

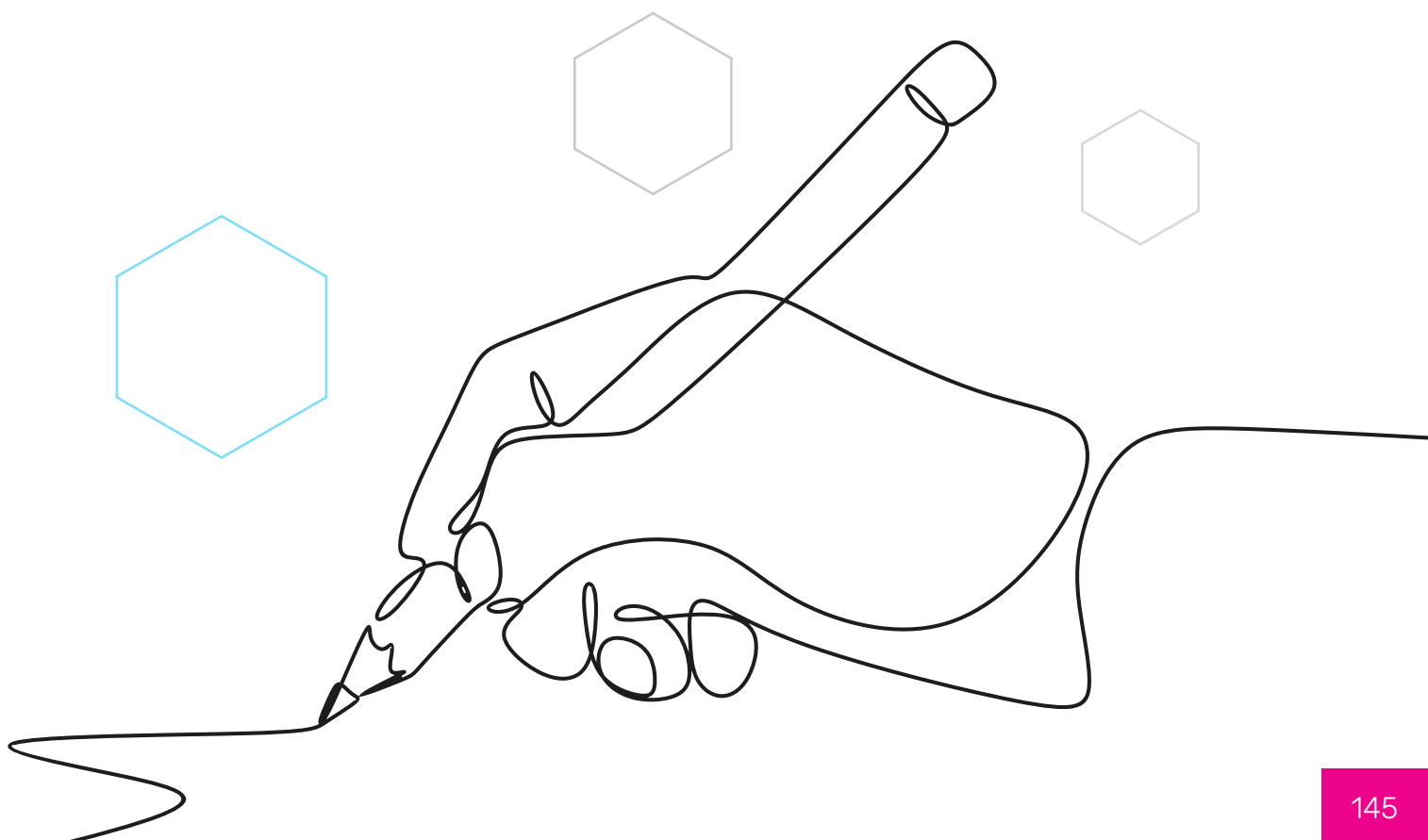


## INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è la forma più frequente di mesotelioma (circa 93% dei casi), seguito dal mesotelioma del peritoneo (circa 6%), e gli ancor più rari mesotelioma pericardico e della tunica vaginale. L'incidenza del MPM è generalmente più alta nei maschi rispetto alle femmine (tassi di incidenza standardizzati a livello mondiale di 0,7 e 0,3 per 100.000 persone negli Stati Uniti e 1,7 e 0,4 per 100.000 persone in Europa)[1].

Si tratta di un tumore globalmente raro, classificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come direttamente attribuibile a tutti i tipi di esposizione all'amianto. Per tutti i tipi di fibra di amianto è stata dimostrata la cancerogenicità per la pleura, ma il rischio è massimo per la crocidolite (o amianto blu) e più contenuto per il crisotilo (o amianto bianco). Diversi studi epidemiologici hanno osservato e studiato il nesso causale tra l'esposizione alla fibra di amianto e l'insorgenza del mesotelioma[2]. È quindi sia una malattia industriale che prevenibile.

In Italia il Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM) sancito dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri n. 308 del 10 dicembre 2002, registra circa 1600-1800 nuovi casi all'anno[3]. L'età mediana di insorgenza della malattia è 70 anni e il tumore è più frequente nel sesso maschile (circa 75% dei casi). Considerato che la cosiddetta "incidenza di fondo" (cioè il rischio di contrarre questa malattia in assenza di esposizione) è pari, in un anno, a un caso ogni milione di persone, tenendo conto che la popolazione italiana è di 60 milioni di persone dovremmo avere nel nostro Paese 60 casi all'anno e non 1600 e oltre che vengono ogni anno registrati. La maggior concentrazione di mesoteliomi si è riscontrata in certe zone dove l'utilizzo di amianto in misura massiccia era più diffuso (stabilimenti e cantieri navali, principalmente)[4]. A causa di un ritardo di circa 40 anni tra l'esposizione e la presentazione, insieme ai relativamente recenti divieti sull'uso, l'incidenza continua ad aumentare in molti paesi, tenendo conto anche della esposizione all'amianto a livello domestico, dell'uso in aumento nei Paesi in via di sviluppo, e del fatto che diversi paesi, tra cui gli Stati Uniti, non hanno divieti ma solo restrizioni sull'uso[5].





## DIAGNOSI

### **SINTOMI CLINICI ED ESAMI DIAGNOSTICI**

I sintomi del mesotelioma pleurico possono manifestarsi nel corso di molti mesi, e sono molto aspecifici, includendo dispnea, dolore toracico, calo ponderale, tosse. Obiettivamente può essere tipicamente riscontrato il sospetto di versamento pleurico monolaterale. In presenza di questi segni e sintomi clinici, l'anamnesi occupazionale deve essere sempre presa in considerazione, per avviare esami diagnostici, che includono:

- Radiografia del torace: sebbene poco sensibile e poco specifica, può confermare la presenza di un versamento pleurico;
- Tomografia Computerizzata (TC) del torace e dell'addome: esame diagnostico e anche stadiativo
- Toracosopia con biopsie pleuriche (ed eventuale talcaggio)[6,7]: da preferire alla sola toracentesi con esame citologico del liquido pleurico (aspecifico e con possibilità di falsi negativi), poiché consente l'acquisizione di tessuto istologico e contestualmente la stadiazione ed il trattamento del versamento pleurico
- Biopsie pleuriche sotto guida TC o sotto guida ecografica: in caso di controindicazione alla toracosopia[6]

Il dosaggio dei marcatori tumorali circolanti non è utilizzato per la scarsa specificità diagnostica[8].

### **SCREENING**

Finora, non ci sono studi che raccomandano lo screening nei pazienti che abbiano avuto una qualsiasi storia (occupazionale o ambientale) di esposizione all'amianto.

### **CLASSIFICAZIONE**

A causa delle diversità istologiche e delle difficoltà nella diagnostica differenziale con le reazioni pleuriche infiammatorie e con le metastasi pleuriche da altri tumori, la diagnosi di mesotelioma pleurico richiede come prima scelta una istologia per la descrizione morfologica e analisi immunoistochimica[9].

La diagnosi definitiva può essere fatta su singoli campioni di qualsiasi dimensione, ma un documento di consenso degli esperti ha recentemente proposto che si debba procedere al campionamento di almeno tre siti, se fattibile, per aumentare la probabilità di robusto sottotipo e grado.[10,11]

La recente classificazione della OMS del 2021 riconosce tre sottotipi istologici di mesotelioma: epitelioide, sarcomatoide e bifasico[9].

A questa si accompagna una descrizione dei pattern architetturici, caratteristiche citologiche e stromali. E' raccomandata inoltre la classificazione dei mesoteliomi epitelioidi in un sistema a due livelli di alto e basso grado[9-11].

Per quanto riguarda la diagnosi di istotipo epitelioide, questa si basa sulla presenza di due



marcatori associati al mesotelioma (calretinina, WT-1, CK5/6) in combinazione con due marcatori associati all'adenocarcinoma (CEA; MOC-31, Ber-EP4), insieme ad altri marcatori noti per essere meno specifici e sensibili nell'istotipo sarcomatoide e assenti nei sarcomi (citocheratine ad ampio spettro)[12]. Nella diagnosi differenziale con i sarcomi può essere utilizzata inoltre la ricerca di varianti molecolari tumore-specifiche (es la traslocazione x:18 nel sarcoma sinoviale pleurico). La perdita di BAP1 (diagnosticabile in immunohistochimica) è utile per la diagnosi differenziale del mesotelioma (più comunemente epitelioide) rispetto alle forme di iperplasia mesoteliale. La perdita di CDKN2A (diagnosticabile con analisi molecolare) è invece utile nella diagnosi differenziale del mesotelioma (più comunemente sarcomatoide) dalle forme di pleurite fibrosa reattiva[11].

Proprio grazie alla integrazione dei dati clinici, imaging, morfologici, e molecolari, è possibile classificare anche la diagnosi di mesotelioma in situ (MIS)[10].

## STADIAZIONE

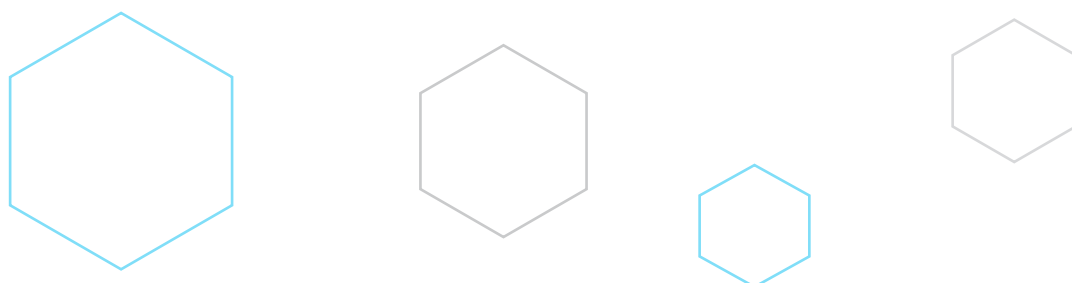
La stadiazione del MPM secondo la ottava edizione del sistema TNM dell'AJCC si basa sul progetto di stadiazione per il mesotelioma dell'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), aggiornato utilizzando dati prospettici su oltre 3500 pazienti trattati sia chirurgicamente che non chirurgicamente[13]. In particolare, nella stadiazione patologica, è importante ricordare che, secondo la corrente stadiazione, i linfonodi ilari e mediastinici sono classificati N1, mentre i linfonodi controlaterali o extra-toracici sono classificati come N2[14].

La stadiazione clinica del mesotelioma pleurico è da eseguirsi, in maniera commisurata all'intento del trattamento, con[15]:

- TC con contrasto del torace e dell'addome superiore: da eseguirsi in tutti i pazienti;
- Tomografia a Emissione di Positroni (PET)-TC: sebbene l'interpretazione potrebbe essere limitata nei casi in cui sia stata eseguita pleurodesi (talcaggio), l'esame PET è utile ad escludere metastasi a distanza occulte nei pazienti candidati a chirurgia, nonché per la utilità prognostica (M1 singola vs multi-organo);
- Ecoendoscopia bronchiale (EBUS) o mediastinoscopia: per escludere il coinvolgimento controlaterale nei pazienti candidati a chirurgia

Lo studio dell'encefalo non è routinario, poiché il coinvolgimento del sistema nervoso centrale è molto raro alla diagnosi, tuttavia dovrebbe essere preso in considerazione in caso di sospetto clinico.

Ovviamente, l'età del paziente, il performance status, le condizioni cliniche e funzionali, vanno considerate per decidere se assegnare il paziente a trattamenti attivi o cure di supporto, e quindi per decidere quali esami stadiativi eseguire.





## TRATTAMENTO

Le decisioni di trattamento nei pazienti con mesotelioma pleurico dovrebbero sempre essere discusse in ambito multidisciplinare specialistico con esperienze nel trattamento di questa patologia, tenendo conto della diagnosi, stadiazione, età, PS, e comorbidità[15]. Si distinguono le seguenti possibilità:

- pazienti candidati a trattamento multimodale (inclusa la chirurgia)
- pazienti candidati a trattamento attivo, ma non multimodale (terapia sistemica)
- pazienti candidati a sola terapia di supporto

## TRATTAMENTO MULTIMODALE

Il trattamento multimodale si fonda sulla possibilità di attuare una chirurgia citoreduttrice con intento radicale. Questa può essere attuata in pazienti e centri selezionati con esperienza. La MCR (macroscopic complete resection) può consistere nella EPP (extrapleural pneumonectomy), ovvero resezione en bloc di polmone, pleura, pericardio e diaframma, oppure nella EPD (extended pleurectomy decortication), ovvero resezione di pleura viscerale, parietale, pericardio e diaframma[16,17]. La dissezione sistemica dei linfonodi mediastinici è sempre prevista per una accurata stadiazione.

Tra le due procedure, la EPD è oggi da considerarsi quella di prima scelta, alla luce dei risultati di una revisione sistematica condotta su 1145 pazienti sottoposti a EPD o EPP, in cui si dimostra una mortalità perioperatoria e morbilità significativamente superiori con EPP rispetto a EPD (mortalità 6.8% vs 2.9%,  $p = 0.02$ ; morbilità 62% vs 27.9%,  $p < 0.001$ )[17]. Tenendo conto di questi risultati, confermati anche in una metanalisi su 2903 pazienti,[18] la EPP può essere considerata in pazienti altamente selezionati solo in centri ad alto volume.

Nel trattamento multimodale è previsto un trattamento sistemico di tipo chemioterapico, con platino e pemetrexed. Questa può essere somministrata sia nel setting neoadiuvante che adiuvante[15]. Poiché molti pazienti, per un lento recupero post-operatorio e le sue possibili sequele, non riescono a ricevere il trattamento sistemico adiuvante, il trattamento neoadiuvante è generalmente preferito[19]. Tuttavia, quale sia la tempistica ottimale di somministrazione del trattamento chemioterapico è oggetto di studi clinici in corso (NCT02436733).

L'adozione del trattamento multimodale si basa di fatto su una serie di studi, retrospettivi e prospettici, che suggeriscono un vantaggio in sopravvivenza per i pazienti sottoposti a chirurgia[19]. Lo studio randomizzato MARS è stato condotto nel Regno Unito per valutare la sopravvivenza globale (OS) e la fattibilità della EPP rispetto alla terapia non chirurgica[20]. In questo studio, si è osservato un rischio di morte significativamente superiore nei soggetti sottoposti a EPP rispetto a quelli sottoposti a trattamento non chirurgico (OS HR 2.75, 95% CI 1.21-6.26), a fronte di un tasso di sopravvivenza a 12 mesi non significativamente differente[20]. Fattori da considerare a sfavore della chirurgia sono l'istologia sarcomatoide, il coinvolgimento dei linfonodi mediastinici o sovraclavari controlaterali, la malattia extratoracica, l'infiltrazione multilivello della parete toracica o una riserva cardiopolmonare inadeguata.

Lo studio MARS-2 è invece uno studio di fase 3 multicentrico randomizzato che ha confrontato l'EPD con la terapia non chirurgica[21]. In questo studio, sono stati randomizzati 335 pazienti con



mesotelioma pleurico epitelioide resecabile a ricevere chemioterapia esclusiva o chemioterapia e decorticazione pleurica estesa (EPD). Nei primi 42 mesi dalla randomizzazione, il rischio di morte è stato maggiore nei pazienti sottoposti a chirurgia e chemioterapia (HR 1.28, 95% CI 1.02 – 1.60), mentre nel periodo successivo ai 42 mesi, non sono state osservate differenze di sopravvivenza. Non sono state osservate differenze in termini di PFS. Per quanto riguarda gli eventi avversi, questi sono stati 3.6 volte più elevati nei pazienti operati, e la qualità di vita peggiore nei pazienti sottoposti a chirurgia, in termini di dolore, dispnea, inappetenza[21]. I principali limiti dello studio sono: l'inclusione di >10% pazienti con istologia non epitelioide, l'inclusione di pazienti con MPM in stadio IV (4% nel gruppo che ha ricevuto chirurgia), l'inclusione di pazienti trattati in centri considerati non-esperti (7%). Inoltre, molti più pazienti nel gruppo di sola chemioterapia hanno ricevuto almeno 4 cicli di chemioterapia (89% vs 57%), mentre molti meno pazienti nel gruppo di trattamento multimodale hanno ricevuto trattamenti successivi (22% vs 39%).

Al momento della stesura delle presenti linee guida, i risultati di questo studio non hanno modificato le indicazioni per un trattamento multimodale, tuttavia sottolineano la necessità di candidare a questo tipo di approccio pazienti altamente selezionati ed in centri ad alto volume di trattamento[15,22].

Gli studi che valutano il ruolo della radioterapia (RT) perioperatoria prima o dopo l'intervento chirurgico (EPP o EPD) hanno dimostrato che la RT, sebbene fattibile nell'ambito del trattamento multimodale, riporta tossicità gravi, in particolare la polmonite attinica (fino al 46% dei pazienti) [23]. Poiché la gravità della polmonite è stata correlata ad un effetto dose-volume del polmone sano, l'applicazione di maggiori vincoli dosimetrici volti a preservare il polmone controlaterale ha portato ad una riduzione delle polmoniti gravi[24,25]. Da sottolineare comunque come la maggior parte degli studi che valutano la RT nell'ambito del trattamento multimodale sono stati condotti nel contesto dell'EPP, che non è più una procedura chirurgica standard[26]. Inoltre, la RT tridimensionale e l'introduzione della RT a intensità modulata (IMRT) hanno portato a un miglioramento della conformalità dei volumi di radiazione ad alta dose e a una riduzione della tossicità[24].

Nel setting post-operatorio, due studi prospettici hanno dimostrato che l'IMRT pleurico emitoracico per il MPM è fattibile e ha un profilo di tossicità accettabile dopo l'EPD con una sopravvivenza mediana fino a 26 mesi[25,27].

Nel setting pre-operatorio, in uno studio di fase II monocentrico con 96 pazienti sottoposti ad un breve corso accelerato di IMRT ad alta dose (25 Gy in cinque frazioni all'intero emitorace con aumento concomitante di 5 Gy nelle aree a rischio) seguito da EPP entro una settimana, la OS mediana è stata di 24.4 mesi, ma il 49% ha sviluppato complicanze di grado 3-4 entro 30 giorni dall'EPP, superando significativamente la soglia del 35% stabilita per la fattibilità[26].

### ***Altri ruoli della chirurgia nel mesotelioma pleurico: diagnosi, stadiazione e palliazione***

Ai fini diagnostico-stadiativi, la toracosopia video-assistita (VATS) e la mini-toracotomia sono tecniche chirurgiche che consentono di ottenere un numero adeguato di biopsie pleuriche ampie, tali da poter studiare l'invasione del tessuto adiposo subpleurico e ottenere materiale istologico sufficiente ad eseguire un adeguato studio patologico-molecolare[28].

Le stesse procedure consentono di ottenere, con finalità palliativa, il controllo delle effusioni pleuriche, in modo minimamente invasivo. Ad oggi, il talcaggio toracoscopico è la procedura di scelta per la pleurodesi nei pazienti con riespansione polmonare, sulla base dei risultati dello studio randomizzato MesoVATS, che ha confrontato la pleurodesi con talco rispetto alla



pleurectomia parziale in VATS, non mostrando differenze in termini di sopravvivenza[29]. In assenza invece di riespansione polmonare, situazione in cui il talcaggio pleurico non sarebbe efficace, la pleurectomia parziale in VATS è una valida opzione terapeutica palliativa per i pazienti clinicamente candidabili ad un intervento chirurgico.

Una ulteriore opzione per la gestione dei versamenti pleurici in pazienti con polmone incarcerato è il posizionamento di cateteri pleurici permanenti, che, una volta posizionati, possono essere gestiti autonomamente dai pazienti stessi[30].

### ***Altri ruoli della radioterapia nel mesotelioma pleurico: palliazione e profilassi***

La RT palliativa, tipicamente somministrata in brevi cicli da 1-10 frazioni, può essere presa in considerazione per il controllo del dolore[31]. Uno studio prospettico, multicentrico, a braccio singolo, ha investigato la dose di 20 Gy in cinque frazioni nelle aree dolorose e ha dimostrato che la RT è efficace nel controllo del dolore 5 settimane dopo il completamento del trattamento[32]. Per quanto riguarda il ruolo della RT nella profilassi delle recidive lungo i tramiti chirurgici, oggetto di dibattito per decenni, due ampi studi multicentrici randomizzati (SMART e PIT) condotti nell'era di utilizzo della chemioterapia, hanno dimostrato l'assenza di beneficio nell'adozione di questa strategia[33,34].

## **TERAPIA SISTEMICA**

### **PRIMA LINEA**

Tutti i pazienti giudicati non passibili di trattamento multimodale da un team multidisciplinare, sono candidabili (PS 0-2) a terapia sistemica di prima linea[15].

La combinazione di cisplatino e pemetrexed (o raltitrexed) si è stabilita come la terapia di elezione di prima linea in tutti i sottotipi istologici in due studi di fase 3 randomizzati, dimostrando un vantaggio in OS rispetto al solo cisplatino in monoterapia[35,36]. Diversi studi prospettici e retrospettivi hanno dimostrato una efficacia comparabile della combinazione di carboplatino e pemetrexed rispetto a quella del cisplatino e pemetrexed, rendendola una valida alternativa. Questo trattamento, somministrato per un massimo di sei cicli in assenza di progressione o tossicità inaccettabile, ha inoltre un ruolo dimostrato sul miglioramento della dispnea e della qualità di vita, per cui l'avvio dopo la diagnosi non dovrebbe essere ritardato[37].

L'aggiunta del bevacizumab (15 mg/Kg) al cisplatino-pemetrexed ha dimostrato un significativo beneficio in OS (mediana 18.8 vs 16.1 mesi) nello studio di fase 3 MAPS randomizzato rispetto alla sola chemioterapia (HR 0.77, 95% CI 0.62-0.95, p 0.0167) in prima linea, con incremento di tossicità lieve e gestibile[38]. Tuttavia, ad oggi l'utilizzo di bevacizumab non è stato sottoposto a valutazione per approvazione regolatoria in questo setting.

Di recente introduzione e modificante la pratica clinica è invece la immunoterapia, inizialmente studiata nelle linee successive di trattamento.

Lo studio di fase III CheckMate 743 ha randomizzato 605 pazienti affetti da MPM inoperabile, non trattati precedentemente, PS 0-1 (75%-76% epitelioide; 24%-25% non epitelioide) a ricevere la combinazione di nivolumab (3 mg/kg ogni 2 settimane) più ipilimumab (1 mg/kg ogni 6 settimane) per un massimo di 2 anni (o fino alla progressione o tossicità inaccettabile) rispetto alla combinazione cisplatino-pemetrexed o carboplatino-pemetrexed per un massimo di sei cicli[39]. La OS è risultata significativamente aumentata con la combinazione di nivolumab e ipilimumab (HR 0.74, 95% CI 0.61-0.89, p 0.002), nell'intera popolazione, con il 23% vs 15% dei pazienti





ancora viventi dopo 3 anni di follow up. L'efficacia della immunoterapia si è dimostrata simile sia nell'istotipo epitelioide che nell'istotipo non-epitelioide; tuttavia, si è osservata una efficacia differenziale della chemioterapia tra i due istotipi, che si è tradotta in un maggior beneficio di OS nell'istotipo non-epitelioide (HR 0.46, 95% CI 0.31-0.68), meno evidente in quello epitelioide (HR 0.86, 95% CI 0.69-1.08). Non si è osservato invece vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) (mediana di 6.8 versus 7.2 mesi rispettivamente; HR 1.00, 95% CI 0.82-1.21), sebbene si sia osservato un tasso di PFS a 3 anni del 14% vs 1%. Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-4 sono stati riportati come simili tra entrambi i bracci, mentre gli eventi avversi correlati che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati osservati nel 23% e nel 15.8% dei pazienti, rispettivamente[39]. La combinazione nivolumab-ipilimumab rappresenta oggi una nuova opzione di prima linea per i pazienti affetti da MPM non resecabile[15], approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA), senza restrizione per istologia o biomarcatori. In Italia, la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha invece limitato la rimborsabilità della combinazione immunoterapica al solo mesotelioma non-epitelioide, basandosi sulla analisi esplorativa per istotipo.

Lo studio CCTG IND227/IFCT-1901 ha confrontato cisplatino/carboplatino-pemetrexed con o senza pembrolizumab per sei cicli, seguito da pembrolizumab di mantenimento, dimostrando un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS (HR 0.79, 95% CI 0.64-0.98), seppur limitato (mediana 17.3 vs 16.1 mesi) [40].

Altre combinazioni sperimentali di immunoterapia sono in esplorazione in trial di fase 3, tra cui lo studio PrE0506/DREAM3R (NCT04334759) che valuta cisplatino-pemetrexed-durvalumab con durvalumab di mantenimento rispetto a cisplatino-pemetrexed, e lo studio ETOP 13-18/BEAT-meso (NCT03762018) che confronta carboplatino-pemetrexed-bevacizumab seguito da bevacizumab di mantenimento con carboplatino-pemetrexed-bevacizumab-atezolizumab seguito da atezolizumab-bevacizumab di mantenimento.

## TERAPIA DI MANTENIMENTO

Ad oggi, l'unico studio con risultati positivi per una terapia di mantenimento è lo studio di fase 2 randomizzato NVALT19, in cui la somministrazione di gemcitabina rispetto alla BSC dopo 4-6 cicli di platino-pemetrexed ha dimostrato un miglioramento della PFS[41]. Tuttavia, questo miglioramento non si è tradotto in un vantaggio in OS[41].

Nessun dato invece è disponibile circa un eventuale beneficio di mantenimento con pemetrexed dopo platino-pemetrexed [42](**Tabella 1**).

**TABELLA 1.** Studi clinici su trattamenti di mantenimento nel mesotelioma pleurico

STUDIO	FASE	MANTENIMENTO	RISULTATO
CALGB 30901[42]	IIB	Pemetrexed vs observation	negative
NVALT19[41]	IIB BSC	Gemcitabine vs no OS benefit	PFS benefit
COMMAND[43]	IIB	Defactinib vs placebo	negative



Per quanto riguarda le terapie successive, una metanalisi ha suggerito che la reintroduzione del platino e pemetrexed o del pemetrexed da solo fosse tra le opzioni più attive nell'ambito delle terapie di seconda linea[44].

La monoterapia (vinorelbina o gemcitabina) è comunemente utilizzata nella pratica clinica, sebbene non vi siano evidenze di un miglioramento della sopravvivenza per la vinorelbina rispetto al placebo (studio randomizzato VIM)[45] o per la vinorelbina o la gemcitabina rispetto al pembrolizumab in monoterapia (studio randomizzato PROMISE-meso)[46].

Nello studio randomizzato di fase II RAMES, la combinazione di gemcitabina e ramucirumab ha dimostrato un incoraggiante beneficio in termini di OS rispetto alla gemcitabina e placebo (OS mediana 13.8 vs 7.5 mesi, HR 0.71, 70% CI 0.59-0.85; p=0.028) in pazienti progrediti ad un trattamento chemioterapico standard di prima linea[47].

Per quanto riguarda gli inibitori di checkpoint immunologico (ICIs), diversi studi sono stati condotti nelle linee successive di trattamento, con risultati contrastanti, mostrando una attività modesta, con tassi di risposta obiettiva che vanno dal 10% a oltre il 40% e PFS e OS altamente variabili (**Tabella 2**).

**TABELLA 2.** Studi clinici con immunoterapia nelle linee successive di trattamento del mesotelioma pleurico.

Trattamento	Studio	Fase	Setting	Comparatore	ORR %	DCR (%)	PFS (mesi)	12m OS (%)	OS (mesi)
Avelumab	JAVELIN[48]	1b	≥2L	-	9%	58%	4.1	43.8%	10.7
Tremelimumab	DETERMINE[49]	2b	2-3L	placebo	4.5% vs 1.1	27.7 vs 21.7%	2.8 vs 2.7	NA	7.7 vs 7.3
Pembrolizumab	KEYNOTE-028[50]	1b	≥2L, PDL1+	-	20%	72%	5.4	62.6%	18
	PROMISE-meso[46]	3	2L	Vnr or gem	22 vs 6%	-	2.5 vs 3.4	-	10.7 vs 12.4
Nivolumab	MERIT[51] <sup>(Japan)</sup>	2	2-3L	-	29%	68%	6.1	59%	17.3
	CONFIRM[52]	3	≥2L	placebo	11.3 vs 0.9%	64 vs 50%	3 vs 1.8	43.4 vs 30.1%	10.2 vs 6.9
Nivolumab	INITIATE[53] 2	≥2L	-	29%	68	6.2	64%	NR	
Ipilimumab	MAPS2[54]	2	2-3L	nivolumab	28 vs 19%	52 vs 40%	5.6 vs 4	58.1 vs 49.2%	15.9 vs 11.9

Lo studio di fase 3 CONFIRM è l'unico studio clinico che ha fornito evidenze randomizzate nell'ambito delle terapie di terza linea, rispetto al placebo, in pazienti non trattati con ICI, dimostrando un significativo beneficio in termini di OS (HR 0.72, 95% CI 0.55-0.94) e PFS[52]. Al momento, l'uso del trattamento oltre la seconda linea rimane speculativo.





## RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI E STADIAZIONE

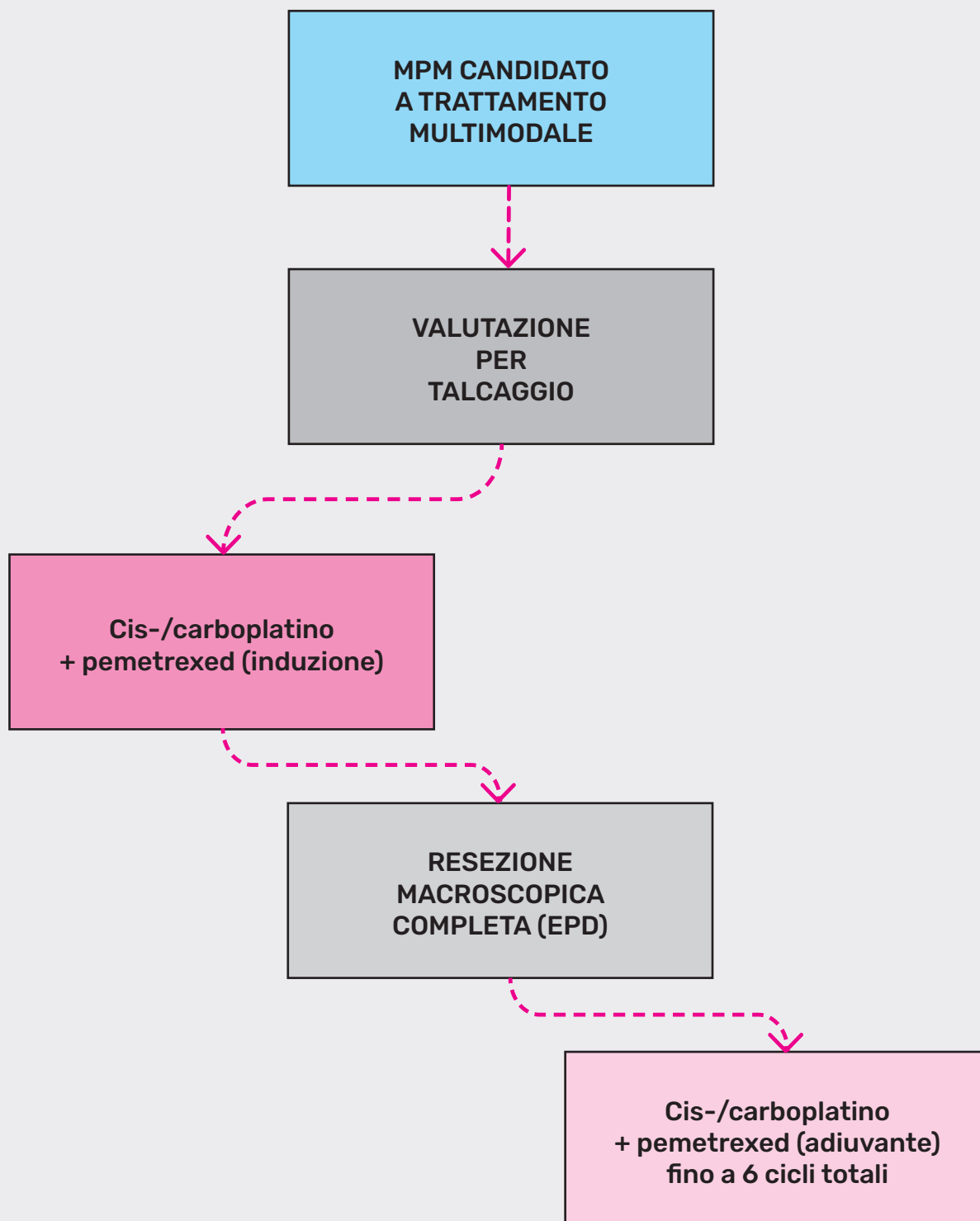
- Il corretto inquadramento diagnostico iniziale del paziente include una anamnesi occupazionale e la TC con mezzo di contrasto del torace e dell'addome superiore [I A]
- In presenza di ispessimento pleurico monolaterale, si raccomanda l'utilizzo della toracosopia a fini diagnostici e palliativi [I A]
- I mesoteliomi dovrebbero essere classificati utilizzando i criteri WHO attuali, inclusi il sottotipo principale e la documentazione dei pattern architettonici, la classificazione dei sottotipi epiteliali e le caratteristiche stromali e citologiche [I A]
- La stadiazione clinica e patologica del mesotelioma pleurico deve basarsi sulla 8ª edizione del sistema di stadiazione TNM [I A]
- Per i pazienti considerati per trattamento multimodale, dovrebbe essere eseguita una stadiazione con TC torace-addome con contrasto e PET-TC [II A]
- Il trattamento chirurgico in combinazione con la chemioterapia adiuvante o neoadiuvante è raccomandata in pazienti selezionati affetti da MPM, da eseguire presso centri esperti e da discutere con un team multidisciplinare che coinvolga chirurghi toracici, pneumologi, oncologi medici e radioterapisti. La EPD è la procedura chirurgica da preferire in questo contesto [I C]

## RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO SISTEMICO IN ITALIA

- La combinazione di pemetrexed e cisplatino o carboplatino, fino a sei cicli, è raccomandata come opzione di terapia sistemica di prima linea nei pazienti con MPM epitelioide [I A]
- La combinazione di nivolumab e ipilimumab, somministrato fino a 2 anni, è raccomandato come opzione di terapia sistemica di prima linea per il MPM non-epitelioide [I A]
- La terapia di mantenimento nei pazienti con MPM non è routinariamente raccomandata [II A]
- La reintroduzione di platino-pemetrexed o la chemioterapia con solo pemetrexed è utilizzabile in seconda linea in circostanze selezionate [I B]
- La monoterapia con gemcitabina o vinorelbina è utilizzabile, seppure abbia un'attività di seconda linea limitata [II B]
- La combinazione gemcitabina-ramucirumab ha una attività incoraggiante, e può essere utilizzata qualora disponibile [II A]
- Non vi è alcuna base di evidenza per una terapia di terza linea nel MPM, per cui la partecipazione a studi clinici dovrebbe essere presa in considerazione [IV A]

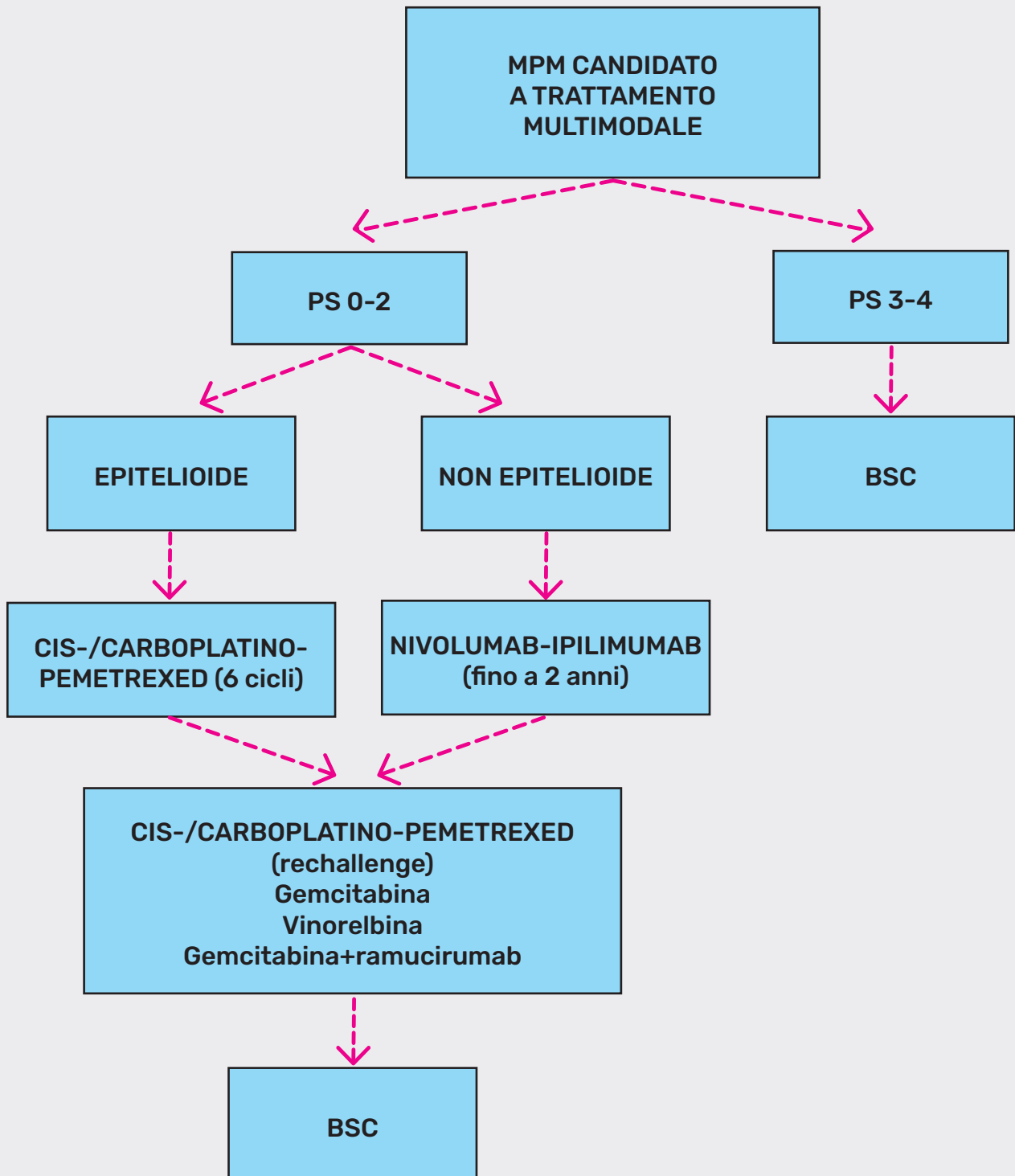


## ALGORITMO DI TRATTAMENTO





### ALGORITMO DI TRATTAMENTO





## BIBLIOGRAFIA

1. Alpert, N.; van Gerwen, M.; Taioli, E. Epidemiology of mesothelioma in the 21(st) century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. *Transl Lung Cancer Res* **2020**, *9*, S28–s38, doi:10.21037/tlcr.2019.11.11.
2. Ledda, C.; Loreto, C.; Lombardo, C.; Cardile, V.; Rapisarda, V. Mesothelin methylation, soluble mesothelin related protein levels and inflammation profiling in workers chronically exposed to naturally occurring asbestos fibers. *Transl Oncol* **2024**, *40*, 101872, doi:10.1016/j.tranon.2023.101872.
3. Registro nazionale dei mesoteliomi (Renam). Available online: (accessed on 2024).
4. Chellini, E. [Is the epidemiological surveillance of malignant mesothelioma implemented in Italy still valid and necessary?]. *Epidemiol Prev* **2024**, *48*, 78–84, doi:10.19191/ep24.1.A561.024.
5. Chen, T.; Sun, X.-M.; Wu, L. High Time for Complete Ban on Asbestos Use in Developing Countries. *JAMA Oncology* **2019**, *5*, 779–780, doi:10.1001/jamaoncol.2019.0446.
6. Maskell, N.A.; Gleeson, F.V.; Davies, R.J. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* **2003**, *361*, 1326–1330, doi:10.1016/s0140-6736(03)13079-6.
7. Greillier, L.; Cavailles, A.; Fraticelli, A.; Scherpereel, A.; Barlesi, F.; Tassi, G.; Thomas, P.; Astoul, P. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* **2007**, *110*, 2248–2252, doi:10.1002/cncr.23034.
8. Greillier, L.; Baas, P.; Welch, J.J.; Hasan, B.; Passiukov, A. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma: current status. *Mol Diagn Ther* **2008**, *12*, 375–390, doi:10.1007/bf03256303.
9. Tsao, M.-S.; Nicholson, A.G.; Maleszewski, J.J.; Marx, A.; Travis, W.D. Introduction to 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors. *Journal of Thoracic Oncology* **2022**, *17*, e1–e4, doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.017.
10. Nicholson, A.G.; Sauter, J.L.; Nowak, A.K.; Kindler, H.L.; Gill, R.R.; Remy-Jardin, M.; Armato, S.G., 3rd; Fernandez-Cuesta, L.; Bueno, R.; Alcalá, N.; et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol* **2020**, *15*, 29–49, doi:10.1016/j.jtho.2019.08.2506.
11. Husain, A.N.; Colby, T.V.; Ordóñez, N.G.; Allen, T.C.; Attanoos, R.L.; Beasley, M.B.; Butnor, K.J.; Chirieac, L.R.; Churg, A.M.; Dacic, S.; et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* **2018**, *142*, 89–108, doi:10.5858/arpa.2017-0124-RA.
12. Papotti, M.; Nicholson, A.; Dacic, S. Mesothelioma and immunohistochemistry. IASLC Atlas of diagnostic immunohistochemistry. Denver: International Association for the Study of Lung Cancer **2020**, 157–166.
13. Rice, D.; Chansky, K.; Nowak, A.; Pass, H.; Kindler, H.; Shemanski, L.; Opitz, I.; Call, S.; Hasegawa, S.; Kernstine, K.; et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* **2016**, *11*, 2100–2111, doi:10.1016/j.jtho.2016.09.121.
14. Rice, D.; Chansky, K.; Nowak, A.; Pass, H.; Kindler, H.; Shemanski, L.; Opitz, I.; Call, S.; Hasegawa, S.; Kernstine, K.; et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* **2016**, *11*, 2100–2111, doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.121.
15. Popat, S.; Baas, P.; Faivre-Finn, C.; Girard, N.; Nicholson, A.G.; Nowak, A.K.; Opitz, I.; Scherpereel, A.; Reck, M. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical J. *Ann Oncol* **2022**, *33*, 129–142, doi:10.1016/j.annonc.2021.11.005.
16. Sugarbaker, D.J.; Richards, W.G.; Bueno, R. Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg* **2014**, *260*, 577–580; discussion 580–572, doi:10.1097/sla.0000000000000903.
17. Cao, C.; Tian, D.; Park, J.; Allan, J.; Pataky, K.A.; Yan, T.D. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* **2014**, *83*, 240–245, doi:https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.11.026.
18. Taioli, E.; Wolf, A.S.; Flores, R.M. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* **2015**, *99*, 472–480, doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.056.
19. Roskamp, M.; Macq, G.; Nackaerts, K.; Praet, M.; Van Eycken, L.; Van Meerbeeck, J.P.; De Schutter, H. Real-life treatment practice for malignant pleural mesothelioma in Belgium. *Lung Cancer* **2018**, *125*, 258–264, doi:10.1016/j.lungcan.2018.10.009.



20. Treasure, T.; Lang-Lazdunski, L.; Waller, D.; Bliss, J.M.; Tan, C.; Entwisle, J.; Snee, M.; O'Brien, M.; Thomas, G.; Senan, S.; et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *The Lancet. Oncology* **2011**, *12*, 763-772, doi:10.1016/s1470-2045(11)70149-8.
21. Lim, E.; Waller, D.; Lau, K.; Steele, J.; Pope, A.; Ali, C.; Bilancia, R.; Keni, M.; Popat, S.; O'Brien, M.; et al. PL03.10 MARS 2: A Multicentre Randomised Trial Comparing (Extended) Pleurectomy Decortication versus No Radical Surgery for Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* **2023**, *18*, S36, doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.008.
22. Lim, E.; Waller, D.; Lau, K.; Steele, J.; Pope, A.; Ali, C.; Bilancia, R.; Keni, M.; Popat, S.; O'Brien, M.; et al. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* **2024**, doi:https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00119-X.
23. Kristensen, C.A.; Nøttrup, T.J.; Berthelsen, A.K.; Kjaer-Kristoffersen, F.; Ravn, J.; Sørensen, J.B.; Engelholm, S.A. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* **2009**, *92*, 96-99, doi:10.1016/j.radonc.2009.03.011.
24. Yorke, E.D.; Jackson, A.; Kuo, L.C.; Ojo, A.; Panchoo, K.; Adusumilli, P.; Zauderer, M.G.; Rusch, V.W.; Shepherd, A.; Rimner, A. Heart Dosimetry is Correlated With Risk of Radiation Pneumonitis After Lung-Sparing Hemithoracic Pleural Intensity Modulated Radiation Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2017**, *99*, 61-69, doi:10.1016/j.ijrobp.2017.04.025.
25. Rimner, A.; Zauderer, M.G.; Gomez, D.R.; Adusumilli, P.S.; Parhar, P.K.; Wu, A.J.; Woo, K.M.; Shen, R.; Ginsberg, M.S.; Yorke, E.D.; et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology* **2016**, *34*, 2761-2768, doi:10.1200/JCO.2016.67.2675.
26. de Perrot, M.; Feld, R.; Leigh, N.B.; Hope, A.; Waddell, T.K.; Keshavjee, S.; Cho, B.C. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2016**, *151*, 468-473, doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.129.
27. Minatel, E.; Trovo, M.; Bearz, A.; Di Maso, M.; Baresic, T.; Drigo, A.; Barresi, L.; Furlan, C.; Del Conte, A.; Bruschi, G.; et al. Radical Radiation Therapy After Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Survival, Pattern of Failure, and Prognostic Factors. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* **2015**, *93*, 606-613, doi:https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.06.029.
28. Opitz, I.; Scherpereel, A.; Berghmans, T.; Psallidas, I.; Glatzer, M.; Rigau, D.; Astoul, P.; Bölükbas, S.; Boyd, J.; Coolen, J.; et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* **2020**, *58*, 1-24, doi:10.1093/ejcts/ezaa158.
29. Rintoul, R.C.; Ritchie, A.J.; Edwards, J.G.; Waller, D.A.; Coonar, A.S.; Bennett, M.; Lovato, E.; Hughes, V.; Fox-Rushby, J.A.; Sharples, L.D. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **2014**, *384*, 1118-1127, doi:10.1016/s0140-6736(14)60418-9.
30. Freeman, R.K.; Ascioti, A.J.; Dake, M.; Mahidhara, R.S. A propensity-matched comparison of pleurodesis or tunneled pleural catheter for heart failure patients with recurrent pleural effusion. *Ann Thorac Surg* **2014**, *97*, 1872-1876; discussion 1876-1877, doi:10.1016/j.athoracsur.2014.02.027.
31. Macleod, N.; Price, A.; O'Rourke, N.; Fallon, M.; Laird, B. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer* **2014**, *83*, 133-138, doi:10.1016/j.lungcan.2013.11.004.
32. MacLeod, N.; Chalmers, A.; O'Rourke, N.; Moore, K.; Sheridan, J.; McMahon, L.; Bray, C.; Stobo, J.; Price, A.; Fallon, M.; et al. Is Radiotherapy Useful for Treating Pain in Mesothelioma?: A Phase II Trial. *J Thorac Oncol* **2015**, *10*, 944-950, doi:10.1097/jto.0000000000000499.
33. Clive, A.O.; Taylor, H.; Dobson, L.; Wilson, P.; de Winton, E.; Panakis, N.; Pepperell, J.; Howell, T.; Stewart, S.A.; Penz, E.; et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* **2016**, *17*, 1094-1104, doi:10.1016/s1470-2045(16)30095-x.
34. Bayman, N.; Appel, W.; Ashcroft, L.; Baldwin, D.R.; Bates, A.; Darlison, L.; Edwards, J.G.; Ezhil, V.; Gilligan, D.; Hatton, M.; et al. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2019**, *37*, 1200-1208, doi:10.1200/jco.18.01678.
35. Vogelzang, N.J.; Rusthoven, J.J.; Symanowski, J.; Denham, C.; Kaukel, E.; Ruffe, P.; Gatzemeier, U.; Boyer, M.; Emri, S.; Manegold, C.; et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2003**, *21*, 2636-2644, doi:10.1200/jco.2003.11.136.
36. van Meerbeeck, J.P.; Gaafar, R.; Manegold, C.; Van Klaveren, R.J.; Van Marck, E.A.; Vincent, M.; Legrand, C.; Bottomley, A.; Debruyne, C.; Giaccone, G. 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2005**, *23*, 6881-6889, doi:10.1200/jco.2005.14.589.



37. Goudar, R.K. Review of pemetrexed in combination with cisplatin for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Ther Clin Risk Manag* **2008**, 4, 205-211, doi:10.2147/tcrm.s1603.
38. Zalcman, G.; Mazieres, J.; Margery, J.; Greillier, L.; Audigier-Valette, C.; Moro-Sibilot, D.; Molinier, O.; Corre, R.; Monnet, I.; Gounant, V.; et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **2016**, 387, 1405-1414, doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6.
39. Baas, P.; Scherpereel, A.; Nowak, A.K.; Fujimoto, N.; Peters, S.; Tsao, A.S.; Mansfield, A.S.; Popat, S.; Jahan, T.; Antonia, S.; et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **2021**, 397, 375-386, doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8.
40. Chu, Q.; Perrone, F.; Greillier, L.; Tu, W.; Piccirillo, M.C.; Grosso, F.; Lo Russo, G.; Florescu, M.; Mencoboni, M.; Morabito, A.; et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **2023**, 402, 2295-2306, doi:10.1016/s0140-6736(23)01613-6.
41. de Gooijer, C.J.; van der Noort, V.; Stigt, J.A.; Baas, P.; Biesma, B.; Cornelissen, R.; van Walree, N.; van Heemst, R.C.; Soud, M.Y.; Groen, H.J.M.; et al. Switch-maintenance gemcitabine after first-line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma (NVALT19): an investigator-initiated, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* **2021**, 9, 585-592, doi:10.1016/s2213-2600(20)30362-3.
42. Dudek, A.Z.; Wang, X.; Gu, L.; Duong, S.; Stinchcombe, T.E.; Kratzke, R.; Borghaei, H.; Vokes, E.E.; Kindler, H.L. Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. *Clinical lung cancer* **2020**, 21, 553-561.e551, doi:10.1016/j.clcc.2020.06.025.
43. Fennell, D.A.; Baas, P.; Taylor, P.; Nowak, A.K.; Gilligan, D.; Nakano, T.; Pachter, J.A.; Weaver, D.T.; Scherpereel, A.; Pavlakakis, N.; et al. Maintenance Defactinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Merlin-Stratified Pleural Mesothelioma: COMMAND—A Double-Blind, Randomized, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* **2019**, 37, 790-798, doi:10.1200/JCO.2018.79.0543.
44. Petrelli, F.; Ardito, R.; Conti, B.; Coinu, A.; Cabiddu, M.; Ghilardi, M.; Borgonovo, K.; Barni, S.; Ghidini, A. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. *Respir Med* **2018**, 141, 72-80, doi:10.1016/j.rmed.2018.06.026.
45. Fennell, D.A.; Porter, C.; Lester, J.; Danson, S.; Taylor, P.; Sheaff, M.; Rudd, R.M.; Gaba, A.; Busacca, S.; Nixon, L.; et al. Active symptom control with or without oral vinorelbine in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (VIM): A randomised, phase 2 trial. *EClinicalMedicine* **2022**, 48, 101432, doi:10.1016/j.eclim.2022.101432.
46. Popat, S.; Curioni-Fontecedro, A.; Dafni, U.; Shah, R.; O'Brien, M.; Pope, A.; Fisher, P.; Spicer, J.; Roy, A.; Gilligan, D.; et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol* **2020**, 31, 1734-1745, doi:10.1016/j.annonc.2020.09.009.
47. Pinto, C.; Zucali, P.A.; Pagano, M.; Grosso, F.; Pasello, G.; Garassino, M.C.; Tiseo, M.; Soto Parra, H.; Grossi, F.; Cappuzzo, F.; et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* **2021**, 22, 1438-1447, doi:10.1016/s1470-2045(21)00404-6.
48. Hassan, R.; Thomas, A.; Nemunaitis, J.J.; Patel, M.R.; Bennouna, J.; Chen, F.L.; Delord, J.-P.; Dowlati, A.; Kochuparambil, S.T.; Taylor, M.H.; et al. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncology* **2019**, 5, 351-357, doi:10.1001/jamaoncol.2018.5428.
49. Maio, M.; Scherpereel, A.; Calabrò, L.; Aerts, J.; Perez, S.C.; Bearz, A.; Nackaerts, K.; Fennell, D.A.; Kowalski, D.; Tsao, A.S.; et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet. Oncology* **2017**, 18, 1261-1273, doi:10.1016/s1470-2045(17)30446-1.
50. Alley, E.W.; Lopez, J.; Santoro, A.; Morosky, A.; Saraf, S.; Piperdi, B.; van Brummelen, E. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *The Lancet. Oncology* **2017**, 18, 623-630, doi:10.1016/s1470-2045(17)30169-9.
51. Okada, M.; Kijima, T.; Aoe, K.; Kato, T.; Fujimoto, N.; Nakagawa, K.; Takeda, Y.; Hida, T.; Kanai, K.; Imamura, F.; et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* **2019**, 25, 5485-5492, doi:10.1158/1078-0432.Ccr-19-0103.
52. Fennell, D.A.; Ewings, S.; Ottensmeier, C.; Califano, R.; Hanna, G.G.; Hill, K.; Danson, S.; Steele, N.; Nye, M.; Johnson, L.; et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* **2021**, 22, 1530-1540, doi:10.1016/s1470-2045(21)00471-x.
53. Disselhorst, M.J.; Quispel-Janssen, J.; Lalezari, F.; Monkhorst, K.; de Vries, J.F.; van der Noort, V.; Harms, E.; Burgers, S.; Baas, P. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* **2019**, 7, 260-270, doi:10.1016/s2213-2600(18)30420-x.





54. Scherpereel, A.; Mazieres, J.; Greillier, L.; Lantuejoul, S.; Dô, P.; Bylicki, O.; Monnet, I.; Corre, R.; Audigier-Valette, C.; Locatelli-Sanchez, M.; et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* **2019**, *20*, 239-253, doi:10.1016/s1470-2045(18)30765-4.

