

## Pleuros mezotelioma

PLEURAL MESOTHELIOMA

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Pleuros mezotelioma (PM) – tai retas blogos prognozės pleuros mezotelio ląstelių navikas. Daugiau kaip 80 proc. PM sukelia asbestas. Nors daugelyje šalių asbesto naudojimas yra uždraustas, prognozuojamas sergamumo PM didėjimas, todėl pažangi diagnostika, nauji gydymo metodai, kurie pagerintų sergančiųjų mezotelioma prognozę, yra ypač aktualūs. Daugiau kaip po dviejų dešimtmečių neoperabilios PM, patvirtintas naujas gydymo metodas – imunoterapija.

**Reikšminiai žodžiai:** pleuros mezotelioma, diagnostika, chemoterapija, imunoterapija.

**Summary.** Pleural mesothelioma (PM) is a rare pleural mesothelial cell malignancy with a poor prognosis. More than 80% PM is associated with prior exposure to asbestos. Asbestos is banned in many countries, but globally the disease burden is expected to rise. Advanced diagnostics and new treatment strategies can improve the prognosis of patients. After more than two decades, a new treatment method – immunotherapy – has been approved for the treatment of inoperable PM.

**Keywords:** pleural mesothelioma, diagnostics, chemotherapy, immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1016>

### IVADAS

Pleuros mezotelioma (PM) – tai pleuros mezotelio ląstelių piktybinis navikas, priskiriamas retų navikų grupei. Tai blogos prognozės onkologinė liga, kurios vienerių metų bendras išgyvenamumas siekia tik 38 proc., o amžiaus mediana diagnozavus – 75 metai [1]. PM dažniau serga vyrai. Pasaulyje vyrų standartizuotas sergamumo rodiklis 0,7, moterų – 0,3 atvejo 100 tūkst. gyventojų, Europoje vyrų standartizuotas sergamumo rodiklis 1,7, moterų – 0,4 atvejo 100 tūkst. gyventojų.

Vienas svarbiausių PM rizikos veiksnių yra asbestas. Latentinis laikotarpis nuo asbesto ekspozicijos iki mezoteliomos simptomų pradžios yra 30–40 metų. Nepaisant didėjančio asbesto gamybos ir tiekimo draudimo, mirčių nuo PM tik daugėja [2]. Kadangi mezotelioma pasižymi ilgu latentiniu laikotarpiu, kasmet diagnozuojami nauji mezoteliomos atvejai ir prognozuojamas sergamumo mezotelioma didėjimas, todėl naujų gydymo metodų, vaistų, kurie pagerintų sergančiųjų mezotelioma prognozę, kūrimas yra ypač aktualu.

### RIZIKOS VEIKSNIAI

Daugiau nei 80 proc. mezoteliomos atvejų nulemia asbestas, tačiau tik apie 10 proc. dirbančiųjų su asbestu susergera mezotelioma [3]. Asbestas – tai gamtoje aptinkamas pluoštinis mineralas, kuris anksčiau buvo plačiai naudojamas statybose, laivų gamyboje, popieriaus pramonėje. Asbesto arba jo turinčių gaminių naudojimas Jungtinėje Karalystėje (JK) uždraustas nuo 1999 m., o Europos Sąjungoje, įskaitant ir Lietuvą, – nuo 2005 m., bet jo vis dar galima rasti senesnės staty-

bos namų stogų dangose. Nors daugelyje šalių asbesto kasyba ir naudojimas pramonėje yra draudžiama arba griežtai reglamentuota, įvairiuose pasaulio regionuose jis vis tiek naudojamas dažnai. Asbesto arba jo turinčių gaminių naudojimas šiuo metu uždraustas 67 šalyse. Daugiau nei 80 proc. asbesto produkcijos pagaminama Rusijoje, Kazachstane ir Kinijoje. Dėl ilgo latentinio periodo nuo asbesto poveikio iki mezoteliomos išsivystymo kasmet vis dar diagnozuojami nauji mezoteliomos atvejai. Be to, šalys, kuriuose buvo uždraustas asbesto naudojimas, sudaro tik 16 proc. pasaulio gyventojų, todėl prognozuojamas PM atvejų didėjimas [4]. 2014 m. epidemiologinio tyrimo duomenimis, didžiausias PM skaičius Europoje buvo JK, Nyderlanduose, Maltoje ir Belgijoje [5]. Nurodoma, kad PM gali susirgti ne tik su asbestu dirbantys žmonės, bet ir šeimos nariai, liečiantys asbestą, kuris lieka ant dirbančiųjų su asbestu šeimos narių drabužių [6].

Mezoteliomos išsivystymui įtakos turi ne tik asbestas, bet ir kiti veiksniai, tokie kaip mineralas zeolitas, spinduliuotė, SV40 virusas (angl. *Simian Virus 40*), genetinis polimorfizmas [7]. Sergant mezotelioma 25 proc. atvejų nustatoma BAP1, 12,5 proc. BRCA2 ir 8,3 proc. CDKN2A mutacijos [8].

### PATOGENEZĖ

Mezotelioma susergama įvykus mezotelio ląstelių neoplazinei transformacijai. Galimi keli asbesto poveikio patogenetiniai mechanizmai [9–11]:

- Įkvėpti asbesto plaušeliai sukelia vietinę uždegiminę reakciją.
- Asbesto plaušeliai prasiskverbia į mezotelio ląste-

les ir suardo mitozines verpstes, dėl ko atsiranda chromosominių anomalijų.

- Mezotelio ląstelės išskiria uždegimo citokinus ir augimo faktorius, sukelia lėtinį uždegimą.
- Asbesto plaušeliai aktyvina makrofagus, kurie išskiria reaktyvias deguonies formas, kurios pažeidžia ląstelių deoksiribonukleorūgštis (DNR) ir sukelia mutacijas.
- Žūstant mezotelio ląstelėms, išsiskiria branduolio didelio judrumo baltymas 1 (angl. *high-mobility group box 1*), kuris dar labiau skatina ir palaiko lėtinį uždegimą.
- Baltymų kinazių fosforilinimas didina protoonkogenų raišką, sutrikusią ląstelių proliferaciją.

## KLINIKINIAI POŽYMIAI IR DIAGNOZĖS NUSTATYMAS

PM simptomai nėra specifiniai, dėl to neretai ligos diagnozė nustatoma pavėluotai. Dažniausias šios ligos simptomas yra dusulys, kurį sukelia susikaupęs skystis pleuros ertmėje. Pacientus taip pat gali varginti krūtinės ląstos skausmas, karščiavimas, prakaitavimas, svorio mažėjimas. Objektiviai tiriant, esant skysčiui pleuros ertmėje, gali būti susilpnėjęs arba negirdimas tos pusės alsavimas.

Standartiniai tyrimai, kurie atliekami įtarus PM, pateikiami 1 lentelėje.

Mezoteliomos morfologinė diagnostika grindžiama 2021 m. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) patvirtinta pleuros ir perikardo navikų klasifikacija [12]. Priklausomai nuo navikinių ląstelių augimo tipo, gali būti lokalizuota arba difuzinė PM forma. Morfologiškai difuzinė PM skiriama į tris histologinius subtipus: epitelioidinį (60 proc.), sarkomatoidinį (20 proc.) ir bifazinį (20 proc.). Bifaziniu vadinamas toks morfologinis tipas, kuris turi tiek epitelioidinį, tiek sarkomatoidinį komponentus. PM morfologinis ištyrimas reikalingas ne tik siekiant parinkti individualų gydymą pacientui, bet ir prognozuoti ligos eigą [13]. Epitelioidinė PM siejama su geresne prognoze, lyginant su sarkomatoidine PM, o bifazinės PM prognozė priklauso nuo to, koks ląstelių tipas dominuoja – epitelioidinis ar sarkomatoidinis [14]. 2021 m. PSO krūtinės ląstos navikų klasifikacijos leidime išskiriama mezotelioma *in situ*, kurios diagnozė gali būti pagrindžiama 100–200 mm<sup>2</sup> dydžio biopsijos medžiaga iš kelių vietų, o ne smulkiaja biopsija arba citologija [12].

Mezoteliomos išplitimas vertinamas naudojant 8-ąją pleuros mezoteliomos TNM klasifikaciją (2018) [15]. Tyrimų eiliškumas, siekiant įvertinti PM išplitimą, pateikiamas pirmajame paveiksle [16].

Nors PM yra blogos prognozės liga,

daugiadalykės komandos dalyvavimas diagnostikos ir gydymo taktikos strategijoje leidžia sumažinti užsitęsios diagnostikos ir gydymo klaidas. Kokią PM gydymo taktiką taikyti, sprendžiama per daugiadalykį aptarimą, kuriame dalyvauja gydytojas pulmonologas arba (gydymo klausimais) gydytojas onkologas chemoterapeutas, gydytojas krūtinės chirurgas, gydytojas onkologas radioterapeutas ir, prireikus, papildomai įtraukiami gydytojas radiologas, gydytojas patologas, o gydymas taikomas tose gydymo įstaigose, kuriose užtikrinamas visų reikiamų daugiadalykės komandos narių

### 1 lentelė. Pleuros mezoteliomos diagnostika

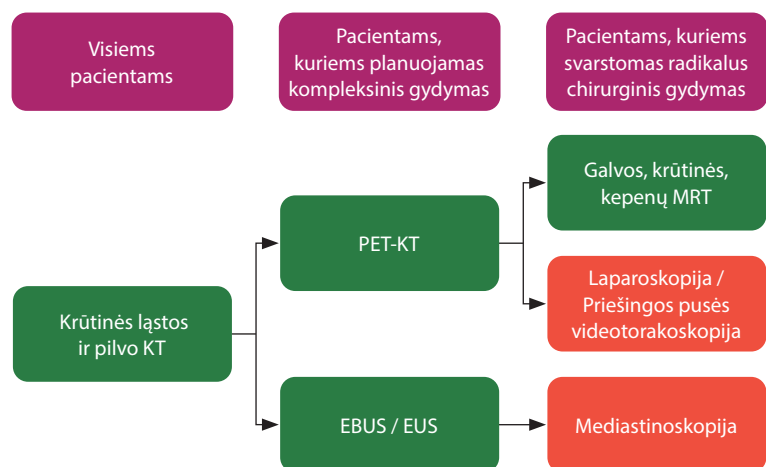
Pradinis etapas	Diagnostikos etapas
Profesinė anamnezė	Krūtinės ląstos ir pilvo KT
Krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas	Pleuros skysčio citologinis ištyrimas
Bendrieji laboratoriniai kraujo tyrimai	Torakoskopija su pleuros biopsija* arba KT/UG kontrolėje pleuros biopsija

\*Pirmenybė torakoskopijai su pleuros biopsija.

KT – kompiuterinė tomografija; UG – ultragarsinis tyrimas.

### 2 lentelė. Chirurginis pleuros mezoteliomos gydymas

<b>Ekstrapleurinė pneumonektomija</b>	Parietalinė ir visceralinė pleurektomija su tos pačios pusės plaučio ir (arba) diafragmos perikardo rezekcija
<b>Išplėstinė pleurektomija</b>	Parietalinė ir visceralinė pleurektomija su diafragmos ir (arba) perikardo rezekcija
<b>Pleurektomija dekortikacija</b>	Parietalinė ir visceralinė pleurektomija be diafragmos arba perikardo rezekcijos
<b>Dalinė pleurektomija</b>	Dalinis parietalinės ir (arba) visceralinės pleuros pašalinimas dėl diagnostikos arba paliatyvios chirurginės procedūros (naviko masės sumažinimo)



1 pav. Rekomenduojami tyrimai vertinant pleuros mezoteliomos išplitimą

EBUG – endobronchinis ultragarsinis tyrimas; EUG – endoskopinis ultragarsinis tyrimas; KT – kompiuterinė tomografija; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; PET-KT – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija.

# Pulmonologija ir alergologija

dalyvavimas, kompleksinis PM sergančiųjų ištyrimas ir gydymas.

## CHIRURGINIS GYDYMAS

Chirurginio gydymo galimybės yra ribotos, radikali operacija taikoma tik gerai atrinktiems pacientams, kuriems nustatyta ankstyvosios stadijos PM, bet radikali operacija nerekomenduojama nustačius sarkomatoidinį mezoteliomos histologinį tipą [17].

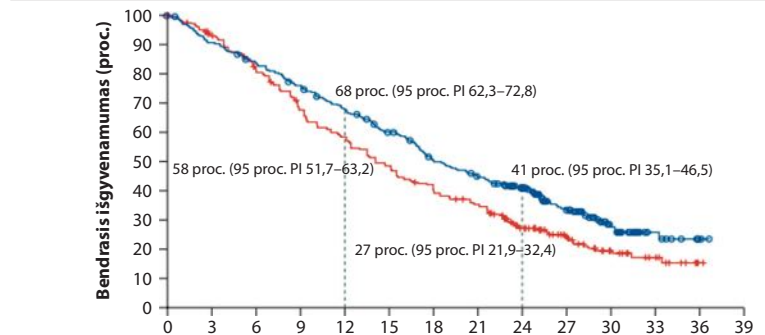
2011 m. Tarptautinė plaučių vėžio tyrimų draugija (angl. *Association for the Study of Lung Cancer, IASLC*) ir Tarptautinė mezoteliomos interesų grupė (angl. *International Mesothelioma Interest Group*) PM chirurginį gydymą suskirstė į keturias grupes, kurios pateikiamos 2 lentelėje [18].

## SISTEMINIS GYDYMAS

Nuo 2003 m. chemoterapija cisplatina ir pemetreksedu buvo neoperabilios PM gydymo standartas [19]. Dar po dešimt metų chemoterapija cisplatina ir pemetreksedu kartu su angiogenezės slopintuju bevacizumabu pagerino sergančiųjų PM bendrąjį išgyvenamumą, palyginti su chemoterapija cisplatina ir pemetreksedu (santykinė rizika 0,77, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,62–0,95,  $P = 0,0167$ ; bendra išgyvenamumo mediana 18,8 mėn., palyginti su mediana 16,1 mėn.) [20] ir papildė gydymo galimybes sergantiesiems neoperabilia PM.

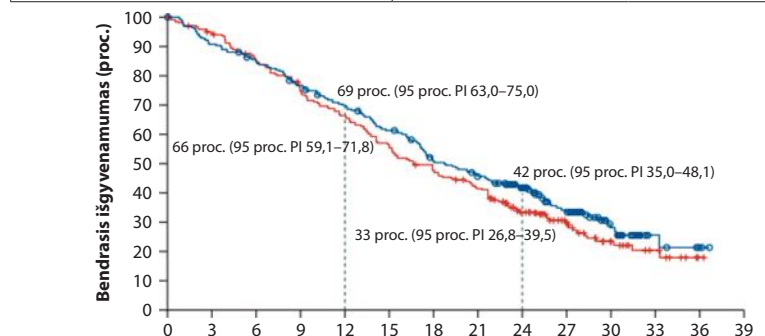
Gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais (angl. *immune check point inhibitors*), dažniau vadinamas imunoterapija, – tai naujas ir veiksmingas sisteminio gydymo metodas, kuomet aktyvinamos imuninės sistemos ląstelės, kad šios galėtų atpažinti ir sunaikinti vėžio ląsteles. Imunoterapija plačiai skiriama lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam plaučių vėžiui gydyti, bet pastarųjų metų klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad imunoterapija veiksminga gydant sergančiuosius neoperabilia PM. Nors gydymas vienu imunoterapijos vaistu nepagerino sergančiųjų PM baigčių [21], gydymas dviem imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais – programuotos ląstelių žūties baltymo (angl. *programmed death-1, PD-1*) inhibitoriumi nivolumabu ir citotoksiniu T limfocitų antigeno 4 (angl. *cytotoxic T-cell antigen-4, CTLA4*) inhibitoriumi ipilimumabu prailgino sergančiųjų neoperabilia PM bendrąjį

	Nivolumabas + ipilimumabas	Chemoterapija
Bendrojo išgyvenamumo mediana (95 proc. PI), mėn.	18,1 (16,8–21,4)	14,1 (12,4–16,2)
Santykinė rizika	0,74 (96,6 proc. PI 0,60–0,91); $p = 0,0020$	



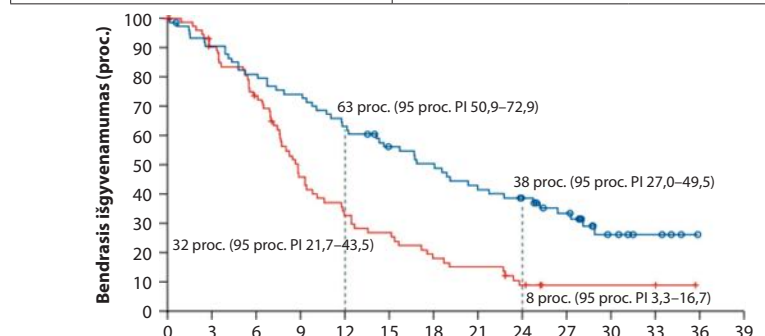
Tiriamieji, kuriems yra rizika														
Nivolumabas + ipilimumabas	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
	(0)	(2)	(4)	(5)	(7)	(11)	(14)	(16)	(29)	(49)	(76)	(93)	(101)	(103)
Chemoterapija	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0
	(0)	(15)	(18)	(20)	(20)	(20)	(21)	(23)	(36)	(55)	(66)	(73)	(82)	(83)

	Nivolumabas + ipilimumabas	Chemoterapija
Bendrojo išgyvenamumo mediana (95 proc. PI), mėn.	18,7 (16,9–22,0)	16,5 (14,9–20,5)
Santykinė rizika	0,86 (95 proc. PI 0,69–1,08)	



Tiriamieji, kuriems yra rizika														
Nivolumabas + ipilimumabas	229	207	192	172	154	135	109	96	77	47	22	6	2	0
	(0)	(1)	(3)	(4)	(6)	(7)	(10)	(12)	(23)	(40)	(60)	(74)	(77)	(79)
Chemoterapija	227	204	182	159	140	118	101	85	57	36	18	9	1	0
	(0)	(11)	(13)	(14)	(14)	(14)	(15)	(17)	(29)	(45)	(56)	(63)	(70)	(71)

	Nivolumabas + ipilimumabas	Chemoterapija
Bendrojo išgyvenamumo mediana (95 proc. PI), mėn.	18,1 (12,2–22,8)	8,8 (7,4–10,2)
Santykinė rizika	0,46 (95 proc. PI 0,31–0,68)	



Tiriamieji, kuriems yra rizika														
Nivolumabas + ipilimumabas	74	66	59	54	46	38	34	28	24	18	8	5	0	0
	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)	(4)	(4)	(4)	(6)	(9)	(16)	(19)	(24)	(24)
Chemoterapija	75	64	51	31	22	18	12	10	5	2	2	2	0	0
	(0)	(4)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(7)	(10)	(10)	(10)	(12)	(12)

**2 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė: visi atsitiktine tvarka į tyrimą įtraukti pacientai (A), epitelioidinis histologinis tipas (B), ne epitelioidinis histologinis tipas (C).**

PI – pasikliautinis intervalas.

gyvenimo trukmę, nepriklausomai nuo programuotos ląstelių žūties ligando (angl. *programmed death ligand-1*, PD-L1) raiškos navikiniame audinyje [22]. Atliekami klinikiniai tyrimai neoperabiliai PM gydyti skyrus chemoterapiją kartu su imunoterapija, bet šiuo metu trūksta duomenų, kad kombinuotas gydymas yra pranašesnis už chemoterapiją arba imunoterapiją.

Duomenys, kad PD-L1 raiška arba naviko mutacijų našta (angl. *tumor mutation burden*) galėtų padėti prognozuoti ligos eigą skiriant imunoterapiją, yra prieštaringi, todėl jų, kaip prognostinių žymenų naudojimas, yra nerekomenduojamas.

## CheckMate 743 TYRIMAS

Trečiosios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo CheckMate 743 laikotarpiu buvo vertinamas nivolumabo, PD-1 inhibitoriaus, ir ipilimumabo, CTLA-4 inhibitoriaus, veiksmingumas ir saugumas, kaip pirmos eilės gydymo, skiriant sergantiesiems neoperabiliai PM, ir lyginta su tais pacientais, kuriems buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu ir pemetreksedu [23]. Į šį klinikinį tyrimą įtraukti sergantieji neoperabiliai PM, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę 0–1 balai, prieš tai neskirtas gydymas, atsitiktine tvarka suskirstius į dvi tyrimo grupes santykiu 1:1. 303 pacientams skirtas gydymas nivolumabu ir ipilimumabu iki dvejų metų ir 302 tiriamiesiems skirta chemoterapija cisplatina arba karboplatina kartu su pemetreksedu iki šešių kursų. Po tarpinės duomenų analizės (stebėsenos mediana 29,7 mėn.) sergantiesiems PM, kuriems skirtas gydymas nivolumabu ir ipilimumabu, bendroji gyvenimo trukmė reikšmingai ilgesnė nei sergančiųjų PM, kuriems skirta chemoterapija (stratifikuota santykinė rizika 0,74, 95 proc. PI: 0,60–0,91,  $p = 0,002$ ; bendrojo išgyvenamumo mediana = 18,1 mėn., palyginti su 14,1 mėn.), ir ypač ne epitelioidiniam histologiniam subtipui (2 pav.), kuris pasižymi greitesniu vystymusi, atsparumu chemoterapijai ir blogesne prognoze. Dvejus metus išgyveno 41 proc. (95 proc. PI: 35,1–46,5), kuriems skirtas gydymas nivolumabu ir ipilimumabu, ir 27 proc. (95 proc. PI: 21,9–32,4), kuriems skirta chemoterapija. Po pakartotinės duomenų analizės (stebėsenos mediana 43,1 mėn.) bendroji gyvenimo trukmės mediana išliko tokia pati abiejose grupėse (stratifikuota santykinė rizika 0,73, 95 proc. PI: 0,61–0,87), trejus metus išgyveno 23 proc., kuriems skirtas gydymas nivolumabu ir ipilimumabu, ir 15 proc., kuriems skirta chemoterapija [24].

Per šį klinikinį tyrimą trečio arba ketvirto laipsnio nepageidaujami požymiai nustatyti 30 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas nivolumabu ir ipilimumabu, ir 32 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija. Trys (1 proc.) su gydymu susiję mirties atvejai

įvyko skyrus gydymą nivolumabu ir ipilimumabu ir vienas (< 1 proc.) skyrus gydymą chemoterapija.

2020 m. neoperabilios PM pirmos eilės gydymui Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and drug administration*, FDA) bei Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino imunoterapiją ipilimumabu ir nivolumabu. Šis dviejų imuninės sistemos kontrolės inhibitorių derinys taip pat pateikiamas Nacionalinio visuotinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ir Europos medicinos onkologų draugijos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) rekomendacijose [16, 25].

## APIBENDRINIMAS

Nors daugelyje šalių asbesto naudojimas yra uždraustas, dėl ilgo latentinio laikotarpio nuo asbesto ekspozicijos iki simptomų pradžios prognozuojamas PM atvejų didėjimas. Ilgą laiką chemoterapija cisplatina ir pemetreksedu be arba su angiogenezės slopintuju bevacizumabu buvo neoperabilios PM pirmos eilės gydymo standartas. Daugiau kaip po dviejų dešimtmečių šiai ligai gydyti patvirtintas naujas gydymo metodas – imunoterapija, kuris reikšmingai prailgina sergančiųjų neoperabiliai PM bendrąjį išgyvenamumą.

## LITERATŪRA

1. **Robinson BW, Lake RA.** Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 2005; 353(15):1591–603.
2. **Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al.** Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2016; 25:472–86.
3. **Chen T, Sun XM, Wu L.** High time for complete ban on asbestos use in developing countries. *JAMA Oncol.* 2019; 5(6):779–80.
4. **Roe OD, Stella GM.** Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev.* 2015; 24:115–31.
5. **Bianchi C, Bianchi T.** Global mesothelioma epidemic: trend and features. *Indian J Occup Environ Med.* 2014; 18:82–8.
6. **Carbone M, Kratzke RA, Testa JR.** The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002; 29:2–17.
7. **Jasani B, Gibbs A.** Mesothelioma not associated with asbestos exposure. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136:262–7.
8. **Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al.** Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28):2863–71.
9. **Sekido Y.** Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis.* 2013; 34:1413–9.
10. **Sekido Y.** Molecular biology of malignant mesothelioma. *Environ Health Prev Med.* 2008; 13:65–70.
11. **Yang H, Rivera Z, Jube S, Nasu M, Bertino P, Goparaju C, et al.** Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107:12611–6.
12. **Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, et al.** The 2021 WHO classification of tumors of the pleura: advances since the 2015. Classification. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(5):608–22.
13. **Marchevsky AM, Khoor A, Walts AE, Nicholson AG, Zhang YZ, Roggli V, et al.** Localized malignant mesothelioma, an unusual and poorly characterized neoplasm of serosal origin: best current evidence from the literature and the International Mesothelioma Panel. *Mod Pathol.* 2020; 33:281–96.
14. **Brimms F.** Epidemiology and Clinical Aspects of Malignant Pleural Mesothelioma Cancers (Basel). 2021; 13(16):4194.

15. **Berzenji L, Van Schil PE, Carp L.** The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7(5):543–9.
16. **Popat S, Baas P, Faivre–Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, et al.** ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. *Ann Oncol.* 2022; 33(2):129–42.
17. **Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al.** ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2020; 55:1900953.
18. **Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al.** International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(8):1304–12.
19. **Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al.** Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21:2636–44.
20. **Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier–Valette C, Moro–Sibilot D, 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; 387:1405–14.
21. **Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, 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; 18:1261–73.
22. **Nakajima EC, Vellanki PJ, Larkins E, Chatterjee S, Mishra–Kalyani PS, Bi Y, et al.** FDA approval summary: nivolumab in combination with ipilimumab for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2022; 28:446–51.
23. **Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al.** First–line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open–label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10272):375–86.
24. **Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhovir Y, Greillier L, Kaplan MA, et al.** First–line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3–year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol.* 2022; 33(5):488–99.
25. National Comprehensive Cancer Network. Malignant pleural mesothelioma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), 2022. Available at: <https://www.nccn.org/search-result?indexCatalogue=nccn-search-index&searchQuery=Mesothelioma%20Malignant%20Pleural&wordsMode=AllWords>