



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 20/2015



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni *online* ed *Open Access*, *progressiva* e *multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: [Directory of Open Access Journals \(DOAJ\)](#); [Google Scholar](#); [Academic Journals Database](#);

Comitato Scientifico:

Dr. Ivo Casagrande
Dr. Gabriele Ferretti
Dr.ssa Lorella Gambarini
Dr. Francesco Musante
Dr. Claudio Pesce
Dr. Fernando Pesce
Dr. Salvatore Petrozzino

Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi
Dr. Ennio Piantato

Responsabile:

Dr. Antonio Maconi
telefono: +39.0131.206818
email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.
telefono: +39.0131.206819
email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer review*). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di

un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Titolo: Mesotelioma pleurico maligno: revisione ed analisi degli studi clinici presentati all'ASCO 2015.

Autore: Grosso F.,^{1*} Crivellari S.,¹ Gallizzi G.,¹ Trincheri NF.², Zai S.,¹ Degiovanni D.³

Tipo: Articolo Originale

Keywords: ASCO, bevacizumab, mesotelioma pleurico maligno, NGR-hTNF.

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

² S.O.C. Anatomia Patologica
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

³ Hospice Monsignor Zaccheo
ASL AL, Casale Monferrato

* Autore per la corrispondenza, E-mail: fgrosso@ospedale.al.it



ABSTRACT

Introduzione: All'ASCO 2015 sono stati presentati 21 studi sul mesotelioma pleurico. Tra questi i più rilevanti per la clinica sono due studi di fase III sulla terapia medica, NGR015 e MAPS. L'NGR015 ha confrontato pazienti trattati con NGR-hTNF vs placebo in associazione alla miglior chemioterapia scelta dallo sperimentatore (best investigator choice – BIC). Il MAPS ha confrontato pazienti trattati con pemetrexed+cisplatino+bevacizumab vs pemetrexed+cisplatino.

Metodologia: In questo articolo vengono descritti i risultati dei due studi e vengono brevemente riportati gli altri studi ritenuti interessanti su questa patologia.

Risultati: In NGR015 l'endpoint principale non è stato raggiunto, ma la sopravvivenza (OS) e l'intervallo libero da progressione (PFS) dei pazienti con breve intervallo libero dopo la prima linea di trattamento sono risultati interessanti. Nel MAPS l'aggiunta di bevacizumab ha mostrato un aumento sia del PFS (9.59 vs 7.48 mesi) che dell'OS (18.82 vs 16.07 mesi).

Conclusione: Negli ultimi anni vi è un crescente fermento nello studio del mesotelioma che si traduce in clinica con la possibilità di associare alla chemioterapia nuovi farmaci antivascolari e antiangiogenetici in grado di prolungare la sopravvivenza in sottogruppi di pazienti.



1. Introduzione

Il mesotelioma maligno è una patologia tumorale rara che origina dalla superficie mesoteliale della cavità pleurica, più raramente peritoneale, pericardica e della tunica vaginale del testicolo (Price et al., 2009, Røe et al., 2015). La prognosi è severa con una sopravvivenza media tra i 4 ed i 13 mesi per i pazienti non trattati e tra i 6 ed i 18 mesi per i pazienti trattati (Ong et al., 1996, Merritt et al., 2006, Milano et al., 2010). Lo stato dell'arte della terapia è riassunto negli atti della Consensus Conference Italiana del 2013 (Magnani et al., 2013, Pinto et al., 2012). Purtroppo i trattamenti disponibili per il mesotelioma hanno un impatto clinico limitato e sono auspicabili nuove strategie di ricerca che consentano di disegnare studi clinici in grado di garantire risultati clinicamente significativi.

Il convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) rappresenta per i ricercatori, i medici ed il mondo farmaceutico il principale appuntamento annuale nel campo della ricerca sul cancro. Quest'anno sono stati presentati 21 studi sul mesotelioma. Tra questi due sono studi di fase III (NGR0195 e MAPS) condotti su un ampio numero di pazienti che hanno valutato rispettivamente l'efficacia di un farmaco antivascolare, NGR-hTNF e di un antiangiogenetico, bevacizumab, rispetto alla chemioterapia ottenendo risultati interessanti per la clinica. In questo articolo vengono presentati i risultati di questi due studi e sono inoltre riportati i risultati degli altri studi presentati, relativi al mesotelioma, discussi durante lo stesso congresso e ritenuti rilevanti per l'incremento della conoscenza e la cura di questa patologia.

2. Metodologia

Sono stati selezionati dagli atti del 51° congresso ASCO, gli studi relativi al mesotelioma pleurico e catalogati per modalità di presentazione. I lavori individuati sono 21: 6 sono stati pubblicati come atti del congresso (A), 1 è stato presentato come poster discussion (PD), 12 sono stati oggetto di poster (P) e 2 sono stati presentati in sessione orale (O).

Di seguito l'elenco degli studi analizzati:

O:

- *abs 7500*: Bevacizumab 15 mg/kg plus cisplatin-pemetrexed (CP) triplet *versus* CP doublet in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): results of the IFCT-GFPC-0701 MAPS randomized phase III trial.
- *abs 7501*: Phase III trial (NGR015) with NGR-hTNF plus best investigator choice (BIC) *versus* placebo plus BIC in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma (MPM).

P:

- *abs 7511*: ARQ 197 in patients with previously-treated malignant mesothelioma (MM): A phase II trial from the University of Chicago Phase II Consortium.
- *abs 7556*: Isolated Thoracic Perfusion with Chemofiltration (ITP-F) for progressive and pre-treated malignant pleural mesothelioma.
- *abs 7557*: Treatment-free interval (TFI) after first-line therapy as a prognostic and predictive factor in malignant pleural mesothelioma (MPM): Findings from the NGR015 phase III trial with NGR-hTNF plus best investigator choice (BIC) versus placebo plus BIC.
- *abs 7558*: Prognostic and predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma (MPM) enrolled in the NGR015 phase 3 trial.
- *abs 7559*: Phase I study of intra-pleural administration of GL-ONC1, an oncolytic vaccinia virus, in patients with malignant pleural effusion.
- *abs 7560*: The association of T cells with survival in mesothelioma.
- *abs 7561*: Activity and safety of trabectedin in patients with sarcomatoid/biphasic malignant pleural mesothelioma (MPM).
- *abs 7562*: MicroRNA prognostic signature in malignant pleural mesothelioma.
- *abs 7563*: High throughput therapeutic screening of malignant pleural mesothelioma (MPM) to identify correlation of sensitivity to FGFR inhibitors with BAP1 inactivation.
- *abs 7564*: Confirmation of high prevalence of BAP1 inactivation in mesothelioma.
- *abs 7565*: Mesothelin-targeted immunotherapy CRS-207 in combination with standard of care chemotherapy as treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM).



- *abs 7566*: Immune escape correlates with an inflamed phenotype in malignant mesothelioma.

PD:

- *TPS 7586*: Phase I/II study of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) infusion and low-dose interleukin-2 (IL-2) in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (MPM).

A:

- *e18540*: Analysis of expression of PTEN/PI3K pathway and programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM).
- *e18542*: ERCC1 in patients with Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) treated by neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy (EPP).
- *e18543*: Determining association between activation of mTOR signal pathway and patient with malignant pleural mesothelioma who underwent a multimodality therapy including extrapleural pneumonectomy.
- *e18544*: Mesothelioma in the United States: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and survival.
- *e18545*: The efficacy of pemetrexed and bevacizumab intrapleural injection for malignant pleural mesothelioma-mediated malignant pleural effusion.
- *e18546*: Novel formulation of RNase and DNase employing unique nanospheres to allow oral drug delivery and demonstrate anticancer activity.

In questa revisione ci si propone di presentare ed analizzare approfonditamente i risultati dei due studi di fase III presentati in sessione orale (*abs 7500 e 7501* + posters correlati *7557 e 7558*), contestualizzando i risultati nella pratica clinica. Verranno inoltre riportati i contenuti degli altri lavori presentati al congresso.

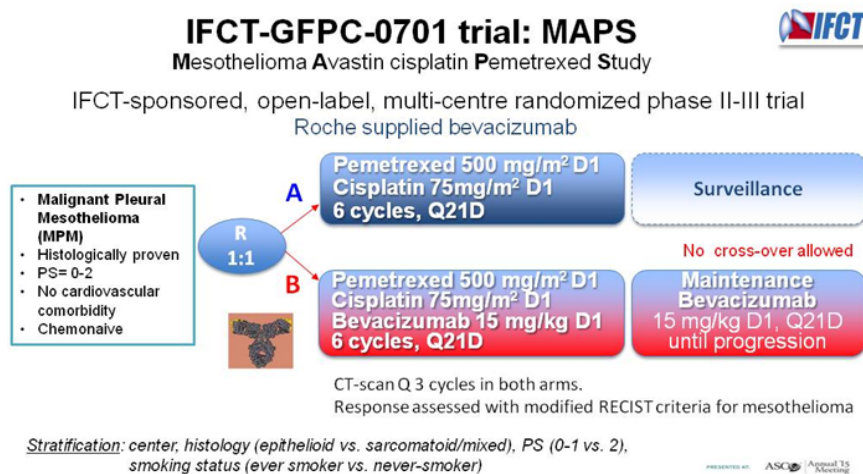
3. Risultati

La sopravvivenza mediana dei pazienti con mesotelioma è di circa 8.5 mesi con i regimi chemioterapici di prima generazione e di 13 mesi con le doppiette basate su pemetrexed (Muers et al., 2008; Vogelzang et al., 2003).

- **Abs 7500 MAPS trial**

Lo studio MAPS ha valutato l'aggiunta di un anticorpo anti-VEGF alla terapia di prima linea per il mesotelioma. Oltre al ruolo di principale fattore di crescita dell'endotelio, VEGF è un fattore di crescita autocrino per le cellule di mesotelioma, che mostrano un'alta espressione di VEGF e di VEGF-R (Strizzi et al., 2001). rhuMab anti-VEGF (bevacizumab) Avastin® è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro VEGF. Si tratta nello specifico di una proteina sintetica ricombinante, per un 7% di origine murina (regione ipervariabile che si lega con VEGF) e per il 93% di origine umana (la porzione Fc, responsabile dell'immunogenicità), che lega tutte le isoforme di VEGF (A, B, C, D, E). E' stato approvato per il trattamento di sette diversi tipi di tumori (Sandler et al., 2006, Reck et al., 2009, Hurwitz et al., 2004, Giantonio et al., 2007, Escudier et al., 2007, Miller et al., 2007, Gray et al., 2009, Miles et al., 2010, Friedman et al., 2009, Burger et al., 2011, Perren et al., 2011, Tewari et al., 2014).

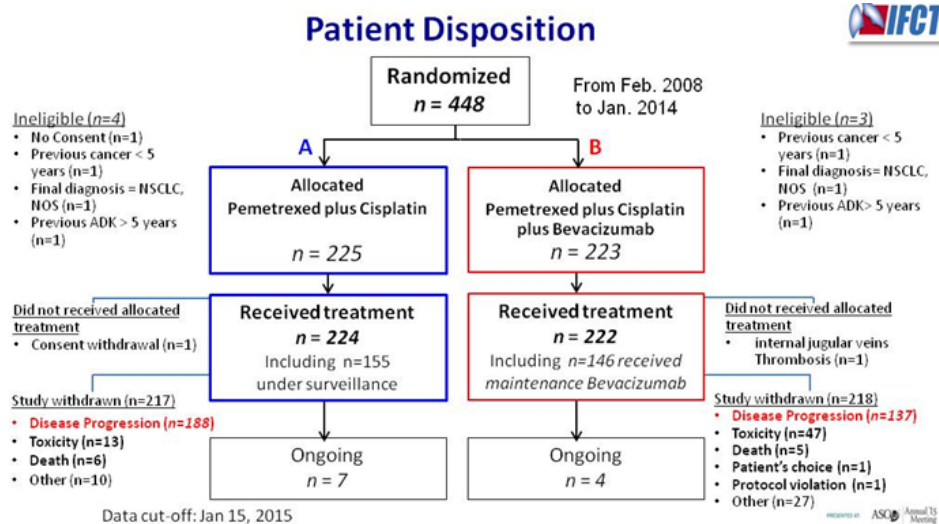
Il MAPS (Mesothelioma Avastin cisplatin Pemetrexed Study) è uno studio di fase III multicentrico, randomizzato, che ha valutato bevacizumab in associazione alla terapia standard di prima linea in pazienti affetti da MPM, non operabili, con PS ≤ 2 . La randomizzazione 1:1 prevedeva un braccio di controllo dove i pazienti ricevevano pemetrexed 500 mg/m² al giorno 1 e cisplatino 75 mg/m² per 6 cicli ripetuti ogni 21 giorni ed il braccio sperimentale dove i pazienti ricevevano bevacizumab alla dose di 15 mg/kg in concomitanza alla terapia di prima linea, seguito da un mantenimento con bevacizumab alla medesima dose ogni 21 giorni, fino a progressione.



La premessa a questo studio è stato uno studio di fase II i cui risultati sono stati presentati all'ASCO del 2010 (Zalcman et al., 2010) con lo stesso disegno, ma in cui l'obiettivo primario era l'assenza di progressione a 6 mesi (Disease Control – DC) in almeno il 50% dei pazienti che ricevevano il bevacizumab in associazione alla chemioterapia. Nel fase II sono stati trattati 111 pazienti, di cui 72 valutabili per l'analisi, e l'endpoint dello studio è stato raggiunto: nel braccio di terapia sperimentale il DC si è avuto nel 73% dei casi (23/34 pazienti liberi da progressione a 6 mesi) rispetto al 43% (16/37 liberi da progressione a 6 mesi) nel braccio standard. Il profilo di tossicità non è stato significativamente peggiorativo e questo ha consentito di proseguire con la fase III dello studio.

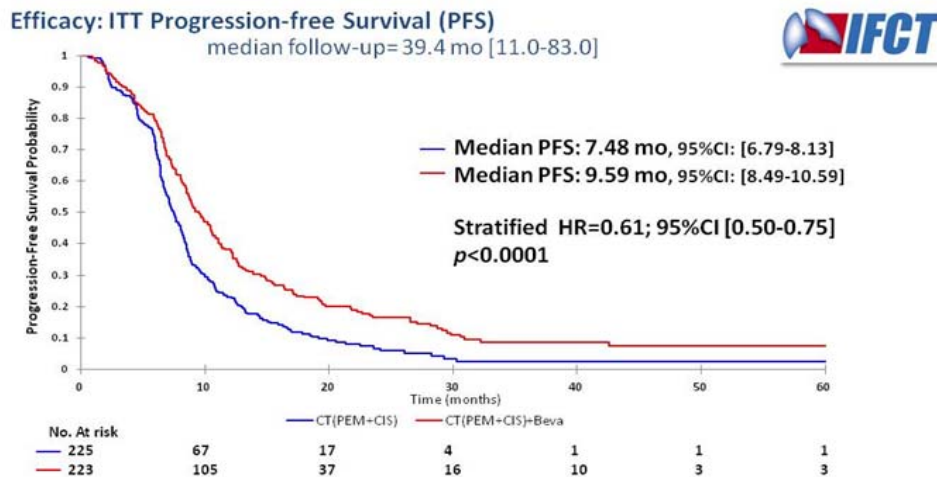
Obiettivo primario nella fase III era l'incremento della OS da 13 a 17.3 mesi; obiettivi secondari erano la valutazione di PFS, QoL, la messa a punto di studi ancillari sui biomarkers e l'analisi farmacoeconomica.

Sono stati randomizzati 448 pazienti a partire da febbraio 2008 fino a gennaio 2014 in 73 centri francesi. Di questi, 224 pazienti hanno ricevuto pemetrexed + cisplatino, mentre 222 hanno ricevuto pemetrexed + cisplatino + bevacizumab. L'analisi, stratificata in base al centro ospedaliero, all'istologia (epitelioide vs sarcomatoide/misto), al PS (0-1 vs 2) e all'anamnesi di fumo, ha evidenziato un buon bilanciamento dei due bracci.

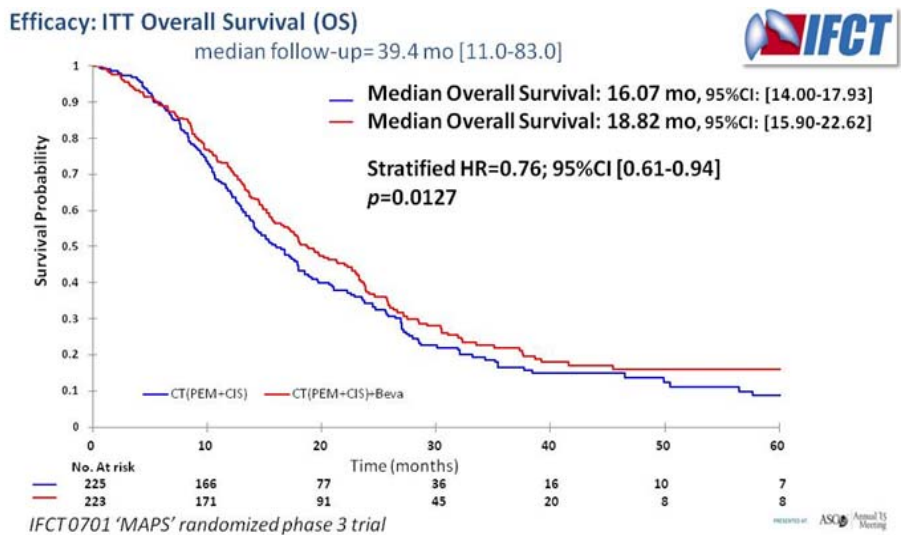


Attualmente sono ancora in protocollo 7 pazienti nel braccio di controllo e 4 pazienti nel braccio di mantenimento con bevacizumab. Nel braccio di controllo 188 pazienti hanno avuto progressione di malattia, 13 pazienti tossicità inaccettabile, 6 sono deceduti; nel braccio bevacizumab la progressione di malattia è stata osservata in 137 pazienti, tossicità inaccettabile in 47 pazienti, decesso in 5 pazienti. L'età mediana era 65.7 anni (range 34.7-

75.9). La OS è risultata significativamente superiore nel braccio sperimentale (18.8 vs 16.1, HR 0.76, $p=0.012$) e anche il PFS è risultato di 2 mesi superiore (9.59 vs 7.48 mesi, HR 0.61, $p<0.0001$), a fronte di un profilo di tossicità peggiorativo ma gestibile. Il vantaggio si è mantenuto per tutti i sottogruppi, tranne che per i pazienti con cattiva prognosi secondo lo score EORTC. La QoL è stata conservata in entrambi i bracci e bevacizumab non ha mostrato un effetto detrimentalmente (Zalcman et al., 2015).



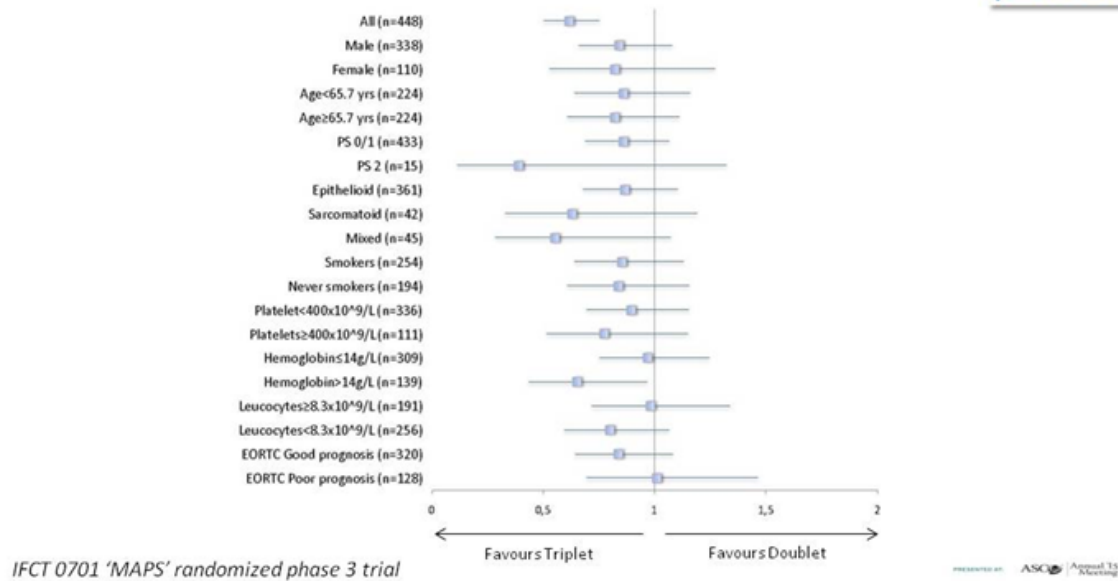
IFCT 0701 'MAPS' randomized phase 3 trial



IFCT 0701 'MAPS' randomized phase 3 trial

La tripla platino + pemetrexed + bevacizumab è in grado quindi di prolungare il tempo alla progressione e la sopravvivenza di circa 2 mesi e può essere considerata come trattamento dei pazienti con mesotelioma non operabile.

Forest Plot (OS, Univariate)



- **Abs 7501, 7557, 7558 NGR015**

Il mesotelioma pleurico maligno è un tumore altamente vascolarizzato e l'incremento dell'angiogenesi è un fattore indipendente di cattiva prognosi. NGR-hTNF è un agente antivascolare e consiste nella molecola antitumorale TNF- α umana legata al peptide CNGRC che interagisce selettivamente con il recettore CD13, overespresso sui vasi sanguigni tumorali, provocando un effetto sui vasi che incrementa l'infiltrazione di cellule T e l'uptake di chemioterapia.

In uno studio di fase II che ha incluso 57 pazienti con MPM pretrattati, la probabilità di controllo di malattia è stata del 46% mantenuta per una mediana di 4.6 mesi, con un tempo libero da progressione di malattia (PFS) ed una sopravvivenza globale (OS) rispettivamente di 2.8 e 12.1 mesi (Gregorc et al., 2010).

NGR015 è uno studio randomizzato di fase III, doppio cieco, iniziato nel 2010 in pazienti pretrattati con chemioterapia a base di pemetrexed, che confronta pazienti trattati con NGR-hTNF alla dose di 0.8 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ settimanale *versus* placebo in associazione ad una terapia definita best investigator's choice (BIC) comprendente gemcitabina, vinorelbina o adriamicina per 6 cicli o semplicemente la migliore terapia di supporto (NCT01098266). L'endpoint principale era la OS e l'endpoint secondario il PFS.

Lo studio NGR015 ha incluso 400 pazienti trattati in 41 centri in Unione Europea (Italia, Regno Unito, Polonia, Belgio, Francia, Spagna, Svezia, Irlanda e Paesi Bassi), USA, Canada ed Egitto.

Study design

- Primary endpoint
 - overall survival (OS)
- Key secondary endpoint
 - progression-free survival (PFS)
- Stratification factors
 - performance status (0 or 1-2)
 - chemotherapy (yes or no)
 - chemotherapy agent
- Statistical considerations
 - $\alpha=0.05$; $1-\beta=0.80$; HR=0.72; n=390 (306 events)
 - data cut-off: April, 2014 (accrual time, 33 months)
 - subgroup analysis was prespecified by 8 baseline risk factors: age, sex, PS, histology, EORTC score, best response to prior therapy, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and treatment-free interval (TFI)

Multicenter, double-blind, placebo-controlled, 2-arm, randomized (1:1) phase 3 trial

n=200 → NGR-hTNF + BIC
n=200 → Placebo + BIC

NGR-hTNF/placebo

- 0.8 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ weekly until progressive disease (PD)

BIC (Best Investigator Choice)

- Supportive care only
- Single-agent chemotherapy (up to max 6 cycles)
 - gemcitabine (1,000-1,250 mg/m^2 iv d1+8 q3w)
 - vinorelbine (25 iv or 60 os mg/m^2 d1+8 q3w)
 - doxorubicin (60-75 mg/m^2 iv d1 q3w)

Investigational sites: 41 in EU (Italy, UK, Poland, Belgium, France, Spain, Sweden, Ireland and Netherlands), USA, Canada and Egypt

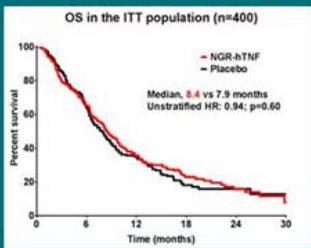
PRESENTED AT: ASCO Annual Meeting

L'endpoint primario era rappresentato dall'OS, mentre l'endpoint secondario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS): l'analisi è stata stratificata per *performance status* (0 o 1-2) e tipo di chemioterapia. Per l'analisi statistica sono stati specificati dei sottogruppi di rischio, sulla base di otto fattori: età, sesso, PS, istologia, punteggio EORTC, miglior risposta alla precedente terapia, rapporto neutrofilo/linfociti (NLR) ed intervallo libero da trattamento (TFI).

L'endpoint principale non è stato raggiunto, la sopravvivenza è stata 8.4 mesi nel braccio sperimentale vs 7.9 mesi nel braccio BIC ($p=0.6$).

Overall survival (primary endpoint)

OS in the ITT population (n=400)



Treatment by covariate interaction test for OS	Interaction p-value
Treatment * Age (median)	0.20
Treatment * Gender (male vs female)	0.23
Treatment * PS (0 vs 1/2)	0.12
Treatment * Histology (epithelial vs non)	0.85
Treatment * EORTC score ($>$ vs $<$ 1.27)	0.79
Treatment * Response to prior therapy	0.39
Treatment * NLR (median)	0.15
Treatment * TFI (median)	0.008

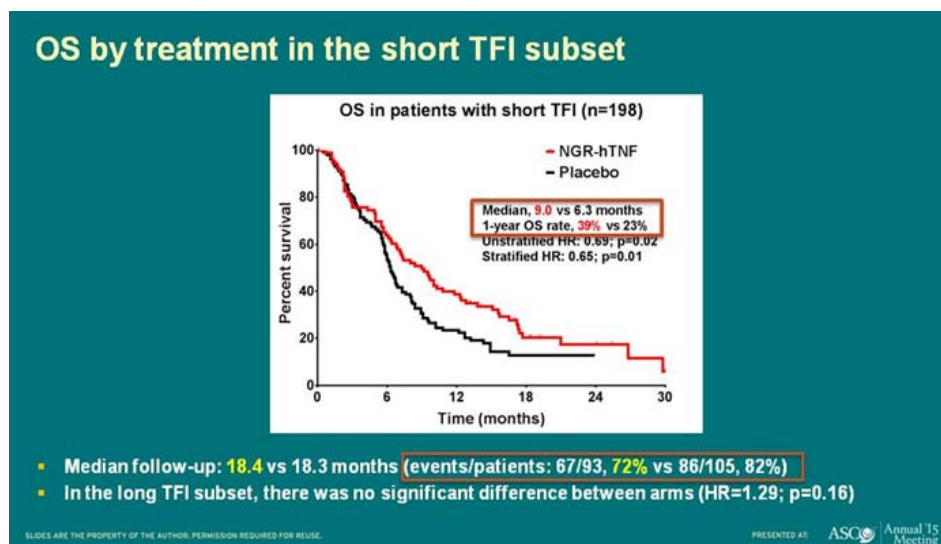
- Primary study endpoint was not met in the ITT population even if stratified by PS and drug used
- By prespecified subgroup analyses¹³ for OS, an interaction test was significant between treatment group and prior treatment-free interval (TFI), which is the time from the end of first-line therapy to the start of second-line therapy
- TFI data splitted at the sample median value (4.8 months)

NEJM 2007; 357: 2189-2194

PRESENTED AT: ASCO Annual Meeting

Ciò nonostante, nell'analisi prespecificata per sottogruppi il test di interazione ha mostrato una correlazione statisticamente significativa ($p=0.0008$) tra il trattamento e il TFI (treatment free interval) inteso come l'intervallo libero tra la fine della prima linea e l'inizio della seconda linea, distinto in base al valore mediano di 4.8 mesi per distinguere i due sottogruppi. Si delineano in questo modo due sottogruppi: short TFI vs long TFI con peggiore OS 6.3 vs 11.7 mesi e peggiore PFS 2.1 vs 4.0 mesi.

Se restringiamo l'analisi ai pazienti con short TFI che rappresentano la metà della casistica (198 pazienti), l'OS nel braccio sperimentale è di 9.0 vs 6.3 mesi, con probabilità di sopravvivenza ad 1 anno del 39 vs 23%. In questo sottogruppo di pazienti con short TFI, la solidità del beneficio indotto da NGR-hTNF in combinazione con chemioterapia è stata confermata dall'efficacia riportata per tutti i gruppi di pazienti distinti in base a differenti fattori di rischio (*performance status*, istologia, età, sesso, etc).



Se si analizza la OS nel sottogruppo short TFI in relazione al chemioterapico di associazione, la OS mediana per NGR-hTNF + gemcitabina vs placebo + gemcitabina (107 pazienti con follow-up di 24 mesi) è stata rispettivamente di 9.0 vs 6.2 mesi (HR 0.65). Per NGR-hTNF + vinorelbina vs placebo + vinorelbina (77 pazienti con un follow up di 16.9 mesi) la OS è stata di 9.7 vs 6.9 mesi (HR 0.79).

Anche per quanto riguarda il PFS non si è osservata nessuna differenza nell'intera popolazione all'analisi ITT, 3.4 vs 3.0 mesi, ma considerando il sottogruppo con short TFI, il PFS è di 3 vs 2.1 mesi con una probabilità di assenza di progressione a 6 mesi del 26% vs 12% (HR 0.68, $p=0.01$), sia con la gemcitabina (HR 0.74) che con la vinorelbina (HR 0.66).

Per quanto riguarda la probabilità di risposta nel sottogruppo short TFI, il DCR è stato del 60% nel braccio sperimentale *vs* 47% nel braccio di controllo e significativa è stata la differenza di probabilità di progressione, del 23% nel braccio sperimentale *vs* 42% nel braccio di controllo ($p=0.007$). Per i pazienti che hanno ottenuto controllo di malattia, la OS è stata di 10.4 mesi nel braccio sperimentale *vs* 6.3 mesi nel braccio di controllo ($p=0.04$).

Elevati livelli di LDH correlano con un aumento dell'ipossia e dell'angiogenesi a livello tumorale (Armstrong et al., 2012). Elevati livelli di linfociti si associano ad un outcome migliore dopo trattamento con NGR-hTNF + chemioterapia (Bullotta et al., 2013). Un'analisi esplorativa nei pazienti con short TFI ha evidenziato che l'attività di NGR-hTNF è maggiore nei pazienti con elevati livelli di LDH e linfociti. Nel sottogruppo di 116 pazienti selezionati tra i short TFI con valori di LDH e linfociti superiori al primo quartile il PFS nei pazienti nel braccio con NGR-hTNF è stato di 4.1 *vs* 1.7 mesi con probabilità di assenza di progressione a 6 mesi del 33% *vs* 14% (HR 0.53, $p<0.001$) e l'OS di 11.8 *vs* 5.8 mesi, con probabilità di sopravvivenza ad 1 anno di 49% *vs* 25% (HR 0.58, $p<0.01$). Risultati analoghi sono stati evidenziati anche nella popolazione ITT dove nei 198 pazienti con livelli elevati di LDH e linfociti (superiori al primo quartile) si è evidenziata una migliore performance nel braccio sperimentale con PFS di 4.1 *vs* 2.6 mesi ($p=0.03$) e OS di 10.9 *vs* 6.6 mesi ($p=0.12$).

Le conclusioni di questo studio sono che NGR-hTNF in associazione alla chemioterapia è ben tollerato in pazienti con mesotelioma pleurico pretrattato, nonostante non sia stato evidenziato un vantaggio di sopravvivenza sulla popolazione in studio, all'analisi per sottogruppi il test di interazione era significativo tra gruppo di trattamento ed il TFI. L'aumento di sopravvivenza è stato evidenziato nel sottogruppo di pazienti con malattia più aggressiva e chemioresistente, caratterizzati da elevati livelli di LDH e conta linfocitaria e breve TFI. I benefici in termini di OS e di PFS riportati con NGR-hTNF + CT nei pazienti con un breve TFI sono stati rilevanti e meritano un trial confermatario di fase III (Gaafar et al., 2015).

Storicamente il TFI è stato considerato un fattore prognostico e un indice predittivo per il beneficio alla successiva linea di trattamento in numerosi tipi di tumore. Il valore prognostico e predittivo del TFI è stato valutato nei pazienti affetti da MPM in progressione dopo la prima linea di chemioterapia contenente pemetrexed e trattati nello studio NGR015.

Il valore prognostico del TFI come variabile continua o distinto in base al valore mediano di 4.8 mesi è stato analizzato nel braccio di controllo. L'analisi multivariata per OS e PFS è stata aggiustata per età, sesso, PS, istologia, EORTC score, controllo di malattia dopo la

prima linea e rapporto neutrofili/linfociti. Per valutare se il TFI sia un fattore predittivo positivo nei pazienti trattati con NGR-hTNF, test di interazione del trattamento per covariate sono stati applicati all'intera popolazione. Il TFI come variabile continua è un fattore associato in maniera indipendente alla OS ($p < 0.005$). I pazienti con short TFI (198) hanno una sopravvivenza mediana significativamente inferiore ai pazienti con long TFI (201), 6.3 vs 11.7 mesi, HR 1.81 $p < 0.0001$. Il fattore prognostico negativo di un short TFI è stato confermato nel modello multivariato e mantiene la significatività anche dopo stratificazione per l'agente chemioterapico utilizzato.

Un test di interazione significativo è stato riportato tra il gruppo di trattamento e TFI sia per l'OS ($p < 0.008$) che per il PFS ($p < 0.009$).

Nei pazienti con un short TFI, il trattamento con NGR-hTNF + BIC rispetto a placebo + BIC ha mostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza (9.0 vs 6.3 mesi, HR 0.69, $p = 0.02$) e del PFS (probabilità di assenza di progressione a 6 mesi del 25% vs 12%, HR 0.71, $p = 0.04$) (Gregorc et al., 2015). Differenze analoghe si mantengono spostando il valore del TFI da 4.8 mesi (che rappresenta la mediana) a 6 mesi. La conclusione di questo studio è che il TFI è un fattore prognostico indipendente di prognosi peggiorativa, ma è un marcatore clinico predittivo di beneficio al trattamento con NGR-hTNF in pazienti con MPM rapidamente progressivo dopo la prima linea.

Il ruolo prognostico del valore basale del rapporto tra neutrofili e linfociti NLR, indice di risposta immune al tumore, ha dato risultati inconsistenti in casistiche retrospettive di pazienti affetti da MPM. NLR è stato valutato nella popolazione di pazienti trattati nello studio NGR015. Il valore prognostico di NLR, distinto in base al valore mediano di 4, è stato valutato nel solo braccio di controllo attraverso analisi multivariata aggiustata per età, sesso, istologia, PS, score EORTC, controllo di malattia in corso del precedente trattamento e TFI. NLR correla all'analisi univariata con la sopravvivenza, il TFI, l'istologia, l'EORTC score e il controllo di malattia al trattamento precedente. Nei modelli multivariati un elevato NLR, uno short TFI, l'istologia non epiteliale ed un basso EORTC score rimangono fattori predittivi indipendenti di bassa sopravvivenza.

La sopravvivenza mediana nei pazienti con alto NLR è di 9.5 rispetto a 6.3 mesi nei pazienti con basso NLR. I pazienti con NLR basso sono però maggiormente sensibili all'effetto di NGR-hTNF con PFS di 5.5 vs 2.8 mesi, $p = 0.006$. Nel sottogruppo di 88 pazienti con basso NLR e short TFI, NGR-hTNF + BIC incrementa in maniera significativa il PFS (5.5 vs 2.3 mesi, $p = 0.04$) e la OS (17.2 vs 8.4 mesi, $p < 0.007$). NLR è un fattore prognostico

indipendente in pazienti con MPM pretrattati. Un basso NLR è fattore predittivo positivo del trattamento con NGR-hTNF in pazienti con short TFI, rapidamente progressivi dopo la terapia di prima linea (Bulotta et al., 2015).

Di seguito vengono riportati i risultati più rilevanti degli altri studi presentati al congresso: si tratta di 11 poster e 6 abstracts pubblicati negli atti. Di questi 3 sono studi di fase I, 5 studi di fase II, 8 studi preclinici e 1 osservazionale. Verrà data maggiore rilevanza agli studi clinici per l'impatto che potrebbero avere nella terapia del mesotelioma.

1) ATREUS: Trabectedina in pazienti con mesotelioma sarcomatoide/bifasico: fase II

"Activity and safety of trabectedin in patients with sarcomatoid/biphasic malignant pleural mesothelioma (MPM)"

Per i pazienti con MPM istotipo sarcomatoide/bifasico l'efficacia delle terapie disponibili è molto limitata e la prognosi infausta. L'utilizzo della trabectedina in questa patologia è giustificato dal suo peculiare meccanismo d'azione, che coinvolge il microambiente infiammatorio del tumore, e dalla sua attività dimostrata in diversi tumori tra cui i sarcomi. ATREUS è uno studio italiano, di fase II multicentrico, singolo braccio che si propone di valutare l'attività e la sicurezza di trabectedina 1.3 mg/mq ogni 3 settimane in 2 coorti di pazienti, come II linea nell'istotipo epitelioide e come I/II linea nell'istotipo bifasico/sarcomatoide. In quest'ultima coorte erano richiesti 17 pazienti valutabili per dimostrare che la probabilità di assenza di progressione a 12 settimane (12wPFS) non fosse inferiore al 15%. Alla presentazione dello studio erano stati trattati 23 pazienti con MPM sarcomatoide/bifasico di cui 17 erano valutabili: di questi, 7 erano chemo-naive. A dodici settimane, 7 pazienti erano vivi e liberi da progressione (41%), 5 pazienti hanno avuto un PFS \geq 18 settimane. Al momento dell'analisi tutti i pazienti avevano interrotto il trattamento; le ragioni dell'interruzione sono state progressione di malattia in 12 pazienti, decesso in 4 pazienti e ritiro del consenso da parte di un paziente. La tossicità di grado \geq 3 più frequente è stata la neutropenia. Si sono verificati due eventi avversi severi probabilmente correlati al farmaco, di cui uno fatale. La trabectedina avendo mostrato cenni di attività in termini di arresto della progressione ed in assenza di opzioni terapeutiche efficaci in questo raro istotipo merita di essere ulteriormente valutata in una popolazione più ampia (Cortinovis et al., 2015).

2) ARQ197: fase II

"ARQ 197 in patients with previously-treated malignant mesothelioma (MM): a phase II trial from the University of Chicago Phase II Consortium"

Il recettore MET gioca un ruolo chiave nella biologia del mesotelioma maligno. MET ed il suo ligando, il fattore di crescita degli epatociti (HGF), sono over-espressi nell'80% circa di casi di mesotelioma maligno. Inoltre MET è mutato e/o amplificato nel 10% dei casi. I tumori caratterizzati da over-espressione o mutazioni di MET sono potenzialmente più sensibili agli inibitori di MET, come ARQ197 (tivantinib) che nei modelli preclinici inibisce la crescita e la proliferazione del mesotelioma maligno (MM). E' stato quindi condotto uno studio multicentrico di fase II con ARQ197 360 mg x 2/giorno in pazienti con MM precedentemente trattati con 1-2 linee di terapia, PS 0-1 e malattia misurabile. L'endpoint era la risposta obiettiva (Maron et al., 2015). Sono stati trattati 18 pazienti in 4 centri, età mediana 66 anni, il 50% con PS 0, 90% istotipo epiteliale, 61% con malattia pleurica. Il numero mediano di cicli somministrati è stato 3. Non si sono osservate risposte obiettive, una stazionarietà di malattia si è avuta nel 50% dei pazienti con un PFS mediano di 1.9 mesi. La OS mediana è stata di 12.2 mesi e tossicità di grado 3/4 si sono verificate nel 6% dei pazienti. All'analisi preliminare non sembrano esservi correlazioni tra l'ICH di MET e PFS e OS.

3) CRS207: fase Ib

"Mesothelin-targeted immunotherapy CRS-207 in combination with standard of care chemotherapy as treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM)"

CRS-207 è un vaccino con *Listeria monocytogenes* vivo, attenuato ed ingegnerizzato per esprimere l'antigene mesotelina. La stimolazione dell'immunità innata ed adattativa da parte di CRS-207 potrebbe agire sinergicamente alla chemioterapia alterando il microambiente tumorale e rendendolo più suscettibile all'attacco immuno-mediato. Erano eleggibili allo studio pazienti con MPM non resecabile, non pretrattati con PS 0-1 e senza comorbidità. I pazienti ricevevano 2 vaccinazioni di CRS207 distanziate di 2 settimane seguite da 6 cicli di cisplatino + pemetrexed ogni 3 settimane e da 2 richiami di CRS207 dopo 3 settimane. I pazienti clinicamente stabili ricevevano il mantenimento con CRS207 ogni 8 settimane. Sono stati arruolati 26 pazienti di cui 24 valutabili. Il profilo di tossicità è stato maneggevole e l'evento avverso più frequente è stato legato alla reazione da vaccino. Quindici pazienti (63%) hanno avuto una risposta parziale e il 29% ha avuto SD.

La durata media della risposta è stata di 4.8 mesi ed il PFS è stato di 7.5 mesi per i primi 16 soggetti arruolati. CRS-207 può quindi essere combinato con la chemioterapia ottenendo un controllo di malattia nel 92% dei pazienti ed evidenziando un'attività antitumorale promettente (Hassan et al, 2015).

4) *ITP-F: fase II*

"Isolated Thoracic Perfusion with Chemofiltration (ITP-F) for progressive and pre-treated malignant pleural mesothelioma"

Questo studio di fase II valuta la perfusione toracica isolata con successiva chemofiltrazione come terapia locoregionale del mesotelioma. Sono stati inclusi 21 pazienti con mesotelioma epitelioide: di questi, 10 erano stati sottoposti a resezione chirurgica, tutti i pazienti avevano effettuato chemioterapia con platino e pemetrexed ed erano progrediti dopo questa. Il trattamento consisteva nell'inserzione di un catetere venoso ed arterioso tramite accesso femorale che bloccavano rispettivamente la VCI distalmente all'atrio dx e l'aorta a livello del diaframma.

La chemioterapia consisteva in cisplatino e mitoxantrone ogni 3 settimane fino a progressione. I farmaci venivano somministrati attraverso l'accesso arterioso seguiti da 15 minuti di perfusione toracica, quindi chemofiltrazione per 45 minuti. La procedura è stata effettuata in anestesia generale. L'end point principale era la sopravvivenza. Con un follow-up mediano di 48 mesi, la sopravvivenza ad un anno è stata pari al 50%, a due anni pari al 37.5% ed a 3 anni pari al 37.5%. La OS mediana è stata di 12 mesi. Gli autori concludono che questa metodica, per quanto indaginosa, abbia un profilo di tossicità sistemica accettabile ed in un setting palliativo offre una ragionevole sopravvivenza con una buona qualità della vita (Aigner et al., 2015).

5) *TIL + IL2: fase I/II*

"Phase I/II study of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) infusion and low-dose interleukin-2 (IL-2) in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (MPM)"

Studi preclinici hanno mostrato che il MPM contiene spesso popolazioni di linfociti infiltranti il tumore (TILs) che possono essere espanse *ex vivo*. L'immunoterapia che utilizza infusioni di TILs autologhe e di IL-2 dopo chemioterapia a basse dosi con effetto immunosoppressivo (deplezione linfocitaria) è stata utilizzata con successo nel melanoma avanzato, ma il potenziale terapeutico non è mai stato esplorato nel



mesotelioma. In questo studio di fase I/II, singolo braccio, è prevista la valutazione di efficacia e sicurezza della terapia con TILs per il MPM al Princess Margaret Cancer Centre. Sono eleggibili allo studio pazienti con MPM suscettibile di approccio chirurgico (così da permettere la raccolta dei TIL dal tumore), con PS 0-1 e senza comorbidità. I TILs vengono raccolti da tessuto fresco ed espansi *in vitro*. I pazienti ricevono CT immunosoppressiva con ciclofosfamide 60 mg/mq x 2 + fludarabina 25 mg/mq x 5 giorni seguita dall'infusione dei TILs espansi e quindi da basse dosi di IL2 125.000 UI/Kg/giorno sc per 2 settimane. Obiettivo primario è valutare la fattibilità e la sicurezza del regime e secondariamente la probabilità di risposta. E' previsto il trattamento di 10 pazienti. Al momento della presentazione del poster un solo paziente era stato sottoposto a chirurgia per la raccolta dei linfociti (Doherty et al., 2015).

6) *GL-ONC1: fase I*

"Phase I study of intra-pleural administration of GL-ONC1, an oncolytic vaccinia virus, in patients with malignant pleural effusion"

GL-ONC1 è un vaccino costituito da virus oncolitici attenuati, ingegnerizzati attraverso l'inserzione dei geni di RUC (luciferasi)-GFP, LacZ (beta-galattosidasi) e gusA (beta-glucuronidasi). Erano eleggibili per questo studio pazienti con versamenti pleurici maligni da MPM, NSCLC, cancro della mammella o altri tumori solidi, con cavo pleurico libero. Nessuna chemioterapia è stata somministrata durante questo studio. Sono stati trattati 14 pazienti: 11 con MPM, 2 con NSCLC, 1 con cancro della mammella. Tra i 13 pazienti valutabili non si sono osservate tossicità limitanti il trattamento. Le tossicità più frequenti sono state febbre, brividi e sintomi simil influenzali comparsi nelle 24 ore successive all'infusione. In 6 su 8 pazienti è stato possibile rilevare l'infezione di GL-ONC1 sulle biopsie tumorali. 5 pazienti su 9 con MPM epitelioide hanno avuto un controllo di malattia >9 mesi, in 1 paziente di 18 mesi. Pazienti con altri tipi di tumore hanno avuto invece una rapida progressione sistemica. Una singola dose di GL-ONC1, somministrato per via intrapleurica, si è dimostrata essere sicura, ma è soprattutto indicata in pazienti con MPM limitato alla pleura. Attualmente si sta valutando la sicurezza di un trattamento esteso a più giorni ed anche del trattamento in associazione a pleurectomia per pazienti con MPM (Krug et al., 2015).

7) *SEER: osservazionale*

"Mesothelioma in the United States: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and survival"

L'obiettivo di questo studio SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) è stato descrivere le caratteristiche, i trattamenti e la sopravvivenza (OS) dei pazienti affetti da mesotelioma della pleura, del peritoneo e di altre sedi con diagnosi effettuata tra il 2005 ed il 2009. I pazienti eleggibili erano 1625, l'età mediana alla diagnosi era 78 anni ed il 78% erano uomini. Il 30% è stato sottoposto a chirurgia ed il 45% a chemioterapia. La OS mediana è stata di 8 mesi; la OS media dei 249 pazienti trattati con chemioterapia e chirurgia è stata di 14 mesi; la OS mediana dei 237 pazienti che si sono sottoposti unicamente a chirurgia è stata di 5 mesi. La OS dei 478 pazienti che hanno ricevuto solo chemioterapia è stata di 10 mesi. La OS mediana dei pazienti che non hanno effettuato alcun trattamento è stata di 4 mesi. Il 68% dei pazienti trattati con chemioterapia ha ricevuto regimi con derivati del platino e pemetrexed. Il rechallenge con lo stesso schema è stato il regime maggiormente prescritto per i pazienti che hanno ricevuto una seconda linea (33%). In conclusione, i pazienti affetti da mesotelioma trattati con chemioterapia hanno una sopravvivenza maggiore dei pazienti non trattati; la natura osservazionale di questo studio rende difficile l'attribuzione di differenze nella sopravvivenza associate unicamente al regime terapeutico, in quanto potrebbero essere spiegate da altri fattori relativi al paziente stesso (Beebe-Dimmer et al., 2015).

8) *Bevacizumab + pemetrexed: fase II*

"The efficacy of pemetrexed and bevacizumab intrapleural injection for malignant pleural mesothelioma-mediated malignant pleural effusion"

Questo studio valuta l'efficacia di una chemioterapia basata su pemetrexed in associazione alle iniezioni intrapleuriche di pemetrexed e di bevacizumab per il trattamento del versamento pleurico analizzando la probabilità di risposta (ORR), il tempo alla progressione (PFS) e la sopravvivenza (OS). 23 pazienti affetti da MPM con versamento pleurico sono stati trattati con pemetrexed 500 mg/m² al giorno 1 e cisplatino (DDP) 20 mg/m² al giorno 15 per ogni ciclo (21 giorni) ed in aggiunta iniezioni intrapleuriche di pemetrexed 0.5 mg e bevacizumab 300 mg, effettuate il giorno 3 o 4 dopo drenaggio completo del versamento. Sono stati eseguiti tests ELISA per determinare



i livelli del fattore di crescita vascolare (VEGF) nel versamento pleurico e nel siero e per valutare l'ORR e la sopravvivenza. In 23 pazienti valutabili il livello di VEGF nel versamento pleurico e nel siero si è significativamente ridotto ($p < 0.01$); in 20 pazienti il versamento è stato ben controllato; sono state osservate 8 CR, 7 PR, 5 SD e 3 PD. ORR è stato pari al 65.21%, DCR pari a 86.96%, PFS medio di 6 mesi, OS di 14.5 mesi e la probabilità di sopravvivenza ad un anno è stata del 41.22%. La combinazione di chemioterapia a base di pemetrexed con iniezioni intrapleuriche di pemetrexed e bevacizumab sembrerebbe efficace e sicura per i pazienti con MPM con versamento pleurico e suggerirebbe un buon controllo di malattia (Du et al., 2015).

9) *RNasi e DNasi: preclinico – fase I*

“Novel formulation of RNase and DNase employing unique nanospheres to allow oral drug delivery and demonstrate anticancer activity”

La terapia a base di RNasi ha dimostrato di essere attiva nei pazienti affetti da mesotelioma; in modelli preclinici anche la DNasi ha mostrato attività antitumorale. Una possibile limitazione alla somministrazione *iv* di questi enzimi è rappresentata dalla loro emivita molto breve. In questo studio sono state utilizzate nanoparticelle che hanno permesso di testare la somministrazione orale di queste molecole. Le nanosfere sono state caricate con DNasi e RNasi (Oshadi D e R); topi con xenografts tumorali umani (cancro al polmone) sono stati trattati con queste nanoparticelle, da sole o in aggiunta a chemioterapia. Successivamente 4 pazienti con progressione di malattia sono stati trattati con una formulazione simile. Nel modello animale il trattamento ha mostrato una significativa attività della formulazione con Oshadi D e R. Inoltre nei modelli trattati con Oshadi D e R in combinazione alla chemioterapia standard è stato osservato un effetto sinergico. Il PFS di 3 pazienti trattati solo con Oshadi D e R è variato da 14 a 18 mesi. Il quarto paziente trattato con la combinazione con dose ridotta di pemetrexed sta continuando il trattamento con una buona qualità della vita (30 mesi). Questi interessanti risultati indicano come l'uso di nucleasi abbia un potenziale nel trattamento antitumorale (Meirovitz et al., 2015).

10) *Terapia multimodale e mTOR: preclinico*

"Determining association between activation of mTOR signal pathway and patient with malignant pleural mesothelioma who underwent a multimodality therapy including extrapleural pneumonectomy"

Il pathway cellulare di mTOR è attivato in un ampio spettro di tumori; in questo studio sono state determinate le associazioni tra l'attivazione di mTOR ed il MPM nei pazienti che si sono sottoposti a terapia multimodale. La terapia multimodale consiste nell'associazione di chemioterapia, pneumonectomia extrapleurica (EPP) con o senza radioterapia (RT). In questo studio sono stati considerati 46 pazienti con MPM; i campioni chirurgici sono stati analizzati con tests immunostochimici per la valutazione dell'espressione di fosfo-mTOR (p-mTOR) e della proteina ribosomiale fosfo-S6 (p-S6RP). Dei 46 pazienti, 20 hanno effettuato trattamento bimodale e 26 trimodale. La sopravvivenza mediana è stata di 24.5 mesi. Alte espressioni di p-S6RP e di p-mTOR sono state associate con una migliore sopravvivenza nei pazienti che non hanno effettuato RT (Kuroda et al., 2015).

11) *Terapia multimodale ed ERCC1: preclinico*

"ERCC1 in patients with Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) treated by neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy"

Il gene ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementing group gene 1) è fondamentale per il riparo degli addotti del DNA causati dal cisplatino. E' stata quindi valutata l'associazione della sopravvivenza con l'espressione di timidilato sintetasi (TS) ed ERCC1 nella terapia multimodale del MPM. Quarantasei pazienti sono stati inclusi nello studio; tutti i pazienti si sono sottoposti a trattamento multimodale. La OS mediana dei 46 pazienti è stata di 24.5 mesi; un'alta espressione di ERCC1 è stata associata ad una migliore sopravvivenza (43.6 vs 15.2 mesi). Non è stata osservata una correlazione tra l'espressione di TS e la OS (39.2 vs 22.0 mesi per bassi ed alti livelli, rispettivamente) (Matsumoto et al., 2015).

12) PD-L1: preclinico

"Analysis of expression of PTEN/PI3K pathway and programmed cell death 1 ligand (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM)"

Il MPM è caratterizzato frequentemente da elevati livelli di attività di AKT/mTOR; studi precedenti su gliomi, tumori di colon, mammella e prostata indicano come il pathway PTEN/PI3K sia rilevante per l'induzione dell'espressione di PD-L1. Questo studio indaga l'espressione di PTEN/PI3K e di PD-L1 nel MPM e la sua relazione con la prognosi. Sono stati valutati i paraffinati di 27 pazienti raccolti tra il 2000 e il 2010. La colorazione con antiPDL-1 è stata considerata positiva nei casi che mostravano >1% di espressione di PD-L1. Vi erano 20 M e 7 F, età mediana 68 anni, epitelioidi 19. La OS mediana era 13 mesi. I tumori esprimevano PTEN=88%, mTOR=92%, pAKT=78%, p4EBP1=38%, peif4E=100%, pS6=52% e FOXO3=100%. PD-L1 era positivo nel 23% dei casi. Sono state riscontrate differenze nell'espressione di PD-L1 a seconda del tipo istologico: l'espressione di PD-L1 è maggiormente frequente nei tumori non-epiteliali (57% vs 10%). PD-L1 è un fattore prognostico significativo: l'OS media per i pazienti PD-L1 positivi/negativi è stata di 5 vs 20 mesi. Non sono state riscontrate particolari associazioni tra il livello di PD-L1 e le alterazioni nel pathway PI3K nonostante sia stato osservato un trend per alterazioni di PTEN e pmTOR (Cedres Perez et al., 2015).

13) Cellule T e sopravvivenza: preclinico

"The association of T cells with survival in mesothelioma"

L'immunoterapia è un'importante opzione terapeutica in molti tumori solidi, incluso il mesotelioma, ma non esistono markers predittivi dei benefici. Studi precedenti indicano come l'infiltrato di cellule CD8 nel mesotelioma possa conferire un beneficio per la sopravvivenza. In quest'analisi su 213 casi si evidenzia come, a differenza dei precedenti studi dei gruppi di Yamada et al. (2010) e di Ankuru et al. (2008), la densità dell'infiltrato di CD3, CD4 e CD8 non sia associata a migliori outcomes di sopravvivenza. In ogni caso, un alto rapporto CD4:CD8 è stato correlato ad una migliore sopravvivenza. Occorre sottolineare che la comparazione con altri dati ottenuti per diversi tipi di tumore suggerisce come vi sia la presenza di infiltrati immunitari particolari a seconda del tipo di tumore (Chee et al, 2015).

14) *microRNA: preclinico*

"MicroRNA prognostic signature in malignant pleural mesothelioma"

I microRNA (miR) giocano un ruolo chiave nella tumorigenesi e nella progressione del MPM. Questo studio ha identificato i miRNA associati ad una prognosi peggiore; sono stati analizzati 26 pazienti con MPM non operati, 11 lungo sopravvivenza OS>3 anni e 15 con OS<1 anno. Sono state valutate anche 3 pleure normali. L'analisi di comparazione ha riportato 30 miR significativamente up-regolati ed 11 down-regolati rispetto alle pleure normali; all'analisi univariata 14 miR sono risultati associati significativamente alla OS e differenzialmente espressi nel MPM. La validazione *in silico* ha confermato l'esistenza di una relazione tra breve OS e bassa espressione di miR-99a, miR-125b, let-7c (Grossi et al., 2015).

15) *Tumor immune escape: preclinico*

"Immune escape correlates with an inflamed phenotype in malignant mesothelioma"

Il MM è comunemente associato ad una reazione infiammatoria, nonostante gli specifici patterns di "tumor immune escape" rimangano non completamente compresi. In questo lavoro è stata utilizzata un'analisi di espressione genica dalla "TCGA Mesothelioma cohort" per valutare l'espressione dei geni codificanti proteine coinvolte nel sistema immunitario. Dai risultati ottenuti si evince come il MM possa essere classificato in due grandi gruppi: il gruppo 1 con alti livelli di infiammazione con la presenza di cellule T, cellule NK, neutrofili e cellule dendritiche/macrofagi, e il gruppo 2 con una bassa espressione dei geni correlati alle cellule del sistema immunitario che sono presenti nel gruppo 1. I tumori del gruppo 1 sono quindi caratterizzati da infiltrazione simultanea di varie componenti del sistema immunitario, dall'espressione di PD-1/PD-L1, CTLA4, LAG3 e FOXP3 e da un rilevante "escape" immunitario (Khatti et al., 2015). Nel gruppo 2 non è stato rivelato alcun tipo di coinvolgimento immunitario. Dai risultati ottenuti si può affermare che il mesotelioma maligno associato e non ad uno stato infiammatorio possa richiedere differenti strategie di trattamento immunoterapico.

16) *BAP1: preclinico*

"Confirmation of high prevalence of BAP1 inactivation in mesothelioma"

Gli sforzi fatti per conoscere le mutazioni tumorigeniche nel mesotelioma sono essenziali per gli avanzamenti terapeutici. In questo studio è stata utilizzata la tecnica del next-

generation sequencing; nello specifico è stato applicato il sistema MSK-IMPACT (Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets), una piattaforma di profiling molecolare basata sulla cattura degli esoni e sul next-generation sequencing per rilevare alterazioni genetiche somatiche nei campioni tumorali. Campioni di 40 pazienti con MM sono stati sottoposti al test con MSK-IMPACT; su 37 campioni analizzabili, l'alterazione a carico del gene BAP1 è stata riscontrata più frequentemente (57%). Nella maggior parte dei casi si tratta di inattivazione genica; altre aberrazioni hanno coinvolto i geni NF2 e p16, ma con frequenze più basse. L'alta incidenza di mutazioni di BAP1 rilevata con questo test sistematico, rende questo pathway uno strumento ideale per lo sviluppo e la messa a punto di terapie mirate (Cercek et al., 2015).

17) Inibitori di FGFR: preclinico

"High throughput therapeutic screening of malignant pleural mesothelioma (MPM) to identify correlation of sensitivity to FGFR inhibitors with BAP1 inactivation"

Nel trattamento dei pazienti affetti da MPM ad oggi non sono state trovate molecole in grado di inibire un particolare pathway molecolare; in questo studio è stato applicato uno screening terapeutico "high throughput" per identificare nuovi composti efficaci nel MPM, mediante una caratterizzazione molecolare per l'individuazione di molecole clinicamente significative.

E' stato utilizzato un un panel di linee cellulari di MPM. L'intero genoma di 26 linee cellulari è stato sequenziato mediante piattaforma Illumina; inoltre è stato effettuato un profilo del trascrittoma tramite Affymetrix array. Contemporaneamente è stato effettuato uno screening di molecole farmaceutiche. In questo lavoro viene dimostrata la particolare sensibilità agli inibitori di FGFR da parte di un sottogruppo di mesotelioma (il 5%); questo dato è stato convalidato anche con il silenziamento genico di FGFR.

Tuttavia è stata identificata la perdita di BAP1 o attraverso mutazioni troncanti o per effetto della metilazione del promotore.

Per supportare il dato si sono creati dei costrutti per avere una parte delle linee cellulari che presentava una iper-espressione del gene BAP1 o il silenziamento di tale gene ed in seguito queste linee sono state sottoposte a trattamento farmacologico per l'inibizione di FGFR.

Dai risultati ottenuti si evince che si ha una significativa attivazione del pathway molecolare MPK nelle linee cellulari mutate BAP1. Inoltre, in tali linee, si è osservato un aumento dei trascritti dei recettori FGFR1, FGFR3, FGF9, FGF18.

Questi risultati sono stati convalidati in un pannello di 54 MPM umani. I dati, quindi, dimostrano che BAP1 può essere considerato un potenziale biomarker per l'efficacia degli inibitori di FGFR e suggeriscono la rilevanza clinica nel sottogruppo di MPM per il quale l'inibizione di FGFR potrà in futuro essere indagata nei vari studi clinici (Alifrangis et al., 2015).

4. Conclusione

Nell'ultima decade i passi avanti fatti nel trattamento sistemico dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno sono stati limitati; in presenza di un continuo aumento dell'incidenza della patologia a livello mondiale, preponderante è la necessità di trovare nuovi trattamenti.

Nel corso del convegno ASCO di quest'anno, le analisi dei dati presentati hanno fornito una speranza riguardo la possibilità di nuove molecole terapeutiche. Si è evidenziato come NGR-hTNF venga ben tollerato in combinazione con chemioterapia nei pazienti con MPM pretrattati. Nella popolazione totale, non ci sono state differenze in sopravvivenza globale, ma tramite analisi di sottogruppo, il test di interazione ha mostrato una correlazione significativa tra gruppo di trattamento e TFI. Nello specifico i pazienti che beneficiavano maggiormente dell'aggiunta di NGR-hTNF (aumento sia di PFS che di OS), erano quelli con un breve TFI dopo prima linea di terapia.

Un aumento di efficacia di NGR-hTNF è stato inoltre rilevato in presenza di valori di LDH e di linfociti alti al baseline. Per la prima volta quindi si è ottenuto un beneficio clinico significativo in una rilevante sottopopolazione a prognosi più sfavorevole, rappresentata da pazienti refrattari o con rapida progressione dopo il trattamento di prima linea.

Questi risultati con NGR-hTNF più chemioterapia hanno spinto al disegno di un trial di fase III confermatario. Uno studio in corso, multicentrico, di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (NGR-019) sta valutando il ruolo di NGR-hTNF *versus* placebo come trattamento di mantenimento nei pazienti con mesotelioma pleurico stabile dopo sei cicli di chemioterapia di prima linea a base di pemetrexed (Molmed, 2014).



Nello studio MAPS, infine, è stato dimostrato come la tripletta pemetrexed, cisplatino e bevacizumab possa rappresentare valida opzione di trattamento per i pazienti con mesotelioma pleurico non eleggibili per la terapia chirurgica.

Bibliografia

1. Aigner KR., Selak E., Sendler A., Isolated Thoracic Perfusion with Chemofiltration (ITP-F) for progressive and pre-treated malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7556).
2. Alifrangis C., Janssen JQ., Badhai J., Iorio F., Schunselaar L., Kolluri K., Baas P., Garnett M., McDermott U., High throughput therapeutic screening of malignant pleural mesothelioma (MPM) to identify correlation of sensitivity to FGFR inhibitors with BAP1 inactivation. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7563).
3. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J Clin Oncol* 30:3402–3407 (2012).
4. Beebe-Dimmer JL., Yee C., Dalvi T., Fryzek J., Garabrant D., Schwartz AG., Gadgeel SM., Mesothelioma in the United States: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and survival. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e18544).
5. Bulotta A., Gregorc V., Rossoni G., Todisco G., Viganò MG., Ammannati C., Mazzola G., Lambiase A., Bordignon C. Relationships of peripheral blood lymphocyte counts (PBLC) with antitumor activity of NGR-hTNF given in combination with chemotherapy (CT). ASCO 2013 Abstract # 3038.
6. Bulotta A., Gregorc V., Viganò MG., Rossoni G., Fontana F., Ammannati C., Colombi S., Lambiase A., Bordignon C. Prognostic and predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma (MPM) enrolled in the NGR015 phase 3 trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7558).
7. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2473-83. doi: 10.1056/NEJMoa1104390.
8. Cedres Perez S., Ponce Aix S., Sansano I., Navarro A., Martinez Marti A., Zugazagoitia J., Farinas L., Sanz-Garcia E., Vilaro M., Felip E., Analysis of

- expression of PTEN/PI3K pathway and programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e18540).
9. Cercek A., Zauderer MG., Rimmer A., Rusch VW., Adusumili PS., Nash GM., Hmeljak J., Ladanyi M., Krug LM., Confirmation of high prevalence of BAP1 inactivation in mesothelioma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7564).
 10. Chee SJ., Lopez M., Mellows T., Alzetani A., Thomas G., Ottensmeier CHH., The association of T cells with survival in mesothelioma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7560).
 11. Cortinovis DL., Hollander LH., Floriani IC., Grosso F., Marinello A., Ceresoli GL., Pacchetti I., Zucali PA., D'Incalci M., Canova S., Abbate MI., Ugo F., Vukcaj S., Bidoli P., Activity and safety of trabectedin in patients with sarcomatoid / biphasic malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7561).
 12. Doherty M., Leighl NB., Feld R., Bradbury PA., Wang L., Nie J., Yen P., Pniak M., Nguyen LT., Butler MO., de Perrot M., Phase I/II study of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) infusion and low-dose interleukin-2 (IL-2) in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr TPS7586).
 13. Du N., Chen D.; The efficacy of pemetrexed and bevacizumab intrapleural injection for malignant pleural mesothelioma-mediated malignant pleural effusion. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e18545).
 14. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylk C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
 15. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4733-40. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
 16. Gaafar R., Favaretto A., Gregorc V., Grossi F., Jassem J., Polychronic A., Bidoli P., Tiseo M., O'Brien M., Shah R., Taylor P., Novello S., Muzio A., Bearz A., Badurak P., Greillier L., Lambiase A., Bordignon C. Phase 3 trial (NGR015) with NGR-hTNF plus best investigator choice (BIC) versus placebo plus BIC in previously treated

- patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7501) presentation at 2015 ASCO Annual Meeting.
17. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
 18. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 20;27(30):4966-72. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6630.
 19. Gregorc V, Zucali PA, Santoro A, et al. Phase II study of asparagine-glycine-arginine-human tumor necrosis factor alpha, a selective vascular targeting agent, in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 28(15), 2604-11 (2010) doi: 10.1200/JCO.2009.27.3649
 20. Gregorc V., Ghio D., Sallemi C., Bulotta A., Rossoni G., Viganò MG., Fontana F., Rossoni G., Colombi S., Lambiase A., Bordignon C. Treatment-free interval (TFI) after first-line therapy as a prognostic and predictive factor in malignant pleural mesothelioma (MPM): Findings from the NGR015 phase III trial with NGR-hTNF plus best investigator choice (BIC) versus placebo plus BIC. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7557).
 21. Grossi F., Truini A., Nadal E., Genova C., Rijavec E., Barletta G., Biello F., Coco S., Dal Bello MG., Vanni I., Alama A., Beer DG., MicroRNA prognostic signature in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7562).
 22. Hassan R., Antonia SJ., Alley EW., Kindler HL., Jahan T., Grous JJ., Honarmand S., McDougall K., Whiting CC., Nair N., Lemmens E., Murphy AL., Thomas A., Brockstedt DG., Mesothelin-targeted immunotherapy CRS-207 in combination with standard of care chemotherapy as treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7565).
 23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R,

- Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
24. Khattri A., Zuo Z., Husain AN., Kindler HL., Seiwert TY., Immune escape correlates with an inflamed phenotype in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7566).
 25. Krug LM., Zauderer MG., Adusumili PS., McGee E., Sepkowitz K., Klang M., Yu YA., Scigalla P., Rusch VW., Phase I study of intra-pleural administration of GL-ONC1, an oncolytic vaccinia virus, in patients with malignant pleural effusion. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7559).
 26. Kuroda A., Matsumoto S., Nakamichi T., Monji S., Hashimoto M., Takuwa T., Kondo N., Tsujimura T., Nakano T., Hasegawa S.; Determining association between activation of mTOR signal pathway and patient with malignant pleural mesothelioma who underwent a multimodality therapy including extrapleural pneumonectomy. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e18543).
 27. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, Bertazzi PA, Bianchi C, Chellini E, Gennaro V, Marinaccio A, Menegozzo M, Merler E, Merletti F, Musti M, Pira E, Romanelli A, Terracini B, Zona A. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *Med Lav.* 2013 May-Jun;104(3):191-202.
 28. Maron SB., Karrison T., Kanteti R., Rao KA., Gandara DR., Koczywas M., Salgia R., Kindler HL., ARQ 197 in patients with previously-treated malignant mesothelioma (MM): A phase II trial from the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7511).
 29. Matsumoto S., Nakamichi T., Kuroda A., Hashimoto M., Takuwa T., Kondo N., Tsujimura T., Nakano T., Hasegawa S., ERCC1 in patients with Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) treated by neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy (EPP). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e18542).
 30. Meirovitz A., Nechushtan H., Vol A., Gribove O., Levi H., Gantz-Sorotsky H., Efrati S., Novel formulation of RNase and DNase employing unique nanospheres to allow oral drug delivery and demonstrate anticancer activity. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e18546).



31. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, Bennett WF, Young JE, Urschel JD. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol.* 2001 Nov;78(3):171-4.
32. Milano MT, Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *J Thorac Oncol.* 2010 Nov;5(11):1841-8.
33. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, Delozier T, Sohn JH, Provencher L, Puglisi F, Harbeck N, Steger GG, Schneeweiss A, Wardley AM, Chlistalla A, Romieu G. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3239-47. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6457.
34. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
35. Molmed reports top line results of NGR-hTNF in the phase III trial in malignant pleural mesothelioma. Molmed press release 2014.
36. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, Nicholson AG, O'Brien M, Peake M, Rudd R, Snee M, Steele J, Girling DJ, Nankivell M, Pugh C, Parmar MK; MS01 Trial Management Group. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1685-94. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60727-8.
37. NCT01098266 NGR015: Study in second line for patient with advanced malignant pleural mesothelioma pretreated with pemetrexed at <https://www.clinicaltrials.gov/>
38. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):1007-17.
39. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484-96. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.



40. 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 Jun;39(4):328-39. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.11.004. Epub 2012 Dec 12. Review.
41. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:576–588.
42. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1227-34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466.
43. Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev.* 2015 Mar;24(135):115-31. doi: 10.1183/09059180.00007014. Review.
44. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-50.
45. Strizzi L, Catalano A, Vianale G, Orecchia S, Casalini A, Tassi G, Puntoni R, Mutti L, Procopio A. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol.* 2001 Apr;193(4):468-75.
46. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
47. 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 Jul 15;21(14):2636-44.
48. Zalcman G., Mazieres J., Margery J., Greiller L., Audigier-Valette C., Moro-Sibilot D., Molinier O., Corre R., Monnet I., Gounant V., Janicot H., Gervais R., Locher C.,



- Milleron B., Tran Q., Lebitasy MP., Morin F., Creveuil C., Parienti JJ., Scherpereel A., French Cooperative Thoracic Intergroup. Bevacizumab 15 mg/kg plus cisplatin-pemetrexed (CP) triplet versus CP doublet in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): Results of the IFCT-GFPC 0701 "MAPS" randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7500) ClinicalTrials.gov: NCT00651456 presentation at 2015 ASCO Annual Meeting.
49. Zalcman G., Margery J., Scherpereel A., Astoul P., Monnet I., Milleron BJ., Paule LM., André M., Moro-Sibilot D., Mazieres J., IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7020).