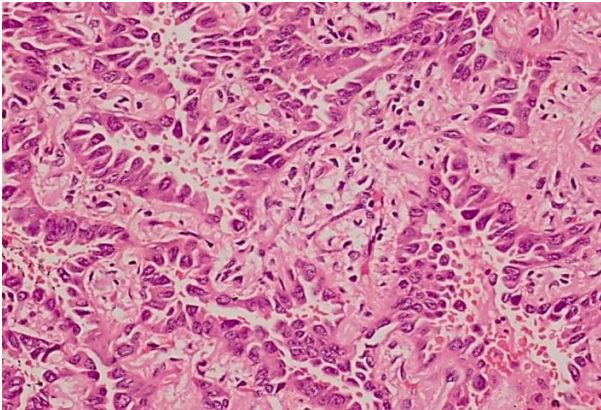
Veri toplama araçları

Teçrübeli bir patolog ve histolog tarafından H&E ile boyalı preparatlar incelendi ve tümör morfolojisini en iyi yansıtan preparatlar seçilerek (Şekil 1, 2) ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse Ci-L) tekrar değerlendirildi. Tanılar histokimyasal, immünohistokimyasal, klinik, morfolojik ve radyolojik bulgular yardımıyla tekrar konuldu. Tüm olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi;

- %0-10 arasında boyananlar negatif (-),
- %11-30 arasında boyananlar 1 pozitif (+),
- %31-60 arasında boyananlar 2 pozitif (++) ,
- %61-100 arasında boyananlar 3 pozitif (+++) olarak değerlendirildi.¹⁹



Şekil 1. Akciğer adenokarsinomu H&E (40x). Siyah ok: tümör hücreleri.



Şekil 2. Mezotelyoma H&E (40x).

Tablo 1. Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri

	Cinsiyet		İstatistiksel Test*	Yaş		İstatistiksel Test**
	n (% satır)			$\bar{x} \pm S.S.$	Medyan (IQR)	
Mezotelyoma	29 (64,4)	16 (35,6)	0,358	66,7 \pm 12,9	65 (18)	0,680
Adenokarsinom	34 (75,5)	11 (24,5)		66,9 \pm 10,4	67 (16)	

*Ki-Kare Testi **Mann-Whitney U Testi

Olguların tanı gruplarına göre immünohistokimyasal boyanma derecelerinin istatistiksel olarak incelenebilmesi için boyanma dereceleri iki grup altında toplanmıştır. Buna göre negatif (-) ve 1 pozitif (+) boyanmış olgular negatif (-) grubunu, 2 pozitif (++) ve 3 pozitif (+++) boyanmış olgular pozitif (+) grubunu oluşturmuştur.

Ayrıca boyanma şiddeti zayıf (+), orta derecede (++) ve şiddetli (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı.⁴

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşı ve klinik bilgileri hastaneye ait elektronik kayıt sisteminden elde edildi.

Verilerin analizi

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı. Normallik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı ve normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri önemli kabul edildi.

Araştırmanın etik boyutu

Çalışma için Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.11.2022 tarih ve 2022/189 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $66,8 \pm 11,7$ 'dir. Mezotelyoma tanısı almış grupta yaşlar 41-105; akciğer adenokarsinom tanısı almış grupta 44-87 arasındaydı. Cinsiyet ve yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomunun erkek cinsiyetinde görülme oranı kadın cinsiyete göre daha fazla bulunmuştur. Grupların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan toplam 90 olguya calretinin, D2-40, p63 ve TTF-1 belirteçleri uygulanmıştır.

Calretinin belirteci uygulanan 45 mezotelyoma olgusunun 44'ünde pozitif

boyanma, 1'inde negatif boyanma ve 45 akciğer adenokarsinom olgusunun ise 2'sinde %10'nun altında lokal zayıf pozitif boyanma, 43'ünde negatif boyanma bulundu ($p<0,001$) (Tablo 2).

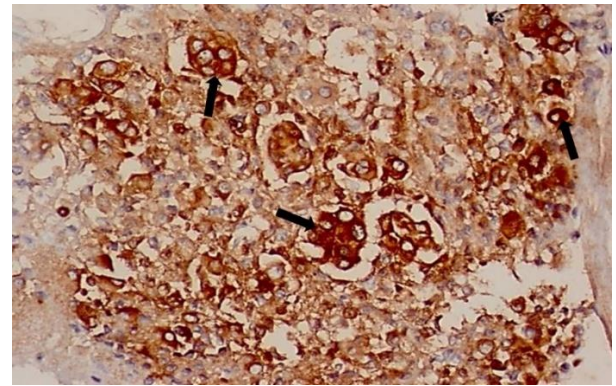
Tablo 2. Grupların boyanma derecelerine göre karşılaştırılması

		Mezotelyoma	Adenokarsinom	İstatistiksel Test*
Calretinin	Negatif (-)	1	45	<0,001
	Pozitif (+)	44	0	
D2-40	Negatif (-)	2	45	<0,001
	Pozitif (+)	43	0	
TTF-1	Negatif (-)	45	0	<0,001
	Pozitif (+)	0	45	
p63	Negatif (-)	45	45	
	Pozitif (+)	0	0	

*Ki-Kare Testi

Mezotelyoma olgularında calretinin ile boyanma şiddeti 5'inde yoğun, 18'inde orta ve 21'inde zayıf (Şekil 3) derecedeydi (Tablo 3).

D2-40 belirteci uygulanan 45 mezotelyoma olgusunun 43'ünde pozitif boyanma, 2'sinde negatif boyanma ve 45 akciğer adenokarsinom olgusunun 3'ünde %10'nun altında lokal zayıf pozitif boyanma, 42'sinde negatif boyanma bulundu ($p<0,001$) (Tablo 2).



Şekil 3. Mezotelyoma D2-40 (+) (40x). Siyah ok: tümör hücrelerinde kuvvetli pozitif boyanma

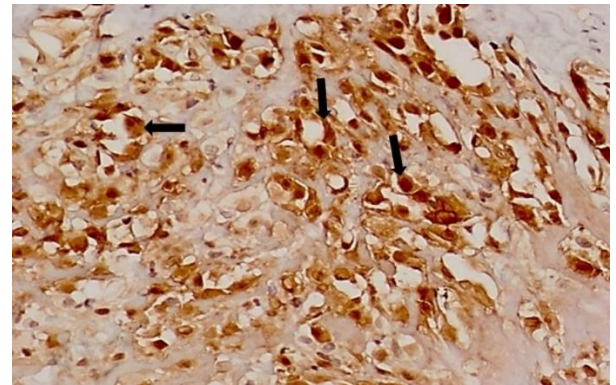
Tablo 3. Mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomlarında boyanmanın şiddeti.

Markerler	0	1+	2+	3+
Mezotelyoma				
D2-40	2	16	16	11
Calretinin	1	21	18	5
TTF-1	45	0	0	0
p63	45	0	0	0
Adenokarsinom				
D2-40	45	0	0	0
Calretinin	45	0	0	0
TTF-1	0	19	20	6
p63	45	0	0	0

Mezotelyoma olgularında D2-40 ile boyanma şiddeti 11'inde yoğun, 16'sında orta ve 16'sında zayıf (Şekil 4) derecedeydi (Tablo 3).

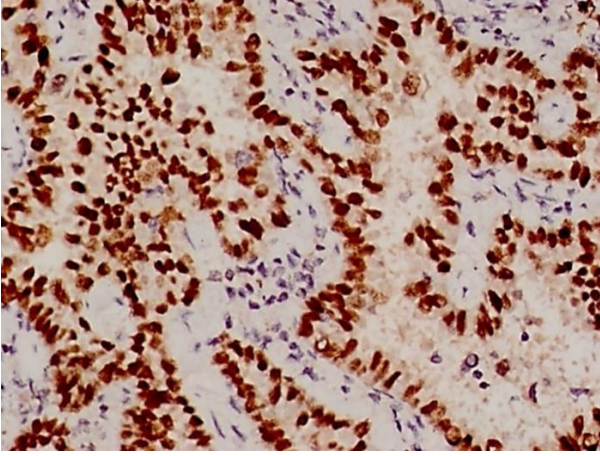
p63 belirteci uygulanan 45–mezotelyoma ve 45 akciğer adenokarsinom, toplam 90 olgunun hiçbirini boyanmamıştır.

TTF-1 belirteci uygulanan 45 mezotelyoma olgusunun hiçbirini boyanmazken, 45 akciğer adenokarsinom olgularının tamamı pozitif boyandı ($p<0,001$) (Tablo 2).

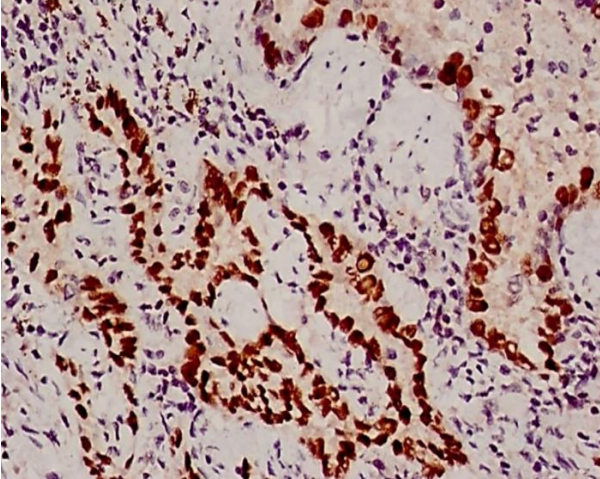


Şekil 4. Mezotelyoma calretinin (+) (40x). Siyah ok: tümör hücrelerinde nükleer boyanma

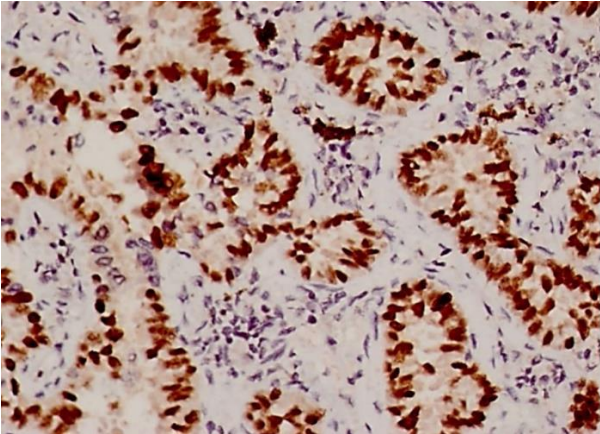
TTF-1 ile boyanma şiddeti akciğer adenokarsinom olgularının 6'sında yoğun (Şekil 5), 20'sinde orta (Şekil 6) ve 19'unda ise zayıf (Şekil 7) derecede bulundu. Çalışmamızda kullandığımız tüm immünohistokimyasal belirteçlerin mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomlarında gösterdikleri boyanmanın şiddeti Tablo 3'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Akciğer adenokarsinomu TTF-1 (++++) (40x)



Şekil 6. Akciğer adenokarsinomu TTF-1 (++) (40x)



Şekil 7. Akciğer adenokarsinomu TTF-1 (+) (40x)

Tartışma

DSÖ Tümör Sınıflandırması Kitabı'nda plevral mezotelyoma lokalize ve diffüz olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bunlar da kendi aralarında epiteloïd mezotelyoma, sarkomatoid mezotelyoma ve bifazik mezotelyoma alt gruplarında incelenmektedir. Lokalize ve diffüz plevral mezotelyoma immünohistokimyasal olarak benzerlik göstermektedir.²⁰

Akciğer adenokarsinomları plevraya metastaz yapabilmekte ve histomorfolojik özellikleri mezotelyomalar ile birbirine çok benzedikleri için ışık mikroskobunda tanı güçlüğüne yol açmaktadır.²¹ Mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomlarının ayırıcı tanısında klinik, makroskobik, mikroskobik, immünohistokimyasal bulgular önemlidir. Son yıllarda eklenen immünohistokimyasal belirteçler ile ayırıcı tanıda pratikte artık çok az olguda sıkıntı yaşanmaktadır.

Mezotelyoma ile akciğer adenokarsinomunun immünohistokimyasal ayrımı temelde belirteçlerin büyük çoğunluğu ile adenokarsinom hücrelerin boyanması, mezotelyal hücrelerin boyanmaması prensibine dayanır. Uzun yıllardır bu ayırım için kullanılan primer belirteçler karsinoembriyogenik antijen (CEA), calretinin, D2-40, TTF-1 ve CD 15'dir.^{5,22,23} Günümüzde hem adenokarsinom hücrelerini hem de mezotelyal hücreleri boyayan belirteçleri tespiti yönelik araştırmalar devam etmektedir.²⁴

Mezotelyal hücreleri işaretleyen calretinin, yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeni ile mezotelyoma tanısında kullanılan en önemli belirteçleridir.^{5,23} Calretinin, kalsiyum bağlayıcı sitoplazmik proteinler grubundandır. Periferik ve santral nöral dokularda, özellikle retinada bulunur. Calretinin ayrıca mezotel hücrelerde de güçlü bir reaktivite gösterir.²⁵

Son yıllardaki birçok çalışmada calretinin, mezotelyoma için pozitif kabul edilen bir belirteç olarak ön plandadır. Yapılan bir çalışmada 42 mezotelyoma olgusunun 39'unda (%92) calretinin ile reaktivite saptanmışken, 40 adenokarsinom olgusunun ise 32'sinde (%73) reaktivite görülmemiştir.²⁶

Doglioni ve ark.⁹ calretinin ile yaptıkları çalışmalarında, 44 mezotelyomalı olgunun tamamında kuvvetli boyanma, 294 adenokarsinom olgusunun ise 28'inde (%9,5) boyanma tespit etmişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada ise 12 mezotelyoma olgusunun 11'inde (%92), 8 adenokarsinom olgusunun 3'ünde (%38) calretinin ile boyanma saptanmış ve calretinin özgüllüğü %62 ve duyarlılığı %92 olarak hesaplanmıştır.⁶

Çalışmamızda ise calretinin ile 45 mezotelyoma olgusunun 44'ünde (%97,7), 45 akciğer adenokarsinom olgusunun ise 2'sinde lokal zayıf pozitif boyanma görülmüştür. Çalışmamız literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu olup calretinin, mezotelyoma için pozitif boyanan bir belirteç olarak tanıda önemi bir kez daha gösterilmiştir.

D2-40, 40 kDa ağırlığında, siyaloglikoprotein yapısında monoklonal bir belirteçtir.²⁷ D2-40'ın mezotelyal farklılaşma ve lenfatik endoteli saptamadaki önemini araştıran çok sayıda çalışma vardır.²³ Deniz ve ark.¹³ yapmış olduğu çalışmada, membranöz immünreaktivitenin, akciğer adenokarsinomunun mezotelyomanın ayırımında önemli bir bulgu olduğu saptanmıştır. Malign plevral effüzyonda belirlenen hücrelerin kökeni hakkında (metastatik karsinom veya mezotel kökenli) bilgi edinebilmek için immünositokimya uygulanabilir. Bu amaçla calretinin, D2-40 kullanılmaktadır. Effüzyon örneklerinde mezotelyomada D2-40 duyarlılığı yüksektir.²⁸

Çalışmamızda D2-40 ile 45 mezotelyoma olgusunun 43'ü, 45 akciğer adenokarsinom olgusunun ise 3'ü lokal zayıf pozitif boyanmıştır. Bu çalışmada D2-40 belirtecinin, mezotelyoma için pozitif boyanan bir belirteç olarak önemi bir kez daha gösterilmiştir.

p63, skuamöz hücreli karsinoma (SHK) özgü ve SHK ile mezotelyomanın ayırıcı tanısında bir panelde kullanılabilecek en iyi belirteçlerden biri olarak kabul edilir.²⁹ SHK'larda genellikle TTF-1 negatif ve p63 pozitif iken adenokarsinoma ise TTF-1 pozitifdir.³⁰

Çalışmamızda p63 belirteci uygulanan 45 mezotelyoma ve 45 akciğer adenokarsinomdan hiçbiri boyanmamıştır.

p63 mezotelyoma için negatif bir immünohistokimyasal biyobelirteç olup p63 negatifliği mezotelyomayı ekarte ettirmiştir.

TTF-1, normal akciğer ve tiroid dokusunun yanı sıra akciğer adenokarsinomları ve tiroid karsinomlarında reaksiyon gösterirken, mezotelyomada negatiftir. Akciğer adenokarsinomlarıyla epitelyal mezotelyoma ayırımında kullanılan en değerli işaretleyicidir.³¹ King ve ark.³² yaptıkları çalışmalarında 240 mezotelyoma olgusunun hiçbirinde TTF-1 ile boyanma görmezken, 366 pulmoner adenokarsinom olgusunun 281'inde (%77) TTF-1 pozitifliği saptamıştır.

Başka bir çalışmada adenokarsinom olgularının %91'inde TTF-1 ile pozitiflik mevcut iken TTF-1 çalışılan epitelyoid mezotelyoma olgularının hiçbirinde boyanma izlenmemiştir.⁵ Yapılan bir olgu sunumunda TTF-1 pozitifliği akciğer adenokarsinom tanısını desteklemiştir.³³

Çalışmamızda TTF-1 ile 45 akciğer adenokarsinom olgusunun tamamı pozitif boyanmıştır. TTF-1 immünohistokimyasal belirtecinin ayırıcı tanıda, akciğer adenokarsinomu için pozitif boyanan bir belirteç olarak son derece önemli olduğu literatür ile uyumlu şekilde gösterilmiştir.

Hiçbir işaretleyicinin tek başına yeterince spesifik ve sensitif olmadığı ve bir panel uygulanması gerektiği hakkında fikir birliği mevcuttur, ancak panelin genişliği ve içeriği hakkında ortak bir görüşe varılamamıştır. Bazı araştırmacılar uygulanan panel içinde en az iki karsinom ve iki mezotelyal belirtecin bulunması gerektiğini öne sürmektedir.³⁴

Yapılan başka bir çalışmada, patoloji uzmanlarının daha az spesifik veya sensitif olsa bile kendi laboratuvarlarında güvenilir şekilde uygulanan işaretleyicileri tercih etmesi gerektiği vurgulamakta kendi laboratuvarında calretinin, CK5/6, WT-1, CEA, B72.3 ve TTF-1 şeklinde panel uygulanmaktadır.^{32,35}

Sonuç

Sonuç olarak, mezotelyoma ve akciğer adenokarsinom ayırımında biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle mezotelyoma karıştığı pek çok malignite

nedeniyle sıkıntıya sebep olabilmektedir. Bu nedenle sıklıkla kullanılan belirteç panelinde calretinin ve D2-40'ın mezotelyomada, TTF-1 belirteçlerinin ise akciğer adenokarsinomunda doğru tanıya ulaşmada yüksek oranda fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmanın etik boyutu

Çalışma için Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.11.2022 tarih ve 2022/189 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak yapıldı.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar çalışmanın her aşamasında katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı

Tüm yazarlar bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Araştırma Desteği

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Beyanlar

Bu yazı daha önce herhangi bir yerde sunulmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Kaynaklar

- Haber SE, Haber JM. Malignant mesothelioma: a clinical study of 238 cases. *Industrial health*. 2011;49(2):166-72.
- Kabul S. Primer akciğer adenokarsinomları ile plevra yerleşimli epitelioid tip malign mezotelyomaların ayırıcı tanısında napsin A, caveolin-1, tip III kollajen ve tenascin-x immünohistokimyasal antikorların rolü. [Uzmanlık tezi]. Bursa, Türkiye: Uludağ Üniversitesi; 2015.
- Sternberg SS, Mills SE, Carter D. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. vol 1. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Kaplan S. Determining the position of CEA, HBME-1 and thrombomodulin markers in the differential diagnosis of malign mesothelioma and lung adenocarcinoma. [Uzmanlık tezi]. Elazığ, Türkiye: Fırat Üniversitesi; 2005.
- Akyıldız EÜ, Öz B, Aki H, Demirkaya A. Plevral Epitelioid Malign Mezotelyoma ile Adenokarsinom Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimya; Bir Panel Önerisi. *Türk Toraks Dergisi*. 2010;11(4):144.
- Aydiner F, Yerci Ö. Differential Diagnosis of Malignant Mesothelioma Versus Primary Pulmonary Adenocarcinoma: An Immunohistochemical Analysis. *Türk Patoloji Derg* 2004;20(3-4):60-5.
- King J, Hasleton P. Immunohistochemistry and the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology*. 2001;38(5):471-6.
- Rogers JH. Calretinin: a gene for a novel calcium-binding protein expressed principally in neurons. *J Cell Biol*. 1987;105(3):1343-53.

- Dogliani C, Dei AP, Laurino L, et al. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(9):1037-46.
- Fetsch PA, Abati A. Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. *Cancer*. 2001;93(5):293-308.
- Leers M, Aarts M, Theunissen P. E-cadherin and calretinin: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology*. 1998;32(3):209-16.
- Dei Tos AP, Doglionit C. Calretinin: a novel tool for diagnostic immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 1998;5(1):61.
- Deniz H, Kibar Y, Güldür ME, Bakır K. Is D2-40 a useful marker for distinguishing malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma and benign mesothelial proliferations? *Pathol Res Pract*. 2009;205(11):749-52.
- Bhalla R, Siddiqui MT, Mandich D, et al. Diagnostic utility of D2-40 and podoplanin in effusion cell blocks. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(6):342-7.
- Saad RS, Lindner JL, Lin X, Liu YL, Silverman JF. The diagnostic utility of D2-40 for malignant mesothelioma versus pulmonary carcinoma with pleural involvement. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(12):801-6.
- Karadeniz C. Küçük Hücre Dışı Akciğer Karsinomu Tanısı Alan Hastalarda Patolojik Alt Grup Analizi ve Sağkalım Üzerine Olan Etkileri. Yandal Uzmanlık Tezi. Ankara, Türkiye: Başkent Üniversitesi; 2013.
- Barletta JA, Perner S, Iafate AJ, et al. Clinical significance of TTF-1 protein expression and TTF-1 gene amplification in lung adenocarcinoma. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8b):1977-86.
- Zhao Q, Xu S, Liu J, et al. Thyroid transcription factor-1 expression is significantly associated with mutations in exon 21 of the epidermal growth factor receptor gene in Chinese patients with lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther*. 2015;8:2469.
- Mutlu S. Seröz Effüzyonlarda Malign Mezotelyoma, Reaktif Mezotel Hücreleri ve Adenokarsinoma Ayırımında Calretinin, Glut-1 ve E-Cadherin Ekspresyonunun Değeri. [Yüksek lisans tezi]. İstanbul, Türkiye: İstanbul Üniversitesi; 2010.
- World Health Organization Classification of Tumours. Thoracic Tumours. 5th Edition. Volume 5. 2021:202-4.
- Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Int*. 2007;57(4):190-9.
- Wick MR. Immunophenotyping of malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1395-8.
- Ozardalı Hİ, Yıldız F, Terzi A, ve ark. Kolon Adenokarsinomlarında D2-40 İmmünreaktivitesi. *Duzce Medical Journal*. 13(2):1-5.
- Seyhan EC, Çetinkaya E, Altın S, Ürer N, Timur S. Akciğer adenokarsinomu ve malign mezotelyoma ayırıcı tanısında immünohistokimyasal analiz. *Toraks Dergisi*. 2007;8(4):202-6.
- Rogers J, Khan M, Ellis J. Calretinin and other CaBPs in the nervous system. *Adv Exp Med Biol*. 1990;269:195-203.
- Oates J, Edwards C. HBME-1, MOC-31, WT1 and calretinin: an assessment of recently described markers for mesothelioma and adenocarcinoma. *Histopathology*. 2000;36(4):341-7.
- Gomaa AH, Yaar M, Bhawan J. Cutaneous immunoreactivity of D2-40 antibody beyond the lymphatics. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(1):18-21.
- Pereira TC, Saad RS, Liu Y, Silverman JF. The diagnosis of malignancy in effusion cytology: a pattern recognition approach. *Adv Anat Pathol*. 2006;13(4):174-84.
- Pu RT, Pang Y, Michael CW. Utility of WT-1, p63, MOC31, mesothelin, and cytokeratin (K903 and CK5/6) immunostains in differentiating adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(1): 20-5.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85.
- Ürer N. Patolojik Tanı ve Ayırıcı Tanı da Yaklaşımlar. *TTD Plevra Bülteni* 2009;3:7-10.
- 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.
33. Ozbudak İH, Ozbudak Ö, Arslan G, Erdoğan A, Ozbilim G. Metachronous malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Turk Patoloji Derg*. 2013;1:4.
 34. Yaziji H, Battifora H, Barry TS, et al. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol*. 2006;19(4):514-23.
 35. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):397-401.