

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2019.43153

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2019;72(1):24-28

Malign Plevral Mezotelyoma Yönetimi

Management of Malignant Pleural Mesothelioma

© Mustafa Gürbüz, © Güngör Utkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Malign mezotelyoma (MM); plevra, periton, tunika vaginalis veya perikardın mezotelyal yüzeylerinden köken alan, kötü prognoza sahip, nadir bir malignitedir. Malign plevral mezotelyoma (MPM), MM'nin en sık görülen tipidir ve plevral yaprakların mezotelyal yüzeylerinden gelişir. Tanı genellikle ileri evrede konulabildiğinden tedavisi zor kanserlerdir. MPM'de ortalama sağkalım 6 ile 18 ay arasındadır. Bununla birlikte, lokalize hastalığı olanlarda multimodaliter tedavi ile uzun süreli sağkalım sağlanabileceğine dair veriler vardır. Bu derlemede MPM'de sağkalımı iyileştirmek için yapılan cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Malign Plevral Mezotelyoma, Tedavi, Kemoterapi, Hedefe Yönelik Tedavi, İmmünoterapi

Abstract

Malignant mesothelioma (MM) arises from mesothelial surfaces of the pleural cavity, peritoneal cavity, tunica vaginalis, or pericardium. MM is a rare and insidious neoplasm with a poor prognosis. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is the most common type and typically arises from the mesothelial surfaces of the pleural cavity. MPM can be difficult to treat because most patients have advanced disease at presentation. The median survival of patients is between 6 and 18 months. However, carefully selected patients with localized disease who receive aggressive multimodality therapy have relatively prolonged survival. In this review, we aimed to evaluate the results of surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy studies to improve survival in MPM.

Key Words: Malignant Pleural Mesothelioma, Treatment, Chemotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy

Giriş

Malign Plevral Mezotelyomaya Genel Bakış

Malign mezotelyoma (MM); plevra, periton, tunika vaginalis veya perikardın mezotelyal yüzeylerinden köken alan, kötü prognoza sahip, nadir bir neoplazmdir. Malign plevral mezotelyoma (MPM), malign mezotelyomanın en sık görülen tipidir ve olguların yaklaşık %80'ini oluşturur. Tahmini olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 3300 yeni olgu görülmektedir (1).

Tanı genellikle ileri evrede konulabildiğinden tedavisi zor kanserlerdir. Tanı sonrası ortalama sağkalım yaklaşık olarak 1 yıl olup, 5 yıllık sağkalım %10'dur ve tedavi ile kür çok nadir

görülmektedir. Dünyada ortalama tanı yaşı 72 ve erkeklerde kadınlara göre 3,6 kat daha fazla görülür. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada ortalama yaş erkeklerde 57,5, kadınlarda 54,0 ve tüm hastalarda 55,8 idi (2). Metintas ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada 600 MPM hastasının 333'ü (%55,5) erkek, 267'si (%44,5) kadındı ve olguların yaş ortalaması $61,1 \pm 11,7$ (26-90) yıl idi (3). Histolojik olarak baskın malign elemanın mikroskobik görünümüne göre; epitelioid, sarkomatoid ve bifazik olmak üzere üç tipi vardır (4). En sık görülen histolojik subtip epitelioid MPM'dir (4).

Risk Faktörleri

MPM risk faktörleri arasında asbest, erionit, radyasyon, viral onkogenler (ör. Simian virüs 40) ve genetik faktörler (ör. *BRCA1 Associated Protein 1* mutasyonu) yer almaktadır (5-8). Sigara

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Gürbüz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 544 838 69 42 E-posta: mustafagurbuz123@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7680-4142

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 16.04.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

bir risk faktörü olmamakla birlikte, asbest maruziyeti ile oluşan riski arttırmaktadır. MPM'nin en önemli risk faktörü asbest maruziyetidir. Olgularının yaklaşık %70'i asbest maruziyeti ile ilişkilidir (9).

Asbest, bir grup hidratlı magnezyum silikat lifli minerallerin ticari adıdır. Asbest toprakta ve kayada uzun lifler halinde oluşur. Serpentine ve amfiboles olmak üzere iki ana tip vardır (10). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bütün asbest tiplerinin insanda kansere sebep olması noktasında, yeterince delil olduğunu kabullenmektedir (11). Türkiye'de Metintas ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada 379 köyde asbest maruziyetinin devam ettiği ve 2013'ten 2033'e kadar en aza 2511 yeni MM olgusu beklendiği belirtilmiştir (12).

Erionit, MPM'ye neden olduğu tespit edilen çevresel kaynaklı diğer lifsi bir mineral olup fibroz silikattır. Ürgüp civarındaki bazı yerleşim yerlerindeki kaya tabakalarında bulunan volkanik bir maddedir (13).

Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Radyoloji

MPM'de en sık görülen semptomlar; göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, ses kısıklığı, gece terlemesi, disfaji, halsizlik ve kilo kaybıdır. Kalınlaşan plevranın akciğeri çepeçevre sarmasına bağlı olarak, MPM'nin sonraki dönemlerinde hemitoraksta çökme, volüm azalması ve göğüs duvarı hareketlerinde azalma meydana gelir. Hareketleri azalmış, çökük göğüs görünümüne donmuş göğüs denilmektedir.

MPM tanısında plevral sıvının değerlendirilmesi çok önemlidir. Eksuda karakterinde plevral bir mayi vardır. Olguların hemen hemen yarısında hemorajik görünümde plevra sıvısı bulunmaktadır. Kimi hastada, hyaluronik asit içeriğinin yüksek olmasına bağlı olarak plevral sıvı oldukça kıvamlı ve az akışkan bulunabilir. Klinik olarak MPM'nin plevranın benign hastalıklarından, malign hastalıklardan, asbeste bağlı benign plörezisten ayırt edilmesi önemlidir. MPM tanısında kullanılabilen tümör belirteçleri arasında; hyaluronan, osteopontin, mezotelin yer almaktadır (14-16).

MPM tanısında konvansiyonel grafiler (Şekil 1), Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET BT) kullanılabilir. Bayram ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada radyoloji raporunda asbest, plak, plevral kalsifikasyon, mezotelyoma yazan hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmıştı. Asbeste maruz kalma oranı %55'e %9,8 idi ve kontrol grubunda istatistiksel olarak daha azdı ($p < 0,001$) (17).

Malign Plevral Mezotelyoma Tedavisi

MPM tedavisinde medikal onkoloji, göğüs cerrahisi, radyasyon onkolojisi, radyoloji ve göğüs hastalıklarından oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerekir. MPM tedavisinde cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) ajanları kullanılabilir.

Cerrahi tedavide amaç tümörün gross sitoredüksiyonu ve makroskobik total rezeksiyonudur. Cerrahi olarak ekstraplevral pnömonektomi (EPP) veya plörektomi/dekortikasyon (P/D) ameliyatları yapılabilir. Cerrahi tedavi performansı iyi, medikal operable, evre I-III, iyi histolojik tip olan ve N2 hastalığı olmayan hastalara önerilmektedir.

RT multimodaliter tedavinin bir parçası olup tek başına RT önerilmemektedir. RT mezotelyomanın göğüs ağrısı, bronşiyal ve özefageal obstruksiyon, kemik ve beyin metastazına bağlı semptomların palyasyonunda etkindir. EPP sonrası RT lokal rekürrens oranlarını azaltabileceği gibi plevral müdahalelerde operasyon hattındaki rekürrenslere önleyebilir (18).

MPM Kemoterapi

1- Neoadjuvan KT

Neoadjuvan KT, MPM tedavisinde cerrahi öncesi uygulanabilen bir yöntemdir. Klinik evre I-III, epitelooid veya bifazik histoloji, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 0-1, psikolojik ve medikal olarak trimodal tedavi planı için uygun hastalar neoadjuvan KT'ye adaydır. Neoadjuvan KT öncesi kontrastlı toraks abdominopelvik BT veya PET BT önerilmektedir. Neoadjuvan KT'nin 3-4 kür uygulanması sonrasında yanıt değerlendirme yapılması uygundur. KT'den 2-6 hafta sonra ameliyat yapılması önerilmektedir.

MPM'nin tüm histolojik tiplerinin ve evre T1-T3, N0-2 hastaların dahil edildiği bir çalışmada, hastalara neoadjuvan 3 kür sisplatin + gemitabin kemoterapisi sonrası EPP ve sonrasında RT uygulanmıştır. Hastaların %61'i EPP yapılabilmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortanca genel sağkalım (GSK) 19,8 ay [%95 güven aralığı (GA)=14,6-24,5], EPP yapılanlarda ortanca GSK 23 ay (%95 GA=16,6-32,9) olarak bildirilmiştir (19).

Çok merkezli, bir çalışmada evre T1-3, N0-2 MPM hastalarına 4 kür sisplatin + pemetreksed sonrası EPP yapılmış olup sonrasında RT uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası patolojik tam yanıt olarak belirlenmiştir. Radyolojik yanıt oranı %32,5 (%95 GA: 22,2-44,1), 3 (%5) hastada patolojik tam yanıt bildirilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortanca GSK 16,8 ay (%95 GA=13,6-23,2 ay), tedaviyi tamamlayanlarda ortanca GSK 29,1 ay bulunmuştur (20).

2- Adjuvan KT/RT

Adjuvan KT/RT katkısını gösteren faz 3 bir çalışma bulunmamaktadır. Adjuvan KT sayısı preoperatif dönemde KT almamayan hastalarda 4 kür, alan hastalarda toplam kür sayısı 4-6 kür olarak uygulanabilir. Önerilen KT rejimleri sisplatin-pemetreksed ya da sisplatin + gemitabin kombinasyonudur.

MPM tanılı 36 olgunun dahil edildiği bir çalışmada hastalara P/D ameliyatı sonrası RT uygulanmış ve 4-6 kür sisplatin + gemitabin ya da sisplatin + pemetreksed KT'si verilmiştir.

Ortanca GSK 24 ay (%95 GA=18,5-29,4 ay), 1 yıllık GSK %91,7, 2 yıllık GSK %61 olarak bulunmuştur. R0-R1 rezeke edilenlerde, R2 rezeke edilenlere göre GSK istatistiksel olarak daha uzun saptanmıştır (ortanca GSK 32 aya 18,9 ay, $p=0,012$) (21).

3- Primer Tedavi Olarak KT

Hastaların büyük çoğunluğu ileri evre hastalıkta başvurduğundan primer olarak KT ile tedavi edilirler (Tablo 1). Medikal olarak inoperabl ve cerrahi olarak rezeke edilemeyecek ileri evre hastalığı olanlarda KT önerilmektedir.

Sisplatin ile sisplatin + pemetreksed kombinasyonun karşılaştırıldığı faz 3 bir çalışmada küratif cerrahiye uygun olmayan 456 hasta 1:1 randomize edilmiştir. Ortanca GSK 9,3 aya 12,1 ay [hazard ratio (HR)=0,77; $p=0,02$], ortanca hastaliksız sağkalım (HSK) 3,9 aya 5,7 ay ($p=0,001$), yanıt oranı %16,7'ye %41,3 ($p<0,0001$) olarak kombinasyon kolu lehine bildirilmiştir. Sonuç olarak sisplatin + pemetreksed eklenmesi GSK'yi istatistiksel olarak uzatmıştır (22).

Sisplatin + pemetreksed ile karboplatin + pemetreksed karşılaştırıldığı bir çalışmada Karnofsky performans skoru ≥ 70 olan 1704 hasta 1:1 randomize edilmiştir. Objektif yanıt oranı sisplatin + pemetreksed kolunda %26,3 iken karboplatin + pemetreksed kolunda %21,7; 1 yıllık sağkalım %63,1'e %64,0, ortanca HSK 7 aya 6,9 ay olarak bulunmuştur. Sonuç olarak 1 yıllık sağkalım ve HSK her iki kolda benzer saptanmıştır (23).

Tek ajan sisplatin ile sisplatin + raltitreksed kombinasyonun karşılaştırıldığı faz 3 bir çalışmada 250 hasta 1:1 randomize edilmiş olup; ortanca GSK 8,8 aya 11,4 ay, 1 yıllık sağkalım %40'a %46 ($p=0,048$), ortanca HSK 4 aya 5,3 ay ($p=0,058$) bulunmuştur. En sık grad 3-4 yan etki nötropeni ve bulantı olarak saptanmıştır (24).

Tablo 1. MPM'de uygulanabilecek başlıca KT şemaları

Pemetreksed 500 mg/m², 1.gün
Sisplatin 75 mg/m², 1. gün
Her 3 haftada bir

Gemcitabin 1000-1250 mg/m², 1-8-15. gün
Sisplatin 80-100 mg/m², 1. gün
Her 3-4 haftada bir

Pemetreksed 500 mg/m², 1. gün
Sisplatin 75 mg/m², 1. gün
Bevasizumab 15 mg/kg, 1. gün
Her 3 haftada bir 6 kür
İdame bevasizumab 15 mg/kg progresyona kadar

Pemetreksed 500 mg/m², 1. gün
Karboplatin AUC 5 1. gün
± bevasizumab 15 mg/kg, 1. gün
Her 3 haftada bir 6 kür
İdame bevasizumab 15 mg/kg progresyona kadar

Pemetreksed 500 mg/m²
Her 3 haftada bir

Vinorelbin 25-30 mg/m² haftalık

MPM: Malign plevral mezotelyoma, AUC: Area under curve

Gemcitabin + sisplatin, özellikle pemetreksed alamayan hastalarda en sık kullanılan bir diğer kombinasyondur. Retrospektif bir çalışmada bölünmüş dozda sisplatin + gemcitabin KT'sinin etkinliğinin araştırılmış ve 26 epitelooid MM hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 16'sı MPM ve 10'u peritoneal MM hastasıydı. Parsiyel yanıt 6 (%23,1), stabil hastalık 13 (%50) hastada görüldü. Ortanca HSK 4 ay, ortanca GSK 19,5 bildirilmiş, sonuç olarak bölünmüş dozda sisplatin ile gemcitabin etkin ve iyi tolere edilen bir rejim olabileceği raporlanmıştır (25).

Japonya'da yapılan ve 13 sisplatin + gemcitabin, 17 sisplatin + pemetreksed KT'si alan hastanın sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada yanıt oranı %15'e %35 ($p=0,4069$), hastalık kontrol oranı %77'ye %82 ($p=0,9999$), ortanca HSK ve GSK sisplatin + pemetreksed kolunda daha uzun saptanmıştır. Sisplatin + gemcitabin kolunda ise hematolojik toksisite daha fazla bildirilmiştir (26).

Platin bazlı tedavileri alamayan hastalarda, 1. basamak tedavide tek ajan pemetreksed veya vinorelbin tercih edilebilir. İdame pemetreksedin katkısının araştırıldığı bir çalışmada 6 kür indüksiyon KT sonrası progresif hastalık gelişmeyen 27 hastadan 13 hastaya idame pemetreksed 21 günde bir 500 mg/m² intravenöz (i.v.) olarak uygulanmıştır. İdame olarak ortanca 4 (2-14) kür KT uygulanmış, stabil hastalığı olan olguların %23'lük kısmında parsiyel cevap sağlanmıştır. Ortanca HSK idame pemetreksed uygulanan kolda 8,5 ay iken kontrol kolunda 3,4 ay ve GSK 17,9 aya 6,0 ay olarak saptanmıştır ($p<0,0001$) (27).

Hedefe Yönelik Tedaviler

Tümör gelişiminde anjiyojenik süreçlerin rolü bilinmemekte olup, MPM'de anjiyojenik büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin yüksek ekspresyonuna bağlı olarak, son dekatta, monoterapi ya da standart KT ile kombine olarak çok sayıda anti-anjiyojenik ilaç araştırılmıştır.

Önceden KT almamış MPM hastalarının dahil edildiği faz 3, randomize bir çalışmada sisplatin+ pemetreksed ile sisplatin+ pemetreksed + bevasizumab kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Ortanca GSK, KT kolunda 16.1 ay iken bevasizumab eklenen kolda 18,8 ay [HR, 0,77 (0,62-0,95); $p=0,0167$], ortanca HSK 7,3 aya 9,2 ay (HR 0,61; $p<0,0001$) olarak bulunmuştur. Grade 3 ve üzeri hipertansiyon bevasizumab kolunda %23, KT kolunda %0, grade 3 proteinüri %3,1'e %0 ve grade 3-4 tromboz %6'ya %1 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak sistemik KT'ye bevasizumab eklenmesi sağkalımı artırdığı rapor edilmiştir (28).

Önceki KT sonrası progresyon gelişen MPM hastalarında histon deasetilaz inhibitörü vorinostat ile plasebonun karşılatıldığı faz 3, randomize kontrollü bir çalışmada, ortanca GSK vorinostat kolunda 30,7 hafta plasebo kolunda 27,1 hafta (HR 0,98, %95 GA 0,83-1,17, $p=0,86$), ortanca HSK 6,3 haftaya 6,1 hafta (HR 0,75, %95 GA 0,63-0,88; $p<0,001$) olarak bulunmuştur. Sonuç

olarak iki kol arasında cevap oranları ve yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (29).

İmmünoterapi

MPM'de immün yanıtın aracılık ettiği spontan regresyon olguları bildirilmiştir (30). Yüksek intratümöral sitotoksik CD8 T hücreleri ile infiltrate MPM hastalarında sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (31). Bu nedenle, immünosupresif tümör mikro çevresini hedefleyen ve anti-tümör immün yanıtını düzeltmeyi amaçlayan birçok tedavi, MPM'de araştırılmaktadır. Malign melanoma, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, renal hücreli karsinom gibi kanserlerde immün kontrol noktası inhibitörlerinin başarısı MPM hastalarının tedavisinde de araştırma konusu olmuştur (32-35).

Relaps MM hastalarında anti cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) monoklonal antikor tremelimumab ile plasebonun karşılaştırıldığı faz 2b, 571 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; ortanca GSK tremelimumab kolunda 7,7 ay iken placebo kolunda 7,3 ay [HR 0,92 (%95 GA 0,76-1,12), p=0,41] ve HSK'da da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (36).

MPM'de anti programmed cell death protein 1pembrolizumabın etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı faz1b bir çalışmada 5 (%20) hastada parsiyel yanıt, 13 (%52) hastada ise stabil yanıt bildirilmiştir. Ortanca GSK 18 ay, HSK 5,4 ay ve 12 aylık GSK %62,6 bulunmuştur (37).

Nivolumab ile nivolumab + ipilimumab kombinasyonunun karşılaştırıldığı faz 2, randomize 125 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; 12. hafta hastalık kontrol oranı nivolumab kolunda %42,6 iken, nivolumab + ipilimumab kolunda %51,9, objektif yanıt oranı %16,7'ye %25,9 bulunmuştur. Ortanca GSK nivolumab kolunda 13,6 ay iken, nivolumab + ipilimumab kolunda ulaşılamamıştır. 12 aylık GSK %51'e, %58 idi. Programmed death-ligand 1 seviyesi ile GSK ilişkizis bulunmuş, kombinasyon kolunda tedavi ilişkili 3 ölüm bildirilmiştir (38). Nivolumab + ipilimumab kombinasyonunun kullanıldığı tek kollu, tek merkezli, faz 2, 38 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 10 (%29) hastada kısmi yanıt, 13 (%38) hastada stabil yanıt elde edilmişti. Tedaviye bağlı yan etki 33 (%94) hastada bildirilmiştir (39).

Amatuximab, mezotelini hedefleyen monoklonal bir antikor olup; tek kolu, faz 2 ve 89 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara sisplatin + pemetreksed ile birlikte 6 kür amatuximab uygulanmıştır. Objektif yanıt ya da stabil yanıt olan hastalarda amatuximab idame tedavi olarak progresyona kadar uygulanmıştır. Parsiyel yanıt 33 (%40), stabil hastalık 42 (%51) hastada gözlenmiş olup, 6 aylık HSK %51, ortanca HSK 6,1 ay, ortanca GSK 14,8 ay ve ortanca HSK retrospektif kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (40).

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.G., G.U., Konsept: M.G., G.U., Dizayn: M.G., G.U., Veri Toplama veya İşleme: M.G., G.U., Analiz veya Yorumlama: M.G., G.U., Literatür Arama: M.G., G.U., Yazan: M.G., G.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17:525-534.
2. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med*. 1999;93:349-355.
3. Selma Metintas, Guntulu Ak, Muzaffer Metintas. Trends in malignant pleural mesothelioma in Eskisehir province of Turkey from January 1990 to December 2016. *European Respiratory Journal* 2017;50: PA1591.
4. Pathology and Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, IARC, 2004.
5. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol*. 1997;145:211-218.
6. Gibb H, Fulcher K, Nagarajan S et al. Analyses of radiation and mesothelioma in the US Transuranium and Uranium Registries. *Am J Public Health*. 2013;103:710-716.
7. Bocchetta M, Elias S, De Marco MA et al. The SV40 large T antigen-p53 complexes bind and activate the insulin-like growth factor-I promoter stimulating cell growth. *Cancer Res*. 2008;68:1022-1029.
8. Panou V, Gadiraju M, Wolin A et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2018;36:2863-2871.
9. Frank E. Mott. Mesothelioma: A Review. *Ochsner J*. 2012;12:70-79.
10. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002;1:348-353.
11. Boutin C, Dumortier P, Rey F, et al. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:444-449.
12. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14.
13. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S, Dumortier P. Endemic malignant mesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors. *Arch Environ Occup Health*. 2010;65:86-93.
14. Ordóñez NG. Value of mesothelin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Mod Pathol*. 2003;16:192-197.
15. Pass HI, Lott D, Lonardo F et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1564-1573.
16. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2928-2935.
17. Bayram M, Özkan D, Hayat E et al. Asbestos-Related Diseases in Turkey: Not Only Caused by Naturally Occurring Fibers, but Also by Industrial Exposures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199:656-659.

18. Bayram M, Özkan D, Hayat E et al. Asbestos-Related Diseases in Turkey: Not Only Caused by Naturally Occurring Fibers, but Also by Industrial Exposures. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;199:656-659.
19. Weder W, Stahel RA, Bernhard J et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Annals of Oncol.* 2007; 18: 1196-1202
20. Krug LM, Pass HI, Rusch VW et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3007-3013.
21. Lang-Lazdunski L, Bille A, Belcher E et al. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine followed by adjuvant chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1746-1752.
22. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21:2636-2644.
23. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008;3:756-763.
24. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005;23:6881-6889.
25. Utkan G, Büyükçelik A, Yalçın B et al. Divided dose of cisplatin combined with gemcitabine in malignant mesothelioma. *Lung cancer.* 2006;53:367-374.
26. Shukuya T, Takahashi T, Imai H et al. Comparison of cisplatin plus pemetrexed and cisplatin plus gemcitabine for the treatment of malignant pleural mesothelioma in Japanese patients. *Respir Investig.* 2014 ;52:101-106.
27. Van den Bogaert DP, Pouw EM, Van Wijhe G et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2006;1:25-30.
28. Zalcman G, Mazieres J, Margery J et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-1414.
29. Krug LM, Kindler HL, Calvert H et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:447-456.
30. Kumar T, Patel N, Talwar A. Spontaneous regression of thoracic malignancies. *Respir Med* 2010; 104:1543-1545.
31. Yamada N1, Oizumi S, Kikuchi E, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59:1543-1549.
32. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540-1550.
33. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819-1830.
34. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:375-384.
35. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1277-1290.
36. Maio M, Scherpereel A, Calabro L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1261-1273.
37. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18:623-630.
38. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:239-253.
39. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7:260-270.
40. Scherpereel A, Wallyn F, Albenda SM, Muck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2018;19:e161-172.