Titolo: Novità sul trattamento del mesotelioma pleurico maligno

Autore: Grosso F.;[1] Libener R.;[2] Roveta A.;[3], Randi L.;[3] Ugo F.;[3] Bertolotti M.;[3] D'Angelo M;[4] Degiovanni D;[5] Ferretti G.;[6]

Tipo: Articolo originale

Keywords: mesotelioma pleurico maligno;

[1] Unità Funzionale Interaziendale Mesotelioma – S.C. Oncologia
ASO SS Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria

[2] Genetica – S.C. Anatomia Patologica
ASO SS Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria

[3] SSA SPS - Clinical Trial Center
ASO SS Antonio e Biagio e C Arrigo, Alessandria

[4] Centro Sanitario Amianto
ASL AL

[5] Unità Funzionale Interaziendale Mesotelioma – SS Cure Palliative
ASL AL – Casale Mto

[6] SC Malattie dell'Apparato Respiratorio
ASO SS Antonio e Biagio, Alessandria

Introduzione

Ogni anno in Italia si verificano circa 1200-1400 nuovi casi di mesotelioma pleurico con una incidenza di 3,84/100000/anno negli uomini e 1,45/100000/anno nelle donne, quindi inferiore alla soglia di 6/100000/aa che lo classificano secondo la definizione di Eurocare come un tumore raro (1-2).

Fare ricerca clinica nell'ambito dei tumori rari é difficoltoso, data l'esiguità del campione: questo comporta una carenza di evidenza che rende più complicata la decisione clinica e in ultimo si traduce in una maggiore difficoltà nel mantenere una buona qualità dell'assistenza.

Il mesotelioma ha inoltre aspetti peculiari che lo rendono unico:

- per la patogenesi che riconosce nell'esposizione all'amianto la causa imprescindibile, non è omogeneamente distribuito sul territorio nazionale ma tende ad essere clusterizzato attorno alle aree geografiche in cui questo minerale veniva estratto o lavorato;
- é una malattia che ha sofferto di una sorta di nichilismo terapeutico da parte dei clinici, per la quale i finanziamenti per la ricerca sono stati sempre molto modesti;
- ha un elevato impatto sociale e forti implicazioni psicologiche nelle comunità colpite.

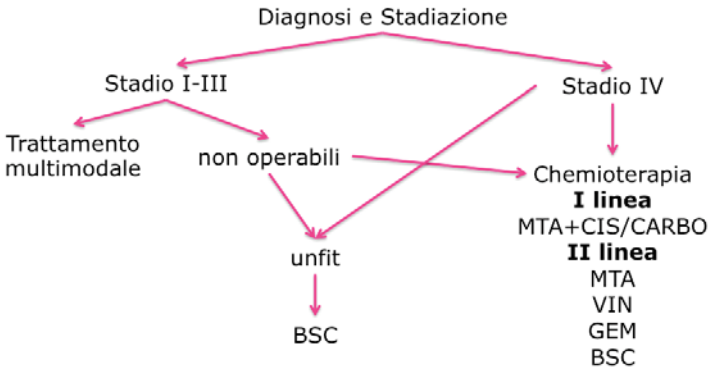
Qualsivoglia modello previsionale si utilizzi, l'incidenza in Italia è destinata ancora ad aumentare nei prossimi anni (3).

Tutte queste considerazioni, assieme anche all'attenzione mediatica che questo tumore sta avendo a causa dei risvolti sociali, lavorativi e legali fa si che in questo momento sia al centro dell'interesse della nostra nazione e del mondo.

Obiettivo di questo lavoro è considerare i trattamenti standard evidenziandone i limiti, analizzare le novità in merito a biologia e genetica e infine valutare quali nuovi farmaci e protocolli clinici sono in sperimentazione, focalizzando l'attenzione sui biomarcatori, intesi come indicatori biologici con significato prognostico e/o predittivo, e concentrandosi sulle novità emerse in quest'ultimo anno.

Trattamenti standard

Lo stato dell'arte della terapia si trova ben riassunto negli atti della Consensus Conference pubblicata nel 2013 (4). Il paradigma terapeutico può essere schematizzato come segue:



Per i pazienti in stadio precoce o con malattia localmente avanzata ma operabile, l'approccio multimodale che combina chirurgia, chemioterapia e radioterapia è da preferire. Per i pazienti con malattia avanzata o inoperabile per condizioni mediche, la chemioterapia è il cardine del trattamento. Nel sottogruppo di pazienti unfit, con malattia paucisintomatica e a decorso indolente anche l'osservazione clinica e la migliore terapia di supporto possono essere appropriate. Ad ogni livello di questo algoritmo quando possibile sarebbe ottimale trattare i pazienti nell'ambito di studi clinici.

La chirurgia, che nel trattamento dei tumori solidi è comunemente un atto curativo, in questa patologia ha un ruolo piuttosto controverso. Esistono sostanzialmente 2 approcci chirurgici:

- la pleurectomia/decorticazione (P/D)
- la pleuropnemonectomia extrapleurica (EPP).

La P/D consiste nel rimuovere completamente la malattia macroscopica lasciando il polmone sano. Questa procedura è ben tollerata con bassa mortalità e morbidità. La EPP consiste nell'asportare l'intero polmone assieme alla pleura malata. Anche in centri dove la numerosità dei pazienti é elevata la mortalità non è trascurabile (circa 6%) e le complicanze maggiori piuttosto frequenti (20-40%) (5-9). Questo tipo di approccio ha comunque continuato ad essere perseguito perché è quello che offre le maggiori probabilità di resezione completa. Tuttavia Flores nel 2008 ha pubblicato uno studio retrospettivo su 663 pazienti trattati in 3 istituzioni americane di riferimento e all'analisi multivariata controllata per le variabili prognostiche più rilevanti (istologia, sesso, tipo di trattamento) i pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia conservativa hanno avuto una sopravvivenza mediana di 16 mesi, significativamente superiore ai 12 mesi dei pazienti sottoposti ad EPP (10). Chiaramente questo dato va interpretato tenendo conto di tutti i limiti degli studi retrospettivi ma fa comunque riflettere sul significato della chirurgia nella malattia.

Uno dei punti fondamentali è la selezione dei pazienti da sottoporre a trattamento multimodale. La IASLC ha recentemente pubblicato l'analisi di una popolazione chirurgica di 2141 pazienti in cui si valutano alcune variabili prognostiche cliniche e laboratoristiche supplementari rispetto a quelle già identificate durante la revisione del sistema di stadiazione e note come CORE (stadio, sesso, istologia, tipo di procedura), ripercorrendo ciò che era già stato fatto per la malattia avanzata con gli score prognostici EORTC e CALGB. Sono configurati 3 scenari

1) tutte le variabili patologiche + CORE + variabili cliniche disponibili;
2) solo variabili cliniche e CORE;
3) solo età, sesso istologia, e parametri di laboratorio. Questo modello se adeguatamente sviluppato ed applicato permetterà di individuare preoperatoriamente i pazienti con outcome favorevole e quelli a cui proporre trattamenti adiuvanti (11).

Per quanto riguarda la chemioterapia c'è un unico regime approvato dall'FDA che consiste nella somministrazione di pemetrexed + cisplatino, l'EMA consente anche l'utilizzo dell'analogo raltitrexed. Lo studio registrativo è stato pubblicato 11 anni fa e ancora oggi costituisce una delle nostre poche certezze: la combinazione di pemetrexed + cisplatino è significativamente superiore al cisplatino (fino a quel momento ritenuto la monoterapia standard) in termini di probabilità di risposta obiettiva, tempo alla progressione e sopravvivenza globale (12).

Due serie retrospettive italiane hanno suggerito che bassi livelli di Timidilato Sintetasi (TS), enzima coinvolto nel metabolismo del farmaco, avesse un significato prognostico nei pazienti trattati con pemetrexed (13,14). All'ESMO di quest'anno sono stati riportati i risultati di una terza serie retrospettiva italiana in cui si conferma il significato predittivo di TS e si suggerisce anche un possibile significato prognostico essendo i bassi livelli correlati a sopravvivenza maggiore anche nel sottogruppo di pazienti non trattati con pemetrexed (15). Ad oggi queste informazioni non hanno purtroppo alcuna utilità nella pratica clinica.

Per quanto riguarda la seconda linea invece non esiste alcuno studio che ne abbia dimostrato l'efficacia in pazienti pretrattati in prima linea con combinazioni comprendenti pemetrexed. Nei pazienti che hanno ottenuto una buona risposta alla chemioterapia di prima linea e con intervallo libero favorevole il rechallenge con pemetrexed può essere una opzione ragionevole (16). Altri farmaci dotati di attività che possono essere considerati in questo setting sono gemcitabina e vinorelbina. Nella revisione della serie monoistituzionale del MSKCC di 66 pazienti pretrattati con regimi contenenti pemetrexed in prima linea la

probabilità di risposta RECIST è stata del 2%, con stazionarietà nel 46% dei casi e senza vantaggio di sopravvivenza (17). Queste considerazioni incoraggiano a trattare nell'ambito di studi clinici (anche se controllati con placebo) tutti i pazienti che richiedono un trattamento di seconda linea e sono in condizioni di riceverla.

Indipendentemente dallo stadio alla diagnosi e dal tipo di trattamento, la malattia è destinata inevitabilmente a recidivare/progredire, la sopravvivenza è breve e vi è un unico regime approvato per la terapia. L'unico modo per rompere il plateau terapeutico è migliorare la comprensione della biologia e della genetica di questa malattia in modo da poter sfruttare i nuovi farmaci motivati da un razionale biologico secondo un approccio che è risultato vincente in altre patologie.

Novità in genetica e biologia

Nei mesoteliomi le tre mutazioni somatiche più comuni riguardano:

- CDK2NA (80%) che codifica per p16
- NF2 (60%) che codifica per la proteina merlin
- BAP1 che da recenti analisi genomiche integrate è risultato mutato nel 21% dei pazienti con mesotelioma e codifica una proteina associata al sistema di riparazione del DNA della ricombinazione omologa (18).

Un'analisi del MSKC su 121 pazienti testati per BAP1 suggerisce che tra questi ci siano più fumatori (19).

Recentemente due gruppi hanno riportato l'esistenza di mutazioni germinali di BAP con una frequenza dell'8% nei pazienti con mesotelioma. Tali mutazioni si associano oltre ai mesoteliomi ad altri tumori quali melanomi uveali, carcinomi renali a cellule chiare, colangiocarcinomi (20,21). E' verosimile che le mutazioni germline di BAP1 configurino una nuova sindrome di predisposizione al cancro di cui lo spettro di malattie e la penetranza rimangono ancora sconosciute.

Quest'anno in collaborazione con l'Università del Piemonte Orientale è stato compiuto uno studio su 103 pazienti con mesotelioma maligno sporadico e su 5 famiglie con multipli casi di mesotelioma provenienti dall'area ad alto rischio di Casale Monferrato. Una mutazione germinale di BAP1, peraltro differente dalle precedenti descritte, è stata evidenziata in una sola famiglia e in nessuno dei casi sporadici. Questo studio suggerirebbe il coinvolgimento di altri geni per spiegare la suscettibilità famigliare e indicherebbe una probabilità di mutazione

germline nei casi sporadici largamente inferiore all'8% riportato nei due precedenti studi (22).

All'ASCO di quest'anno in collaborazione con l'Università di Torino sono stati presentati i risultati dell'analisi di 50 geni con pannello personalizzato per BAP1 e NF2 effettuati con la piattaforma Ion Torrent su 123 campioni istologici paraffinati di pazienti con mesotelioma pleurico trattati in maniera omogenea presso l'università di Torino e l'Ospedale di Alessandria di cui erano disponibili tutti i dati clinici. Globalmente si conferma la presenza di un complesso pattern genetico. Le variazioni genetiche validate più comunemente identificate in questa coorte sono raggruppate in due pathways principali: quello di p53/DNA repair (TP53, SMACB1, and BAP1) e quello di PI3K-AKT (PDGFRA, KIT, KDR, HRAS, PIK3CA, STK11, and NF2). E' stata evidenziata un'associazione significativa ($p<0.01$) tra PIK3CA:c.1173A>G mutation (COSM328028), STK11:rs2075606 (T>C) e TP53:rs1042522 (Pro/Pro) e il tempo alla progressione. Inoltre l'accumularsi di variazioni genetiche correla in maniera inversamente proporzionale con tempo alla progressione e sopravvivenza ridotta (23).

La sfida cruciale oggi rimane trasferire nella pratica clinica le nuove conoscenze acquisite e applicarle negli studi clinici.

Studi clinici in corso

Nonostante i fondi per la ricerca siano limitati e spesso sia necessario parecchio tempo per completare il reclutamento dei pazienti, c'è in questo momento una quantità rilevante di studi clinici in corso. Nella maggior parte dei casi si tratta di studi di fase II randomizzati che esplorano l' attività di nuovi farmaci in diversi setting, inclusa la prima linea in associazione a cisplatino pemetrexed, seconda linea per la malattia in progressione e mantenimento. Nella tabella sottostante è riportata una sinossi dei principali studi.

FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	TIPO DI STUDIO	SETTING	SPONSOR
BAY-94 9343	MoAB anti mesotelina	Fase II R	I linea + pem-cis	Bayer
BEVACIZUMAB	MoAB anti VEGF	Fase II/III R	I linea+ pem-cis	French Intergroup
CEDIRANIB	TKI anti VEGF/PDGF	Fase II R	I linea + pem-cis	SWOG
NINTEDANIB	TKI anti VEGF	Fae II R	I linea + pem-cis	Boeheringer Ingelheim
PEMETREXED	Antifolato	Fase II R	Mantenimento	Alliance
NGRhTNF	TNF	Fase II R Fase II R	Mantenimento II linea + BIC	MolMed
TREMELIMUMAB	MoAb anti CTLA4	Fase II R	II/III linea	Medimmune
DEFACTINIB	TKI anti FAK	Fase II R	Mantenimento	Verastem

Anti VEGF

L'utilizzo di farmaci antiVEGF trova il suo razionale in tre considerazioni:

1) iperespressione di VEGF e VEGFR nel tumore (24)

2) presenza di VEGF circolante nei pazienti affetti

3) elevati livelli di VEGF correlano con breve sopravvivenza (25).

VEGF sembrava dunque un target ideale ma probabilmente le cose sono più complesse di quelle che sembrano e ad oggi i dati con gli antiangiogenetici (primo tra tutti bevacizumab) sono stati piuttosto deludenti.

In questo momento è in corso uno studio in prima linea con BIBF 1120 (nintedanib) un antiVEGFR, FGFR e PDGF in associazione a cisplatino+pemetrexed. Il disegno è stato presentato quest'anno all'ASCO dal prof. Scagliotti, investigatore principale. Lo studio prevede l'arruolamento di 86 pazienti, ad oggi ne sono stati arruolati oltre 70, con rispetto dei tempi previsti e la prima analisi sull'intervallo libero da progressione sarà disponibile per il

terzo trimestre del 2015 (26). L'Italia e in particolare il nostro centro hanno contribuito in maniera significativa all'arruolamento.

NF2 E PATHWAY mTOR

E' frequentemente aberrante nei mesoteliomi. NF2 codifica per la proteina merlin che è cruciale nella cascata di trasduzione del segnale che converge su mTOR. In assenza di merlin il pathway perde un importante segnale inibitorio e risulta di conseguenza incontrollato. Questo dato è piuttosto importante visto che sono molte le molecole in sviluppo clinico che inibiscono mTOR. In studi preclinici, com'era ragionevole attendersi, l'inibizione di mTOR è risultata più attiva nelle linee di mesotelioma merlin-deficient rispetto a quelle con merlin intatta (27,28). Tuttavia uno studio di fase II a singolo braccio di everolimus in pazienti con mesotelioma in progressione dopo la prima linea di chemioterapia è risultato però negativo. Probabilmente questo è dovuto al complicato feedback della cascata di mTOR. Più promettenti sembrano essere gli inibitori duali mTOR/PI3K che stanno emergendo in clinica come un approccio alternativo.

Dopo aver individuato una forma di attività incoraggiante sui mesoteliomi nello studio di fase I di GDC0980 è stata pianificata una coorte di espansione sui mesoteliomi e i risultati sono stati comunicati lo scorso anno al congresso della IASLC. Si conferma un segnale di attività incoraggiante con la maggior parte dei pazienti che hanno riportato una riduzione del volume del tumore e il 15% di pazienti che ha ottenuto una risposta parziale RECIST. L'attività è risultata indipendente dallo stato di PTEN (29). Un altro inibitore duale è il LY3023414 che ha terminato la fase I. Sono state pianificate due coorti di espansione per i mesoteliomi in progressione con LY3023414 in monoterapia e in prima linea con LY3023414 in associazione a cisplatino-pemetrexed (30).

FOCAL ADHESION KINASE (FAK)

Un altro interessante approccio di ricerca che sfrutta il pathway di mTOR coinvolge le Focal Adhesion Kinase (FAK), enzimi coinvolti nella migrazione cellulare, nella adesione e nell'invasione. Merlin ha un'attività inibitoria sul sistema FAK. Nei tumori con mutazione NF2 e conseguente perdita di merlin l'attività di FAK è più elevata e questo conferisce alle cellule una maggiore capacità di migrazione, adesione ed invasione e quindi una maggiore "aggressivita" (31, 32).

Defactinib (VS6063) è un inibitore di FAK e inibisce la crescita del mesotelioma sia sulle linee cellulari che su xenograft. Come atteso la sua attività risulta più elevata nelle linee deficitarie di merlin, anche se si rileva inibizione anche nelle linee con merlin intatta.
È in corso uno studio il cui disegno è stato presentato all'ASCO di quest'anno con defactinib come terapia di mantenimento. Pazienti con malattia stazionaria o in risposta dopo almeno 4 cicli di chemioterapia a base di pemetrexed sono eleggibili alla randomizzazione defactinib contro placebo. E' richiesta la valutazione dello stato di merlin per tutti i pazienti. E' particolarmente interessante il disegno adattativo che prevede un'analisi ad interim pre-specificata che consentirà di proseguire l'arruolamento solo nei pazienti merlin-deficient se l'attività risulterà relegata a questo sottogruppo. E' previsto l'arruolamento di 372 pazienti (33).
L'ipotesi di lavoro prevede che il trattamento chemioterapico riduca la massa tumorale ma la arricchisca di cancer stem cell su cui sarebbe attivo defactinib che nella fase di mantenimento comporterebbe un più duraturo controllo di malattia.
All'ESMO di quest'anno è stato presentato un poster sul meccanismo di azione di defactinib sulle cancer stem cell che sarebbe sia diretto che mediato dai macrofagi associati al tumore e dalla loro produzione di citokine (34).

MET

MET è un oncogene deregolato in molti tumori. Nel 75-100% dei mesoteliomi è possibile rilevare l'espressione di MET in immunoistochimica. Il suo ligando naturale HGF è presente dei versamenti pleurici dei pazienti affetti (35).
All'ASCO di quest'anno Paolo Zucali ha presentato il disegno di uno studio monocentrico di fase I/Ib in cui tivantinib è associato a cisplatino e pemetrexed (36).

Anti CTLA4

Un approccio in fase di valutazione avanzata è l'immunoterapia con anticorpi anti CTLA4, in grado di bloccare lo spegnimento fisiologico della risposta immunitaria. Il razionale che ha spinto a esplorare una strategia immunologica nei mesoteliomi risiede nel fatto che la patogenesi e la progressione di questa malattia hanno una componente immunomediata.
La proof of principle della sua potenziale attività nei mesoteliomi risiede in questo studio di fase II a singolo braccio condotto dal gruppo di Siena che ha testato l'attività di tremelimumab con somministrazione trimestrale in una serie di 29 pazienti con mesotelioma

avanzato pretrattati con chemioterapia registrando 2 risposte RECIST e 9 stazionarietà di lunga durata (37).

All'ASCO di quest'anno lo stesso gruppo ha riportato i risultati di uno studio successivo che ha adottato una schedula di somministrazione più intensiva di tremelimumab mutuata da studi sui melanomi in cui si è dimostrato un vantaggio farmacocinetico e farmacodinamico. Sono stati valutati ancora 29 pazienti che hanno riportato 4 risposte obiettive e 11 stazionarietà per un controllo di malattia del 50% (38).

È in corso in questo momento uno studio di fase II randomizzato in seconda e terza linea multicentrico, multinazionale di tremelimumab con randomizzazione 2:1 con schedula intensiva (7 somministrazioni mensili e a seguire un mantenimento ogni 90 giorni). L'endpoint primario dello studio è la sopravvivenza globale. Dopo l'analisi ad interim sui primi 180 pazienti trattati il campione è stato ampliato a 564 pazienti con l'obiettivo di ottenere la registrazione del farmaco. Lo studio è attivo in 180 centri nel mondo e si è contraddistinto per un reclutamento piuttosto rapido che terminerà addirittura prima del previsto (39).

MESOTELINA

Un'ultima area di sviluppo da analizzare è quella che coinvolge la mesotelina. Si tratta di una glicoproteina di membrana intensamente espressa sulle cellule mesoteliali neoplastiche. La sua funzione è ancora in gran parte sconosciuta ma la sua bassa espressione nelle cellule mesoteliali normali è bassa e questo la rendere un target ideale.

Sono in studio diversi approcci terapeutici che sfruttano la mesotelina come target:

- Immunotossina ricombinante
- MoAb chimerici
- Ab coniugati con farmaci
- Vaccini
- Immunoterapia adottiva (40)

All'ASCO di quest'anno il gruppo di Raffit Hassan del National Cancer Institute ha riportato i dati del vaccino CRS-207 che utilizza la listeria viva attenuata ingegnerizzata per esprimere mesotelina. Pazienti vergini da chemioterapia hanno ricevuto 2 dosi del vaccino e quindi 6 cicli di cisplatino + pemetrexed e i pazienti clinicamente stabili hanno proseguito con vaccino di mantenimento. Molti pazienti in questo studio al momento della presentazione dei risultati

stavano ancora ricevendo il trattamento attivo. E' un piccolo studio, monoistituzionale, singolo braccio ma è rilevante che un solo paziente è progredito e si sono registrate 9 risposte e 4 stazionarietà con una probabilità di risposta obiettiva decisamente più elevata di quello che ci saremmo aspettati con la sola chemioterapia (41).

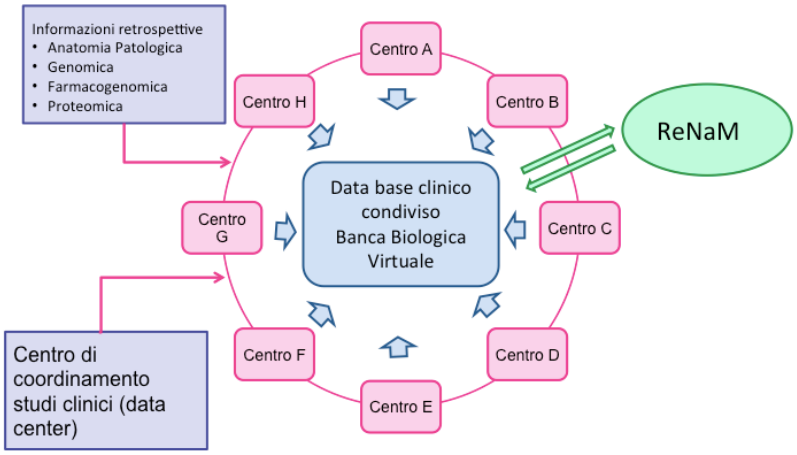
Un altro approccio diretto su mesotelina è stato perseguito sempre al National Cancer Institute e utilizza un'immunotossina SS1P. SS1P consiste del frammento variabile di un anticorpo murino diretto contro mesotelina coniugato con una porzione troncata dell'esotossina A dello Pseudomonas. In uno studio clinico iniziale i pazienti sviluppavano precocemente anticorpi neutralizzanti. Nello studio successivo è stata implementata una schedula con immunosoppressivi che ha consentito di somministrare diverse dosi riportando nella coorte di pazienti trattati risposte piuttosto nette (42).

CONCLUSIONI E DISCUSSIONE

Purtroppo i trattamenti standard per il mesotelioma sono piuttosto limitati sia nel numero che nell'impatto clinico. Solo una migliore conoscenza della genetica e della biologia della malattia potrebbe aprire la strada all'utilizzo di nuovi farmaci con forte razionale biologico. I pazienti con mesotelioma pleurico dovrebbero essere sempre trattati, quando possibile, nell'ambito di studi clinici indipendentemente dalle fasi di malattia. E' necessario programmare strategie di ricerca e disegnare studi clinici con la maggiore probabilità di portare risultati clinicamente significativi.

Per quanto riguarda l'Italia è in corso in questo momento uno sforzo nazionale per creare in merito a questa patologia un network focalizzato sulla terapia e sulla ricerca . Nel 2012 il Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute ha finanziato il core del progetto di cui è responsabile il prof. Giorgio Vittorio Scagliotti. Si tratta di un progetto pilota che mette in rete 12 centri italiani selezionati nelle 7 regioni a più elevata incidenza di patologia. L'obiettivo è condividere la propria esperienza e competenza sulla patologia programmando progetti e protocolli di ricerca comuni che siano in grado di coinvolgere rapidamente un elevato numero di pazienti. Centrale per il network sarà la condivisione di un data base che consentirà di raccogliere prospetticamente informazioni sulla storia clinica e sul materiale archiviale di ciascun paziente creando una banca dati che potrà contare su una banca biologica virtuale risultante dalla condivisione del materiale archiviale presente nei singoli centri. La parte iniziale del lavoro è stata

completamente dedicata all'implementazione di questo data base che interagisce in maniera automatica col RENAM.



Questo progetto italiano potrà contribuire in maniera sostanziale ad accrescere la conoscenza su questa patologia con la speranza di accelerare l'identificazione di nuovi trattamenti attivi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1) Quarto Rapporto ReNaM 2012
2) http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp
3) Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, Uccelli R, Altavista P, Nesti M, Costantini AS, Gorini G. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. Int J Cancer. 2005;115:142-7.
4) Pinto C, Novello S, Torri V, Ardizzoni A, Betta PG, Bertazzi PA, Casalini GA, Fava C, Fubini B, Magnani C, Mirabelli D, Papotti M, Ricardi U, Rocco G, Pastorino U, Tassi G, Trodella L, Zompatori M, Scagliotti G.Second Italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. Cancer Treat Rev. 2013;39(4):328-39.
5) Burt BM, Cameron RB, Mollberg NM, Kosinski AS, Schipper PH, Shrager JB, Vigneswaran WT. Malignant pleural mesothelioma and the Society of Thoracic Surgeons Database: an analysis of surgical morbidity and mortality. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(1):30-5.
6) Lang-Lazdunski L. Surgery for malignant pleural mesothelioma: why, when and what? Lung Cancer. 2014;84:103-9.
7) Hasegawa S. Extrapleural pneumonectomy orpleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 62:516-21.
8) Yaqub F. Effect of partial pleurectomy on survival in mesothelioma. Lancet Oncol. 2014;15(8):e314.
9) Ai J, Stevenson JP. Current Issues in Malignant Pleural Mesothelioma Evaluation and Management. Oncologist. 2014;19:975-984.
10) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, Bains MS, Rusch VW. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:620-6.
11) Pass HI, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, Asamura H, Waller D, Edwards J, Weder W, Hoffmann H, van Meerbeeck JP, Rusch VW; IASLC Staging Committee and Participating Institutions. Supplementary prognostic variables for

pleural mesothelioma: a report from the IASLC staging committee. J Thorac Oncol. 2014 Jun;9(6):856-64

12) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. 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.

13) Righi L, Papotti MG, Ceppi P, Billè A, Bacillo E, Molinaro L, Ruffini E, Scagliotti GV, Selvaggi G. 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;28:1534-9.

14) Zucali PA, Giovannetti E, Destro A, Mencoboni M, Ceresoli GL, Gianoncelli L, Lorenzi E, De Vincenzo F, Simonelli M, Perrino M, Bruzzone A, Thunnissen E, Tunesi G, Giordano L, Roncalli M, Peters GJ, Santoro A. Thymidylate synthase and excision repair cross-complementing group-1 as predictors of responsiveness in mesothelioma patients treated with pemetrexed/carboplatin. Clin Cancer Res. 2011;17:2581-90.

15) R. Mezzapelle, U. Miglio, O. Rena, F. Mercalli, C. Veggiani, A. Paganotti, R. Buosi, M. Rinaldi, R. Boldorini. Prognostic biomarkers in malignant pleural mesothelioma. Annals of Oncology 25 (Supplement 4): iv58–iv84, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu326.26

16) Grosso F1, Scagliotti GV. Systemic treatment of malignant pleural mesothelioma. Future Oncol. 2012;8:293-305.

17) Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS, Krug LM. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014;84:271-4.

18) Sekido Y. Molecular biology of malignant mesothelioma. Environ Health Prev Med. 2008 Mar;13(2):65-70.

19) Zauderer MG, Bott M, McMillan R, Sima CS, Rusch V, Krug LM, Ladanyi M. Clinical characteristics of patients with malignant pleural mesothelioma harboring somatic BAP1 mutations. J Thorac Oncol. 2013;8(11):1430-3.

20) Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, Creaney J, Lake RA,

Zakowski MF, Reva B, Sander C, Delsite R, Powell S, Zhou Q, Shen R, Olshen A, Rusch V, Ladanyi M.The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. Nat Genet. 2011;43(7):668-72.

21) Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, Cox NJ, Dogan AU, Pass HI, Trusa S, Hesdorffer M, Nasu M, Powers A, Rivera Z, Comertpay S, Tanji M, Gaudino G, Yang H, Carbone M. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. Nat Genet. 2011 Aug 28;43(10):1022-5

22) Betti M, Casalone E, Ferrante D, Romanelli A, Grosso F, Guarrera S, Righi L, Vatrano S, Pelosi G, Libener R, Mirabelli D, Boldorini R, Casadio C, Papotti M, Matullo G, Magnani C, Dianzani I. Inference on germline BAP1 mutations and asbestos exposure from the analysis of familial and sporadic mesothelioma in a high-risk area. Genes Chromosomes Cancer. 2014 [Epub ahead of print]

23) Giorgio V. Scagliotti, Marco Lo Iacono, Silvia Novello, Roberta Libener, Simona Vatrano, Luisella Righi, Mauro Papotti, Paolo Bironzo, Valentina Monica, Federica Grosso. Next-generation sequencing in malignant pleural mesothelioma: A retrospective study. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7530)

24) Aoe K, Hiraki A, Tanaka T, Gemba K, Taguchi K, Murakami T, Sueoka N, Kamei T, Ueoka H, Sugi K, Yoshino T, Kishimoto T. Expression of vascular endothelial growth factor in malignant mesothelioma. Anticancer Res. 2006 Nov-Dec;26(6C):4833-6.

25) Kao SC, Harvie R, Paturi F, Taylor R, Davey R, Abraham R, Clarke S, Marx G, Cullen M, Kerestes Z, Pavlakis N.The predictive role of serum VEGF in an advanced malignant mesothelioma patient cohort treated with thalidomide alone or combined with cisplatin/gemcitabine. Lung Cancer. 2012 Feb;75(2):248-54.

26) Giorgio V. Scagliotti, Natasha B. Leighl, Anna K. Nowak, Nick Pavlakis, Sanjay Popat, Jens Benn Sorensen, Jose Barrueco, Rolf Kaiser, Arsene-Bienvenu Loembe, Martha Mueller, Ute von Wangenheim, Martin Reck. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin followed by maintenance nintedanib for unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): An international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS7612)

27) Sekido Y.Genomic abnormalities and signal transduction dysregulation in malignant mesothelioma cells. Cancer Sci. 2010 Jan;101(1):1-6.

28) Linda L. Garland, Sai-Hong Ou, James Moon, Philip C Mack, Joseph Testa, Anne S. Tsao, Antoinette J. Wozniak, David R. GandaraSWOG 0722: A phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in malignant pleural mesothelioma (MPM). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 7083)

29) Wagner AJ, Bendell JC, Dolly S, et al. A first-in-human phase I study to evaluate GDC-0980, an oral PI3K/mTOR inhibitor, administered QD in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2011;29:abstr 3020.

30) http://clinicaltrials.gov/show/NCT01655225

31) McClatchey AI1, Fehon RG. Merlin and the ERM proteins--regulators of receptor distribution and signaling at the cell cortex. Trends Cell Biol. 2009 May;19(5):198-206.

32) Poulikakos PI1, Xiao GH, Gallagher R, Jablonski S, Jhanwar SC, Testa JR. Re-expression of the tumor suppressor NF2/merlin inhibits invasiveness in mesothelioma cells and negatively regulates FAK. Oncogene. 2006 Sep 28;25(44):5960-8.

33) Dean Anthony Fennell, Paul Baas, Hedy Lee Kindler, Lee M. Krug, Anna Nowak, Marjorie Zauderer, Richard J. Gralla, Mitchell Keegan, Joanna Horobin. COMMAND: A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of defactinib as maintenance therapy in subjects with malignant pleural mesothelioma that has not progressed on at least four cycles of pemetrexed/platinum therapy. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS7611)

34) M. Keegan, J.E. Ring, V.N. Kolev, I.M. Shapiro, M.V. Padval[2], Q. Xu, J. Pachter. VS-6063 (defactinib) targets mesothelioma cancer stem cells directly and through inhibition of tumor-associated macrophages and cytokine production Annals of Oncology (2014) 25 (suppl_4)

35) Eder JP, Vande Woude GF, Boerner SA, LoRusso PM.Novel therapeutic inhibitors of the c-Met signaling pathway in cancer. Clin Cancer Res. 2009 Apr 1;15(7):2207-14.

36) Paolo A. Zucali, Matteo Simonelli, Fabio De Vincenzo, Giuseppe Fatuzzo, Monica Bertossi, Matteo B. Suter, Matteo Perrino, Laura Giordano, Armando Santoro. Phase I-Ib trial of tivantinib in combination with carboplatin and pemetrexed as first-line treatment in patients (pts) with advanced nonsquamous NSCLC or malignant pleural mesothelioma (MPM). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS7610)

37) Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. Tremelimumab for patients with

chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1104-11.

38) Luana Calabrò, Aldo Morra, Ester Fonsatti, Ornella Cutaia, Carolina Fazio, Riccardo Danielli, Diana Giannarelli, Maresa Altomonte, Anna Maria Di Giacomo, Michele Maio. A phase 2 single-arm study with tremelimumab at an optimized dosing schedule in second-line mesothelioma patients. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7531)
39) Michele Maio, Arnaud Scherpereel, Alessandra Di Pietro, Paul Vasey, Anne S. Tsao, Luana Calabrò, Dongyue Fu, Paul B. Robbins, Ramy A. Ibrahim, Hedy Lee Kindler. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of tremelimumab for second- and third-line treatment of unresectable pleural or peritoneal mesothelioma. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS7609^)
40) Hassan R1, Bera T, Pastan I.Mesothelin: a new target for immunotherapy. Clin Cancer Res. 2004 Jun 15;10(12 Pt 1):3937-42.
41) Raffit Hassan, Evan W. Alley, Hedy Lee Kindler, Scott Joseph Antonia, Thierry Marie Jahan, Mona Jacobs-Small, Jennifer Hull, Katherine McDougall, Ed Lemmens, Aimee Murphy, John J. Grous, Thomas Dubensky, Dirk G. Brockstedt. Antimesothelin vaccine CRS-207 plus chemotherapy as front-line treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7532)
42) Hassan R1, Sharon E, Thomas A, Zhang J, Ling A, Miettinen M, Kreitman RJ, Steinberg SM, Hollevoet K, Pastan I. Phase 1 study of the antimesothelin immunotoxin SS1P in combination with pemetrexed and cisplatin for front-line therapy of pleural mesothelioma and correlation of tumor response with serum mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and cancer antigen 125. Cancer. 2014 [Epub ahead of print]