

La presa in carico del Mesotelioma Pleurico Maligno: il punto della situazione alle soglie del 2014

Una revisione della letteratura scientifica corrente consente di sottolineare in modo riassuntivo gli ultimi aggiornamenti relativi alla presa in carico del Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM).

Verranno pertanto riassunti di seguito i punti chiave noti al mondo scientifico, aggiornati al Dicembre 2013, per definire schematicamente la presa in carico del MPM alle soglie del 2013.

INTRODUZIONE

Come è noto, il **mesotelioma** è una neoplasia considerata rara che si sviluppa a partire dalle cellule mesoteliali che rivestono la superficie della cavità pleurica , meno frequentemente a partire dalla superficie peritoneale e molto raramente a partire dalla tunica vaginale o del pericardio.

Questa neoplasia ha una **prognosi** infausta (1) e i trattamenti attualmente utilizzati nella pratica clinica non hanno ancora portato alla cura definitiva di questa patologia (2,3).

Molti pazienti con MPM (Mesotelioma Pleurico Maligno) presentano dei **sintomi** che si sviluppano gradualmente e che spesso sono di tipo respiratorio (dispnea, tosse, dolore toracico). Sovente la presenza dei sintomi conduce alla diagnosi di malattia intratoracica estesa.

Per quanto riguarda la **diagnosi**, è utile sottolineare che le caratteristiche tipiche dell'imaging correlate ad una storia di esposizione all'asbesto devono sempre suscitare nel clinico il sospetto di un MPM. Tuttavia, la diagnosi di certezza è data dall'analisi istologica di un adeguato campione di tessuto neoplastico.

La **stadiazione** del MPM segue il sistema di staging ampiamente utilizzato dall'International Union Against Cancer (UICC) and the American Joint Committee on

Cancer (AJCC) e definito come TNM: T(Tumore), N (linfoNodi), M (Metastasi) (4).

L'**approccio clinico** del MPM si fonda su un trattamento multidisciplinare basato sulla valutazione dell'estensione della malattia, sulle condizioni generali del paziente (includere la funzione cardiopolmonare e le altre comorbidità) e sul suo consenso ad un trattamento più o meno aggressivo. Non bisogna mai dimenticare, infatti, di valutare i desideri e le aspettative del paziente, per garantirgli la miglior qualità di vita possibile, definita secondo i suoi personali parametri.

Una volta valutati questi parametri è possibile distinguere i pazienti in sottogruppi a seconda del trattamento che potrebbe essere loro proposto: **chirurgia o trattamento chemioterapico sistemico**.

Diversi studi hanno valutato svariati parametri clinici e patologici con lo scopo di identificare pazienti con una buona o una cattiva prognosi. Queste caratteristiche dotate di valore prognostico vengono definite come "**fattori prognostici**".

Il Cancer and Leukemia Group B (CALGB) e l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) hanno identificato fattori prognostici clinici che si sono rivelati molto interessanti (5-7). Il fattore prognostico più noto attualmente è l'istologia; infatti, pazienti affetti da mesotelioma sarcomatoide piuttosto che bifasico sembrerebbero avere una peggior prognosi rispetto a malati di mesotelioma con istologia epitelioide.

Attualmente sono in corso di studio anche moltissimi marcatori biomolecolari che potrebbero rivelarsi sia fattori prognostici che **fattori predittivi**, cioè in grado di identificare quali malati rispondano ad un trattamento piuttosto che ad un altro (8,9).

Fondamentale per la **valutazione** dell'efficacia del trattamento è la definizione **del beneficio clinico**, che viene definito come:

- tasso di risposta alla terapia,
- tasso di controllo della malattia,
- sopravvivenza libera da progressione,
- sopravvivenza globale (10,11).

Per misurare il tasso di risposta esistono attualmente due metodiche di misura radiografiche utilizzate per la valutazione della **Tomografia Computerizzata (TC)**: il sistema RECIST e il sistema RECIST modificato (12,13, 14).

Oltre al TC, altre modalità radiografiche vengono attualmente impiegate; per esempio la PET/CT (Tomografia Computerizzata con Emissione di Positroni).

La PET è in grado di definire l'attività metabolica dell'organismo, valutando il consumo di uno zucchero radiomarcato che viene iniettato come mezzo di contrasto poco prima di eseguire le scansioni (15). Tuttavia, vi sono studi che sottolineano l'importanza di valutare le risposte della PET sono da parte di esperti, perché non può essere considerato come esame gold standard diagnostico, poiché sono stati descritti diversi casi di falsi positivi e negativi (16).

L'importanza di questo esame di medicina nucleare è sicuramente volto alla valutazione della risposta alla malattia, dell'attività tumorale, o della recidiva, ma per la diagnosi la metodica standard rimane la conferma istologica.

Esistono anche delle metodiche biomolecolari molto promettenti, come per esempio la misura dei livelli sierici del peptide solubile mesotelina-correlato (mesothelin-related peptide SMRP) (16).

CHIRURGIA

Pazienti candidabili alla chirurgia

Si tratta di pazienti che hanno una patologia chirurgicamente resecabile, limitata ad un emitorace e che non hanno una controindicazione alla chirurgia.

In questi casi è possibile proporre un trattamento con approcci multimodali che coinvolgono un intervento chirurgico che sia mirato alla massima resezione completa (MCR: Maximal Complete Resection) associato ad una chemioterapia ed al trattamento radioterapico.

Pazienti non candidabili alla chirurgia

Si tratta di pazienti che hanno una patologia tale per cui non sia possibile attuare una chirurgia mirata ad una massima resezione completa, oppure che non sono candidabili per la chirurgia in generale in quanto anziani, con una riserva cardiopolmonare inadeguata o con altre comorbidità.

In questi casi un trattamento chemioterapico sistemico ed una terapia diretta al miglioramento dei sintomi risultano i migliori approcci terapeutici che possano portare ad un reale beneficio clinico.

CHEMIOTERAPIA

Il trattamento chemioterapico del MPM è attualmente volto a preferire una **combinazione**

di farmaci piuttosto che la somministrazione di un **singolo agente**. Infatti, la chemioterapia combinata, utilizzando lo schema terapeutico del **Cisplatino** in aggiunta al **Pemetrexed**, con la somministrazione profilattica di Vitamina B12 ed acido folico (19), è a tutt'oggi lo standard di cura per pazienti con malattia non resecabile o con controindicazioni alla chirurgia. Questa scelta è basata su uno studio che ha dimostrato l'incremento della sopravvivenza con questa doppietta rispetto alla somministrazione del cisplatino da solo.

Altri regimi terapeutici a base di platino si sono dimostrati utili, ma non sono necessari ulteriori studi per definirne la reale efficacia(19).

La combinazione di **Raltitrexed** più Cisplatino migliora la sopravvivenza se paragonata alla somministrazione di solo Cisplatino, in pazienti con MPM avanzato che non sono stati trattati precedentemente (27,28).

La **Gemcitabina** in associazione al Platino ha dimostrato dei tassi di risposta con livelli di tossicità accettabili (29-35).

Il Cisplatino è stato studiato anche in associazione con altri agenti chemioterapici più datati come la **doxorubicina** o l'**epirubicina**, la combinazione di **fluoruracile**, **mitomicina** più **etoposide**, e la combinazione di **metotrexate** e **vinblastina** (36-41).

Il ruolo del **trattamento chemioterapico di mantenimento** con il pemetrexed, dopo aver completato quattro o sei cicli di terapia con una doppietta a base di platino, risulta ancora controverso (19).

E' importante ricordare che questi trattamenti non sono scevri da tossicità, sebbene il trattamento profilattico con **acido folico e vitamina B12** abbia migliorato questi effetti collaterali (20-21).

Qualora si vogliano diminuire gli eventuali effetti collaterali, è possibile somministrare il **Carboplatino** in sostituzione del Cisplatino in associazione al Pemetrexed (23-25). I tassi di risposta al trattamento sembrerebbero essere sovrapponibili e, dunque, il Carboplatino può essere considerato una buona alternativa terapeutica soprattutto per pazienti che non hanno buone condizioni generali e tollererebbero a fatica gli effetti secondari del Cisplatino.

Sebbene i trattamenti con **singolo farmaco** chemioterapico siano considerati inferiori alle doppiette, hanno tuttavia un ruolo nella seconda linea di trattamento (10).

Agenti che sono stati valutati e che possono essere impiegati in questo scopo sono infatti

il cisplatino (42), il carboplatino (43-44), il pemetrexed (45-50), il metotrexate (51), l'edatrexate (52), il raltitrexed (53), la gemcitabina (54-56), le antracicline (57-59) e gli alcaloidi della vinca (56,60,61).

Non sono ancora definiti dei **biomarcatori predittivi** di risposta alla chemioterapia, sebbene la ricerca si stia muovendo in questo campo. Per esempio, i livelli sierici di timidilato sintetasi sembrerebbero correlare con una miglior risposta alla chemioterapia ed una miglior prognosi (22).

APPROCCI SPERIMENTALI

Moltissimi nuovi approcci sperimentali sono attualmente in corso di studio per migliorare il trattamento della terapia sistemica del MPM.

Tra i nuovi agenti ricordiamo gli inibitori dell'angiogenesi, come per esempio il bevacizumab (62) o la talidomide (63).

Inoltre, gli inibitori della tirosin chinasi potrebbero essere molto promettenti e tra questi vi sono per esempio il sorafenib (64), il sunitinib (65), l'imatinib (65-67), il vatalanib (68) ed il cediranib (69).

Nuove prospettive terapeutiche sono anche legate all'inibizione dell'istone deacetilasi, ottenuta grazie a farmaci quali il vorinostat (70-71).

Non da ultimo l'approccio immunoterapico potrebbe rivelarsi molto utile nella cura di questa patologia sia da solo, sia in associazione con la chemioterapia (72-77).

CONCLUSIONI

Il MPM non è più da considerarsi malattia rara a causa dell'incremento della sua incidenza e dell'aumento della capacità diagnostica.

E' importante sottolineare che esistono linee guida di trattamento seguite dai clinici, perché attualmente considerate il miglior approccio terapeutico basato sull'evidenza scientifica.

Non esiste a tutt'oggi un trattamento che porti alla guarigione completa del MPM in stadio avanzato, ma diversi sono gli approcci terapeutici che consentono di cronicizzare il più possibile questa malattia.

E' fondamentale prestare attenzione alle decisioni e alle aspettative personali del paziente

per prendersi cura al meglio dei suoi sintomi ed ottimizzare la sua qualità di vita.

Nuovi approcci sperimentali sono in corso di studio e risultano molto promettenti, sebbene non siano attualmente ancora riconosciuti come standard per il trattamento del MPM.

Tuttavia, prospettive future sembrano aprirsi alle soglie del 2014 e, mentre la ricerca avanza sul bancone del laboratorio, si spera che i suoi prodotti diventino velocemente efficaci strumenti di pratica clinica.

REFERENZE

1. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14:1007
2. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:373S.
3. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107:332S.
4. American Joint Committee on Cancer. Pleural mesothelioma. In: *Cancer Staging Manual, Seventh Edition*, Springer, 2010. p.271.
5. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113:723.
6. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:145.
7. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:184.
8. Gordon GJ, Jensen RV, Hsiao LL, et al. Using gene expression ratios to predict outcome among patients with mesothelioma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:598.
9. Pass HI, Liu Z, Wali A, et al. Gene expression profiles predict survival and progression of pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:849.
10. Vogelzang NJ. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Lancet* 2008; 371:1640.
11. Francart J, Legrand C, Sylvester R, et al. Progression-free survival rate as primary end point for phase II cancer clinical trials: application to mesothelioma--The EORTC Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3007.
12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205.
13. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15:257.
14. Nowak AK. CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 Suppl 1:S37.
15. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24:4587.
16. Roca E, Laroumagne S, Vandemoortele T, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging in malignant mesothelioma patients: Looking from outside is not enough. *Lung Cancer* 2013;79(2):187-90.
17. Wheatley-Price P, Yang B, Patsios D, et al. Soluble mesothelin-related Peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2010; 28:3316.

18. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1685.
19. 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.
20. Vogelzang NJ, Emri S, Boyer MJ, et al. Effect of folic acid and vitamin B12 supplementation on risk-benefit ratio from phase III study of pemetrexed and cisplatin versus cisplatin in malignant pleural mesothelioma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:657a.
21. Symanowski JT, Rusthoven J, Nguyen B, et al. Multiple regression analysis of prognostic variables for survival from the phase III study of pemetrexed plus cisplatin vs. cisplatin in malignant pleural mesothelioma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:647a.
22. Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:1534.
23. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24:1443.
24. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19:370.
25. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemotherapy-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3:756.
26. 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; 99:51.
27. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23:6881.
28. Bottomley A, Gaafar R, Manegold C, et al. Short-term treatment-related symptoms and quality of life: results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an EORTC Lung-Cancer Group and National Cancer Institute, Canada, Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:1435.
29. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 87:491.
30. Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, et al. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:223.
31. Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26:1465.
32. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine in a prolonged infusion

- and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Drugs* 2012; 23:230.
33. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2509.
 34. Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003; 97:2791.
 35. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003; 4:294.
 36. Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, et al. Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1993; 11:1559.
 37. Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F, et al. Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) Phase II study. *Cancer* 1991; 67:2984.
 38. Henss H, Fiebig HH, Schildge J, et al. Phase-II study with the combination of cisplatin and doxorubicin in advanced malignant mesothelioma of the pleura. *Onkologie* 1988; 11:118.
 39. Berghmans T, Lafitte JJ, Paesmans M, et al. A phase II study evaluating the cisplatin and epirubicin combination in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 50:75.
 40. Hunt KJ, Longton G, Williams MA, Livingston RB. Treatment of malignant mesothelioma with methotrexate and vinblastine, with or without platinum chemotherapy. *Chest* 1996; 109:1239.
 41. Middleton GW, Smith IE, O'Brien ME, et al. Good symptom relief with palliative MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1998; 9:269.
 42. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38:111.
 43. Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J, et al. Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1990; 8:151.
 44. Vogelzang NJ, Goutsou M, Corson JM, et al. Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 27:239.
 45. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:1556.
 46. Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1194.
 47. Taylor P, Castagneto B, Dark G, et al. Single-agent pemetrexed for chemonaïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3:764.

48. Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program. *J Thorac Oncol* 2006; 1:506.
49. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26:1698.
50. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16:923.
51. Solheim OP, Saeter G, Finnanger AM, Stenwig AE. High-dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura. A phase II study. *Br J Cancer* 1992; 65:956.
52. Kindler HL, Belani CP, Herndon JE 2nd, et al. Edatrexate (10-ethyl-deaza-aminopterin) (NSC #626715) with or without leucovorin rescue for malignant mesothelioma. Sequential phase II trials by the cancer and leukemia group B. *Cancer* 1999; 86:1985.
53. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer* 2003; 39:353.
54. van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999; 85:2577.
55. Kindler HL, Millard F, Herndon JE 2nd, et al. Gemcitabine for malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer* 2001; 31:311.
56. Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2013.
57. Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A, et al. Malignant mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Cancer* 1983; 52:1981.
58. Magri MD, Veronesi A, Foladore S, et al. Epirubicin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II cooperative study. The North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE)--Mesothelioma Committee. *Tumori* 1991; 77:49.
59. Skubitz KM. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in mesothelioma. *Cancer Invest* 2002; 20:693.
60. Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18:3912.
61. Talbot DC, Margery J, Dabouis G, et al. Phase II study of vinflunine in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2007; 25:4751.
62. Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM)(abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:391s. (Abstract available online at:

www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD, accessed on June 20, 2007).

63. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14:543.
64. Nowak AK, Millward MJ, Francis J, et al. Phase II study of sunitinib as second-line therapy in malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2008; 15s:8063. (Abstract available online at http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/8063, accessed April 26, 2010).
65. Mathy A, Baas P, Dalesio O, van Zandwijk N. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. *Lung Cancer* 2005; 50:83.
66. Porta C, Mutti L, Tassi G. Negative results of an Italian Group for Mesothelioma (G.I.Me.) pilot study of single-agent imatinib mesylate in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59:149.
67. Millward M, Parnis F, Byrne M, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with advanced pleural mesothelioma (abstract 912). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:912.
68. Jahan PA, Wang XF, Krug ML, et al. Sorafenib in malignant mesothelioma (MM): A phase II trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30307) (abstract 7707). *J Clin Oncol* 2007; 25:18s.
69. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Phase II feasibility trial of induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative radiotherapy for cT3N1M0 or less malignant pleural mesothelioma (EORTC 08031) (abstract 7509). *J Clin Oncol* 2008; 27:384s.
70. Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3923.
71. Krug LM, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have failed prior pemetrexed and either cisplatin or carboplatin therapy: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ECCO-ESMO 2011*; Abstract 3BA.
72. Hassan R, Zhang J, Pastan I. Antibody-based treatment for mesothelioma: Clinical trials and laboratory studies. *Lung Cancer* 2006; 54:S13.
73. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, et al. Phase I study of SS1P, a recombinant anti-mesothelin immunotoxin given as a bolus I.V. infusion to patients with mesothelin-expressing mesothelioma, ovarian, and pancreatic cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13:5144.
74. Parra HS, Tixi L, Latteri F, et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer* 2001; 92:650.
75. Halme M, Knuutila A, Vehmas T, et al. High-dose methotrexate in combination with interferons in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 1999; 80:1781.
76. Bretti S, Berruti A, Dogliotti L, et al. Combined epirubicin and interleukin-2 regimen in the treatment of malignant mesothelioma: a multicenter phase II study of the Italian Group on Rare Tumors. *Tumori* 1998; 84:558.

77. Calabro L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013.