T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA Kİ-67, PD-L1, TPS VE İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN PROGNOSTİK ÖNEMİ ULUSLARARASI ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Proje No: TGA-2022-7552

Proje Türü: Genel Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Ali Çelik
Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi A.D.

Araştırmacılar:
Prof. Dr. Nalan Akyürek
Gazi Üniversitesi Patoloji A.D.

Doç. Dr. Muhammet Sayan
Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi A.D.

Dr. Öğr. Üyesi Betül Öğüt
Gazi Üniversitesi Patoloji A.D.

Arş. Gör. Dr. Aykut Kankoç
Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi A.D.

Aralık 2022

ANKARA

Teşekkür

Bu çalışma (Proje ID: 7552) Gazi Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	1
ABSTRACT	1
1. GİRİŞ	2
2. GEREÇ VE YÖNTEM	2
3. BULGULAR	3
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	4
5. REFERANSLAR	6
6. EKLER	7

ÖZET

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) mezotel kaynaklı, agresif seyirli bir tümördür. Literatürde ortalama 9-12 aylık sağ kalım gösterilen MPM'de tedavi yaklaşımı cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multimodal tedavidir. Tedaviye yanıtta histopatolojik alt tip büyük öneme sahipken bundan bağımsız olarak tedaviye yanıt hastadan hastaya değişkenlik gösterebilmektedir. Bu da histopatolojik alt tiplendirmeden başka faktörlerinde sağkalımı etkilediği gerçeğini ortaya koymaktadır. PD-L1/ TPS ve Ki-67 gibi parametrelerin de prognostik önemi olduğuna dair literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çok merkezli ve daha çok sayıda hasta içeren çalışmalarla bu parametrelerin tedavi yönetiminde belirleyici bir faktör olup olmadığının ortaya konması gerekmektedir. Biz de bu çalışmamızda inflamatuar parametreler, Ki-67 ve PD-L1/TPS gibi parametrelerin prognostik önemini uluslararası, çok merkezli bir araştırma ile ortaya koymayı amaçlamaktayız. 2009-2021 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Departmanı ve çalışmanın çok uluslu diğer ayaklarından olan UK Krems ve KH Nord Wien Kliniklerinde malign mezotelyoma nedeniyle plörektomi/dekortikasyon uygulanan hasta verileri genel demografik özelliklerin yanısıra inflamatuar parametreler, PD-L1/TPS, Ki-67 ve fibrinojen gibi faktörler açısından analiz edildi. Merkezimiz verileri analiz edildiğinde PD-L1, Ki-67, hemoglobin ve trombositin istatistiksel olarak sağkalımı etkilediği görüldü. Diğer merkezlerin verileri ile sonuçlar birleştirilip analiz edildiğinde bu değerler için uygun eşik değerler saptanabilecektir. Böylelikle MPM hastalarında tedaviye cevabın öngörülmesi için PD-L1, Ki 67 gibi belirteçlerin etkin eşik değerleri belirlenmesi ve literatüre katkı sağlanması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Malign Plevral Mezotelyoma, Ki-67, PD-L1, Plörektomi/Dekortikasyon

ABSTRACT

Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is an aggressive tumor derived from pleural mesothelial cells. The treatment approach in MPM, which has an mean survival time of 9-12 months in the literature, is multimodal treatment including surgery, chemotherapy and radiotherapy. Although the histopathological subtype is the most important factor in response to treatment, independently of this, the response to treatment may differ from patient to patient. This reveals the fact that factors other than histopathological subtyping also affect survival. There is a limited number of studies in the literature showing that parameters such as PD-L1, Ki-67 and TPS also have prognostic significance. It is necessary to reveal whether these parameters are a precise prognostic factor in MPM management with multicenter studies involving more patients. In this study, we aimed to analyze the prognostic significance of parameters such as inflammatory parameters, Ki-67, PD-L1 and TPS with an international, multicenter study. The data of patients who underwent pleurectomy/decortication for Malignant Pleural Mesothelioma between 2009-2021 in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, and UK Krems and KH Nord Wien Clinics, which are the other multinational branches of the study, in addition to general demographic characteristics, new promising factors such as inflammatory parameters, PD-L1, Ki-67, TPS and Fibrinogen were analyzed. When the data of our center were analyzed, it was found that PD-L1, Ki-67, hemoglobin and thrombocyte were factors that affected survival statistically. Whenever the results are analyzed again with the data obtained from other centers, more precise threshold values for these prognostic factors can be determined. In conclusion, when the data of other centers are obtained, the data will be re-analyzed and prognostic biomarkers such as PD-L1, Ki 67 will contribute to the literature with effective threshold values in order to predict the survival and the response to treatment in MPM patients.

Keywords: Malign Pleural Mesothelioma, Ki-67, PD-L1, Pleurectomy/Decortication

GİRİŞ

Malign plevral mezotelyoma (MPM) mezotel kaynaklı, agresif seyir ve tedaviye direnç gösteren bir tümördür. Patogenezinde %80 oranında asbest maruziyeti sonrası gelişen kronik inflamasyon yatmaktadır. [(1)] Tümörün agresif biyolojik davranış göstermesi, tedaviye karşı direnç gelişmesi ve erken dönemde hastalığın tespiti için tarama yöntemlerinin olmaması nedeniyle prognoz kötü seyretmektedir. Standart kemoterapi ile 9-12 ay, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multimodal tedavi ile ise toplam 29,1 ay genel sağkalım elde edilebilmektedir. [(2)] Fakat hastaların sadece %50'si trimodal tedaviyi tamamlayabilmektedir. [(3)]

MPM tanısında günümüzde immunohistokimyasal belirteç olarak WT-1, sitokeratin Ck 5/6, kalretinin, EMA, podoplanin ve mezotelin kullanılmaktadır. Ayırıcı tanı yapabilmek için ise elimizde CEA, TTF-1, CD15, MOC31, B72.3 ve Ber Ep4 gibi belirteçler vardır. [(4)] Fakat MPM'de prognozu ortaya koyabilecek bir immunohistokimyasal belirteç yoktur. Yaş, cinsiyet, evre, histoloji, performans durumu ve kilo kaybı gibi faktörlerin prognostik önem arz ettiği gösterilmiştir. Bunun yanısıra laktat dehidrogenaz (LDH), lökosit ve platelet sayısı gibi kan değerlerinin de prognostik değeri ortaya konmuştur. [(5)] Ki-67, Fibrinojen, CRP, PD-L1 mutasyonu günümüzde MPM için tedaviye cevabı ve prognozu gösterebilecek belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır.

Biz de bu çalışmada kliniğimizde MPM nedeniyle opere edilen hastaların verileri üzerinde bu faktörlerin prognostik önemini retrospektif olarak analiz etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma çok merkezli uluslararası bir çalışma olarak yürütülmüştür. Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi ve Gazi Üniversitesi Patoloji Anabilim dalları birlikte bu çalışmanın Türkiye ayağını yürütmüştür. Etik Komite onayı sonrası 2009-2021 tarihleri arasında MPM tanısı almış ve tarafımızca plörektomi/dekortikasyon uygulanan 41 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların hastane kayıt sistemindeki verileri incelendi. Pre-operatif klinik ve post-operatif patolojik evrelemeleri IMIG mezotelyoma evreleme sistemi göz önünde bulundurularak yapıldı. Evre I-II erken evre, Evre III-IV ileri evre olarak kabul edildi.

İstatistik:

Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 (SPSS, Inc Chicago, Illinois) ile yapıldı. Metrik veriler medyan olarak verilmiş olup, aksi belirtilmedikçe güven aralığı %95 olarak alındı. Genel sağkalım MPM tanısı konulan tarih ve gerçekleşmişse ölüm gerçekleşmemişse son takip tarihi arasında geçen süre baz alınarak hesaplandı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemi ve log rank testi ile hesaplandı. Hazard oranı (HR) ve güven aralığı (CI) hesaplamak için cox regresyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenler ile ortalama değerler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için ikili gruplarda t-test daha fazla grup içeren değişkenlerde ise tek yönlü ANOVA testi yapıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson Korelasyon analiz yöntemi kullanıldı.

Ki 67 analizinde hastalar eşik değer %15 olarak belirlenerek iki gruba ayrıldı. Parafin bloklarından Ki 67 çalışılan 35 hastanın 17'si (%48,5) $\leq$ 15 düşük ki67 indeksi grubunda 18'i (%51,5) >15 yüksek Ki 67 indeksi grubuna dahil oldu.

Medyan fibrinojen değeri çalışma grubunda 501 mg/dL (Ortalama 539 mg/dL, Aralık 244-980 mg/dL) olarak hesaplandı. Hastalar bu değere göre yüksek ve düşük fibrinojen gruplarına ayırıldı. Fibrinojen ve hasta yaşı, cinsiyeti, hastalık evresi, histopatolojik alt tipi arasındaki ilişki x^2 testi ile analiz edildi.

PD-L1 için hastalar %1 ve %50 ekspresyon düzeyi eşik değer kabul edilerek ikili gruplara ayırıldı. CRP ve diğer kan parametrelerinin de medyan değerleri alındı. Yüksek ve düşük değerlere göre hastalar gruplandırıldı ve sağkalım analizleri yapıldı.

BULGULAR

Toplam 41 hasta çalışmaya dahil edildi. 27'si erkek (%65,9), 14'ü kadın (%34,1) idi. Ortalama yaş 62,1±9,02 (44-76) idi. Hastaların demografik bilgileri ve pre-operatif performans skorları Tablo-1'de verilmiştir. Hastaların histopatolojik olarak 34'ü (%82,9) epiteloid, 7'si non-epiteloid (%17,1) olarak sınıflandığı görüldü. Pre-operatif tanı yöntemleri ve histopatolojik alt tipler Tablo 2'de verilmiştir. 32 hasta (%78) erken evre iken 9 hasta (%22) ileri evre hastalardı (Tablo 3).

Hastaların 21'i (%51,2) sol taraflı, 20'si (%48,8) sağ taraflı opere edildi. Hastaların 30'una (%73,2) total dekortikasyon, 11'ine (%26,8) parsiyel dekortikasyon yapılmıştır. 9 hastaya (%22) diyafragma rezeksiyonu, 2 hastaya (%4,9) toraks duvar rezeksiyonu, 4 hastaya (%9,8) perikard rezeksiyonu, 2 hastaya (%4,9) pulmoner rezeksiyon uygulanmıştır. Ortalama post-op yoğun bakımda kalış süresi 1,1 (0-5) gün olarak hesaplandı. Hastanede ortalama kalış süresi 9,4 (4-25) gün olduğu görüldü. Postoperatif dönemde 10 hastada (%24,4) komplikasyon gelişti. 6'sı (%14,6) uzamış hava kaçağı, birer hastada (%2,4) hiperkapni, pulmoner emboli, şilotoraks ve yara yeri enfeksiyonu gelişti.

Hastaların 30'u (%73,1) multimodal tedavi almışken, kalan hastalara sadece cerrahi uygulanabildi. 29 hasta (%70,7) indüksiyon kemoterapisi aldı. 17 hasta (%41,5) adjuvan tedavi alabildi. Hastaların 12'si (%29,3) postoperatif radyoterapi aldı. 1 yıllık sağ kalım oranı %78, 3 yıllık sağ kalım oranı %37, 5 yıllık sağ kalım oranı ise %23 olarak hesaplandı. (Grafik-1) Medyan sağ kalım 26,5 ay (CI 24,3-28,6) idi. Histopatolojik alt tipe göre sağkalım analizi uygulandığında epiteloid tip MPM'de medyan sağkalım 27 ay, non-epiteloid tipte ise 7,5 ay olarak hesaplanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.071) Tedavi tipi, cinsiyet, yaş ve hastalık evresinin ünivaryat analizi yapıldığında sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Ki-67 indeksi medyan değeri %15 olarak hesaplandı. (%0-85) Ki-67 indeksinin dağılımında yaş, cinsiyet, histopatolojik alt tip ve evreye göre değişen anlamlı bir farklılık izlenmedi. ≤%15 değeri eşik değer alınarak hastalar ikiye gruplandırıldı. Düşük Ki-67 grubunda medyan sağkalım 43,5 ay (CI 13,12-74), yüksek Ki-67 grubunda 19,7 ay (CI 4-35,3) ve $p<0.023$ olarak hesaplandı. (Grafik-2) Cox regresyon analizi kullanılarak yaş, cinsiyet, histopatolojik alt tip, tedavi modalitesi ve hastalık evresi ile Ki67 analiz edildiğinde histopatolojik alt tip (p= 0.16) ve Ki67(p=0,0009)(CI 1,3-7,4, HR 3,14) bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü. Pearson korelasyon analizi ile Ki-67 ile CRP, NLR, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit, monosit, total protein ve LDH değerleri arasında korelasyon değerlendirildiğinde bir ilişki bulunamadı.

Medyan fibrinojen değeri çalışma grubunda 501 mg/dL (Ortalama 539 mg/dL, Aralık 244-980 mg/dL) olarak hesaplandı. Hastalar bu değere göre yüksek ve düşük fibrinojen gruplarına ayırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak sağkalım açısından anlamlı bir fark

saptanmadı. (p=0.28) Fibrinojen ve hasta yaşı, cinsiyeti, hastalık evresi, histopatolojik alt tipi arasındaki ilişki x^2 testi ile analiz edildi ve anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastalar PDL1 açısından analiz edildiğinde medyan PDL1 Ekspresyon değeri %10 idi. Hastalar %1 ve %50 ekspresyon düzeyi eşik değer kabul edilerek ikili gruplara ayırıldı. Sağ kalım analizleri %1 eşik değere göre yapıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (P=0.999) %50 güçlü ekspresyon eşik değer alındığında ise istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı mevcuttu. (p=0.016) (Grafik-3) Düşük ekspresyon grubunda 43,1 ay yüksek ekspresyon grubunda ise 16,2 ay medyan sağkalım saptandı. Korelasyon açısından değerlendirildiğinde yaş, tedavi seçeneği, cinsiyet, hastalık evresi ile korelasyon bulunamazken hastalık histopatolojik alt tipi ile anlamlı (epiteloid alt tipi lehine) korelasyon bulundu. (p=0,031)

Medyan CRP mg/L değeri 21,4 mg/L (2,2-93,8 mg/L) idi. Hastalar medyan değer eşik değer alınarak yüksek ve düşük CRP düzeylerine göre iki gruba alındı. Yapılan sağkalım analizinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p=0.554)

Hastalar pre-operatif temin edilen kan tetkiklerinden hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit, monosit, total protein, LDH ve NLR açısından analiz edildiğinde hemoglobin (medyan=13,1 g/dL ;p=0,03) ve trombosit (Medyan=251.950 x10.e3/uL ;p=0,013) açısından istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı tespit edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tedavi modaliteleri ve histolojik alt tip gibi bilinen prognostik faktörlerin yanı sıra Ki67 indeksinin genel sağkalım için prognostik bir faktör olduğu birkaç kohort çalışmasında gösterilmiştir.[6] Schonherr ve ark. yaptığı bir çalışmada seröz plevral efüzyonlarda Ki-67 ekspresyonu genel sağkalım ile ilişkilendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.[7] Kadota ve ark. yaptığı çalışmada ise mitotik indeksi de içeren nükleer derecelendirme sistemi kullanılarak epiteloid tip MPM'lerde prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.[8] Ghanim ve ark. yaptıkları çalışmada Ki67'nin non-epiteloid MPM'lerde değil sadece Epiteloid MPM'lerde prognostik bir faktör olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada yaş, cinsiyet, klinik karakteristik ve evre ile Ki-67 ilişkilendirilememiştir. Sadece ileri evre ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi görülmüştür. [6] Bizim çalışmamızda ise Ki-67 ekspresyonu prognostik bir faktör olarak ortaya konmuştur. Histopatolojik alt tiplerin Ki-67 ekspresyonuna etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürle benzer olarak yaş, cinsiyet ve evre ile Ki-67 ekspresyonu ilişkilendirilemedi. Buna ek olarak CRP, NLR, Hb, nötrofil, lenfosit, trombosit ve monosit, total protein ve LDH ile de korelasyon görülmedi.

Literatürde fibrinojenin tedavi cevabı değerlendirmede prognostik bir faktör olduğunu ilk defa bu projenin çalışma ortaklarından olan Ghanim ve ark. yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. 176 hastalık bir çalışmada fibrinojen değerlerini 75 persentil ve üzeri yüksek ve altı düşük olmak üzere iki gruba ayırmışlar ve sağkalım açısından anlamlı farklılık göstermişlerdir. [9] Fakat bizim çalışmamızda bu fark ortaya konamamıştır. Çalışamaya dahil ettiğimiz hastaların 19'unda preoperatif fibrinojen bakılmıştır. Bu da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmemizi engellemiş olabilir. Tüm merkezlerin sonuçları birleştirilip genel hasta grubunda tekrar analiz edilecektir.

Literatürde over, akciğer ve meme kanserinde prognostik bir belirteç olarak kullanılmasının yanısıra son yıllarda MPM'de tedavi öncesi alınan CRP değerinin multimodal tedavi ile yapılan radikal cerrahiye yanıtı öngörmede güçlü bir prediktif biyobelirteç olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. [10,11] Ghanim ve ark yaptığı çalışmada ise CRP değeri normal aralıkta olan hastalar yükse CRP değerine sahip hastalara göre 2,8 kat daha fazla medyan sağkalım göstermişler. [12] Bizim çalışmamızda ise, CRP değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat bizim çalışmamızda CRP değerleri pre-operatif değerler olup

hastalar arasında indüksiyon tedavisi alan hastalar mevcuttu. İndüksiyon tedavisinin CRP değerini yükseltebileceği göz önünde bulundurulduğunda tüm merkezlerin verileri ile kliniğimizde indüksiyon almadan cerrahiye giden hastaların verileri birleştirilip tekrar analiz edilmesi gerekmektedir.

PDL1'in MPM de biyobelirteç olarak kullanımı ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda araştırma vardır. PD-L1 ekspresyonu birkaç seride MPM tanısı alan hastalarda %60 oranında gösterilmiş olup, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. [13-14] PD-L1'i hedef alan immunoterapi çalışma sayıları gün geçtikçe artmaktadır. Faz 1b çalışması olan KEYNOTE-028 çalışmasında Pembrolizumab ile tedavi edilen hastaların %20'sinde parsiyel yanıt %52'sinde stabil hastalık seyri görülmüştür. Tedaviye yanıt ortalaması 12 ay, progresyonsuz sağkalım 5,4 ay ve medyan genel sağkalım 18 ay olduğu görülmüştür. [15] Chicago Üniversitesinin yürüttüğü tek merkezli faz 2 çalışmada ise tedavi cevabı ve PD-L1 ekspresyonu arasında önemli bir korelasyon gösterememiştir. [16] Faz 2 NIVO-MES çalışması, yine faz 2 MERIT çalışması Nivolumab ile tedavi edilen hastaları içermekte olup çalışmalar hala devam etmektedir. Birleşik Krallıkta ise faz 3 CONFIRM çalışması, Nivolumab'ın önceden tedavi alan veya peritoneal mezotelyoması olan hastalarda çift-kör, plasebo kontrollü olarak verilmesi ile yürütülmektedir. [17,18,19] Bu çalışmaların birçoğu hala devam etmekte olup bu sonuçlar öncül sonuçlardır. Fakat umut vadeden bu terapilerde uygun hasta seçimi önem arz etmektedir. Bunun için ise PD-L1 ekspresyonu için etkin bir eşik değer belirlenmelidir. Bizim çalışmamızda eşik değer %50 olan güçlü ekspresyon değeri alındığında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım elde edildiği görüldü. Diğer merkezlerin de verileriyle daha hassas bir eşik değer saptamak mümkün olacaktır.

Proje başında belirtilen başarı ölçütlerinin ilki serum inflamatuar parametreleri ve fibrinojen verilerine mevcut hasta takip sistemleri ile ulaşılabilmek olarak belirlendi. Bu ölçüt birincil başarı ölçütlerinden biriydi. Bu veriler başarılı bir şekilde hasta takip sisteminden elde edilip analiz edildi. İkinci başarı ölçütümüz Ki-67 ve PD-L1 ile immün boyama işlemlerinin gerçekleşebilmesi için (parafin blokların hasta tarafından alınıp başka merkeze transfer edilmesi veya parafin bloklarda marker çalışılacak düzeyde yeterli hücre bulunamamasından dolayı aksaklıkların yaşanabileceği öngörülmüş olup), en az %85 hastada sonuca ulaşabilmekti. Bu bizim birincil başarı ölçütlerimizden biriydi. 41 hasta üzerinden 6 hasta parafin blokları hastanemizden başka bir merkeze götürmüş olup yapılan görüşmelerde hasta yakınları parafin blokları geri getirmeyi kabul etmedi. Fakat 35 hastanın parafin bloklarına ulaşıldı ve hepsinden de PD-L1/TPS ve Ki-67 çalışıldı. Böylelikle %85,3 hasta üzerinde analiz yapılmış olup başarı ölçütü gerçekleştirildi. Son başarı ölçütü olarak sonuçlar ile sağkalım arasında anlamlı istatistiksel bir korelasyon bulmak olarak belirlenmiş olup bu ikincil bir başarı ölçütüydü. Yapılan analizde sağkalım ve Ki-67, PD-L1/TPS, hemoglobini ve trombosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Böylelikle tüm başarı ölçütleri gerçekleştirilmiş oldu. Sonuç olarak kliniğimiz bünyesinde gerçekleştirilen Bilimsel Araştırma Projesi ile literatüre katkı sağlayacak bulgular elde edilmiş olup diğer merkezlerin verileri de toplandığında çok merkezli çok sayıda hasta ile literatüre daha anlamlı katkılar sağlanacaktır.

REFERANSLAR

1) Ostroff RM, Mehan MR, Stewart- A, Ayers D, Brody EN, Williams SA, Levin S, Black B, Harbut M, Carbone M, Goparaju C, Pass HI (2012) Early detection of malignant pleural mesothelioma in asbestos-exposed individuals with a noninvasive proteomics-based surveillance tool. PLoS One 7(10): e46091
2) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 21(14): 2636–2644
3) Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Flores R, Friedberg JS, Pisters K, Monberg M, Obasaju CK, Vogelzang NJ (2009) Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 27(18): 3007–3013.

4) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Pechoux C, Mutti L, Pairon JC, Stahel R, van Houtte P, van Meerbeeck J, Waller D, Weder W (2010) Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 35(3): 479–495.
5) Baas P: Predictive and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol*. 2003;15:127–130.
6) Ghanim B, Klikovits T, Hoda MA, Lang G, Szirtes I, Setinek U, Rozsas A, Renyi-Vamos F, Laszlo V, Grusch M, Filipits M, Scheed A, Jakopovic M, Samarzija M, Brcic L, Stancic-Rokotov D, Kern I, Rozman A, Dekan G, Klepetko W, Berger W, Glasz T, Dome B, Hegedus B. Ki67 index is an independent prognostic factor in epithelioid but not in non-epithelioid malignant pleural mesothelioma: a multicenter study. Br J Cancer. 2015 Mar 3;112(5):783-92. doi: 10.1038/bjc.2015.9. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25633038; PMCID: PMC4453963.
7) Schonherr A, Bayer M, Bocking A (2004) Diagnostic and prognostic value of Ki67 proliferation fraction in serous effusions. Cell Oncol 26(1-2): 57–62.
8) Kadota K, Suzuki K, Colovos C, Sima CS, Rusch VW, Travis WD, Adusumilli PS (2012) A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epitheloid diffuse malignant pleural mesothelioma. Mod Pathol 25(2): 260–271.
9) Ghanim B, Hoda MA, Klikovits T, Winter MP, Alimohammadi A, Grusch M, Dome B, Arns M, Schenk P, Jakopovic M, Samarzija M, Brcic L, Filipits M, Laszlo V, Klepetko W, Berger W, Hegedus B. Circulating fibrinogen is a prognostic and predictive biomarker in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer. 2014 Feb 18;110(4):984-90. doi: 10.1038/bjc.2013.815. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24434429; PMCID: PMC3929892.
10) Nojiri S, Gemba K, Aoe K, et al. Survival and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective study of 314 patients in theWest Part of Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:32–39.
11) Tanrikulu AC, Abakay A, Kaplan MA, et al. A clinical, radiographic and laboratory evaluation of prognostic factors in 363 patients with malignant pleural mesothelioma. *Respiration*. 2010;80:480–487.
12) Ghanim B, Hoda MA, Winter MP, Klikovits T, Alimohammadi A, Hegedus B, Dome B, Grusch M, Arns M, Schenk P, Pohl W, Zielinski C, Filipits M, Klepetko W, Berger W. Pretreatment serum C-reactive protein levels predict benefit from multimodality treatment including radical surgery in malignant pleural mesothelioma: a retrospective multicenter analysis. Ann Surg. 2012 Aug;256(2):357-62. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182602af4. PMID: 22750759.
13) The expression of PD-L1 has been reported in up to 60% of MPM samples in different series, with a higher rate in sarcomatoid histotype, and it has been associated to a poor prognosis (29-32)
14) Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol* 2014;9:1036-40. 10.1097/JTO.0000000000000177
15) 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;18:623-30. 10.1016/S1470-2045(17)30169-9
16) Kindler HL, Karrison TG, Rose B, et al. Biomarkers of pembrolizumab (P) activity in mesothelioma (MM): Results from a phase II trial. J Clin Oncol 2017;35:abstr 8557.
17) Quispel-Janssen J, Zago G, Schouten R, et al. A Phase II study of nivolumab in malignant pleural mesothelioma (NivoMes): with translational research (TR) biopsies. *J Thorac Oncol* 2017;12:S292-3. 10.1016/j.jtho.2016.11.300
18) Goto Y, Okada M, Kijima T, et al. A phase ii study of nivolumab: a multicenter, open-label, single arm study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). International Association for the Study of Lung Cancer 18th World Conference on Lung Cancer: Yokohama, Japan. 2017.
19) National Institutes of Health. Checkpoint blockade for inhibition of relapsed mesothelioma (CONFIRM): a phase III double-blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy of nivolumab in relapsed mesothelioma. NCT03063450.

EKLER

Tablo 1: Hastaların pre-operatif performans skorları ve demografik verileri

		Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Hasta		41	
	Erkek	27	65,9
	Kadın	14	34,1

Performans Skorları			
	ECOG		
	0	2	7,7
	1	10	38,5
	2	10	38,5
	3	4	15,4
	Karnofsky		
	%40-60	5	19,2
	%70-80	10	38,5
	%90-100	11	42,3
Asbest Maruziyeti			
	Var	29	70,7
	Yok	12	29,3
Sigara Öyküsü			
	Var	13	31,7
	Yok	28	68,3
Komorbid Hastalık			
	Var	13	31,7
	Yok	28	68,3

Tablo 2: Pre-operatif tanısal yöntemler ve histopatolojik veriler

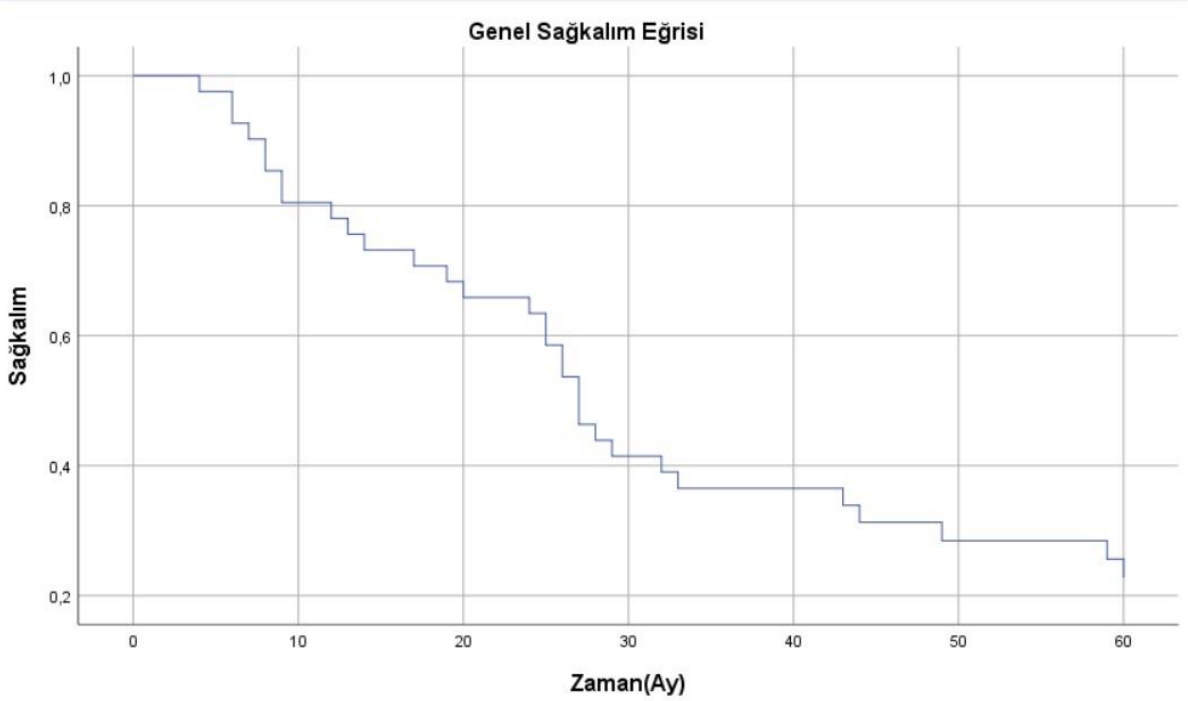
		Sayı (n)	**Yüzde(%)**
Pre-operatif Tanı Yöntemi			
	VATS Plevral Bx	23	56,1
	Torasentez	6	14,6
	Transtorasik İğne Bx	2	4,9
	Tru-Cut Bx	2	4,9
Histopatolojik Alt Tip			
	Epiteloid	34	82,9
	Non-epiteloid	7	17,1
	Bifazik	4	9,8
	Sarkomatoid	1	2,4
	Desmoplastik	1	2,4
	Atipik	1	2,4

Tablo 3: Hastaların evrelere göre dağılımı

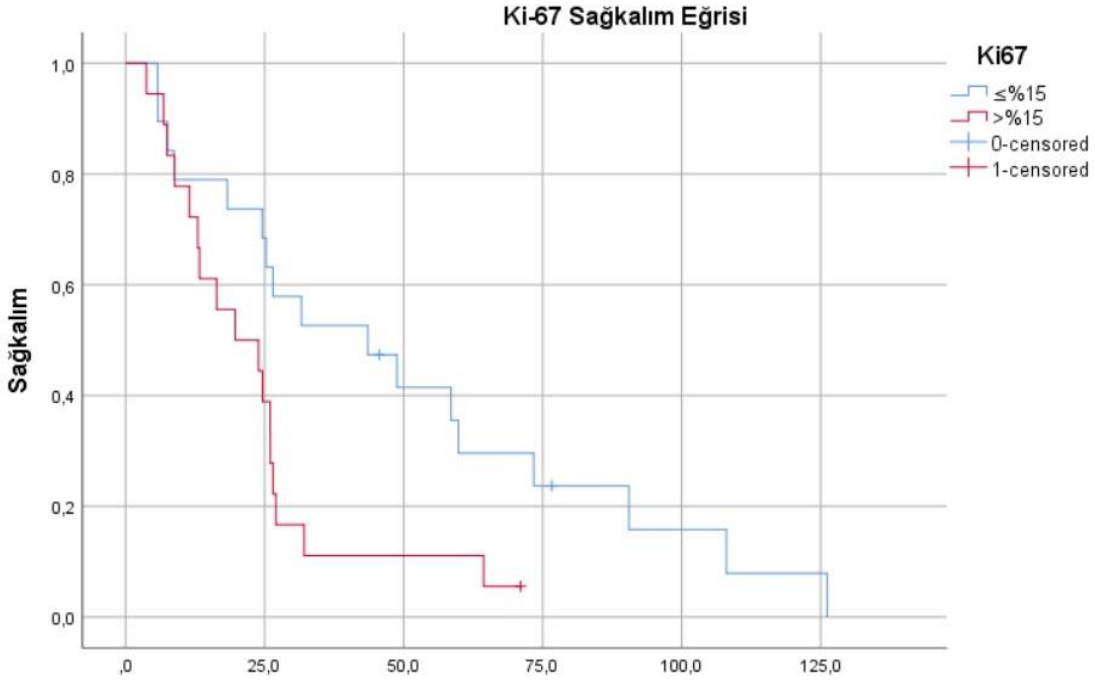
T Evrelemesi		Sayı (n)	Yüzde(%)
	T1	13	31,7
	T2	13	31,7

	T3	13	31,7
	T4	2	4,9
N Evrelemesi			
	N0	25	6,1
	N1	13	31,7
	N2	3	7,3
M Evrelemesi			
	M0	40	97,6
	M1	1	2,4
Evre			
	1A	8	19,5
	1B	16	39
	2	8	19,5
	3A	5	12,2
	3B	3	7,3
	4	1	2,4

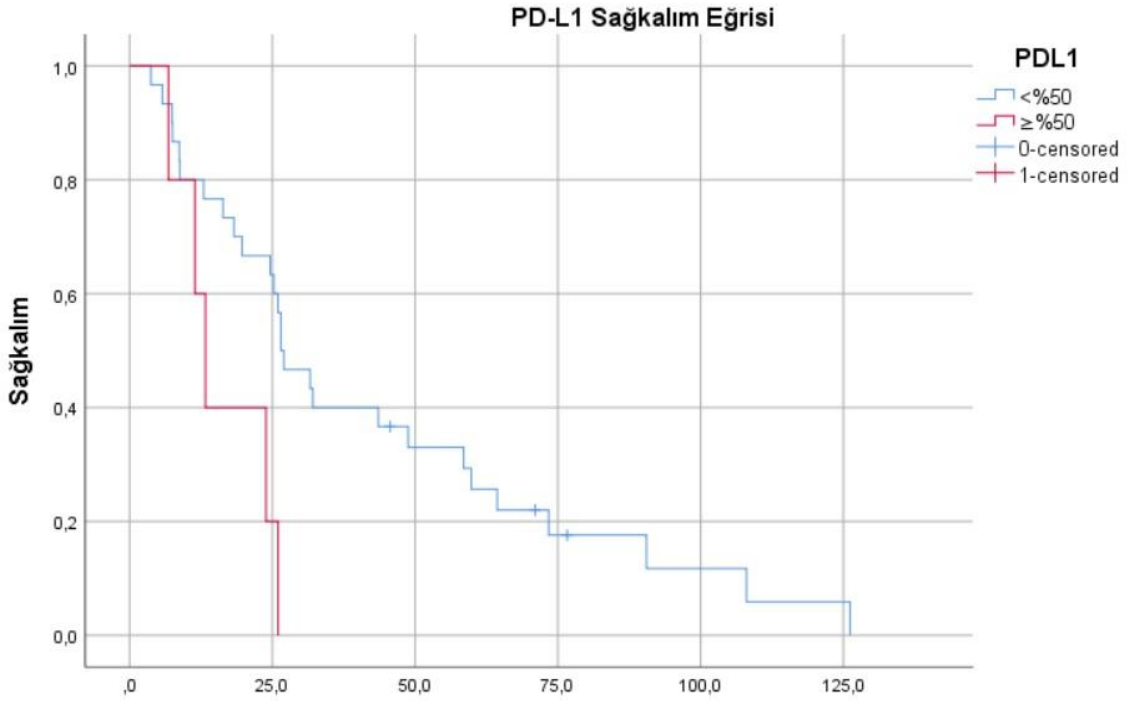
Grafik 1. Genel Sağkalım Eğrisi



Grafik 2. Ki-67-Sağkalım Eğrisi



Grafik 3. PD-L1 Sağkalım Eğrisi


PD-L1 Sağkalım Eğrisi
Sağkalım
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
,0
25,0
50,0
75,0
100,0
125,0
PDL1
<%50
≥%50
0-censored
1-censored