

## Malign Peritoneal Mezotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi\*

**Birol OCAK<sup>1</sup>, Ahmet Bilgehan ŞAHİN<sup>1</sup>, Bahar DAKİKİ<sup>2</sup>, Hikmet Utku ODMAN<sup>2</sup>, Adem DELİGÖNÜL<sup>1</sup>, Erdem ÇUBUKÇU<sup>1</sup>, Türkkkan EVRENSEL<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Mezotelyoma plevra, periton, perikard ve tunica vaginalisin serozal yüzeylerinden gelişen malignitedir. Özellikle asbest maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Malign peritoneal mezotelyoma (MPM) plevral tutulumdan sonra ikinci sıklıkta görülür. Çalışmamızda MPM tanısı alan hastalarda demografik özelliklerin, kullanılan tedavi seçeneklerinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmamızda 12 erkek, 4 kadın toplamda 16 hastanın medyan yaşı 66 (46-93) yılıdır. 15 hasta epiteloid, 1 hasta bifazik histopatolojiye sahipti. 2 hastaya hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) yapılmıştı. Birinci seçim kemoterapi alan 16 hasta, ikinci seçim kemoterapi alan 13 hasta, üçüncü seçim kemoterapi alan 4 hasta, dördüncü seçim kemoterapi alan 1 hasta mevcuttu. Birinci seçim kemoterapi alan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 14,4 ay (CI %95 7,4:21,4) saptandı. Hastaların medyan toplam sağkalımı 22,0 aydır (CI %95 16:27,9). Standart tedavi seçenekleri arasında olan sitoredüksiyon cerrahisi + HIPEK, sistemik kemoterapi ve immünoterapinin optimal kullanımı ve bu tedavilere uygun hasta seçimi için prospektif, multidisipliner, daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Peritoneal Mezotelyoma. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi. Sitoredüksiyon Cerrahisi. Sistemik Kemoterapi.

### Retrospective Evaluation of Malignant Peritoneal Mesothelioma Patients

### ABSTRACT

Malignant mesothelioma is a neoplasm that originates from the serosal membrane of pleura, peritoneum, pericardium, and tunica vaginalis. It has been particularly associated with exposure to asbestos. Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is the second most commonly encountered type of mesothelioma after pleura. In our study, we aimed to analyze the demographic characteristics and treatment options of the patients diagnosed with MPM. In our study, the median age of 16 patients (12 men and four women) was 66 (46-93) years. Fifteen patients had epithelioid, and one patient had biphasic histopathology. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was performed in 2 patients. There were 16 patients receiving first-line chemotherapy, 13 patients receiving second-line chemotherapy, four patients receiving third-line chemotherapy, and one patient receiving fourth-line chemotherapy. The median progression-free survival of patients receiving first-line chemotherapy was found 14.4 months (CI 95% 7.4: 21.4). The median overall survival of the patients was detected 22. months (CI 95% 16: 27.9%). In order to determine which group of patients will benefit from cytoreduction surgery+HIPEC or which group of patients should start with systemic chemotherapy or immunotherapy, there is a need for prospective, multidisciplinary studies and a more significant number of patients.

**Key Words:** Peritoneal Mesothelioma. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Cytoreduction Surgery. Systemic Chemotherapy.

Geliş Tarihi: 28.Şubat.2020  
Kabul Tarihi: 24.Mart.2020

\* 16. Uludağ İç Hastalıkları Ulusal Kış Kongresi'nde (05 - 08 Mart 2020, Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Birol OCAK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.  
Tel.: 0507 990 08 16  
E-posta:birol08ocak@gmail.com

Mezotelyoma plevra, periton, perikard ve tunica vaginalisin serozal yüzeylerinden gelişen malignitedir. Asbet maruziyeti ile birlikte mezotelyoma insidansında artış olmuştur. Diğer risk faktörleri arasında radyasyon, erionit, toryum ve mika gibi minerallere maruziyet sayılabilir<sup>1</sup>. Tüm mezotelyoma olguları arasında plevral mezotelyoma %75 oranında en sık, malign peritoneal mezotelyoma (MPM) %10 oranında ikinci sıklıkta görülür<sup>2</sup>.

Malign mezotelyomanın günümüzde optimal yönetimi net olarak belli olmasa da, standart tedavi mümkünse tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Plevral ve peri-

toneal mezotelyomanın tedavisinde her ne kadar multimodal yaklaşım söz konusu olsa da net bir kılavuz tanımlanmamıştır<sup>3,4</sup>. MPM tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemleri arasında sitoredüksiyon cerrahisi (SRC), hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) ve sistemik kemoterapi yer almaktadır<sup>5</sup>.

Çalışmamızda MPM tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin, kullandığı tedavi seçeneklerinin ve sağkalımlarının incelenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

MPM tanısıyla Ocak 2010 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda sistemik tedavi uygulanan ve tedavisi tamamlandıktan sonra takip edilen 16 hastanın dosyası hastane elektronik dosya kayıt sisteminden retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, operasyonun tipi, tümörün histopatolojik özellikleri, hastalığın patolojik evresi, tedavi başlangıcında ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, uygulanan tedavi, tedavi yanıtları, tedaviye bağlı görülen yan etkiler, progresyon durumları, progresyona kadar geçen süre ve hastaların son durumları ve toplam sağkalımları retrospektif olarak değerlendirildi. Genel sağkalım süresi tanı tarihinden ölüme veya yaşayan hastalar için son takip süresi olarak alındı.

Çalışmamızın etik kurul onayı 19 Şubat 2020 tarihinde 2020-3/6 karar numarası ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

## İstatistik

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerlerle ifade edildi; kategorik değişkenler frekans ve karşılık gelen yüzde değerleri ile ifade edildi. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier metodu ile yapıldı. Veriler, IBM SPSS sürüm 23 yazılımı kullanılarak olarak işlendi. Tüm istatistiksel analizlerde  $p < 0,05$ , sonuçlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamızda 12 erkek, 4 kadın toplamda 16 hastanın medyan yaşı 66 (46-93) yılı. Hastaların tamamına tanı periton biyopsisi ile konulmuştu. Başvuru şikayetleri incelendiğinde; 10 hastada karında şişlik, 6 hastada karın ağrısı mevcuttu. Kayıtlarda 8 hastada asbest maruziyeti tespit edildi. 16 Hastanın coğrafik dağılımı şu şekildeydi; 8 hasta Marmara Bölgesi'nden, 4 hasta Doğu Anadolu Bölgesi'nden, 3 hasta İç Anadolu Bölgesi'nden, 1 hasta Karadeniz Bölgesi'ndendi. 15 hasta epiteolid, 1 hasta bifazik histopatolojiye sahipti. 2

hastaya HİPEK yapılmıştı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri **Tablo I**'de gösterilmiştir.

**Tablo I.** Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Tanı Yaşı / Median (Min.-Max.) (Yıl)	66 (46-93)
Cinsiyet (Erkek/Bayan) (n,%)	12 (%75) / 4 (%25)
ECOG (0/1/2) (n,%)	6(%37,5)/5(%31,25)/5(%31,25)
Geliş Şikayeti (Karın ağrısı/ Karında şişlik) (n,%)	6 (%37,5) / 10 (%62,5)
Asbest Maruziyeti Öyküsü	8 (%50)
Hastaların Coğrafik Dağılımı	Marmara Bölgesi 8 (%50) Doğu Anadolu Bölgesi 4 (%25) İç Anadolu Bölgesi 3 (%18,75) Karadeniz Bölgesi 1 (%6,25)
Patoloji (Epiteloid/Bifazik) (n,%)	15 (%93,8) / 1 (%6,2)
Tanı Yöntemi (Periton Biyopsisi) (n,%)	16 (%100)
HİPEK Yapılan Hasta Sayısı (n,%)	2 (%12,5)

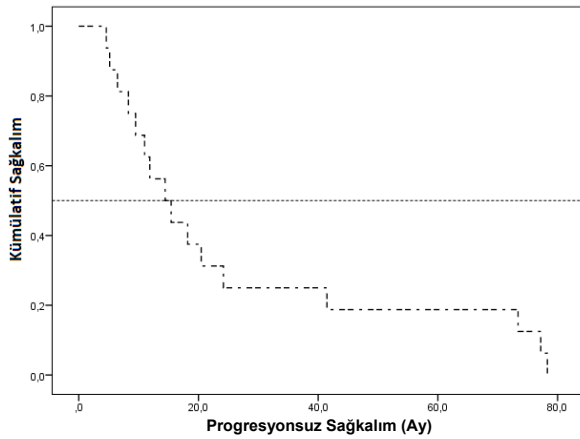
Birinci seçim kemoterapi alan 16 hasta, ikinci seçim kemoterapi alan 13 hasta, üçüncü seçim kemoterapi alan 4 hasta, dördüncü seçim kemoterapi alan 1 hasta mevcuttu. Tedavi seçimleri **Tablo II**'de gösterilmiştir. Birinci seçim kemoterapi alan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 14,4 ay (CI: %95; 7,4-21,4) saptandı (**Şekil 1**). Hastaların medyan toplam sağkalımı 22,0 ay (CI: %95; 15,9-28,0) saptandı (**Şekil 2**). Hastaların medyan takip süresi 22,1 (4,3-97,0) aydı.

Birinci seçim kemoterapilerin yan etkileri incelendiğinde karboplatin + pemetreksed alan bir hastada grad 1 nötropeni, karboplatin + gemsitabin alan bir hastada grad 2 trombositopeni, sisplatin + gemsitabin alan bir hastada grad 1 trombositopeni, sisplatin + pemetreksed alan iki hastada grad 1 nötropeni görüldü. İlaç ilişkili grad 3 ve 4 yan etki görülmedi ve ölüm gözlenmedi.

**Tablo II.** Tedavi Seçimleri

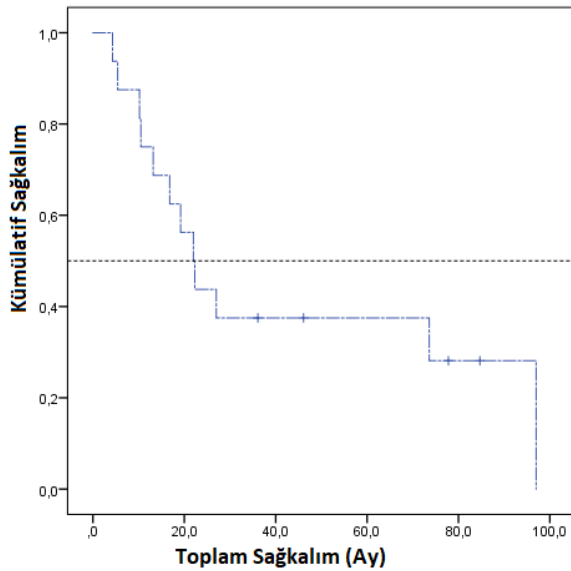
<b>1. Seçim Kemoterapiler</b>	<b>16 Hasta</b>
Sisplatin + Pemetreksed	10
Karboplatin + Pemetreksed	3
Karboplatin + Gemsitabin	1
Sisplatin + Gemsitabin	1
Sisplatin + Dokсорubisin	1
<b>2. Seçim Kemoterapiler</b>	<b>13 Hasta</b>
Gemsitabin	4
Karboplatin+ Pemetreksed	3
Karboplatin+ Gemsitabin	2
Karboplatin + Paklitaksel	2
Sisplatin + Pemetreksed	2
<b>3. Seçim Kemoterapiler</b>	<b>4 Hasta</b>
Vinorelbin	2
Karboplatin+ Paklitaksel	1
Karboplatin+ Gemsitabin	1
<b>4. Seçim Kemoterapi</b>	<b>1 Hasta</b>
Sisplatin+ İrinotekan	1

## Malın Peritoneal Mesotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi



Şekil 1:

*Birinci seçim kemoterapi alan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi*



Şekil 2:

*Hastaların toplam sağkalım eğrisi*

## Tartışma

Malın peritoneal mezotelyomanın optimal tedavi yaklaşımında; görülme sıklığının az olması, prospektif randomize çalışmaların azlığı, daha çok retrospektif çalışmalar ve vaka bazlı çalışmalar olduğundan net bir fikir birliği yoktur. En sık kullanılan tedavi yöntemleri sistemik kemoterapi, SRC, HİPEK ve son dönemdeki gelişmeler ile birlikte immünoterapidir.

Malın peritoneal mezotelyoma insidansının düşük olmasından dolayı, kemoterapi etkinliği plevral mezotelyoma tedavisinin verilerinden ortaya çıkmaktadır. MPM olgularına Antman ve ark.(6) tarafından başlangıçta sistemik kemoterapi, palyatif cerrahi ve tüm abdominal radyoterapi kombinasyonu verilirken daha sonra kemoterapi verilmeye başlanmıştır. Kaya ve

ark.(7) çalışmasında, destek tedavisi ve palyatif kemoterapi vermişler ve hastaların klinik seyri hakkında önemli bilgiler elde etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada ortalama yaşı 59, sağkalım süresini 16 ay, 60 yaşın üzerindeki hastaların, 20 yıldan uzun süre asbeste maruz kalanların ve tanıda ECOG performans skoru 3 olanların daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Intraperitoneal yapı ile ilgili invivo ve invitro çalışmalarda kemoterapinin direkt intraperitoneal uygulamasının intravenöz uygulamaya göre tümör dokusuna perfüzyonunun daha iyi olması, tümör dokusuna direkt temas ve ısının kendisinin de sitotoksik etkisinin anlaşılması ile birlikte lokal tedavilerin etkisi araştırılmıştır<sup>8</sup>. Özellikle maksimal sitoreduksiyon yapılan hastalıkta etkili olduğu gösterilmiştir<sup>9</sup>. SRC ve HİPEK ilk olarak 1990 yılında Sugarbaker ve arkadaşları tarafından peritoneal karsinomatozisi olan bir vakada yapılmıştır<sup>10</sup>. Özellikle son 10 yılda sitoreduktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi deneyimi arttıkça, tarihsel yaklaşımlara kıyasla belirgin iyileşmeler bildirilmiştir. Ekstraperitoneal hastalık yayılımı olmayan, iyi bir performans durumu olan ve tam cerrahi sitoreduksiyona ulaşması öngörülen seçilmiş hastalar için, SRC ve HİPEK kullanılarak bölgesel tedavi önerilmektedir. MPM'li hastalar deneyimi olan bir kurumda yönetilmelidir. HİPEK tedavisinin başarısı cerrahin becerilerine ve deneyim seviyesine bağlıdır<sup>11</sup>. Deneyimli tedavi merkezlerinde bile, hastaların en az %30'unda majör morbidite görülür, medyan hastanede kalış süresi 12 gündür ve operatif mortalite oranı yaklaşık %2'dir<sup>12</sup>. Peritoneal mezotel yüzeyinin ötesinde hastalık yaygınlığı ve tümör invazyon derinliği olması, sitoreduksiyonunun tam olmaması, epiteloid dışı histoloji, preoperatif trombositoz ve kilo kaybı kötü prognozla ilişkilidir<sup>13</sup>. Kadın cinsiyet ve genç hastalar (<55 yaş) daha iyi prognoza sahiptir<sup>14</sup>. İki çalışma HİPEK yoluyla intraperitoneal sisplatin ile tedavi edilen hastaların mitomisin ile tedavi edilenlere göre daha iyi sağkalım gösterebileceğini göstermektedir<sup>15,16</sup>. SRC ve HİPEK ile tedavi edilen hastalar için genel medyan sağkalım süreleri iki büyük çok merkezli çalışmada 53 ve 38 aydır<sup>16,17</sup>. SRC ve HİPEK'ten sonra, derin doku invazyonu gibi yüksek riskli histopatolojik özellikleri olan olgularda, konsolidasyon tedavisi olarak sistemik kemoterapi uygulanabilir. Optimal sitoreduksiyona sahip olan ve erken nüks riski arttıracak histopatolojik özellikleri olmayan hastalar için sistemik tedavi önerilmemektedir. Çalışmamızda 16 hastanın 2 tanesine SRC ve HİPEK uygulanmıştır. 1 hastanın progresyonsuz sağkalım süresi 14,4 ay, genel sağkalımı 36,1 aydır. Diğer hastasının progresyonsuz sağkalım süresi 9,5 ay, genel sağkalım süresi 13,2 aydır. İkinci hastanın genel sağkalımının ve progresyonsuz sağkalımının düşük olmasını kötü risk faktörleri içermesi ve sitoreduktif cerrahinin yeterli olmamasına bağladık. İki hastada SRC + HİPEK sonrasında sistemik tedavi aldı.

Rezektabl olmayan hastalık veya tıbbi komorbiditeler nedeniyle SRC ve HİPEK'e aday olmayan hastalar için, pemetreksed bazlı rejimlerle sistemik kemoterapi, plevral mezotelyoma hastalarında görülenlerle karşılaştırılabilir yanıt oranları elde etmektedir ve günümüzde yaygın olarak tedavi algoritmasına dahil edilmektedir<sup>18,19</sup>. Pemetreksed + sisplatin hastanın performans durumu ve renal parametreleri uygunsa etkin bir rejimdir. İlk olarak 2003 yılında Vogelzang ve ark.<sup>20</sup> tarafından kullanılan; Pemetreksed + sisplatin ile 12,1 ay, sadece sisplatin grubunda 9,3 aylık genel sağkalım ve Pemetreksed + sisplatin ile 5,7 ay, sadece sisplatin grubunda 3,9 aylık progresyonsuz sağkalım elde edilmiştir. Bu çalışmayla, 2004 yılında mezotelyoma tedavisinde pemetreksed kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Özellikle sisplatin alamayan hastalar için, pemetreksed + karboplatin ile daha az toksisite ile benzer sonuçlar elde edilebilir<sup>21</sup>.

Çalışmamızda 13 hasta pemetreksed + platin bazlı tedavi alırken 3 hasta almadı. Hasta sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Birinci seçim kemoterapi alan hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 14,4 ay (CI %95 7,4:21,4), medyan toplam sağkalım 22 ay (CI %95 16:27,9) saptandı. Birinci seçim kemoterapilerin yan etkileri incelendiğinde üç hastada nötropeni, iki hastada trombositopeni gözlemlendi. İlaç ilişkili grad 3, grad 4 yan etki ve ölüm gözlemlenmedi.

İmmünoterapinin başta malign melanom olmak üzere birçok solid tümörde başarılı olması ve yan etkisinin sitotoksik kemoterapiye göre az olması, bu ajanların mezotelyomada etkinliği açısından çalışmalar yapılmıştır. Maio ve ark.<sup>22</sup> yaptığı DETERMINE çalışmasında daha önce sistemik kemoterapi alan hastalara 2. yada 3. seçim tedavide Tremelimumab ve plasebo karşılaştırılmış; Tremelimumab daha önce tedavi edilen malign mezotelyoma hastalarında plaseboya kıyasla genel sağkalımı önemli ölçüde uzatmadığı görüldü (hazard ratio 0.92, p = 0.41). Hassan ve ark.<sup>23</sup> yaptığı JAVELIN çalışmasında plevral veya peritoneal mezotelyoma nedeni daha önce sisplatin ve pemetreksed alan 53 hasta, avelumab ile tedavi edildi. Beş hastada objektif cevap elde edildi ve yanıt alınan hastalarda devam eden median 15,2 aylık bir yanıt gözlemlendi. PD-L1-düzeyi % 5 veya daha yüksek olan hastalarda daha yüksek yanıt oranı gözlemlendi. PD-L1-düzeyi negatif tümörlerde hasta sayısı çok az olduğu için avelumabın etkinliğini değerlendiremedi. PD-L1 düzeyi yüksek olanlarda uzun süreli hastalık kontrol sağlanması, genel sağkalım süresi ve güvenlik profili avelumab'ın MPM'da yeni bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir<sup>23</sup>. Pembrolizumab'ın etkinliğinin değerlendirildiği Faz II çalışmada, pemetreksed ve platin dahil iki seriden daha fazla kemoterapi almayan hastalar dahil edildi. Plevral mezotelyoma hastalarında yanıt oranı %20 iken MPM hastalarında %13 idi. Bakılan PD-L1 ekspresyonu MPM'de daha yaygındı.

Periton hastalarının sadece %25'inde PD-L1 negatif (<%1), %50'sinde PD-L1 düşük (%1-%49) ve %25'inde PD-L1 yüksekti (>%50)<sup>24,25</sup>. Çalışmamızda hastaların hiç biri immünoterapi almamıştı. Bu yüzden bizim hastalarımızda immünoterapinin etkinliği ve yan etkisi hakkında değerlendirme yapamadık.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısı ve SRC + HİPEK yapılan olguların az olması, yeni bir tedavi opsiyonu olan immünoterapinin kullanılamaması kısıtlayıcı yönleridir. Hangi hasta grubunun SRC + HİPEK'den fayda göreceği, hangi hasta grubunda sistemik kemoterapi veya immünoterapi ile başlanması gerektiğinin belirlenmesi için; prospektif, multidisipliner, daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Brida A, Padoan I, Mencarelli R, et al. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed* 2007;9:32.
2. Leticia Krieger AS, Leinwand JC, Sonett JR, Gorenstein LA, Taub RN, Chabot JA, Kluger MD. 50 Patients with Malignant Mesothelioma of Both the Pleura and Peritoneum: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:205-213.
3. Leinwand JC, Chabot JA, Kluger MD. Preventing recurrence of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16:989-95.
4. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013;5:254-307.
5. Wong J, Koch AL, Deneve JL, et al. Repeat cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy may offer survival benefit for intraperitoneal mesothelioma: a single institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1480-6.
6. Antman KH, Pomfret EA, Aisner J, et al. Peritoneal mesothelioma: natural history and response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1983;1:386.
7. Kaya H, Sezgi C, Tanrıku AC, et al. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasma* 2014;61:433.
8. Ceelen WP, Pählman L, Mahteme H. Pharmacodynamic aspects of intraperitoneal cytotoxic therapy. *Cancer Treat Res* 2007;134:195.
9. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, et al. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol* 2016;113:796.
10. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res*. 1990;50:5790-4.
11. Yan TD, Links M, Fransi S, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2270.
12. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754.
13. Jin S, Cao S, Cao J, et al. Predictive factors analysis for malignant peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Surg* 2015;19:319.

## Malign Peritoneal Mesotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi

14. Cao C, Yan TD, Deraco M, et al. Importance of gender in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2012;23:1494.
15. Blackham AU, Shen P, Stewart JH, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: mitomycin versus cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2720.
16. Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013;153:779.
17. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237.
18. Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer* 2005; 7:40.
19. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211.
20. 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;21:2636-44.
21. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211.
22. Maio M, Scherpereel A, Calabrò 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;18:1261-73.
23. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, et al. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma:Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:351-57.
24. Desai A, Karrison T, Rose B, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab (NCT02399371) In Previously-Treated Malignant Mesothelioma (MM): Final Analysis (abstract OA08.03). *J Thorac Oncol* 2018;13:S339.
25. Desai A, Karrison T, Rose B, et al. OA08.03 Phase II Trial of Pembrolizumab (NCT02399371) In Previously-Treated Malignant Mesothelioma (MM): Final Analysis. *J Thorac Oncol* 2018;13:S339.

