

Uluslararası Katılımlı

AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

9-12 Nisan 2025
Sueno Deluxe Hotel,
Belek/Antalya



Mezotelyoma Tedavisinde Neler Değişti?

Prof.Dr.Cansel Atinkaya BAYTEMİR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi A.D.

Sunum Planı

- ASCO 2025 kılavuzundaki güncellemeler
- Cerrahi Tedavinin Rolü
- Yeni Sistemik Tedaviler
- Patolojik Bulgular
- Germline Testlerin Kullanımı
- Özet



Treatment of Pleural Mesothelioma: ASCO Guideline Update

Hedy L. Kindler, MD¹ ; Nofisat Ismaila, MD² ; Lyudmila Bazhenova, MD³ ; Quincy Chu, MD⁴ ; Jane E. Churpek, MD, MS⁵ ; Ibiayi Dagogo-Jack, MD⁶ ; Darren S. Bryan, MD¹ ; Michael W. Drazer, MD, PhD¹ ; Patrick Forde, MD⁷ ; Aliya N. Husain, MD¹; Jennifer L. Sauter, MD⁸ ; Valerie Rusch, MD⁹; Penelope A. Bradbury, MB, BCh, MD⁹; B.C. John Cho, MD, PhD⁹ ; Marc de Perrot, MD¹⁰ ; Azam Ghafoor, MD¹¹; David L. Graham, MD¹² ; Ola Khorshid, MD, PhD¹³ ; Alexandra Lebensohn, MS, CGC¹¹ ; Julie White, BSN, RN, OCN¹⁴; and Raffit Hassan, MD¹¹

DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO-24-02425>

ABSTRACT

ASCO Guidelines provide recommendations with comprehensive review and analyses of the relevant literature for each recommendation, following the guideline development process as outlined in the ASCO Guidelines Methodology Manual. ASCO Guidelines follow the ASCO Conflict of Interest Policy for Clinical Practice Guidelines.

Clinical Practice Guidelines and other guidance (“Guidance”) provided by ASCO is not a comprehensive or definitive guide to treatment options. It is intended for voluntary use by clinicians and should be used in conjunction with independent professional judgment. Guidance may not be applicable to all patients, interventions, diseases or stages of diseases. Guidance is based on review and analysis of relevant literature and is not intended as a statement of the standard of care. ASCO does not endorse third-party drugs, devices, services, or therapies and assumes no responsibility for any harm arising from or related to the use of this information. See complete disclaimer in [Appendix 1](#) and [2](#) (online only) for more.

PURPOSE To provide evidence-based recommendations to practicing physicians and others on the management of pleural mesothelioma (PM).

METHODS ASCO convened an Expert Panel of medical oncology, thoracic surgery, radiation oncology, pathology, cancer genetics, and advocacy experts to conduct an updated literature search, which included systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, and prospective and retrospective comparative observational studies published from 2016 through 2024. Outcomes of interest included survival, disease-free or recurrence-free survival, and quality of life. Expert Panel members used available evidence and informal consensus to develop evidence-based guideline

ACCOMPANYING CONTENT

 Appendix

 Data Supplement

Accepted November 18, 2024

Published January 8, 2025

Evidence Based Medicine

Committee approval:

October 25, 2024

J Clin Oncol 00:1-37.

© 2025 by American Society of Clinical Oncology



[View Online Article](#)

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) tarafından 2025 yılında güncellenen “Plevral Mezotelyoma Tedavisi” kılavuzu en son gelişmeleri kapsamaktadır

Ayrıca, plevral mezotelyoma hastalarının yönetiminde multidisipliner yaklaşımların önemine vurgu yapılmıştır

GÜNCELLENMİŞ LİTERATÜR TARAMASINDA TESPİT EDİLEN ÇALIŞMALARIN ÖZELLİKLERİ

Konu	Sistemik İncelemeler	Faz II RCT	Faz III RCT	Prospektif (RCT Olmayan)	Retrospektif	Toplam
Cerrahi	5	1	1	1	8	15
İmmünoterapi	2	6	7	14	4	33
Kemoterapi	1	4	2	3	1	12
Patoloji	2	0	0	20	13	35
Germlin Testi	0	0	0	12	3	15
Toplam	10	11	10	50	29	110

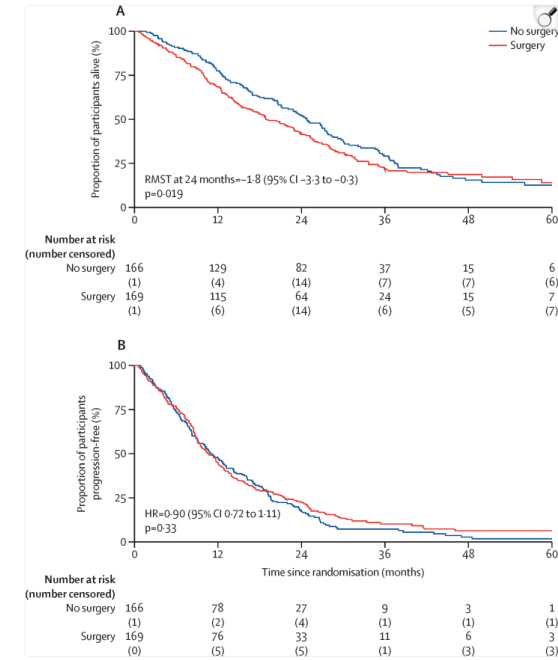
Surgical Procedures for Malignant Pleural Mesothelioma

Intent	Procedure	Description	Survival (months)	Mortality (%)	Study type
Macroscopic complete resection 	Extrapleural pneumonectomy	<i>En bloc</i> resection of the lung and pleurae to remove all gross tumour with resection of the diaphragm and/or pericardium as required	16.8 - 25.5	0 - 5	Prospective studies with intention-to-treat analysis ¹³⁻¹⁶
	Extended pleurectomy/decortication	Parietal and visceral pleurectomy to remove all gross tumour with resection of the diaphragm and/or pericardium as required	14.4	17.6*	Randomised controlled trial ²
	Pleurectomy/decortication	Parietal and visceral pleurectomy to remove all gross tumour without resection of the diaphragm or pericardium	15 - 25	0 - 4.1	Systematic review ¹⁸
	Partial pleurectomy/decortication	Partial removal of parietal and/or visceral pleura for diagnostic or palliative purposes but leaving gross tumour behind	12 - 18	0 - 1.1	
	Pleurodesis	Obliteration of the pleural space by forming adhesions between the parietal and visceral pleurae	9 - 13	2.2 - 5.3	
Palliative			—	—	—

MARS 2

- MARS2, mezotelyoması tek bir hemitoraksa sınırlı 335 hasta
- Hastalar rastgele olarak yalnızca iki siklus platin-pemetrekset kemoterapisi ile genişletilmiş plevrektomi dekortikasyonu ve adjuvan kemoterapiye veya cerrahisiz yalnızca kemoterapiye atanmıştır
- Cerrahi kolunda (EPD) medyan sağkalım süresinin 19,3 ay, cerrahi olmayan kolunda ise 24,8 ay

Figure 2.



(A) Overall survival and (B) progression-free survival

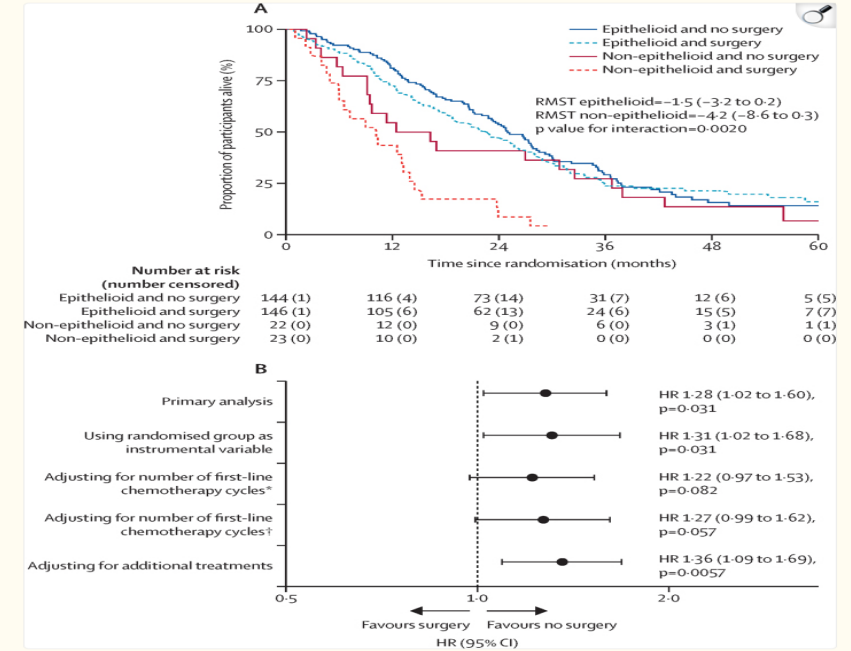
(A) Median survival: surgery 19.3 months (IQR 10.0–33.7), no surgery 24.8 months (12.6–37.4). Survival probabilities at 24 months: surgery 0.41 (95% CI 0.34–0.49), no surgery 0.52 (0.44–0.59). (B) Median progression-free survival: surgery 10.6 months (IQR 6.3–21.6), no surgery 11.0 months (5.9–19.6). Survival probabilities at 24 months: surgery 0.22 (95% CI 0.16–0.29), no surgery 0.17 (0.12–0.24). HR=hazard ratio. RMST=restricted mean survival time.

Epiteloid olmayan histolojiye sahip hastalar ve sistemik kemoterapide hastalık ilerlemesi yaşayanlar bile rezeksiyona alınabilmiştir

Beklenenden çok daha yüksek oranda diyafram ve perikard rekonstrüksiyonları ile göğüs duvarı rezeksiyonları gerçekleştirilmiş, bu da muhtemelen beklenenden anlamlı derecede yüksek postoperatif morbidite ve mortaliteye yol açmıştır

Hastalar invaziv evreleme prosedürlerinden geçmemiştir

Figure 4.



[Open in a new tab](#)

(A) Survival by histological subtype and (B) primary outcome sensitivity and exploratory analyses

Estimates are provided for the period 0–42 months. Instrumental variable analysis accounts for crossovers. HR=hazard ratio. RMST=restricted mean survival time, months (95% CI). *Analysis using 4 × average half-life of chemotherapy drugs received to determine when time-varying covariate is switched off (=0). †Analysis turning time-varying covariate off (=0) 21 days after the end of chemotherapy ([appendix pp 11–12](#)).

- Rezeksiyonun kapsamı, son 30 yılda büyük hacimli merkezlerden retrospektif vaka serilerine dayanarak gelişmiştir
- T1ve T2 tümörleri, epitelyoid tümörlü hastalarda 69,8 aya yaklaşan medyan sağkalım ile ilişkilendirilmiştir, ancak T3 ve T4 tümörleri için plevrektomi/dekortikasyon sonuçları, seçilmiş seriler dışında aynı uzun vadeli sağkalım sonuçlarını göstermemiştir
- Bu uzun vadeli sağkalımlara rağmen, en iyi seriler, cerrahi planlanan hastaların yalnızca %60-80'inin rezeksiyonu tamamlayabildiğini göstermektedir

- **20 farklı veri setini değerlendiren 2018 tarihli bir sistematik inceleme**, parankim koruyucu cerrahinin (PD veya EPD) 30 günlük mortalite **%2** ile ilişkili olduğunu gösterdi
- Ayrıca, **19 yıllık bir süre boyunca EPD** deneyimini anlatan büyük, tek kurumlu bir deneyimde **90 günlük %4 mortalite bildirildi**
- Tüm örneklerde, mortalite MARS2'dekinden önemli ölçüde düşük gösterildi

- Sarkomatoid veya bifazik hastalığı olan hastalarda %21.4 90 günlük perioperatif mortalite buldu
- Bu raporlar, hasta seçiminin kritik bir bileşeni olarak klinik evreleme değerlendirmesinin önemini daha da vurgulamaktadır

Neoadjuvan/Adjuvan Tedavi

- Cerrahinin amacı makroskopik tam rezeksiyon olup, bu gerçekte çoğu vakada R1 rezeksiyonudur
- Hastaların indüksiyon terapileri (kemoterapi veya radyasyon) ile veya olmadan makroskopik tam rezeksiyon denenmesi mi yoksa indüksiyon olmadan postoperatif adjuvan tedavi mi tercih edilmesi gerektiği soruları hala yanıtsızdır

- **EORTC 1205 faz II çalışması,** T1-3 N0-1 mezotelyomalı hastaları adjuvan kemoterapi ile gecikmiş cerrahi ile neoadjuvan kemoterapiye randomize etti ve yalnızca 30 ve 90 günlük %1.7 mortalite bildirdi
- Sistemik tedavinin zamanlamasının makroskopik tam rezeksiyon oranını veya diyafram, perikard veya göğüs duvarı rezeksiyonu gerekliliğini etkilemediği bulundu

A randomised phase II study of extended pleurectomy/decortication preceded or followed by chemotherapy in patients with early-stage pleural mesothelioma: EORTC 1205. Eur Respir J 63:2302114, 2024

TABLE 3.

Overview of results of the rate of success (primary end-point), overall survival and progression-free survival analysis (secondary end-points)

	Arm A immediate surgery	Arm B deferred surgery	Arm A+arm B overall population
Patients	30	34	64
Successfully completed both treatment modalities per protocol within 20 weeks [#]	24 (80)	27 (79)	51 (80)
Alive, without signs of progressive disease at week 20 [#]	25 (83)	20 (59)	45 (70)
No residual grade 3 or 4 treatment-related adverse events at week 20 [#]	29 (97)	34 (100)	63 (98)
Patients fulfilling all the above criteria (i.e. treatment success)	21	17	38
Rate of success (two-sided 80% CI) %	70 (56.8–81.0)	50 (37.8–62.2)	
One-sided p-value	0.358	0.976	
Progression-free survival months	10.8 (8.5–17.2)	8.0 (7.2–21.9)	10.3 (8.0–17.0)
Progression-free survival %			
At 1 year	44.9 (26.6–61.6)	42.5 (25.6–58.4)	43.6 (31.1–55.4)
At 2 years	22.8 (9.5–39.5)	29.8 (15.3–45.8)	26.7 (16.3–38.2)
Hazard ratio (95% CI)	Reference	1.08 (0.61–1.92)	
Overall survival months	27.1 (22.6–64.3)	33.8 (23.8–44.6)	33.8 (23.8–44.6)
Overall survival %			
At 1 year	86.7 (68.3–94.8)	93.9 (77.9–98.4)	90.5 (80.1–95.6)
At 2 years	56.6 (36.0–72.8)	63.1 (44.1–77.1)	60.3 (46.8–71.5)
Hazard ratio (95% CI)	Reference	1.22 (0.64–2.34)	

[Open in a new tab](#)

Data are presented as n, n (%) or median (95% CI), unless otherwise stated. [#]: 20 weeks with a margin of 2 weeks allowed (18–22 weeks).

İmmünoterapi

- 2020 yılında ipilimumab ve nivolumab kombinasyon tedavisi FDA onayı almış, 2024 yılında ise kemoterapi ile immünoterapinin kombinasyonu onaylanmıştır

Bu onayla birlikte plevral mezotelyoma tedavisi için **FDA onaylı 3 tedavi** seçeneği bulunmaktadır:

- "[Sisplatin + pemetrekset](#)" kemoterapisi
- Bu ikili kemoterapiye elektriksel akım terapisinin ([NovoTTF-100L Sistemi](#)) eklenmesi ve
- Nivolumab-ipilimumab kombinasyonu

TTF

- **Faz II STELLAR denemesi** temelinde **NovoTTF sistemi**, platin-pemetrekset ile birlikte PM'de FDA onayı almıştır
 - NovoTTF, gövdede alternatif elektrik alanlar (tümör tedavi alanları, TTFields) üreten taşınabilir bir biyomedikal cihazdır
 - Hastalar, göğüslerine transdüser dizilerini tutmak için yapışkan bantlar kullanır ve günde 18 saat boyunca cihazı kullanır
 - TTF'lerin kanser hücresi bölünmesini bozarak apoptozu tetiklediği düşünülmektedir
 - Medyan OS 18,2 ay, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) ise 7,6 ay olmuştur
- TTFields'in randomize bir ortamda mezotelyoma tedavisinde fayda göstermemiş olmasıdır. Bu teknolojiyi immünoterapilerle değerlendiren ek çalışmalar devam etmektedir

- Tumour treating fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): A multicentre, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 20:1702-1709, 2019

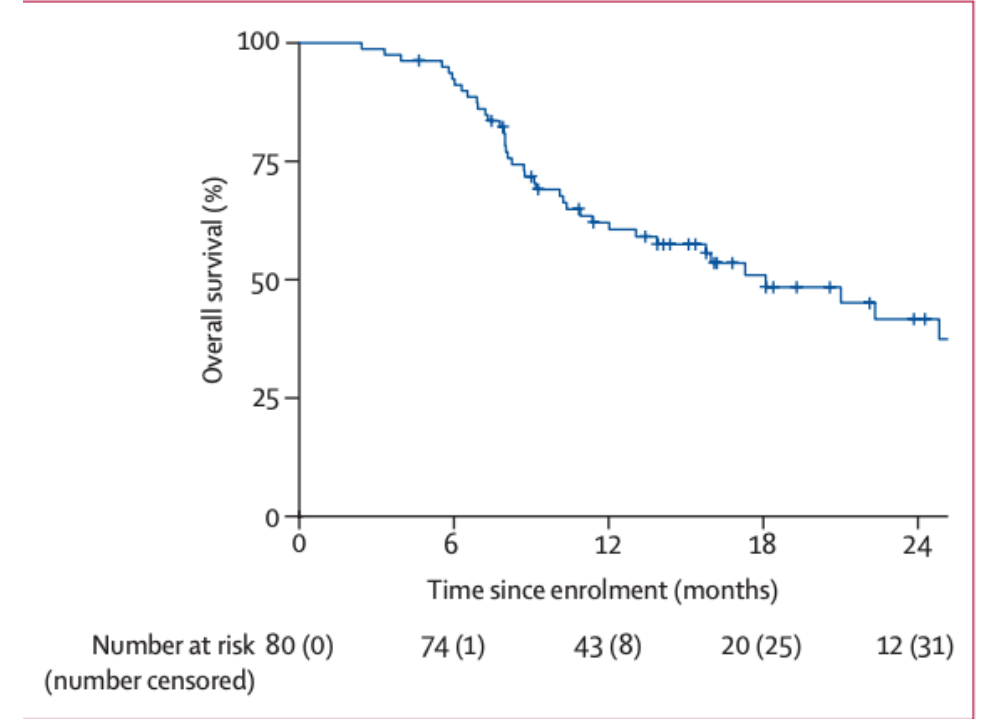


Figure 2: Overall survival

Kaplan-Meier analyses of overall survival in the intention-to-treat population.

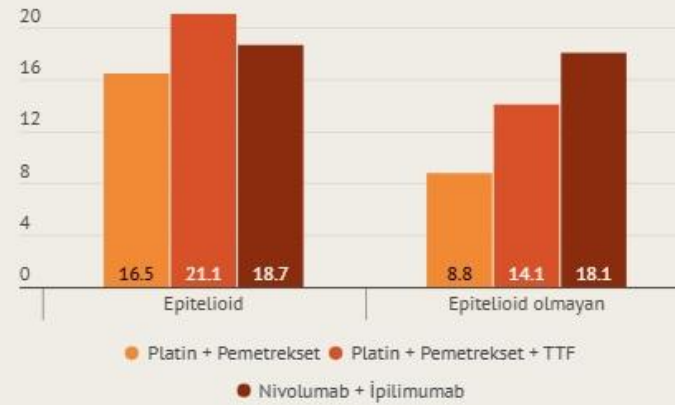
- Bununla birlikte cisplatin+pemetrekset ikili kemoterapisine **bevasizumab** (Altuzan, Avastin, Mvasi) adlı yeni damar oluşumunu engelleyici [anti-anjiyojenik](#) ilacın eklenmesinin de sağkalım oranlarını anlamlı bir şekilde artırdığını 2015 yılında sonuçları açıklanan faz-III **MAPS** çalışmalarında yer alıyor

Aşağıda, plevral mezotelyoma için FDA onaylı tedavilerin ve indirekt karşılaştırması görülebilir:

Daha Önce Tedavi Almamış Plevral Mezotelyomalı Hastalarda
FDA Onaylı Tedavilerin ve Faz-III Klinik Araştırma Sonuçlarının İndirekt Karşılaştırması



EPİTELİİD ve EPİTELİİD OLMAYAN ALT GRUPLARDA
ORTANCA GENEL SAĞKALIM (ay)



Radyasyon Terapisi

- Radyasyon terapisi, ileri hastalıkta semptomları hafifletebilirken, eksik bir cerrahi rezeksiyon sonrası rolü, sağlam akciğere yüksek toksisitesi nedeniyle hala tartışmalıdır

- Radyasyon Tedavisinden Sonra Mezotelyoma için Cerrahi (SMART) rejimi, 5-6 Gy dozunda beş fraksiyon uygulanır ve ardından ipsilateral hemitoraksta radyasyon pnömonisi gelişimini önlemek için EPP ile akciğerin tam rezeksiyonu yapılır
- Bu multimodal tedavi yaklaşımı, etkileyici uzun vadeli hastalık kontrolü sağlamış, genel medyan sağkalım 24,4 ay, epitelyoid MPM'li bir alt grupta ise 42,8 ay olmuştur
- Ancak, 30 günlük perioperatif 3-4. derece toksisite oranı %49'dur

	Grade 3	Grade 4
Any grade 3 or 4 complications	33 (34%)	14 (15%)
Atrial fibrillation	24 (25%)	0
Pneumonia	1 (1%)	4 (4%)
Venous thromboembolism	3 (3%)	1 (1%)
Orthostatic hypotension	4 (4%)	0
Empyema	2 (2%)	2 (%)
Chylothorax	2 (2%)	1 (%)
Haemothorax	0	3 (3%)
Fluid retention	2 (2%)	0
Diaphragmatic dehiscence	0 (%)	2 (%)
Wound dehiscence or infection	2 (2%)	0
Hiccups	2 (2%)	0
Gastrointestinal bleeding	0	1 (1%)
Platypnoea-orthodeoxia syndrome	0	1 (1%)
<i>Clostridium difficile</i> colitis	1 (1%)	0
Renal dysfunction	1 (1%)	0

Data are n (%). Patients were counted for each complication.

Table 2: Grade 3 and 4 complications within 30 days of extrapleural pneumonectomy

- Müdahale yollarının nüksünü önlemek için proflaktik radyasyon:**
 - Genellikle önerilmemelidir
- Akciğer koruyucu olmayan sitoredüktif cerrahi (EPP) geçiren hastalar:**
 - Hemitorasik adjuvan radyoterapi önerilebilir
- Akciğer koruyucu sitoredüktif cerrahi (P/D veya EPD) geçiren hastalar:**
 - Hemitorasik adjuvan yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) önerilebilir

Kemoterapi: Güncel Öneriler

- Kemoterapi için platin ve pemetrekset kombinasyonu önerilir
- Kemoterapi, neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanabilir.

Patolojik Bulgular: Değişiklikler

- **Hastalık Adı Değişikliği:** “Malign mezotelyoma” yerine sadece “mezotelyoma” terimi kullanılacaktır
- **Histolojik Alt Tipler:** Mezotelyoma, epitelioid, sarkomatoid veya bifazik olarak rapor edilmelidir
- **Mezotelyoma in situ:** Uzun süreli plevral efüzyonu olan hastalarda prekanseröz (kanser öncülü) bir durum olarak tanımlanmıştır

Germline (Kalıtsal) Testler

- **BAP1 Gen Mutasyonları:** Mezotelyoma hastalarının %5-15 kadarında tespit edilen bu mutasyon, hem hastanın hem de aile üyelerinin kanser riskini etkiler
- Ayrıca, bu mutasyona sahip hastalarda platin bazlı kemoterapi ile sağkalım süresi önemli ölçüde uzamaktadır
- Tüm mezotelyoma hastalarına, ideal olarak BAP1 ve DNA tamirinde yer alan diğer genleri içeren çok genli bir panel ile kalıtsal genetik test sunulmalıdır
- Germline variants incidentally detected via tumor-only genomic profiling of patients with mesothelioma. JAMA Netw Open 6:e2327351, 2023

Özet

- Epitelyoid olmayan kanserli hastalar için palyatif sistemik tedavi ve radyasyon, semptom yönetiminin temelini oluşturur
- Epitelyoid histolojili ve bir hemitoraksa sınırlı PM'li hastalar için, MCR mümkünse cerrahi, kemoterapi ve adjuvan radyasyonu içeren kombine-modalite yaklaşımı uygun bir seçenektir
- Ancak, yalnızca sistemik tedavi de makul bir yaklaşımdır

Surgery

Does surgery have a role in the management of mesothelioma?

2.1. Surgical cytoreduction should not be routinely offered to all patients based solely on anatomic resectability. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)

2.2. Surgical cytoreduction should only be offered to highly selected patients who have favorable prognostic characteristics including clinical early-stage (T1-3N0) epithelioid tumors. (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)

Qualifying statement for Recommendation 2.2

This procedure is best performed in patients who are comprehensively staged and at centers with documented low morbidity and mortality within the context of multimodality therapy and preferably within clinical trials

2.3. Patients with histologically confirmed sarcomatoid mesothelioma should not be offered maximal surgical cytoreduction. (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)

2.4. Systemic chemotherapy may be offered either before or after surgical cytoreduction. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)

- Zor bir hastalığın karmaşık senaryosunda, hala çok fazla açık soru çözülememiştir
- Plevral mezotelyoma insidansının artmasına rağmen, buna karşı silahlarımız hala sınırlıdır
- Evrensel olarak kabul edilmiş bir cerrahi terapi yoktur ve immünoterapinin rolü hala tartışmalıdır
- Gelecekteki çalışmalar randomize kontrollü denemelerin (RCT), klinik evrelemenin daha doğru bir tanımını, cerrahi kriterlerin uygun karakterizasyonunu ve PM'de immünoterapinin faydaları ile toksisitesini belirlemek için zorunlu olduğu açıktır

- Teşekkürler