



Titolo: Mesotelioma pleurico sarcomatoide: analisi clinico-patologica e di sopravvivenza di una serie di 80 casi, studio retrospettivo multicentrico.

Autore: Gallizzi, G.;¹ Crivellari, S.;¹ Roveta A.;¹ Muzio, A.;² Zai, S.;¹ Taverna G.;³ Aurelio, A.;³ Libener, R.;⁴ Mariani, N.;⁴ D'Angelo M.;⁵ Degiovanni, D.;⁶ Grosso F¹ *

Tipo: Articolo Originale

Keywords: mesotelioma pleurico sarcomatoide; studio retrospettivo;

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

* Autore per la corrispondenza: fgrosso@ospedale.al.it

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

³ S.O.C. Radiologia
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

⁴ S.C. Anatomia Patologica
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

⁵ Centro Sanitario Regionale Amianto
ASL AL Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato

⁶ Hospice Monsignor Zaccheo
ASL AL, Casale Monferrato



ABSTRACT

Introduzione: Il mesotelioma pleurico maligno è una patologia rara, ma con incidenza non trascurabile nelle aree inquinate da amianto. L'istotipo sarcomatoide (SMPM) è caratterizzato da una prognosi particolarmente infausta.

Metodologia: Sono state analizzate le caratteristiche e gli outcome clinici di 80 pazienti affetti da SMPM seguiti presso gli Ospedali di Alessandria, Casale Monferrato, Rozzano, Padova.

Risultati: Dopo la prima linea chemioterapica è stata osservata risposta parziale (PR) in 2 pazienti (2,5%), stabilità di malattia (SD) in 32 pazienti (40%), progressione di malattia (PD) in 25 pazienti (31%), malattia non valutabile per 21 pazienti (26%). Il time to progression (TTP) è risultato 3.5 mesi; l'overall survival (OS) è stata 7.8 mesi. L'OS dei pazienti che avevano ricevuto pemetrexed è risultata 7.5 mesi vs 8.9 mesi dei pazienti sottoposti a chemioterapia senza pemetrexed ($p > 0,05$).

Conclusione: I dati confermano come l'istotipo sarcomatoide abbia una prognosi peggiore rispetto all'epitelioide, con una minor sopravvivenza e una scarsa risposta ai trattamenti. In particolare la chemioterapia standard non ha mostrato efficacia, sottolineando la necessità di altre prospettive terapeutiche nell'ambito di studi clinici incentrati sui nuovi target biomolecolari.

1. Background

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è una neoplasia rara che origina dalla pleura e riconosce nell'amianto il principale fattore eziopatogenetico. L'incidenza in Italia, secondo i dati di registro ReNaM è di 1.400 nuovi casi all'anno, con picco d'incidenza atteso intorno al 2020 (ReNaM, 2012).

L'approccio a questa patologia rimane difficoltoso e complesso in termini di diagnosi, stadiazione e trattamento ed una strategia ottimale non è ancora stata definita. La sopravvivenza media è di circa 12 mesi (dai 4 ai 13 mesi per i pazienti non trattati [Ong et al., 1996, Merritt et al., 2001, Ruffie et al., 1989] e dai 6 ai 18 mesi per i pazienti sottoposti a trattamento [Milano et al., 2010]).

Il metodo diagnostico di riferimento è basato per lo più su analisi istologica di campioni di tessuto colorato con la comune ematossilina-eosina e colorazioni immunohistochimiche. Sulla base delle quantità relative di cellule epiteliali e cellule fusate si distinguono tre tipi istologici principali di mesotelioma maligno: epitelioide, sarcomatoide (o fibroso) e bifasico (o misto) (fig. 1).

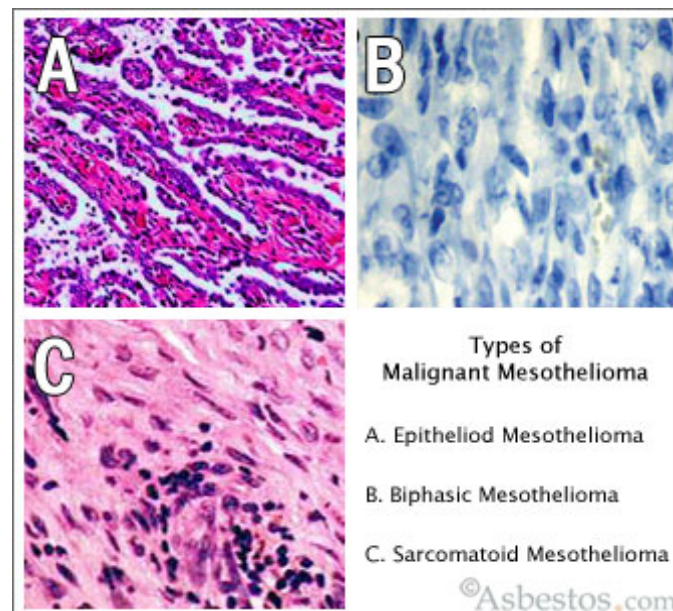


Figura 1: Istotipi mesotelioma



Il mesotelioma sarcomatoide (SMPM) è il meno comune dei tre principali istotipi, costituisce circa il 10 % di tutti i mesoteliomi pleurici maligni, con un range che varia da 7 a 22% (Klebe et al., 2010). E' definito dall'assenza di elementi epiteliali, a favore di una componente a cellule fusate (simil-fibroblastiche) in uno stroma collagene, più o meno estesamente ialinizzato. Le sue varianti istologiche sono desmoplastico, linfocitoido ed eterologo.

L'istotipo sarcomatoide è uno dei più potenti fattori indipendenti condizionanti la prognosi (Curran et al., 1998) , caratterizzato da una peculiare resistenza ai trattamenti, da una maggiore tendenza alla diffusione a distanza e da una prognosi particolarmente infausta con una sopravvivenza globale che varia dai 5.8 ai 6.2 mesi nei principali studi di popolazione descritti (Neragi-Miandoab et al., 2008, Ceresoli et al., 2001, Neumann et al., 2001).

In questo studio abbiamo analizzato le caratteristiche e gli outcome clinici di pazienti affetti da SMPM diagnosticati e trattati presso i Dipartimenti Oncologici di 4 Centri Ospedalieri (Alessandria, Casale Monferrato, Rozzano – Humanitas, Padova). La maggior componente del campione analizzato proviene dagli Ospedali Piemontesi, dove l'incidenza di questa malattia è significativamente maggiore della media, raggiungendo il 57/100000 pazienti per anno nei maschi e 33/100000 pazienti per anno nelle femmine, dato il noto inquinamento da amianto (cpo.it/dati oncologici/rmm2007.htm).

2. Metodologia

Sono stati selezionati 80 pazienti affetti da mesotelioma pleurico con istotipo sarcomatoide (SMPM) da una casistica di 1232 pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno (MPM) diagnosticati tra il 1993 e il 2012 e trattati presso gli Ospedali di Casale Monferrato, Alessandria, Rozzano e Padova. Il numero di pazienti relativo è il seguente: 608 pazienti affetti da MPM sono afferiti presso gli Ospedali S. Spirito (Casale Monferrato) e SS. Antonio e Biagio (Alessandria), di cui 43 SMPM (7%); 505 pazienti sono afferiti presso l'Istituto Humanitas di Rozzano, di cui 27 SMPM (5%); 119 pazienti sono stati trattati presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova, di cui 10 SMPM (8%).

I dati sono stati raccolti in un database appositamente approntato.

Per essere eleggibili in questo studio di coorte retrospettivo i pazienti dovevano avere una diagnosi istologica di mesotelioma maligno sarcomatoide o desmoplastico, accertata presso il



Laboratorio di Anatomia Patologica del centro di riferimento ed aver proseguito presso gli stessi centri le terapie e il follow-up.

Per ogni paziente sono stati considerati: età, sesso, esposizione ad asbesto, sintomi clinici all'esordio, presenza/assenza di versamento pleurico alla diagnosi, trattamento eseguito, tipologia di chemioterapia, risposta al trattamento.

La sopravvivenza (OS) è stata calcolata dalla data di diagnosi istologica al decesso. Il tempo alla diagnosi (TTD) è stato calcolato dalla data di esordio dei primi sintomi alla data di diagnosi istologica. Il tempo alla progressione (TTP) è stato calcolato dall'inizio della chemioterapia alla data di progressione di malattia.

Le curve di sopravvivenza sono state generate utilizzando la metodica Kaplan Meier. Le analisi statistiche sono state eseguite mediante il software MedCalc ® Version 9.0.1.0

3. Risultati

Nello studio sono stati inclusi 80 pazienti, 19 femmine (F) e 61 maschi (M), con diagnosi di mesotelioma pleurico maligno istotipo sarcomatoide (SMPM), 17 dei quali con variante desmoplastica (21% del totale). L'età mediana alla diagnosi è risultata 67 anni (range: 44-80.9).

L'esposizione all'asbesto era professionale certa in 19 pazienti (tutti M), professionale possibile in 12 pazienti (1 F e 11 M), domestica in 2 pazienti (tutte F), ambientale in 34 pazienti (12F e 22M), assente certa in 1 paziente (F), ignota nei restanti 18 pazienti (4F e 14M).

Il sintomo predominante all'esordio è rappresentato dal dolore toracico riportato da 47 pazienti (59%), seguito dalla dispnea segnalata da 31 pazienti (39%), quindi tosse in 10 pazienti (12,5%), astenia e calo ponderale in 9 pazienti (11%), massa palpabile descritta in 1 paziente. La presenza di versamento pleurico alla diagnosi è stata riscontrata in 29 pazienti (36%).

La mediana del TTD (time to diagnosis) dall'esordio dei sintomi alla diagnosi istologica è stata di 44.5 giorni (range 10-422 giorni).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accertamenti che garantissero una diagnosi istologica di malattia. Le biopsie sono state eseguite mediante toracosopia in 67 pazienti, mediante



guida TC in 10 pazienti, mediante minitoracotomia in 1 paziente, in seguito ad intervento chirurgico di bilobectomia inferiore in 1 paziente, dato non disponibile per 1 paziente.

La mediana del tempo tra diagnosi ed inizio trattamento è risultata di 31 giorni (range: 5-197 giorni).

L'intervento chirurgico è stato attuato in 12 pazienti (15%): 4 pazienti sono stati sottoposti a pleuropneumonectomia extrapleurica, 6 pazienti a pleurectomia/decorticazione, 1 paziente a bilobectomia (eseguita upfront in sospetto diagnostico di altro tumore), dato tipologia di intervento non disponibile per 1 paziente.

Per quanto riguarda l'esecuzione o meno di radioterapia con intento palliativo, il dato è disponibile per la sola casistica di Alessandria-Casale Monferrato. Il trattamento radioterapico è stato effettuato su 6 dei 43 pazienti (14%) afferiti presso l'Ospedale SS. Antonio e Biagio e S. Spirito.

Sessantaquattro pazienti hanno ricevuto una prima linea chemioterapica a base di pemetrexed con i seguenti regimi: carboplatino + pemetrexed in 45 pazienti, carboplatino + pemetrexed + bevacizumab (protocollo sperimentale) in 3 pazienti, cisplatino + pemetrexed in 6 pazienti, pemetrexed in monochemioterapia in 7 pazienti, oxaliplatino + raltitrexed in 2 pazienti, cisplatino + raltitrexed in 1 paziente. Gli altri schemi chemioterapici utilizzati sono stati: chemioterapia a base di antracicline in 7 pazienti; cisplatino + gemcitabina in 2 pazienti; gemcitabina in monochemioterapia in 2 pazienti; cisplatino + mitomicina in 1 paziente; ifosfamide in 1 paziente. L'IL-2 intrapleurica è stata effettuata in 4 pazienti.

Diciannove pazienti (24%) hanno ricevuto anche una terapia di seconda linea, 3 dei quali hanno proseguito con una terza linea.

Nella valutazione di risposta alla prima linea chemioterapica è stata osservata una risposta parziale (PR) in 2 pazienti (2,5%), una stabilità di malattia (SD) in 32 pazienti (40%), una progressione di malattia (PD) in 25 pazienti (31%), malattia non valutabile per 21 pazienti (26%).

La mediana del time to progression (TTP) dopo la prima linea chemioterapica è risultata 3.5 mesi (IC95%: 3 - 4.6 mesi) (*fig.2*).

L'overall survival (OS) è risultata 7.8 mesi (IC95%: 5.9 – 9.3) (*fig. 3*).

La sopravvivenza mediana dell'istotipo sarcomatoide puro rispetto alla variante desmoplastica è stata di 7.7 mesi (IC 95%: 5.8-9.5) vs 8.8 mesi (IC 95%: 5.8-12), $p>0,05$ (*fig.4*).

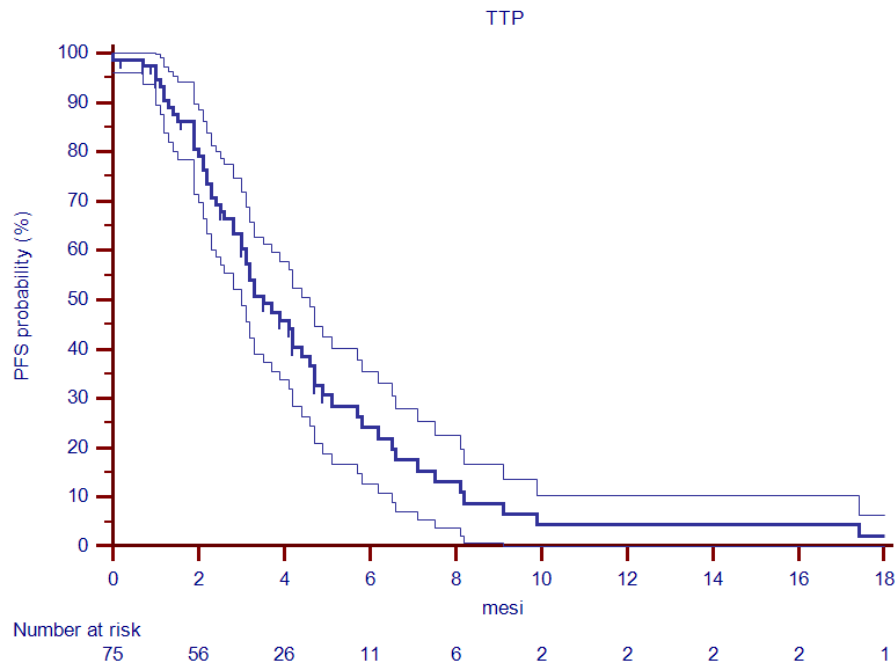


Figura 2: time to progression (TTP)

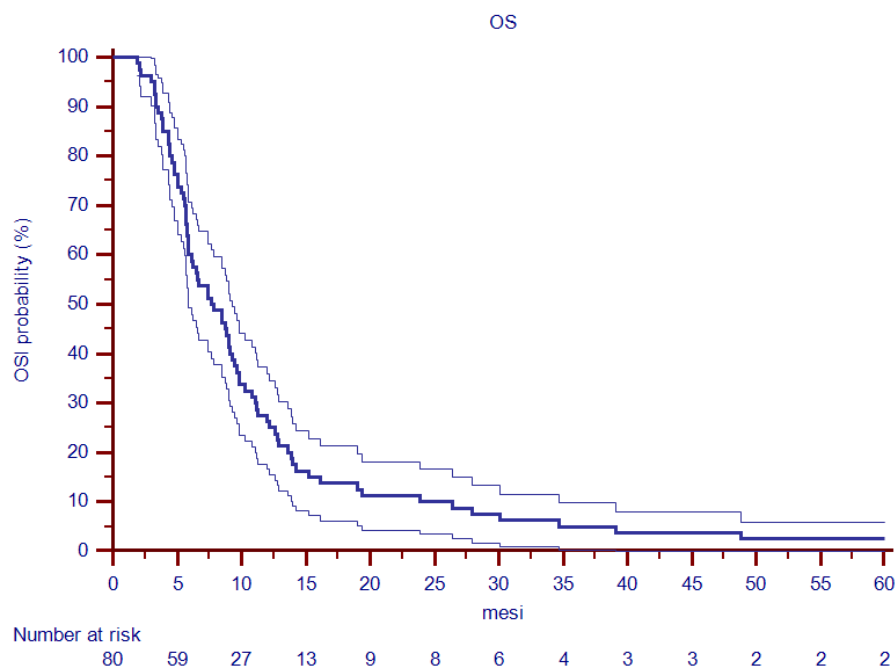


Figura 3: overall survival (OS)

L'analisi di sopravvivenza è stata condotta anche suddividendo la popolazione in 4 gruppi d'età con il seguente risultato: gruppo 1 (età: 44-60 anni) OS mediana 5.3 mesi (IC 95%: 3.5-9), gruppo 2 (età: 61-70 anni) OS mediana 8.8 mesi (IC 95%: 6.6-11.2), gruppo 3 (età 71-75 anni) OS mediana 8.9 mesi (IC 95%: 5.6-13.6), gruppo 4 (età 76-81): OS mediana 5.9 mesi (IC 95%: 3.9-9.8), $p > 0.05$ (fig.5).

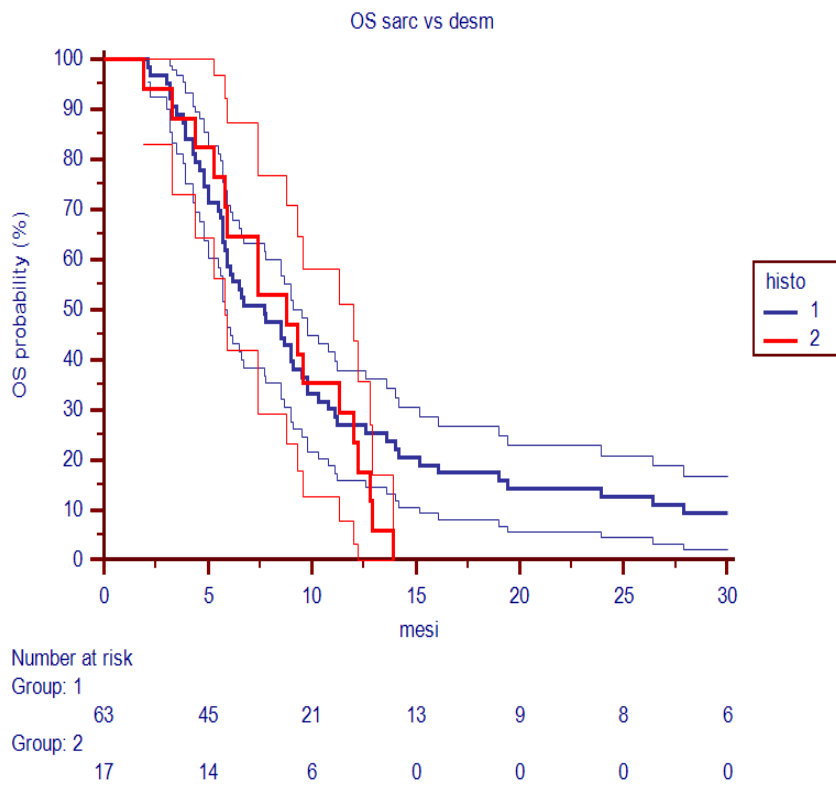


Figura 4 : OS istotipo sarcomatoide puro

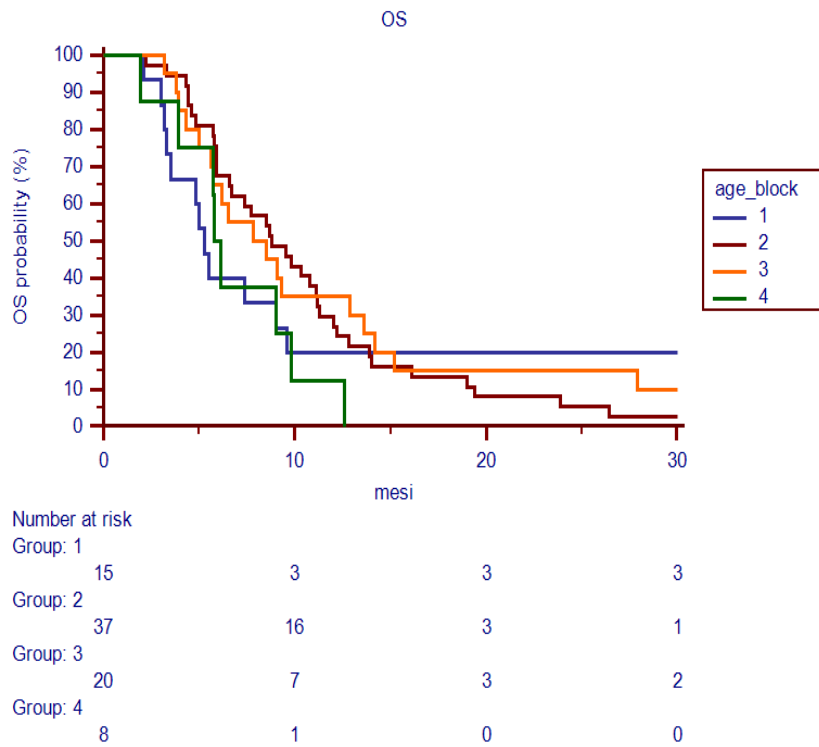


Figura 5: OS per gruppi di età vs desmoplastico

Stratificando in base al periodo diagnostico 1993-2008 vs 2009-2012, l'OS mediana è risultata rispettivamente 6.1 mesi (IC 95%: 5.6-8.5) vs 9 mesi (IC 95% 6.5-9.8) con $p=0.4$ (fig.6).

L'OS dei pazienti che avevano ricevuto pemetrexed è risultata 7.5 mesi (IC 95% 5.9-9.3) vs 8.9 mesi (IC 95% 3.9-16) dei pazienti sottoposti a chemioterapia non contenente pemetrexed, $p>0.05$ (fig.7).

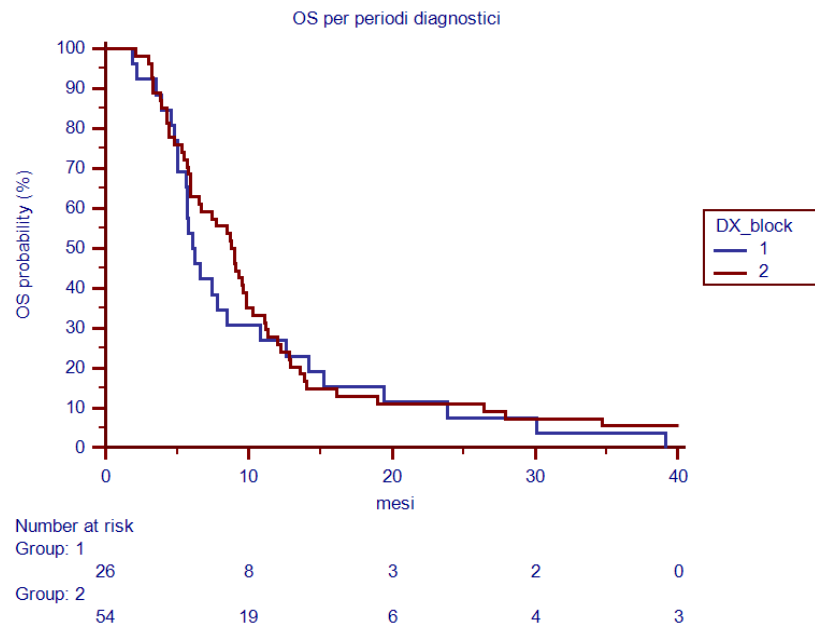


Figura 6: OS per periodi diagnostici

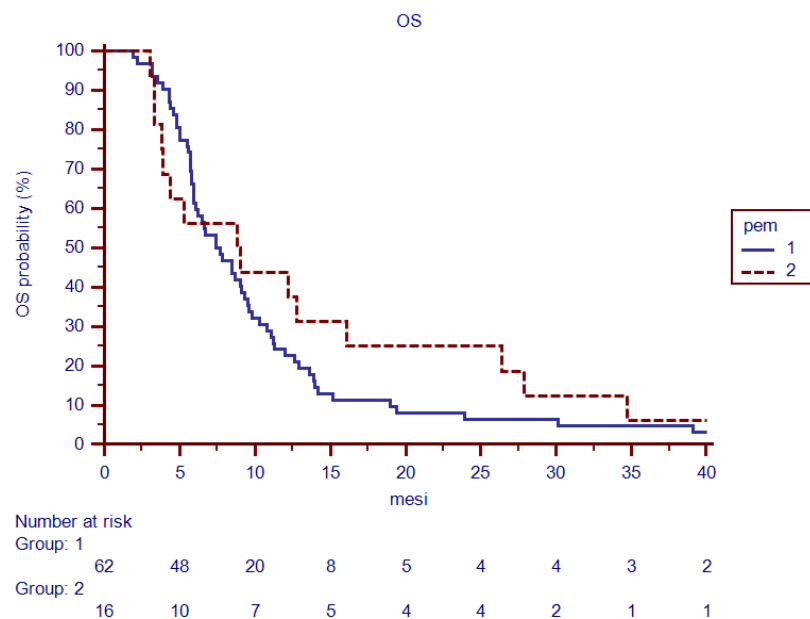


Figura 7: OS pem + vs pem - (1993-2008 vs 2009-2012)



4. Conclusione

In questa serie di 80 pazienti affetti da mesotelioma pleurico sarcomatoide, la probabilità di risposta alla chemioterapia è stata del 2,5%, con un time to progression mediano di 3,5 mesi ed una overall survival mediana di 7,8 mesi.

Questi dati evidenziano come l'istotipo sarcomatoide del mesotelioma pleurico maligno abbia una prognosi più sfavorevole rispetto all'epitelioide, confermando le evidenze seppur limitate della letteratura scientifica.

La chemioterapia standard di prima linea, basata sull'associazione di sali di platino e antifolati (Vogelzang et al., 2003, Van Meerbeeck et al., 2005), non ha mostrato efficacia in questa casistica, in particolare non sono state riscontrate differenze in seguito all'avvento di pemetrexed, come invece è accaduto in senso positivo per l'istologia epitelioide. La presenza di pemetrexed nei regimi chemioterapici somministrati non ha conferito alcun vantaggio in sopravvivenza (l'OS dei pazienti che avevano ricevuto pemetrexed è risultata 7.5 mesi vs 8.9 mesi dei pazienti sottoposti a chemioterapia non contenente pemetrexed, $p > 0,05$). Suddividendo in base al periodo diagnostico 1993-2008 vs 2009-2012, l'OS mediana è risultata rispettivamente 6.1 mesi vs 9 mesi, ma il risultato non è statisticamente significativo ($p = 0.4$), sottolineando il mancato beneficio degli eventuali progressi terapeutici per questo sottotipo istologico in particolare.

Esiguo è stato il numero di pazienti che ha sostenuto linee chemioterapiche successive alla prima (24% del totale). Dopo la prima linea a base di platino/antifolato, non esiste un regime terapeutico standard di seconda linea e i benefici clinici sono alquanto dubbi (Zucali et al., 2008, Ceresoli et al., 2011, Xanthopoulos et al., 2008, Pasello et al., 2011). Recenti studi hanno valutato farmaci biologici aventi come target alcune molecole chiave di pathways oncogenici, come fosfatidil-inositolo3-chinasi (PI3K), mammalian target of rapamycin (mTOR), istone deacetilasi (HDAC), nuclear factor kB (NFkB) e la neoangiogenesi (Pasello et al., 2011). Tuttavia, nessuna di queste terapie ha apportato miglioramenti nella storia naturale della malattia, rafforzando la necessità di nuovi target e nuovi farmaci in grado di superare questo limite. Alla luce di tali evidenze, andrebbe incentivato l'arruolamento dei pazienti affetti da mesotelioma sarcomatoide all'interno di trial clinici, anche e soprattutto per quanto riguarda la prima linea di chemioterapia. Allo stato attuale, invece, data la scarsa risposta ai trattamenti, l'istotipo sarcomatoide costituisce spesso un criterio di esclusione.



L'intervento chirurgico in questo studio è stato eseguito in 12 pazienti (15%); l'impatto sulla sopravvivenza non è stato calcolato per la bassa numerosità della casistica. Le linee guida NCCN raccomandano che i pazienti affetti da mesotelioma in stadio I-III, ad istologia epitelioide o mista, vengano sottoposti a terapia multimodale inclusa la chirurgia. La sola chemioterapia è raccomandata per l'istotipo sarcomatoide (qualsiasi stadio) ed in presenza di malattia inoperabile o stadio IV (qualsiasi istotipo) (Ettinger et al., 2012, Ai et al., 2014). Un recente studio americano ha analizzato l'impatto dell'approccio chirurgico (P/D o EPP) nei diversi istotipi di mesotelioma stratificando per stadio, basandosi sui dati di popolazione del SEER (United States National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results), raccolti tra il 2004 e il 2010. Sono stati valutati 1183 pazienti di cui 811 con istotipo epitelioide (69%), 148 con istotipo bifasico (12%) e 224 con istotipo sarcomatoide (19%). Dalle analisi è risultato che la chirurgia è associata ad un beneficio in sopravvivenza nel gruppo di pazienti affetti da mesotelioma epitelioide, a differenza dei pazienti con mesotelioma bifasico o sarcomatoide in cui non è stato osservato alcun vantaggio (Meyerhoff et al., 2015). Va notato come la sopravvivenza media per i mesoteliomi sarcomatoidi in questo esteso studio di popolazione americano sia di oltre 3 mesi più breve rispetto a quella osservata nello studio oggetto di tesi (4 vs 7,8 mesi). Una delle motivazioni di tale differenza andrebbe collocata nella gestione specialistica dedicata per il mesotelioma caratteristica delle Strutture in cui sono stati trattati i pazienti (Ospedali di Alessandria, Casale Monferrato, Rozzano, Padova), che ne fa centri di riferimento per questa patologia.

Clinicamente il sintomo d'esordio predominante è il dolore toracico (59%), seguito dalla dispnea. Il dolore è una caratteristica costante nell'evoluzione del mesotelioma sarcomatoide, che ne rispecchia l'aggressività clinica. La diagnosi tempestiva e un efficace trattamento del dolore unitamente ad una corretta terapia di supporto, garantiscono al paziente un performance status che consente di sostenere il peso delle terapie antitumorali e affrontare la lotta alla malattia, traducendosi spesso in effettivo miglioramento degli outcome clinici e della sopravvivenza. Da qui l'importanza di un percorso parallelo che unisca Oncologo e Terapista del Dolore o Palliativista.

Una recente review che ha analizzato 41 trials focalizzando l'attenzione sull'istotipo sarcomatoide vs epitelioide in termini di response rate e sopravvivenza, è in linea con i risultati ottenuti in questo lavoro, vale a dire minore risposta alle terapie e minore sopravvivenza (Mansfield et al., 2014).



Le attuali linee guida terapeutiche sul trattamento medico spesso non distinguono tra i diversi istotipi. Il fatto che il mesotelioma sarcomatoide non benefici dei trattamenti chemioterapici standard tantomeno della chirurgia, spinge ad orientarsi verso la ricerca in campo molecolare ed immunologico. Sono state riportate rilevanti differenze genetiche ed immunologiche tra i diversi sottotipi di mesotelioma pleurico maligno. In particolare il mesotelioma sarcomatoide esprime, pressoché costantemente, il ligando di morte cellulare programmata (PDL-1), cosa che si verifica solo nel 16% dei tumori epitelioidi (Mansfield et al., 2014). L'iperespressione di PDL-1 è più comune nell'istologia non epitelioide ed associata, nelle analisi multivariate, ad una prognosi peggiore con una sopravvivenza media dei pazienti PDL-1 positivi di circa 5 mesi (vs 16.3 mesi nei PDL-1 negativi) (Mansfield et al., 2014, Cedrés et al., 2015). Questi risultati preliminari indirizzano verso l'immunoterapia come opzione soprattutto per i pazienti affetti da mesotelioma sarcomatoide. Tuttavia il tessuto mesoteliomatoso contiene citochine e cellule regolatorie che sopprimono un'efficace risposta immunitaria (Stevenson et al., 2013). L'immunoterapia nel mesotelioma potrebbe essere più efficace se combinata con farmaci in grado di eliminare il controllo delle cellule immunitarie regolatorie. La chemioterapia combinata con l'immunoterapia potrebbe avere un effetto sinergico in questo senso.

Studi riguardanti terapie innovative del mesotelioma maligno presuppongono approfondite ricerche multicentriche sulle correlazioni fra alterazioni geniche e andamento clinico. A questo proposito esiste in Italia un progetto supportato dal CCM (Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie) che ha l'obiettivo di creare una rete nazionale per la promozione della comprensione dei fenomeni molecolari, dei percorsi diagnostici e terapeutici del mesotelioma maligno. L'intento è di costituire sul territorio italiano una rete organizzativa basata sulla condivisione di un database clinico e biologico tra centri di alto livello per la diagnosi e la terapia del mesotelioma pleurico laddove sia già in essere un piano diagnostico e terapeutico che corrisponda alle linee guida e al consenso attualmente accettato.



Referenze

1. Registro Nazionale Mesotelioma ReNaM, 2012
2. J Clin Oncol. 1996 Mar;14(3):1007-17. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. Ong ST, Vogelzang NJ.
3. J Surg Oncol. 2001 Nov;78(3):171-4. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, Bennett WF, Young JE, Urschel JD.
4. J Clin Oncol. 1989 Aug;7(8):1157-68. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laroze A, Ginsberg R, Ayoub J, Shepherd FA, Evans WK, Figueredo A, et al.
5. J Thorac Oncol. 2010 Nov;5(11):1841-8. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. Milano MT, Zhang H.
6. Klebe S, Brownlee NA, Mahar A, Burchette JL, Sporn TA, Vollmer RT, Roggli VL. Sarcomatoid mesothelioma: a clinical-pathologic correlation of 326 cases. Mod Pathol. 2010 Mar;23(3):470-9.
7. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):145-52. Review.
8. Neragi-Miandoab S, Richards WG, Sugarbaker DJ. Morbidity, mortality, mean survival, and the impact of histology on survival after pleurectomy in 64 patients with malignant pleural mesothelioma. Int J Surg. 2008 Aug;6(4):293-7. Epub 2008 May 1.
9. Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. Ceresoli GL, Locati LD, Ferreri AJ, Cozzarini C, Passoni P, Melloni G, Zannini P, Bolognesi A, Villa E. Lung Cancer. 2001 Nov;34(2):279-87.
10. Malignant mesothelioma--German mesothelioma register 1987-1999. Neumann V, Günthe S, Mülle KM, Fischer M. Int Arch Occup Environ Health. 2001 Aug;74(6):383-95.
11. www.cpo.it/dationcologici/rmm2007.htm



12. Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 112(7), 1555–1561 (2008).
13. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 72(1), 73–77 (2011).
14. Xanthopoulos A, Bauer TT, Blum TG, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: an observational study. *Journal of occupational medicine and toxicology* 2008; 3: 34.
15. Pasello G, Nicotra S, Marulli G, et al. Platinum-based doublet chemotherapy in pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: a mono-institutional experience. *Lung cancer* 2011; 73: 351-355.
16. Pasello G, Favaretto A. Molecular targets in malignant pleural mesothelioma treatment. *Current drug targets* 2009; 10: 1235-1244.
17. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al. Malignant pleural mesothelioma. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:26.
18. Ai J, Stevenson JP. Current issues in malignant pleural mesothelioma evaluation and management. *Oncologist* 2014;19:975.
19. Meyerhoff et al., Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database, *Journal of Surgical Research*, 23 January 2015
20. Lung Cancer. 2014 Nov;86(2):133-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.017. Epub 2014 Sep1. Systematic review of response rates of sarcomatoid malignant pleural mesotheliomas in clinical trials. Mansfield AS, Symanowski JT, Peikert T.
21. J Thorac Oncol. 2014 Jul;9(7):1036-40. doi: 10.1097/JTO.000000000000177. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. Mansfield AS¹, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krcso CJ, Dong H, Kwon ED.
22. Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, et al. B7–H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol* 2014;97:1036–40.



23. Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, Martinez-Marti A, Martinez P, Felip E. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). *PLoS One*. 2015 Mar 16;10(3):e0121071. doi: 10.1371/journal.pone.0121071. eCollection 2015.
24. Stevenson JP, Kindler HL, Papasavvas E, et al. Immunological effects of the TGFb-blocking antibody GC1008 in malignant pleural mesothelioma patients. *Oncoimmunology* 2013;2(8):e26218.
25. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J *et al*. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 15(14), 36–44 (2003).
26. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C *et al*. Randomized Phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 23(28), 6881–6889 (2005).