

Zriedkavý nádor hrudníka: malígny pleurálny mezotelióm

MUDr. Lucia Denková, MUDr. František Sándor, PhD., FCCP

Onkologické oddelenie, Klinika pneumológie a ftizeológie II, LF UK, UNB Bratislava

Malígny mezotelióm je vysokoagresívne ochorenie pleury s veľmi zlým prežívaním. Vrchol incidencie sa dosiahol v roku 2000, dnes má klesajúcu tendenciu, čo je spôsobené zastavením expozície azbestu ako hlavného rizikového faktora. V poslednom období sa spája so vznikom MPM (malígny pleurálny mezotelióm) zárodočná mutácia v *BAP1* géne (BRCA1 associated protein 1) a taktiež na vzniku mezoteliómu môžu zohrať úlohu somatické mutácie. Multimodálna liečba je najúčinnějšía liečba malígneho mezoteliómu, ktorá zabezpečí lokálnu aj systémovú kontrolu. Posledný prínos bolo schválenie lieku s účinnou látkou pemetrexed do I. línie pokročilého neliečeného malígneho mezoteliómu pleury v kombinácii s cisplatinou. Výsledky klinickej štúdie MAPS (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed) ukázali štatisticky významné predĺženie OS, ak sa pridalo do 1. línie bevacizumab ku kombinácii cisplatinu a pemetrexed. Hoci bol pozorovaný relatívne malý vzostup OS, pridanie bevacizumabu k danej kombinácii sa nestal ako štandard v 1. línii vo väčšine štátov sveta, ale je odporúčaný ako možnosť liečby NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Aktuálne prebieha množstvo klinických štúdií zameraných na liečbu MPM. Sľubne sa javia inhibítory kontrolných bodov anti-CTLA4, anti-PD-1/anti-PD-L1, mezotelín – cieleňá liečba a arginín deprivačná liečba.

Kľúčové slová: malígny pleurálny mezotelióm, azbest-súvisiace ochorenia, pleurálny výpotok, chemoterapia, imunoterapia

A rare thorax tumor – malignant pleural mesothelioma

Malignant mesothelioma is a highly aggressive neoplasm of pleura with a very poor overall survival. The peak incidence was reached in year 2000, however today its decreasing tendency is attributed to cessation of asbestos exposure being a major risk factor of this disease. Latest research shows the incidence of MPM (Malignant Pleural Mesothelioma) is driven by the germline mutation of *BAP1* gene (BRCA associated protein 1) as well as development of somatic mutations. Multimodal therapy is currently the most efficient treatment method of malignant mesothelioma, and as such it provides concurrent local and systemic control of the disease. The latest effective drug to be approved for the 1st line treatment was the introduction of pemetrexed in combination with cisplatin. The results of the MAPS (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed) study have shown significant of OS (overall survival) improvement when bevacizumab was added to the combination of cisplatin with pemetrexed. Despite modest increase in OS, adding bevacizumab to this combination did not become a routine practice in most countries of the world, yet it is recommended as a treatment of choice by NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Many clinical studies are currently under way for the treatment of MPM. Promising modalities include the modulation of check point inhibitor targets such as anti-CTLA4, anti-PD-1/anti-PD-L1, mesothelin as well as arginine deprivation therapy.

Key words: malignant pleural mesothelioma, asbestos related diseases, pleural effusion, chemotherapy, immunotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(3):168-172

Úvod

Malígny mezotelióm je vysokoagresívne ochorenie pleury s veľmi zlým prežívaním. Celosvetovo je zodpovedný približne za 15 000 – 20 000 ročných úmrtí. Ročná incidencia v USA sa odhaduje na 3 300 prípadov. Vrchol incidencie sa dosiahol v roku 2000, dnes má klesajúcu tendenciu, čo je spôsobené zastavením expozície azbestu ako hlavného rizikového faktora. Podľa WHO (World Health Organisation) je odhadovaný počet úmrtí na ochorenia súvisiace s azbestom okolo 92 250 ročne (1). V poslednom období sa spája so vznikom MPM (malígny pleurálny mezotelióm) zárodočná mutácia v *BAP1* géne (BRCA1 associated protein 1) a taktiež na vzniku

mezoteliómu môžu zohrať úlohu somatické mutácie (2).

Mezotelióm je raritný zhubný nádor vznikajúci z buniek mezotélia, podľa miesta ide o:

- pleurálny postihujúci výstelku pľúc – pleuru (65 – 75 %),
- testikulárny postihujúci výstelku testes – tunica albuginea testis (1 – 2 %),
- perikardiálny postihujúci výstelku srdca – perikard (1 – 2 %),
- peritoneálny postihujúci membránu dutiny brušnej – peritoneum (30 %).

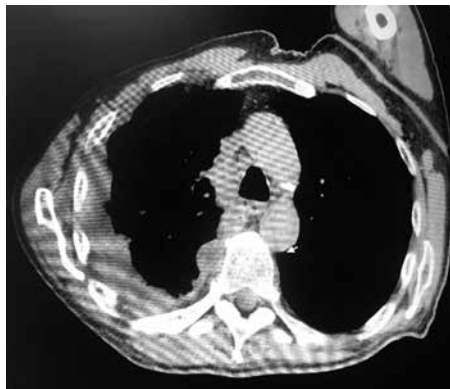
Malígny mezotelióm pleury sa najčastejšie vyskytuje medzi 50. – 70. rokom života. V 90 % je ochorenie jednostranné a približne v 60 % prípadov je lokalizované vpravo, pretože je vyšší

sklon azbestových vlákien migrovať do pravého dolného bronchu.

Diagnostika

Medzi základné vyšetrenia na diagnostiku MPM patrí anamnéza z hľadiska expozície azbestom, fyzikálne vyšetrenie, laboratórne testy. Medzi najčastejšie klinické príznaky patria dýchavičnosť (50 – 70 %), bolesť na hrudníku (60 – 70 %), kašeľ (20 – 30 %), syndróm hornej dutej žily. Medzi nešpecifické príznaky patria horúčka, nočné potenie, únava, chudnutie, trombocytóza v laboratórnom obraze. Z hľadiska diagnostiky, stagingu a manažmentu liečby u pacientov s MPM sú veľmi dôležité zobrazovacie metódy, medzi ktoré patria:

Obrázok. V pravom hemitoraxe zhrubnutie pleury takmer v celom rozsahu – potvrdený MPM



- **RTG hrudníka** vyšetrenie v 80 – 95 % ukáže pleurálny výpotok. V ostatných percentách sa môže zobrazit pleurálna masa, difúzne pleurálne zhrubnutie, nodulárne zatienia. Pri postihnutí mediastinálnych lymfatických uzlín môže byť rozšírené mediastínium a pri postihnutí perikardu prítomný zväčšený tieň srdca (pri perikardiálnom výpotku).
- **Počítačová tomografia (CT)** je štandardná zobrazovacia metóda u pacientov s pleurálnym ochorením a nevyhnutná pri stagingu MPM. Je základom diagnostiky, stagingu a hodnotenia odpovede na liečbu (3) (obrázok).
- **PET/CT** sa čoraz častejšie používa na monitorovanie odpovede nádorov na liečbu. Aby bolo možné vyhodnotiť odpoveď mezoteliómu na liečbu, boli stanovené a používajú sa kritériá hodnotenia odpovede solídnych tumorov (response evaluation criteria in solid tumo), RECIST (4).
- **Torakoskopia** sa odporúča na získanie adekvátnej vzorky na histológiu a stanovenie optimálneho rozsahu ochorenia. Väčšinou sa spája s evakuáciou pleurálnej efúzie s pleurodézou alebo bez nej (5, 6). Realizuje sa prostredníctvom VATS (video-assisted thoracic surgery) alebo pleuroskopie. Ak nie je možná torakoskopia alebo je kontraindikovaná možnosťou získania vzorky na histológiu, je odber materiálu true – cut biopsia pod USG kontrolou.

Histopatológia

Mnohým mezoteliómom chýbajú významné cytologické atypie a je veľmi dôležité rozlíšiť medzi benígnou,

Tabuľka 1. TNM klasifikácia podľa IMIG na stanovenie rozsahu ochorenia

Štádium	TNM	
la	T1aN0M0	tumor postihuje ipsilaterálnu parietálnu pleuru vrátane mediastinálnej a diafragmatickej pleury bez postihnutia viscerálnej pleury
lb	T1bN0M0	tumor postihuje ipsilaterálnu pleuru (mediastinálnu, diafragmatickú) s fokálnym postihnutím viscerálnej pleury
II	T2N0M0	tumor postihuje akúkoľvek časť povrchu ipsilaterálnej pleury a jeden alebo viac z nasledujúcich – splyvajúcu pleuru a štrbinu, bráničný sval, ipsilaterálny pľúcny parenchým
III	akékoľvekT3M0 akékoľvekN1M0 akékoľvekN2M0	lokálne pokročilý tumor ipsilaterálne, bronchopulmonálne alebo hilové postihnutie LU postihnutie subkarinálnych alebo ipsilaterálnych mediastinálnych LU
IV	akékoľvekT4 akékoľvekN3 akékoľvekM1	lokálne pokročilý, technicky neresekovateľný tumor kontralaterálne mediastinálne intramamárne a ipsilaterálne alebo kontralaterálne supraklavikulárne postihnutie LU Vzdialené metastázy

reaktívnu mezoteliálnou proliferáciou a MPM. Najčastejšie používané mezoteliové markery sú kalretinín, cytokreatín 5/6, WT1 a podoplanín (D240) (7). Používanie *in situ* hybridizácie (FISH) na stanovenie homozygotnej delécie p16 je vysoko podozrivé z malignity MPM. Nie je špecifická pre MPM, ale môže pomôcť stanoviť diagnózu (8, 9). Diagnostika MPM je náročná a je potrebné odobratie dostatočne veľkej vzorky tumoru aj z viacerých oblastí, optimálne počas VATS (zlatý štandard diagnostiky), nezriedka sa vedľa seba vyskytujú časti „benígnej“ mezoteliálnej proliferácie a časti malígneho mezoteliómu (kde už je zachytená invázia) u jedného pacienta. Imunohistochemia sa odporúča pre primárnu diagnostiku MPM. Poznáme tri základné histologické podtypy MPM.

Epiteloidný typ malígneho pleurálneho mezoteliómu (MPM) je najčastejšia forma. Vyskytuje sa asi v 50 %.

Sarkomatoidný typ vyzerá ako vreteno fibroblastov, podobá sa fibrosarkómu. Má veľmi zlú prognózu.

Bifázický typ alebo **zmiešané formy MPM** sú charakterizované prítomnosťou najmenej 10 % buniek z každého morfológického typu.

Staging

Správny staging nielen opisuje rozsah ochorenia, ale koreluje s prognózou a pomáha určiť správny terapeutický postup. V súčasnosti na stanovenie rozsahu ochorenia sa používa TNM klasifikácia podľa IMIG (International Mesothelioma Interest Group Staging system of Mesothelioma) (tabuľka 1).

Liečba

Väčšina pacientov s mezoteliómom, liečených i neliečených, zomiera na lokálne komplikácie ochorenia. Najdôležitejší faktor prežitia je stav výkonnosti. Medzi priaznivé prognostické faktory patria: epiteloidný typ, ženské pohlavie, mladý vek, absencia klinických príznakov ako bolesť, strata na hmotnosti, normálny počet trombocytov, leukocytov, normálna koncentrácia hemoglobínu a laktátdehydrogenázy (LDH).

Možnosti liečby malígneho pleurálneho mezoteliómu závisia od viacerých parametrov, ako sú stav výkonnosti, pridružené ochorenia pacienta, stav pľúcnych funkcií, stupeň ochorenia, vek pacienta a ďalšie.

Chirurgická liečba je indikovaná, kým je možné masu nádoru odstrániť bezo zvyšku.

Pleurodéza sa často používa ako paliatívna metóda, samostatná alebo s parciálnou pleurektómiou. Pleurodéza zabezpečí takmer 90 % zamedzenie tvorby pleurálneho výpotku. Používa sa najmä u pacientov s pokročilým ochorením, refraktérnym malígnym výpotkom alebo u pacientov nevhodných na inú chirurgickú výkon.

Pleurektómia alebo dekortikácia je chirurgická metóda najčastejšie realizovaná cez torakoskopickú incíziu, výnimčne cez VATS. Ide o odstránenie viscerálnej pleury od apexu pľúc až po bránicu a súčasne zahŕňa odstránenie perikardu a parietálnej pleury v priebehu sedenia.

Extrapleurálna pneumonektómia je oveľa agresívnejšia chirurgická metóda, kde sa odstraňuje parietálna pleura, pľúca, perikard a bránica – en bloc.

Tabuľka 2. Klinické štúdie MPM publikované v roku 2017 bez imunoterapie

Štúdia	Pacienti	Liek	RR, %	SD, %	PFS (OS), mes	Fáza	Stav	Klinická štúdia – identifikácia
Antiangiogenézná terapia LUME-Meso	87	nintedanib C/P	56,8	NR	3,7	II/III	A	NTCT01907100
Mezotelínová cielená liečba Mezotelín	248	anetumab -ravtansin	8,4	NR	4,3 (10,1)	II	A	NTCT02610140
Arginín deprivačná liečba ADAM TRAP	68 9	ADI-PEG20 ADI-PEG20	NR 78	52 100	3,2 7,7	II I	A R	NCT01279967 NCT02029690

MPM – malígny pleurálny mezotelióm; RR – response rate; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; NR – not reported; A – active, not recruiting; R – recruiting; ADI-PEG20 – pegylated adenosine deaminase, C/P – cisplatina/pemetrexed

Radiačná liečba

Rôzna povaha nádoru a toxicita tumorocídnej dávky rádioterapie na vitálne orgány vrátane pľúc, srdca a pečene limituje pri mezotelióme používanie tejto liečebnej modalítity. Rádioterapia sama nepriniesla žiadny benefit na prežívanie pacientov. Miesto má skôr ako paliatívna metóda v liečbe lokalizovanej bolesti alebo v kombinácii s inými liečebnými modalitami. Ešte nedávno sa odporúčalo ožiarenie kanálov/jaziev po torakoskopickom a punkčnom výkone na hrudníku, v súčasnosti to nie je jednoznačne odporúčané. Pri kuratívnom ciele použitia RT sa niekedy využíva ožiarenie celého hemitoraxu. Ide však o liečbu s vysokou toxicitou, možnou použiť len vo veľmi individuálnych prípadoch, vhodné sú nové techniky, napr. IMRT.

Chemoterapia

Antracyklíny sa kedysi používali ako hlavný pilier chemoterapie pri liečbe malígneho mezoteliómu. Ale väčšie štúdie dokázali len malú mieru aktivity a ich používanie je dnes v podstate obmedzené. Skúšali sa aj iné cytostatiká zo skupín alkylačných látok, monoterapia platinovými derivátmi, taxány a vinka alkaloidy, no ani jedny sa neosvedčili v monoterapii.

Antimetabolity, najmä s antifolátovou zložkou, vykazujú zaujímavý účinok. Štúdie ukázali vysokú expresiu folátov v ľudských mezoteliómových bunkách a potenciálny jedinečný transportný mechanizmus pre pemetrexed, raltitrexed.

Prvá líniová chemoterapia zvyšuje prežívanie u pacientov s neresekovateľným MPM.

Kombinácia cisplatiny a pemetrexedu ukázala aktivitu vo fáze I a viedla k randomizovanej klinickej štúdiu cisplatina + pemetrexed vs. cisplatina samotná.

Štúdia EMPHACIS bola multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia fázy III s pemetrexedom a cisplatinou oproti cisplatinu samotnej u pacientov s malígnym mezoteliómom pleury, ktorí zatiaľ neboli liečení chemoterapiou. V tejto štúdii bolo preukázané, že pacienti liečení látkou pemetrexed a cisplatinou mali klinicky významnú výhodu mediánu prežitia trvajúcu 2,8 mesiaca v porovnaní s pacientmi liečenými cisplatinou v monoterapii. Stredná dĺžka prežitia v kombinácii bola 12 mesiacov oproti 9,3 mesiaca pri cisplatinu samotnej. Táto kombinácia ukázala signifikantnú superioritu v oboch intervaloch PFS a OS. Pemetrexed v dávke 500 mg/m² iv + cisplatina 75 mg/m² iv d1, NC deň 22 je indikovaný na liečbu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury. Karboplatina je akceptovateľná ako náhrada cisplatiny najmä pre lepšiu toleranciu predovšetkým u starších pacientov (10, 11).

Pacienti dostávajú v rámci zníženia toxicity kyselinu listovú a vitamín B₁₂, ktoré sa štandardne používajú počas liečby pemetrexedom. II. línia nie je definovaná. Monoterapia pemetrexedom u predliečených pacientov nebola asociovaná s dlhším prežívaním oproti BSC (best supportive care). Používajú sa rôzne cytostatiká vinorelbín, doxorubicín, mitomycín C, vinkristín, gemcitabín.

Targetová (cielená liečba) – ovplyvnenie angiogenézy

Ovplyvnenie signálnej dráhy VEGF (vascular endothelial growth factor) je dôležité v patofyziológii MPM. Ovplyvnenie signálnej dráhy VEGF sa pri MPM považuje za určitý úspech. Výsledky klinickej štúdie MAPS (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed) ukázali štatisticky významné predĺženie OS, ak sa pridal do 1. línie bevacizumab ku kombinácii cisplatina a pemetrexed (12). Hoci bol pozorovaný relatívne malý vzostup OS, pridanie bevacizumabu k danej kombinácii sa nestal ako štandard v 1. línii vo väčšine štátov sveta, ale odporúča sa ako možnosť liečby NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Nintedanib ako ďalší preukázal v klinickej štúdii fázy II/III LUME-Meso zvýšenie PFS o 3,7 mesiaca (13) (tabuľka 2).

Pri tejto diagnóze predstavuje pridanie bevacizumabu jediný reálny, hoci malý pokrok za posledné roky. Pridanie bevacizumabu sa preto javí ako dobrá možnosť zvýšiť efektivitu CHT u dobre komponovaných pacientov bez kontraindikácie k antiVEGF liečbe. V súčasnosti sa skúša kombinácia antiVEGF + imunoterapia.

Blokáda imunitných kontrolných bodov

V roku 2017 veľké množstvo klinických štúdií sa zameralo na ovplyvnenie blokády CTLA4, PD-1/PD-L1 či už v monoterapii (atezolizumab, avelumab, pembrolizumab, durvalumab, tremelimumab) alebo v kombinovanej liečbe (ipilimumab + nivolumab) medzi sebou a v kombinácii s chemoterapiou ako na možnosť liečby MPM. Prehľad aktuálnych klinických štúdií je v tabuľke 3 a 4 (15 – 21).

Sľubná cielená liečba

Medzi ďalšie perspektívne liečebné možnosti v štádiu klinického skúšania patria EZH2 inhibítory tazemetostat, anti-mezotelínové protilátky a arginínová deprivačná terapia (22 – 24) (tabuľka 2).

Záver

Multimodálna liečba je najúčinnější liečba malígneho mezoteliómu, ktorá zabezpečí lokálnu aj systémovú kontrolu. Chirurgia, rádioterapia, chemoterapia a biologická liečba sa kom-

Tabuľka 3. Klinické štúdie MPM – imunoterapia

Štúdia	Pacienti	Liek	RR %	SD %	DCR %	PFS/mes	Cieľ	Fáza	Stav	Štúdia
Imuno-monoterapia										
Anti-CTLA4 DETERMINE	571	tremelimumab	4,5	27,7	16,8	2,8	CTLA-4	II	A	NCT01843374
Anti-PD-1/PD-L1 JAVELIN	53	avelumab	9	27	56	4,3	PD-L1	I	A	NCT01772004
NivoMes	34	nivolumab	15	35	50	3,6	PD-1	II	C	NCT02497508
MERIT	34	nivolumab	29	39	68	6,1	PD-1	II	a	b
KEYNOTE 0-28	25	pembrolizumab	20	52	72	5,4	PD-1	I	A	NTC02054806
Chicago Phase II	35	pembrolizumab	21	59	80	6,2	PD-1	II	R	NTC02399371
MAPS-2	54	nivolumab	17	26	43	4,0	PD-1 PD-1	II	A	NTC02716272
Imuno-kombinácia										
NIBIT-meso – 1	40	durvalumab tremelimumab	20	37,5	62,5	NR	PD-L1 CTLA4	II	R	NTC02588131
INITIATE	25	nivolumab ipilimumab	20	4	72	NR	PD-1 CTLA4	II	R	NTC03048474
MAPS-2	54	nivolumab ipilimumab	27	26	52	5,6	PD-1 CTLA4	II	A	NTC02716272

Vysvetlivky: MPM – malignant pleural mesothelioma; DCR – durable controlled response; RR – response rate; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; PD-L1 – programmed death ligand; PD-1 – programmed cell death protein; NR – not reported, A – active, not recruiting; C – completed R – recruiting

Poznámka: a – informácie nie sú dostupné, b – medzinárodná štúdia nie je uvedená na ClinicalTrials.gov

Tabuľka 4. Klinické štúdie MPM – imunoterapia (prebiehajúce)

Štúdia	Liek	Cieľ	Fáza	Stav	Štúdia
Imuno-monoterapia					
CONFIRM	nivolumab	PD-1	III	R	NCT03063450
PROMISE-Meso	pembrolizumab	PD-1	III	R	NCT02991482
Imuno-kombinácia					
Checkmate 743	nivolumab ipilimumab	PD-1 CTLA4	III	R	NCTC02899299
Imuno+chemoterapia					
CCTG	pembrolizumab C/P	PD-1	II	R	NCT02784171
DREAM	durvalumab C/P	PD-L1	II	a	b
PrECOG	durvalumab C/P	PD-L1	II	R	NCT02899195
SWOG	atezolizumab C/P chirurgia s/bez rádioterapia	PD-L1	I	R	NCT03228537

Vysvetlivky: MPM – malignant pleural mesothelioma; DCR – durable controlled response; RR – response rate; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen, PD-L1 – programmed death ligand; PD-1 – programmed cell death protein NR – not reported, A – active, not recruiting, C – ceompleted R – recruiting

Poznámka: a – informácie nie sú dostupné, b – medzinárodná štúdia nie je uvedená na ClinicalTrials.gov

binujú v rôznych variáciách. Veľa pacientov nie je vhodných na chirurgickú liečbu, pretože v čase diagnózy majú pokročilé či metastatické ochorenie. V týchto prípadoch sa odporúča použiť kombináciu chemoterapie a rádioterapie. Posledný prínos bolo schválenie lieku s účinnou látkou pemetrexed do I. línie pokročilého neliečeného malígneho mezoteliómu pleury v kombinácii s cisplatinou. Pemetrexed ukázal benefit aj v II. línii liečby vs. BSC. Druhá línia liečby malígneho mezoteliómu nie je definovaná.

Cieľom klinických štúdií je hľadanie nových účinných liekov na liečbu malígneho pleurálneho mezoteliómu.

Literatúra

- Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. Bull World Health Organ. 2011;89(10):716-724.
- Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. Nat Genet. 2011;43(10):1022-1025.
- Juweid ME, Cheson BD. Positronemission tomography and assessment of cancer therapy. N Engl J Med. 2006;354(5):496-507.
- Nowak AK. CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2005;49(Suppl 1):S37-S40.

5. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1326-1330.

6. Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer. 2007;110(10):2248-2252.

7. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(5):647-667.

8. King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. Histopathology. 2006;49(6):561-568.

9. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT, et al. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. Mod Pathol. 2008;21(6):742-747.

10. 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(7):756-763.

11. 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.

12. 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(10026):1405-1414.

13. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase II results from the randomized, placebo-controlled LUME-Meso trial. J Clin Oncol. 2017;35:3591-3600.

14. 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(9):1261-1273.

15. Hassan R, Thomas A, Patel MR, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase

- Ib trial: safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):8503-8503.
16. Quispel-Janssen J, Zago G, Schouten R, et al. OA13.01 A phase II study of nivolumab in malignant pleural mesothelioma (NivoMes): with translational research (TR) biopsies. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):S292-S293.
17. Goto Y, Okada M, Kijima T, et al. MA 19.01 A phase II study of nivolumab: a multicenter, open-label, single arm study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S1883.
18. 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(5):623-630.
19. Kindler H, Karrison T, Carol Tan Y-H, et al. OA13.02. Phase II trial of pembrolizumab in patients with malignant mesothelioma (MM): interim analysis. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):S293-S294.
20. Calabro L, Morra A, Giannarelli D, et al. Tremelimumab in combination with durvalumab in first or second-line mesothelioma patients: safety analysis from the phase II NIBIT-MESO-1 study. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):8558-8558.
21. Disselhorst M, Harms E, Van Tinteren H, et al. OA 02.02 Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S1746.
22. Kindler HL, Novello S, Fennell D, et al. OA 02.01. Randomized phase II study of anetumab ravtansine or vinorelbine in patients with metastatic pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S1746.
23. Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, et al. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):58-66.
24. Beddowes E, Spicer J, Chan PY, et al. Phase 1 dose-escalation study of pegylated arginine deiminase, cisplatin, and pemetrexed in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient thoracic cancers. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1778-1785.

MUDr. Lucia Denková

Onkologické oddelenie, Klinika
pneumológie a ftizeológie II,
LF UK, UNB
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
denkovalucia@gmail.com

