

BÖLÜM 2

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA

Yakup İRİAĞAÇ¹

GİRİŞ

Plevranın primer benign ve malign tümörleri nadirdir. Plevral tümörler tanımlaması içerisinde soliter fibröz tümörler, adenomatoid tümörler, plevral desmoid tümörler, kalsifiye fibröz psödötümör ve malign plevral mezotelyoma (MPM) bulunmaktadır.¹ Klinik görüntülemelerde MPM ile en sık ayırıcı tanı soliter fibröz tümörler ile olmaktadır. Bu tümörler kötü tümör sınırlarına ve komşu dokulara invazyon gibi malign benzeri görüntü sergilemektedir. Bu tümörler MPM'dan daha az sıklıkla görülür ve asbest maruziyeti ile ilişkili değildir.

MPM, en sık plevral boşlukta görülen ancak bazen periton boşluğunda veya başka bir yerde mezotelyal yüzeylerden kaynaklanabilen malign bir tümördür. Tipik olarak epiteloïd, sarkomatoid ve bifazik(miks) tip olmak üzere 3 histolojik alt tipe sınıflandırılmaktadır.²

Epidemiyoloji

MPM ve asbest maruziyeti arasındaki ilişki on yıllardır net bir şekilde tanımlanmıştır. Sanayinin gelişmesi ile birlikte asbest madenleri, tersaneler, çimento fabrikaları ve yalıtım işleri yoğun asbest maruziyetinin olduğu iş kolları olarak bilinmektedir. Nevşehir'in Ürgüp bölgesindeki evlerde erionite (akkuşak taşı) isimli volkanik mineral ile yalıtım yapılmaktadır. Bu bölgede artan mezotelyoma vakaları nedeniyle yapılan çalışmalarda Erionite ile MPM arasındaki ilişki ortaya konulmuştur.³ MPM için uzun dönem asbest maruziyeti gerekmele birlikte, mesleki maruziyeti olan işçilerin aile üyeleri arasında, giysilerden ve yakın temastan ikincil maruziyetin neden olduğu daha yüksek bir MPM oranı gözlemlenmiştir.⁴

Amerika Birleşik Devletlerinde bazı ailelerde görülen germline BAP1 gen mutasyonu ile MPM arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.⁵ Sporadik MPM vakalarının %25 inde BAP1 somatik mutasyonu izlenmiştir.⁶ BAP1'in DNA hasarı yanıtını ve hücre döngüsü sırasında ubiquitin mekanizmasını düzenlediği, toksik

¹ Uzm. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.
yakup@dr.com

PROMISE-mezo çalışması da genel sağkalım açısından negatif bir çalışmadır.³⁹

Küçük bir randomize faz II çalışmasında (RAMES), gemsitabin-ramucirumab kombinasyonu, gemsitabin-plaseboya göre cesaret verici bir OS yararı gösterdi.⁴⁰

Birinci basamakta platin almaktayken progrese olan hastalarda pembrolizumab veya nivolumab tek ajan veya nivolumab ile ipilimumab kombinasyonu tercih edilebilir. Pembrolizumab'ın Faz 3 sonuçlarına göre; tedavi görmüş MPM hastalarında, tek ajan gemsitabin veya vinorelbine karşı, tek ajan pembrolizumab kolunda artmış objektif yanıt (22% e' karşı 6%, P = 0.004) ile birlikte benzer PFS (HR = 1.06, 95% CI: 0.73–1.53, P = 0.76) ve benzer OS (HR = 1.04, 95% CI: 0.66–1.67, P = 0.85) elde edilmiştir.³⁹. Bu çalışmada çapraz geçişe izin verilmiş olup, grade 3 ve üstü yan etki immunoterapi kolunda %19.4 iken kemoterapi kolunda %25.7 izlendi.

Nivolumab'ın 322 platin dirençli hasta ile yapılan faz 3 çalışmasında, medyan PFS nivolumab kolunda 3 ay iken, plasebo kolunda 1.8 ay olarak izlendi. (Düzeltilmiş HR: 0.67 [95% CI 0.53-0.85; p=0.0012) ve plaseboya göre genel sağ kalımda 3 aylık bir katkı mevcuttu. Nivolumab ile birlikte ipilimumab'ın değerlendirildiği tek kollu faz 2 çalışmada medyan PFS nivolumab ile 4 ay, nivolumab+ ipilimumab ile ise 5.6 ay olarak görüldü.

KAYNAKLAR

1. Guinee DG, Allen TC. Primary pleural neoplasia: entities other than diffuse malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(7):1149-1170.
2. Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the thymus and mediastinum: what is new in thymic epithelial, germ cell, and mesenchymal tumors? *J Thorac Oncol.* Published online 2021.
3. Baris YI, Sahin AA, Ozesmi M, et al. An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain/Urgüp in Anatolia. *Thorax.* 1978;33(2):181-192.
4. Li FP, Lokich J, Lapey J, Neptune WB, Wilkins EW. Familial mesothelioma after intense asbestos exposure at home. *Jama.* 1978;240(5):467.
5. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet.* 2011;43(10):1022-1025.
6. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science (80-).* 2010;330(6009):1410-1413.
7. Olofsson K, Mark J. Specificity of asbestos-induced chromosomal aberrations in short-term cultured human mesothelial cells. *Cancer Genet Cytogenet.* 1989;41(1):33-39.
8. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1591-1603.
9. Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(7):977-982.
10. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99.
11. Groheux D, Hatt M, Hindié E, et al. Estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast tumors: Early prediction of chemosensitivity with 18F-fluorodeo-

Malign Plevral Mezotelyoma

- xyglucose positron emission tomography/computed tomography during neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2013;119(11):1960-1968.
12. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol*. 2008;43(10):737-744. doi:10.1097/RLI.0b013e3181817b3d
 13. Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, et al. Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):1988-1993.
 14. Spaggiari L, Marulli G, Bovolato P, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma: an Italian multicenter retrospective study. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):1859-1865.
 15. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(3):620-626.
 16. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(18):3007-3013. doi:10.1200/JCO.2008.20.3943
 17. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):405-411. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.02.046
 18. Gordon Jr W, Antman KH, Greenberger JS, Weichselbaum RR, Chaffey JT. Radiation therapy in the management of patients with mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(1):19-25.
 19. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):788-795. doi:10.1067/mtc.2001.116560
 20. Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, et al. Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest. *Cancer J*. 2003;9(6):476-484.
 21. Buduhan G, Menon S, Aye R, Louie B, Mehta V, Vallières E. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):870-875; discussion 876. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.036
 22. de Perrot M, Feld R, Leighl NB, et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(2):468-473. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.129
 23. Rimmer A, Spratt DE, Zauderer MG, et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):394-401. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.032
 24. Rimmer 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(23):2761-2768. doi:10.1200/JCO.2016.67.2675
 25. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2022;33(5):488-499. doi:10.1016/j.annonc.2022.01.074
 26. Yap TA, Nakagawa K, Fujimoto N, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label, single-arm, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):613-621. doi:10.1016/S2213-2600(20)30515-4
 27. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok P-S, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm,

- phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1213-1223. doi:10.1016/S1470-2045(20)30462-9
28. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-2644. doi:10.1200/JCO.2003.11.136
 29. 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):1405-1414. doi:10.1016/S0140-6736(15)01238-6
 30. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(9):1443-1448. doi:10.1200/JCO.2005.04.3190
 31. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer.* 2008;99(1):51-56. doi:10.1038/sj.bjc.6604442
 32. Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, et al. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol.* 2005;28(3):223-226. doi:10.1097/01.coc.000.014.4852.75613.56
 33. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer.* 2002;87(5):491-496. doi:10.1038/sj.bjc.6600505
 34. Favaretto AG, Aversa SML, Paccagnella A, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer.* 2003;97(11):2791-2797. doi:10.1002/cncr.11405
 35. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(28):4587-4593. doi:10.1200/JCO.2006.06.8999
 36. Wheatley-Price P, Yang B, Patsios D, et al. Soluble mesothelin-related Peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(20):3316-3322. doi:10.1200/JCO.2009.26.9944
 37. Petrelli F, Ardito R, Conti B, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. *Respir Med.* 2018;141:72-80.
 38. Fennell DA, Casbard AC, Porter C, et al. A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. Published online 2021.
 39. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1734-1745.
 40. Pinto C, Zucali PA, Pagano M, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1438-1447.