




## Malign mezotelyomada kemoterapi uygulamaları

### Chemotherapy applications in malign mesothelioma

Melih Şimşek<sup>1</sup>  Ulaş Işık<sup>2</sup>  Orkun Gürbüz<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Kocaeli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Kocaeli, Türkiye

<sup>3</sup> İstinye Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Radyoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Malign mezotelyoma, mezotel hücrelerinden kaynaklanan agresif bir malignitedir. Prognozu kötüdür ve medyan genel sağkalım 12 aydır. Malign plevral mezotelyomanın altta yatan en önemli nedeni daha önceki asbest maruziyetidir. Bu çalışmada malign mezotelyoma tanısı olan hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada tıbbi onkoloji bölümüne Ocak 2009 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında başvuran malign mezotelyoma tanılı hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 26 hastanın verilerine ulaşıldı. Veriler hasta dosyalarından ve dijital veri işleme sisteminden elde edildi. Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz programı kullanıldı. Yüzde ve ortalamalar ile dağılımları hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 65 (33-80) ve ortalama yaşı 61,8±12,9 idi. Hastaların sekizi erkek ve 18'i kadındı. Hastaların hiçbirinde mesleki asbest maruziyeti öyküsü yoktu. En sık etkilenen bölge plevraydı. Bir bifazik, bir sarkomatoid ve 24 epiteloid malign mezotelyoma vardı. Evre 1 hastalığı olan dört, evre 2 hastalığı olan bir, evre 3 hastalığı olan yedi ve evre 4 hastalığı olan 14 hasta mevcuttu. İlk sıra tedavide en çok pemetrekset-sisplatin kombinasyonu tercih edilirken, ikinci sırada en çok kullanılan tedavi tek ajan gemsitabin idi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, topraktaki asbest nedeniyle Türkiye'nin endemik bir bölgesinden gelen malign mezotelyoma hastalarının verileri değerlendirildi. Bu veriler ışığında, literatür ile uyumlu sağkalım sonuçları ve literatüre uygun tedavilerin yapıldığı sonucuna varıldı. Gelecekteki çalışmalarla farklı coğrafi bölgelerden elde edilecek veriler, hastalığın ortaya çıkışını önlemeye ve daha etkili tedavi stratejileri ile daha iyi klinik sonuçlara ulaşılmasına yardımcı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Asbestoz, kemoterapi, malign mezotelyoma.

## ABSTRACT

**Aim:** Malignant mesothelioma is an aggressive malignancy originating from the mesothelial cells. It has a dismal prognosis and median overall survival is 12 months. The most important underlying cause of malign mesothelioma is previous asbestos exposure. In this study, it was aimed to evaluate the demographical features and outcomes of the patients with diagnosis of malign mesothelioma.

**Materials and Methods:** The data of malign mesothelioma patients referred to the department of medical oncology between January 2009 and May 2020 were retrospectively analyzed. The data of a total number of 26 patients were obtained. Data were collected from patient files and digital data processing system. Statistical analyze program was used in the evaluation of the data. The distributions were calculated with percentages and medians.

Sorumlu yazar: Melih Şimşek  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji, İstanbul,  
Türkiye  
E-posta: [mdmelih@gmail.com](mailto:mdmelih@gmail.com)  
Başvuru tarihi: 20.02.2021 Kabul tarihi: 12.07.2021

**Results:** The median age of the patients was 65 (33-80) and mean age was 61.8±12.9. Of the patients, eight were male and 18 were female. None of our patients had a history of occupational asbestos exposure. The most common involved site was pleura. There was one mixed, one sarcomatoid and 24 epithelioid malign mesotheliomas. There were four patients with stage 1 disease, one patient with stage 2 disease, seven patients with stage 3 disease, and 14 patients with stage 4 disease. The most preferred first-line treatment was pemetrexed-cisplatin combination and the most common second-line therapy was single agent gemcitabine.

**Conclusion:** In this study, the data of malign mesothelioma patients from an endemic region of Turkey because of asbestos in the soil were evaluated. In light with this data, it was concluded that outcome results were concordant with the literature and treatments appropriate to the literature was performed. Data collection with future studies from different regions will help to prevent disease occurrence and achieving better clinical outcomes with more effective treatment strategies.

**Keywords:** Asbestosis, chemotherapy, malign mesothelioma.

## GİRİŞ

Malign mezotelyoma (MM), ender ve agresif bir malignitedir (1-3). Plevra (%80-90), periton (%10-15), abdominal kavite, perikard, omentum, mezenter ve tunika vajinalisi döşeyen mezotelyal hücrelerden kaynaklanmaktadır (4, 5). Gelecek dekatlarda malign plevral mezotelyoma (MPM) insidansında artış ve ölümlerin sürmesi beklenmektedir (3, 6). Olguların yaklaşık %70'i asbest maruziyetinden kaynaklanmaktadır (7, 8). Asbest maruziyeti ile hastalık gelişimi arasındaki süre 40 yıla kadar uzadığından (9, 10) ve genellikle ileri evrede tanı konulabildiğinden, küratif cerrahi çok az olguda uygulanabilmektedir (11). Bu durum da düşük genel sağkalım (GSK) oranlarına neden olmaktadır (12). Olguların %80'ini erkekler oluşturmakta ve hastalık 60-80 yaşta pik yapmaktadır (13). Medyan tanı yaşı ise 54-65 yaşlar arasında bildirilmektedir (14).

Major histolojik alt tipler epiteloid (%50-70 ile en sık), sarkomatoid ve bifazik tiplerden oluşmaktadır (15). En iyi seyir epiteloid alt tipte, en agresif seyir ise sarkomatoid (%10-20) alt tipte gözlenmektedir. MPM'de yalnızca destek tedavisi ile medyan GSK 9-12 ayken (16, 17), bu süre peritoneal mezotelyomada (PM) 6 aya düşmekte (18, 19) ve medyan GSK çoğu olguda 12 aydan kısa (8-15 ay) olmaktadır (20, 21). Histolojik alttip (22), lenf nodu durumu ve patolojik TNM evresi GSK için prognostiktir (23).

Cerrahi olarak en sık ekstraplevral pnömonektomi (EPP) yada plörektomi/dekortikasyon (P/D) uygulanmaktadır (24, 25). Erken evre MPM'de sitoredüktif cerrahi, pemetrekset temelli neoadjuvan yada adjuvan kemoterapi (KT) ve adjuvan torasik radyoterapiden (RT) oluşan trimodal tedavi önerilmektedir (26-28). Trimodal tedavi ile

medyan GSK 12,8-46,9 ay arasında bildirilmektedir (29). Multimodalite yaklaşımlar içinde yer bulan yeni bir tedavi seçeneği de hipertermik intratorasik KT olarak isimlendirilen intraplevral KT uygulanmasıdır. Cerrahi tedaviye eklenen intraplevral KT ile özellikle lokal-bölgesel hastalık kontrolünde başarılı sonuçlar bildirilmektedir (30).

İlk sırada standart tedavi, randomize çalışmalarda GSK yararı gösterilmiş olan pemetrekset-sisplatin kombinasyonudur ve bu tedaviyle medyan GSK 9-12 ay olarak bildirilmektedir (31). Pemetrekset-sisplatin eklenen bevasizumab ile MPM'de progresyonsuz sağkalım (PSK) ve GSK uzamaktadır (20). Son yıllarda farklı malignitelerde etkinliği gösterilmiş olan immün kontrol noktası inhibitörleri ile MM'da da olumlu sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir (32, 33). Özellikle ilk sıra tedavide nivolumab/ipilimumab ile ikili immünoterapi bu hasta grubunda klinik yarar sağlamaktadır (34).

Bu çalışmada, tıbbi onkoloji bölümünde takip edilen malign mezotelyoma olgularının demografik özellikleri, bu olgularda uygulanan tedaviler ve sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Ocak 2009 ile Haziran 2020 tarihleri arasında tıbbi onkoloji bölümüne başvuran malign mezotelyoma tanılı toplam 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler hasta dosyalarından ve dijital veri işleme sisteminden elde edildi. PSK, tanı tarihinden ilk progresyon tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanırken GSK tanı tarihinden ölümün gerçekleştiği tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. İstatistiksel analiz için SPSS 20 sürümü kullanıldı.

Değişkenlerin dağılımları yüzde ve ortalamalar ile hesaplandı.

## BULGULAR

Çalışmada yer alan hastaların hiçbirinde mesleki asbest maruziyeti öyküsü yoktu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo-1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler			
Yaş	Medyan (min.- mak.)	65 (33-80)	
	Ort. ± Ss.	61,8±12,9	
		<b>n</b>	<b>%</b>
Cinsiyet	Kadın	18	69,3
	Erkek	8	30,7
Tutululum	Plevra	23	88,4
	Periton	3	11,6
Histoloji	Epiteloid	24	92,4
	Sarkomatoid	1	3,8
	Bifazik	1	3,8
Evre	I	4	15,5
	II	1	3,8
	III	7	26,9
	IV	14	53,8
Operasyon	Var	4	15,5
	Yok	22	84,5
<b>Toplam</b>		<b>26</b>	<b>100</b>

Min.= minimum, Mak.= maksimum, Ort.= ortalama, Ss.= standart sapma

Opere olan dört hastadan ikisi adjuvan KT almamış olup bu hastaların birinde progresyon gelişmemiş ve hasta tanı sonrası 18. ayında izlem sürecindedir. Diğer hastada ise 36 aylık PSK sonrası lokal progresyon ortaya çıkmış ve birinci sırada pemetrekset-sisplatin uygulanan hastada parsiyel yanıt (PY) elde edilmiştir. Yaklaşık bir yıllık tedavisiz izlemin ardından yine lokal progresyon gelişen hastada, daha önce iyi yanıt elde edildiğinden ikinci sırada tekrar pemetrekset-sisplatin uygulanmış ve PY elde edilmiştir. Altı aylık izlem sonrası progresif hastalık (PH) gözlenmesi üzerine üçüncü sıra tedavi olarak gemsitabin-sisplatin başlanan hastada stabil hastalık (SH) elde edilerek tedavisiz izleme alınmıştır. İzlemin 20. ayında PH

gelişince dördüncü sırada tek ajan vinorelbin uygulanmış ve SH elde edilmiştir. On dört ay sonunda yine PH ortaya çıkmış, beşinci sıra tedavi olarak tek ajan pemetrekset başlanmış ve SH elde edilmiş olup hastanın tedavisi devam etmektedir.

Opere olan diğer iki hastaya adjuvan tedavide pemetrekset-sisplatin uygulanmış olup hastaların birinde 18 aylık PSK sonrası lokal PH gelişmiş ve birinci sırada tek ajan gemsitabin başlanmıştır. Bu tedavi ile yanıt alınamayan hasta, 25 aylık GSK sonrası vefat etmiştir. Adjuvan pemetrekset-sisplatin uygulanan diğer hastada 3 aylık PSK sonrası PH gelişmiş ve birinci sırada pemetrekset-sisplatin, ikinci sırada gemsitabin-karboplatin, üçüncü sırada tek ajan vinorelbinle yanıt elde edilemeyen hastada GSK 9 ay olmuştur. Yalnızca bir hastaya üçüncü sıra sonrası tedavi uygulanmış olup dördüncü sırada tek ajan vinorelbin ve beşinci sırada tek ajan pemetrekset tercih edilmiştir. Hastalara uygulanan tedavi ajanları Tablo-2'de özetlenmiştir.

**Tablo-2.** Hastalara uygulanan tedavi ajanları.

Kemoterapi sırası	Kemoterapi rejimi	n
1.sıra*	Pemetrekset-Platin	17
	Pemetrekset	1
	Gemsitabin	2
	Pemetrekset-sisplatin-bevacizumab	2
2.sıra*	Gemsitabin	5
	Pemetrekset-Platin	3
	Gemsitabin-Sisplatin	1
	Gemsitabin-sisplatin-bevacizumab	2
3.sıra*	Vinorelbin	4
	Gemsitabin	1
	Nivolumab	1
	Gemsitabin-sisplatin	1

\*Hastaların aldıkları tedavilere göre sayılar değişmektedir

Hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri ayrıca değerlendirilmiştir. PSK süreleri hesaplanırken progresyon gelişmeyen altı hasta dahil edilmemiş, bu nedenle sağkalım analizi yapılmadan sadece progresyon gelişen hastalarda ortalama ve medyan değerler hesaplanmıştır. Medyan PSK 9 ay (0-36 ay) ve

ortalama PSK 10,7 ay olarak saptanmıştır. Benzer şekilde GSK süreleri hesaplanırken ölüm gözlenmeyen on hasta dâhil edilmemiş ve sağkalım analizi yapılmadan sadece ölüm gerçekleşen 16 hasta için ortalama ve medyan değerler hesaplanmıştır. Medyan GSK 14 ay (3-44 ay) ve ortalama GSK 15,8 ay olarak saptanmıştır. Tanıda evre 4 hastalığı olan 14 hastanın üçünde progresyon gelişmediği için PSK süreleri bu hastalar dâhil edilmeden 11 hastada hesaplanmıştır. Bu hastalarda medyan PSK 3 ay (0-12 ay) ve ortalama PSK 5,2 ay olarak saptanmıştır. Benzer şekilde bu hastaların beşinde ölüm gerçekleşmediği için GSK süreleri bu hastalar dâhil edilmeden dokuz hastada hesaplanmıştır. Medyan GSK 10 ay (3-44 ay) ve ortalama GSK 14,3 ay olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

MM ender görülmesine karşın agresif klinik seyri (3, 35) ve sınırlı tedavi seçenekleri olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır. Her ne kadar asbest kullanımı dünyanın pek çok ülkesinde yasaklanmış olsa da ilerleyen yıllarda MM olgularında artış beklenmektedir (3, 21, 36).

Malign mezotelyoma en sık plevra ve peritonu döşeyen mezotelyal hücrelerden kaynaklanmaktadır (4, 37). Benzer şekilde bu çalışmada da 23 hastada (%88,4) plevra ve üç hastada (%11,6) periton tutulumu saptanmıştır. Sıklıkla erkeklerde görülen MM'nin 60-80 yaşta pik yaptığı bildirilmektedir (13). Mevcut çalışmada ise hastaların %69,3'ü kadın, %30,7'si erkekti. Bu fark çalışmadaki düşük hasta sayısına bağlanabilir. Malign mezotelyoma tanısı medyan 54-65 yaş arasında konmaktadır (14). Bu çalışmada tanı yaşı 33-80 aralığında olup (medyan 65) yaş ortalaması  $61,8 \pm 12,9$  olarak saptanmıştır ve literatürle benzer bulunmuştur. Literatürde en sık epiteloid alt tipin görüldüğü bildirilmektedir (38). Mevcut çalışmada benzer şekilde en sık 24 olgu (%92,4) ile epiteloid mezotelyoma görülmüş olup bunu birer olgu (%3,8) ile sarkomatoid ve bifazik alt tiplerin izlediği saptanmıştır.

Asbest maruziyeti MPM olgularının yaklaşık %70'inden sorumludur (9, 13). Mevcut çalışmada hastaların hiçbirinde mesleki asbest maruziyeti öyküsü saptanmamıştır. Tedavi klinik evre ve hasta özelliklerine göre belirlenmektedir. Genellikle ileri evrede tanı konulduğundan ve tanıda hastaların yaklaşık %80'i evre 3-4 hastalığa sahip olduğundan, küratif cerrahi

olguların çok azında uygulanabilmekte ve sistemik tedavi tek seçenek olmaktadır (11, 39). Mevcut çalışmada da dört hasta evre 1, bir hasta evre 2, yedi hasta evre 3, 14 hasta evre 4 hastalığa sahip olup yalnızca dört hastada küratif amaçlı cerrahi yapılabildiği görülmüştür. Çoğu hastada sistemik tedavi uygulandığı gözlenmiştir.

İlk sıra tedavide sisplatin-pemetrekset kombinasyonu ile yanıt oranları ve PSK iyileşmektedir (40). Yanıt elde edildiğinde idame olarak pemetrekset devam edilebilmektedir (41). Yaşlı ya da sisplatinle toksisite riski yüksek olgularda karboplatin kullanılabilir (42). Etkinlik açısından sisplatin ve karboplatinin benzer olduğu rapor edilmektedir (43). İlk sırada standart tedavi olarak önerilen pemetrekset-platin kombinasyonu (40, 43), mevcut çalışmada da 17 hastada uygulanarak en çok tercih edilen 1. sıra rejim olmuştur. İlk sıra tedavi sonrası progresyonda kullanılabilecek GSK yararı göstermiş ve onay almış bir ajan bulunmamaktadır (44, 45). Kullanılabilecek ajanlar arasında pemetrekset (daha önce kullanılmadıysa), platin ajanları (ilk sırada yanıt varsa), tek ajan vinorelbin ya da gemsitabin bulunmaktadır (46, 47). Mevcut çalışmada da benzer şekilde 2. sırada pemetrekset, gemsitabin ve platinlerin tercih edildiği gözlenmiştir.

Malign mezotelyomada medyan GSK yaklaşık bir yıl olarak bildirilmektedir (19-21, 40). Mevcut çalışmada 16 hastada yapılan GSK değerlendirmesinde medyan GSK 14 ay (3-44 ay) ve ortalama GSK 15,8 ay olarak hesaplanmıştır. Tanıda evre 4 hastalığı olan hastaların dokuzunda yapılan GSK değerlendirmesinde medyan GSK 10 ay (3-44 ay) ve ortalama GSK 14,3 ay olarak hesaplanmıştır. Hasta sayısı az olmakla birlikte GSK sonuçları literatürle uyumlu bulunmuştur.

Güncel çalışmada bazı sınırlamalar mevcuttu. Birincisi, MM ender bir malignite olduğundan çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının az olması idi. İkincisi, çok farklı tedavi ajanları tercih edildiği için herhangi bir ajanın prognoza ve sağkalım sonuçlarına etkisi net olarak değerlendirilemedi. Üçüncüsü, hastaların bir kısmında progresyon ve ölüm gerçekleşmediğinden sağkalım analizleri daha da az sayıda hastada yapılabildi.

## SONUÇ

İleri evre MM'da en uygun tedavi hala keşfedilememiştir. MM gelişiminde rolü olan moleküler yolların daha iyi anlaşılması ve

moküler belirteçlerin belirlenmesi ile tanıda, tedavide ve koruyucu önlemlerde daha iyi ölçekler elde edilebilecektir. Dahası, hastalığın altında yatan biyolojik süreç aydınlatıldığı takdirde kötü prognostik belirteçler tanımlanarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları oluşturulabilecektir. Hastalığın yönetiminde iyileşme elde edebilmek açısından multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır.

Malign mezotelyoma olgularını içeren pek çok klinik çalışma devam etmektedir ve bu hastalar

için gelecek daha önce hiç olmadığı kadar parlak görünmektedir. MM ender bir hastalık olduğu için prospektif randomize klinik çalışmalar tasarlanması güç olmaktadır. Çok merkezli çalışmalar tasarlanması ile daha güçlü kanıtlar elde edilebilecektir. Hasta sayısı az olmakla beraber, mevcut çalışmada elde edilen bulguların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Çıkar çatışması:** Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

1. Arnold DT, Maskell NA. Biomarkers in mesothelioma. *Ann Clin Biochem.* 2018; 55 (1): 49-58.
2. Fels Elliott DR, Jones KD. Diagnosis of Mesothelioma. *Surg Pathol Clin.* 2020; 13 (1): 73-89.
3. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2020; 55 (6).
4. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis.* 2013; 34 (7): 1413-9.
5. Hiriart E, Deepe R, Wessels A. Mesothelium and Malignant Mesothelioma. *J Dev Biol.* 2019; 7 (2).
6. McCambridge AJ, Napolitano A, Mansfield AS, et al. Progress in the Management of Malignant Pleural Mesothelioma in 2017. *J Thorac Oncol.* 2018; 13 (5): 606-23.
7. Solbes E, Harper RW. Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease. *J Investig Med.* 2018; 66 (4): 721-7.
8. Metintas S, Ak G, Metintas M. A review of the cohorts with environmental and occupational mineral fiber exposure. *Arch Environ Occup Health.* 2019; 74 (1-2): 76-84.
9. Marinaccio A, Binazzi A, Marzio DD, et al. Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *International journal of cancer.* 2012; 130 (9): 2146-54.
10. Farioli A, Ottone M, Morganti AG, et al. Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: a longitudinal analysis of SEER database. *Cancer medicine.* 2016;5(5):950-9.
11. Treasure T. What is the best approach for surgery of malignant pleural mesothelioma? It is to put our efforts into obtaining trustworthy evidence for practice. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2016; 151 (2): 307-9.
12. Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden).* 2013; 52 (4): 803-8.
13. Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer science.* 2012; 103 (3): 483-90.
14. Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, et al. Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clinical epidemiology.* 2016; 8: 743-50.
15. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2016; 11 (2): 142-54.
16. Milano MT, Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2010; 5 (11): 1841-8.
17. Metintas M, Ak G, Erginel S, et al. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer.* 2007; 55 (3): 379-87.

18. Musk AW, Olsen N, Alfonso H, et al. Predicting survival in malignant mesothelioma. *The European respiratory journal*. 2011; 38 (6): 1420-4.
19. Henley SJ, Larson TC, Wu M, et al. Mesothelioma incidence in 50 states and the District of Columbia, United States, 2003-2008. *International journal of occupational and environmental health*. 2013; 19 (1): 1-10.
20. 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 (London, England)*. 2016; 387 (10026): 1405-14.
21. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol*. 2012; 227 (1): 44-58.
22. Forest F, Patoir A, Dal Col P, et al. Nuclear grading, BAP1, mesothelin and PD-L1 expression in malignant pleural mesothelioma: prognostic implications. *Pathology*. 2018; 50 (6): 635-41.
23. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999; 117 (1): 54-63; discussion -5.
24. Cantini L, Hassan R, Sterman DH, Aerts J. Emerging Treatments for Malignant Pleural Mesothelioma: Where Are We Heading? *Front Oncol*. 2020; 10: 343.
25. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Adoption of pleurectomy and decortication for malignant mesothelioma leads to similar survival as extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151 (2): 478-84.
26. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34 (23): 2761-8.
27. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2008; 3 (5): 499-504.
28. Hastürk S, Tastepe I, Unlü M, Cetin G, Baris YI. Combined chemotherapy in pleurectomized malignant pleural mesothelioma patients. *J Chemother*. 1996; 8 (2): 159-64.
29. Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D, et al. Improved Outcomes with Modern Lung-Sparing Trimodality Therapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017; 12 (6): 993-1000.
30. Bertoglio P, Aprile V, Ambrogi MC, Mussi A, Lucchi M. The role of intracavitary therapies in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (Suppl 2): S293-s7.
31. Tsoo AS, Lindwasser OW, Adjei AA, et al. Current and Future Management of Malignant Mesothelioma: A Consensus Report from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation. *J Thorac Oncol*. 2018; 13 (11): 1655-67.
32. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (6): 451-60.
33. 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 (2): 239-53.
34. Sinn K, Mosleh B, Hoda MA. Malignant pleural mesothelioma: recent developments. *Curr Opin Oncol*. 2021; 33 (1): 80-6.
35. Abbas S, Simsek Ozek N, Emri S, Koksall D, Severcan M, Severcan F. Diagnosis of malignant pleural mesothelioma from pleural fluid by Fourier transform-infrared spectroscopy coupled with chemometrics. *J Biomed Opt*. 2018; 23 (10): 1-14.
36. Leong SL, Zainudin R, Kazan-Allen L, Robinson BW. Asbestos in Asia. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2015; 20 (4): 548-55.
37. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2012; 1 (4): 491-6.

38. Inai K. Pathology of mesothelioma. *Environmental health and preventive medicine*. 2008;13(2):60-4.
39. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v31-9.
40. 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 (14): 2636-44.
41. van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2006; 1 (1): 25-30.
42. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008; 19 (2): 370-3.
43. 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. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008; 3 (7): 756-63.
44. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018; 73 (Suppl 1): i1-i30.
45. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, 3rd, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018; 36 (13): 1343-73.
46. Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, van Meerbeeck JP. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2015; 89 (3): 223-31.
47. Ak G, Metintas S, Akarsu M, Metintas M. The effectiveness and safety of platinum-based pemetrexed and platinum-based gemcitabine treatment in patients with malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer*. 2015; 15: 510.