

MALİGN MEZOTELYOMADA MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİN TANI VE TEDAVİYE ETKİSİ

EFFECTS OF MOLECULAR FEATURES IN MALIGNANT MESOTHELIOMA ON DIAGNOSIS AND TREATMENT

Handan Zeren

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: ehandanzeren@yahoo.com

DOI: 10.5578/tcb.2017.028

Özet

Malign mezotelyoma agresif ve öldürücü bir kanserdir. Cyclin-dependent kinase inhibitör 2A (CDKN2A), ubiquitin carboxyl-terminal hidrolase (BAP1) ve neurofibromin 2 (NF2) gibi inaktive eden mutasyonları içeren farklı genomik özellikler çoğu zaman malign mezotelyomayla ilişkilidir. p16/CDKN2A ve BAP1'in analizi mezotelyoma ve mezotelyal proliferasyon arasındaki ayrımı sağlar. Günümüzdeki malign mezotelyoma tedavileri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyle sınırlıdır. Fakat NF2 tedavi için yeni hedef olabilir.

Anahtar kelimeler: Malign mezotelyoma, moleküler yollar, tanı, tedavi

Abstract

Malign mesothelioma is an aggressive and lethal cancer. Distinct genomic features including inactivating mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase (BAP1) and neurofibromin 2 (NF2) have been shown most relevant in malignant mesothelioma. Analysis of the p16/CDKN2A and BAP1 provide to differentiate between mesothelioma and mesothelial proliferation. Current treatments for malignant mesothelioma are limited to surgery, radiotherapy, and chemotherapy. But NF2 may be new target for treatment.

Keywords: Malignant mesothelioma, molecular pathways, diagnosis, treatment

Malign mezotelyoma (MM)'nin ayırıcı tanısı zaman zaman tüm patoloğların, hatta pulmoner patolojiyle uğraşan deneyimli patoloğların bile kabusu olmuştur, olmaya devam etmektedir. Yıllardır süregelen çalışmalar son yıllarda meyvelerini vermiş, immünohistokimyasal yeni belirteçlerin yanı sıra bazı moleküler teknikler de özellikle benign-malign mezotel hücre proliferasyonunda, malign mezotelyoma-metastatik karsinom ve desmoplastik malign mezotelyoma-fibröz plörezi ayırıcı tanısında yol alınmasına yardımcı olmuştur.

2017 yılında International Mesothelioma Group, yeni gelişmeleri ve ileri tanı tetkiklerini vurgulayarak 2013 yılında yayımlanan tanı klavuzunu revize etmişlerdir (1). Bu metinde MM patolojik tanısını gözden geçirip, yeni seriler ışığında yeni kullanıma giren antikoları vurgulayacak, MM'nin moleküler özelliklerini gözden geçirip tanı ve ayırıcı tanıda kullanıma giren moleküler testlerden ve kısaca prognostik belirteçlerden bahsedeceğiz.

Klavuzlarda öncelikle vurgulanan nokta, doku veya sitolojik materyal olsun, materyalin tanı için yeterli olması,

morfolojik bulguların klinik, radyolojik ve cerrahi bulgularla korelasyonunun gerekliliğidir. Literatürde cinsiyet ve asbest inhalasyonu öyküsünün tanıda etkisinin bulunmadığı belirtilmektedir. Ancak Türkiye gibi çevresel malign mezotelyomanın yaygın olarak görüldüğü ülkelerde hastaların "beyaz toprak" öyküsünün bulunduğu bu verinin diğer bulgularla birlikte değerlendirilmesi tanı için yardımcı olabilir.

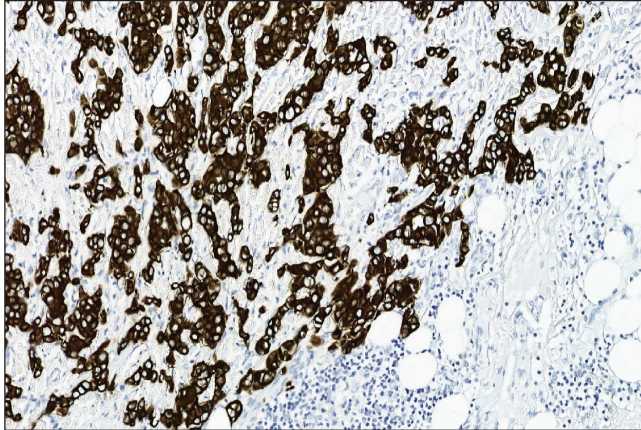
Benign/Malign Mezotel Hücre Proliferasyonu

Plevral, peritoneal ve perikardiyal kaviteleri döşeyen mezotelyal hücreler özelleşmiş çölemik epitel hücreleridir ve mezotermal kökenlidir. Mezotel hücreleri oldukça önemli görevleri üstlenirler örneğin serozal yüzeyi düzgün ve nemli tutmak, enflamasyonu başlatmak ve sonlandırmak, doku tamiri, elektrolit ve plevral sıvı sekresyonu ve reabsorbsiyonu gibi. Bu nedenle enflamasyonlar başta olmak üzere pek çok patolojik durumda mezotel hücreleri sayıca artar, yeni gereksinimlere yönelik sitomorfolojilerinin değişir ve rejenerasyon bulguları gösterirler. Prolifere olan mezotel hücreleri epitelooid MM yanı sıra çeşitli karsinomları-adenokarsinom-

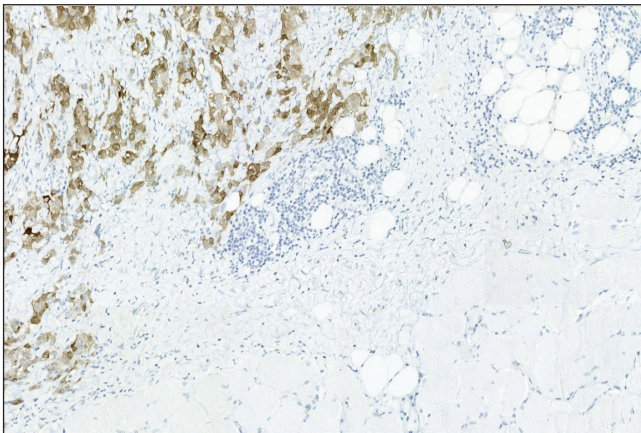
ları ve diğer epiteloid neoplazileri taklit edebilirler. Biyopsi spesmenlerinde MM tanısı atipi gösteren mezotel hücrelerinin doku invazyonunun; plevra, akciğer, plevral yağlı doku, çizgili kas vs. saptanmasıyla konur. Bu invazyon en iyi şekilde immünohistokimyasal olarak Sitokeratin veya Calretinin immün boyasıyla ortaya konur (Resim 1,2). Bazı olgularda malign mezotel hücreleri ağır atipi içermez ve lezyonda dezmoplastik reaksiyon görülmeyebilir. Organize plörezi nedeniyle mezotel hücrelerinin hapsolması invazyonla karıştırılabilir (2). Tablo 1’de benign mezotel hücre hiperplazisi ve MM histopatolojik bulguları karşılaştırılmaktadır.

Bütün bu kriterleri bilmemize ve dökümanite edilmesine karşılık özellikle bazı olgularda bu ayırım kolay değildir. Biyopsi materyallerinde kolay olmayan ayırıcı tanı, en önemli tanı kriteri olan “tümör hücre invazyonu” nun ortadan kalktığı sitolojik spesmenlerde ve hücre bloklarında en zor seviyeye ulaşır. Uzun yıllardır benign reaktif mezotel hücrelerini malign tümör hücrelerinden ayırmayı amaçlayan çok sayıda immünohistokimyasal boya literatüre geçmiş ve kullanılmıştır (3). Bu boyalar Tablo 2’de özetlenmektedir.

Bu belirleyicilerden GLUT-1 bazı araştırmacılar tarafından kesin olarak malignite belirtici olarak belirtilmekle birlikte yapılan pek çok çalışmada reaktif mezotel hücrelerini



Resim 1. Malign mezotelyomada Pankeratin pozitifliği.



Resim 2. Malign mezotelyomada Calretinin pozitifliği.

de boyadığı bildirilmiştir (4). Belirleyicilerin birkaçını birlikte kullanmak spesifisiteyi ve sensitiviteyi belirgin şekilde arttırmaktadır. Örneğin bir çalışmada GLUT-1 ve IMP3’ün birlikte kullanımı MM için sensitiviteyi %100’e, spesifiteyi ise %95’e çıkarmaktadır (5). GLUT-1’in kırmızı kan hücrelerini boyaması değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (4). EMA ve P53 ile ilgili literatür de çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Örneğin Attanoos ve arkadaşları benign mezotel hücrelerinde EMA ile yüksek oranda bir boyanma görürken King ve arkadaşları EMA spesifitesini MM için %89 olarak rapor etmişlerdir (4). Hiç şüphesiz kullanılan antikör klonunun bu çelişkili sonuçlara katkısı vardır. Örneğin bir çalışmada Saad ve arkadaşları EMA klon Mc5’in sensitivitesi ve spesifitesini %70 ve %40 olarak bildirmişler, aynı çalışmada EMA klon E29’un ise sensitivite ve spesifitesini %75 ve %100 bulmuşlardır (6). Araştırmacılar, EMA klon E29’un MM için güvenilir bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Tek olgu bazında bu belirleyicilerin elbette tamamen yetersiz olduğu söylenemez. Ancak burada tedavisi son derece agresif olan son derece malign bir tümörün tanısından bunlardan daha fazlası güvenebileceğimiz belirteçlere ihtiyaç vardır.

Bu tartışmalar sürerken, son yıllarda MM’nin genetik zeminine ilgili bazı gelişmeler kaydedildi. Bu bilgilerin ışığında spesifitesinin %100’e ulaştığı iddia edilen moleküler bazlı p16 INK4a (CDKN2A- cyclin dependent kinase inhibitör 2A) ve BAP1 (BRCA-1 associated protein) isimli iki yeni belirteçle ilgili çalışmalar literatürde görülmeye başlandı.

MM’de en sık görülen genetik farklılaşmalardan biri CDKN2A, CDKN2B ve MTAP gibi bir grup genleri içeren 9p21 loküsündeki homozigot delesyondur. CDKN2A (p16) siklin bağımlı kinaz 4 (INK4) inhibitör ailesinin bir üyesidir. Bu genler D-tip sikline bağımlı kinazlara bağlanıp inhibe ederler ve bu yolla hücre siklüsünü düzenlerler. p16 bir tümör süpresör genidir ve gen ürünü hücre siklusunu G1 fazında durdurma görevini yapar. p16’daki delesyon ise hücre proliferasyonuna yol açacaktır. Bu genin çeşitli nedenlerle (mutasyon, hipermetilasyon, homozigot delesyon gibi) fonksiyon kaybı pek çok tümörde tarif edilmiştir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemini ve parafine gömülü dokuları kullanarak p16 delesyonunu gösteren Chiosea ve arkadaşları bu ilk çalışmada 52 plevral MM olgusunun 35’inde (%67), 20 peritoneal MM olgusunun 5’inde 9p21 lokusunda homozigot delesyonu göstermişlerdir (7). Aynı çalışmada immünohistokimyasal olarak p16 ekspresyonunu da incelemişler, ancak delesyonla bir korelasyon bulamamışlardır. Bu çalışma ve daha sonra yayımlanan benzer çalışmaların hiçbirinde benign reaktif hücrelerde (toplam 220 olgu) p16 homozigot kayıp gösterilmemiştir. Bu bulgu %100 gibi bir spesifisite ve MM tanısında başarı anlamına gelmektedir. p16 kaybı, sadece tanısız değil, aynı zamanda prognostik ve tedaviye yanıtı da gösteren bir belirteçtir. Dacic ve arkadaşları 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada 48 plevral MM olgusunu kısa (< 3 yıl) ve uzun (> 3 yıl) olarak ayırmışlar ve 48 olguda FISH yöntemiyle p16 delesyonu analizi yanı sıra immünohistokimyasal yöntemle (İHK) p16 çalışmışlardır. İHK

Tablo 1. Benign reaktif mezotel hücre hiperplazisi-MM (1,2)

| Mezotel hücre hiperplazisi | MM |
|--|---|
| Stromal invazyon mevcut değil | Stromal invazyon mevcut |
| Selülarite plevral yüzeye sınırlı | Stroma içinde de izlenen yoğun selülarite |
| Basit papillalar | Kompleks papiller yapılar |
| Stroma içermeyen gevşek hücre grupları | Hücreler stromayla çevrili ("bulky" tümör) |
| | Mezotelyal boşluğu bariz invazyon olmaksızın doldurabilir |
| Nekroz nadir | Nekroz mevcut |
| Enflamasyon sık minimal | Enflamasyon genellikle minimal |
| Üniform büyüme paterni* | Genişleyen nodüler ve düzensiz büyüme paterni* |
| Organize efüzyon alanına sınırlı atipi | Tüm alanlarda görülen atipi-sık değil |
| Kapiller yapılar plevral yüzeye paralel | Kapiller yapılar plevral yüzeye dik |
| Fibrin birikimi sık | Fibrin birikimi nadir |
| Atipik mitoz yok | Atipik mitoz nadiren var |
| * Sitokeratin immünohistokimyası değerlendirilmede faydalı. Hafif-orta atipi genellikle faydasız. Mitotik hız genellikle faydasız. | |

Tablo 2. Benign-malign mezotel hücre proliferasyonunda kullanılan immün belirleyiciler

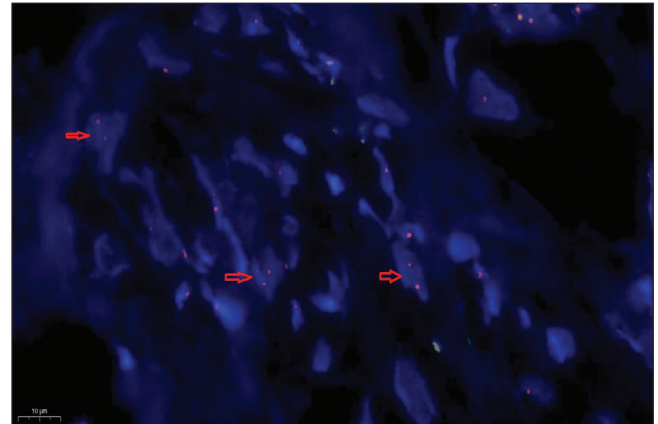
| Belirleyici | Öne sürülen yararları |
|---|-------------------------------------|
| Pankeratin | Benign ve malign hücrelerde pozitif |
| EMA | Malignite belirleyici |
| P53 | Malignite belirleyici |
| Desmin | Benign mezotel hücre belirleyici |
| GLUT-1 | Malignite belirleyici |
| X ile ilişkili apoptozis inhibitörü | Malignite belirleyici |
| IMP-3 | Malignite belirleyici |
| GLUT-1: Glucose transporter-1, EMA: Epithelial membrane antigen, IMP-3: Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3. | |

sal olarak p16 kaybını ve FISH ile p16 delesyonunu kötü prognozla (yaşam süresi < 3 yıl) ilişkili bulmuşlardır. Epiteloid histolojik tipte MM olgularına p16 homozigot delesyon farklı serilerde %45-86 arasında değişirken bu oran sarkomatöz MM'de daha yüksektir (%50-100) (8). Resim 3'te malign mezotel hücrelerinde Vysis LSI p16/CEP 9 probe (Abbott) kullanılarak FISH yöntemiyle saptanan homozigot delesyon gösterilmektedir.

Benzer şekilde, 88 MM olgusunun dahil edildiği bir diğer çalışmada immünohistokimyasal olarak çalışılan p16/INK4AA ekspresyonu intermediyer-yüksek olan olgularda p16 kaybı-düşük ekspresyonu gösteren olgulara kıyasla tanı sonrası yaşam süresinin belirgin bir şekilde uzun olduğu, aynı zamanda bu hastaların kemoterapiye çok daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (9).

BRCA1 ilişkili protein 1 (BAP1) tümör süpresör olarak fonksiyon gördüğü düşünülen bir nükleer ubiquitin hidrolazdır. DNA tamiri yapan, hücre siklusunu ve proliferasyonunu düzenleyen genleri eksprese eder. MM'de BAP1 somatik mutasyonları ortaya koyan Bott ve arkadaşlarıdır (10). Başka bir çalışmada BAP1 germline mutasyonları ailesel MM ne-

deni olarak ortaya konmuştur (11). Uveal malign melanoma olgularının bazılarında aynı zamanda MM gelişmesi, BAP1 mutasyonlarının her iki tümöründe gelişiminde rol oynadığını kanıtlamaktadır. BAP1 germline mutasyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilen diğer tümörler cilt melanositik lezyonları, akciğer adenokarsinomu ve renal hücreli karsinomdur (12).

**Resim 3.** Floresan in situ hibridizasyon P16 homozigot delesyonu.

BAP1 immünohistokimyası reaktif mezotel hücrelerini MM hücrelerinden ayırmada oldukça başarılıdır. Geniş serili bir çalışmada biyopsi ve sitolojik spesmenlerde 212 mezotelyoma olgusunun %66'sında İHK ile negative boyanma saptanırken 12 benign mezotelyal tümör ve 42 reaktif mezotelyal proliferasyonun tamamında BAP1 immün boyanması saptanmıştır. Epiteloid/bifazik MM olguları sarkomatoid/dezmoplastik MM olgularına oranla daha fazla negativite göstermiştir (%69/%15). Aynı çalışmada, FISH ile çoğu BAP1 negatif tümörde BAP1 loküsünde homozigot delesyon görülmüştür (%76) (12). Reaktif mezotelyal proliferasyon olarak değerlendirilen 6 olgunun tamamında BAP1 kaybı %100 malignite göstergesi olmuş bu olguların tamamı BAP1 negatif mezoteliomaya progrese olmuştur. BAP1 pozitif olguların ise sadece %8'inde MM oluşumu saptanmıştır (13).

BAP1 İHKsal kaybının MM tanısında oldukça önemli bir yer edindiği kanıtlanmıştır ancak prognostik olarak herhangi bir mesaj içerip içermediği netlik kazanmamıştır. BAP1 kaybının daha iyi bir prognozla ilişkili olduğu konusunda çelişkili çalışmalar mevcuttur. Oldukça yeni yayımlanan bir çalışmada multivariate analizi BAP1 immünohistokimyasının prognozun bağımsız bir göstergesi olmadığını işaret etse de bu bulgunun p16/CDKN2A homozigot delesyonuyla birlikte değerlendirildiğinde risk belirleyici özelliği belirgin şekilde arttığı ve 93 MM olgusunda BAP1 İHK/p16 FISH kombinasyonu %84 sensitiviteye ve %100 spesifisiteye ulaştığı gösterilmiştir (14). Bu çalışmada P16 kaybının bağımsız bir prognostik gösterge olduğu ortaya konulmuştur.

Literatürde MM'de sıklıkla mutasyona uğrayan iki diğer genden de bahsedilmektedir: NF2 (nörofibromatozis Tip 2) ve LAST2 (large tumor suppressor homolog 2). NF2, tümör suppressor gen kromozom 22q12'de lokalizedir ve MM'lerin %40-50'sinde mutanttır. LAST2 inaktivasyonu ise %13 MM olgusunda görülür. Her iki gen de kontakt inhibisyonla hücre proliferasyonunu düzenleyen Hippo kök hücre yolağıyla ilişkilidir ve inaktivasyonları bu yolda düzensizliğe neden olur. Bu genlerin, özellikle NF2'nin yeni hedefe yönelik tedavilerde adı geçmektedir (15).

Yeni bir çalışmada peritoneal MM olgularında homozigot p16 delesyonları yanı sıra hemizigot NF2 kaybının da kötü prognostik belirteç olduğu belirtilmektedir. Her iki genetik mutasyonu içeren MM hastalarının 2 yıllık hastalısız yaşam süresi 6 aylık bir median süreyle %9 hastada, yaşam süresi ise median 8 ay olmak üzere %18 hastada bildirilmiştir. Bu sonuçlar hastanın yaşından, sitoredüksiyonun tam veya kısmi olmasından, invazyonun genişliğinden ve peritoneal kanser indeksinden bağımsızdır (16).

2018 yılında yayımlanan bir çalışmada "Beni yeme" (Do not eat me) sinyali molekülü CD47'nin diagnostik ve prognostik önemi vurgulanmaktadır (17). Bir hücre yüzeyi proteini olan CD47 (aynı zamanda integrinle ilişkili protein olarak da bilinir-IAP). İmmünglobulin ailesinin bir üyesidir. Integrin reseptörü görevine ek olarak immün hücrelerin aktivasyonu, hücre migrasyonu ve nöral gelişim gibi çeşitli önemli

hücrel olaylarda rol oynar. CD47, makrofajlar üzerindeki düzenleyici sinyal proteinine bağlanarak fagositozu önler ve MM hücrelerinde aşırı eksprese edilir. Bu çalışmada İHK olarak CD47 aşırı immün reaksiyonuna ek olarak BAP1 kaybının %78 sensitivite ve %100 spesifisiteyle efüzyonlarda MM tümör hücrelerini reaktif mezotel hücrelerinden ayırmada mükemmel bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada, CD47'nin bloke edilmesinin yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği yer almaktadır.

Elbette çeşitli gen ekspresyonları, bunların analizi, verilerin bilgisayar sistemleriyle kombinasyonu MM'yi reaktif mezotel hücre hiperplazisinden ayırmada başarıyla kullanılabilir. Gelişmiş bu teknikler sayesinde belki de gelecekte bu ayırım çok daha kolay olacak. Örneğin bir çalışmada 117 gen üzerinden gidilerek Mann-Whitney U testi MM'de 35 genin yukarıya doğru, 31 genin aşağıya doğru regüle olduğunu ortaya koymuş, tamamen gen ekspresyonları ve bunların bilgisayar analizi (USC algorithm) ile örnekleri "benign" ve "malign" olarak klasifiye etmek mümkün olmuştur (18). Bunlara benzer şekilde gen ekspresyon profillerinin, oranlarının, belirlenmiş genlerde DNA metilasyonu ve mikroRNA ekspresyon analizlerinin prognostik değerini vurgulayan çok sayıda çalışmayı literatürde bulmak mümkündür. Bu testler rutinde henüz kullanıma girmemiştir.

Prognostik önemi olan histopatolojik bulgular, bir patoloji raporunda kesinlikle vurgulanması gereken noktaları oluşturmaktadır. Bu bulguların başlıcaları, epiteloid, bifazik ve sarkomatoid gibi histolojik subgruplardır (19). Özellikle dezmoplastik tipte MM'nin en kötü prognoza sahip olduğu, pleomorfik epiteloid subgrupun yine kötü bir prognozu olduğu, buna karşılık hiyalüronik asitten zengin "mikzoid" epiteloid histolojik subtipin iyi bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Bunlara ek olarak nükleer atipi, mitotik indeks ve Ki-67 proliferasyon indeksinin peritoneal ve plevral MM'de yaşam süresiyle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Stromal enflamatuvar cevabın düşük olması, yüksek CD10 ekspresyonu kötü prognostik göstergeler olarak belirtilmektedir (1,19).

KAYNAKLAR

1. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the international mesothelioma interest group. Arch Pathol Lab Med 2018;142:89-108.
2. Zeren EH, Demirağ F. Benign and malignant mesothelial proliferation. Surgical Pathology 2010;3:83-107.
3. Churg A, Galateau-Salle F. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Arch Pathol Lab Med 2012;136:1217-26.
4. Churg A, MD; SheffieldBS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations are we there yet? Arch Pathol Lab Med 2016;140:318-21.
5. Minato H, Kurose N, Fukushima M, et al. Comparative immunohistochemical analysis of imp3, glut1, ema, cd146, and desmin for distinguishing malignant mesothelioma from reactive mesothelial cells. Am J Clin Pathol 2014;141:85-93.

6. Saad RS, Cho P, Liu YL, Silverman JF. The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial proliferation from malignant mesothelioma: a comparative study. *Diagn Cytopathol* 2005;32:156-59.
7. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, et al. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesothelioma. *Modern Pathology* 2008;21:742-47.
8. Dacic S, Kothmaier H, Land S, et al. Prognostic significance of p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch* 2008;453:627-35.
9. Jennings CJ, Murer B, O'Grady A, et al. Differential p16/ink4a cyclin-dependent kinase inhibitor expression correlates with chemotherapy efficacy in a cohort of 88 malignant pleural mesothelioma patients. *British Journal of Cancer* 2015;113:69-75.
10. Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* 2015;43:668-72.
11. Testa JR, Cheung, Pei J, Below JE, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2012;43:1022-5.
12. Lin M, Zhang L, Hildebrandt MAT, et al. Common, germline genetic variations in the novel tumor suppressor BAP1 and risk of developing different types of cancer. *Oncotarget* 2017;8:74936-46.
13. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Modern Pathology* 2015;28:1043-57.
14. McGregor SM, McElherne J, Minor A, et al. BAP1 immunohistochemistry has limited prognostic utility as a complement of CDKN2A (p16) fluorescence in situ hybridization in malignant pleural mesothelioma. *Hum Pathol* 2017;60:86-94.
15. Woodard GA, Yang YL, You L, Jablons DA. Drug development against the hippo pathway in mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:335-42.
16. Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, et al. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. *Modern Pathology* 2016;29,14-24.
17. Schürch CM, Forster S, Brühl F, et al. The "don't eat me" signal CD47 is a novel diagnostic biomarker and potential therapeutic target for diffuse malignant mesothelioma. *Oncoimmunology* 2018;7:e1373235.
18. Bruno R, Ali G, Giannini R, et al. Malignant pleural mesothelioma and mesothelial hyperplasia: A new molecular tool for the differential diagnosis. *Oncotarget* 2017;8:2758-70.
19. Musk AW, Olsen N, Alfonso H, et al. Predicting survival in malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 2011;38:1420-4.