

REVIEW ARTICLE

切除不能例に対する臨床試験

福岡和也<sup>1</sup>・中野孝司<sup>1</sup>

Clinical Trials for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma

Kazuya Fukuoka<sup>1</sup>; Takashi Nakano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a highly lethal and refractory malignancy caused by asbestos exposure. As local treatment, such as surgical resection or radiotherapy, is of limited efficacy, systemic chemotherapy plays an important role in improvement of treatment outcome. The results obtained from a large-scale phase III study led to approval of pemetrexed, a novel antifolate, by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) as the world's first therapeutic agent for MPM, and combination treatment with pemetrexed plus cisplatin has been recognized as standard chemotherapy for this disease in the first-line setting. Recent studies provide evidence that second-line chemotherapy for malignancies including MPM, is closely related to prolonged survival. To date, however, no chemotherapeutic regimens have been recommended in the second-line setting for MPM. To evaluate the efficacy and safety of combination chemotherapy with pemetrexed plus cisplatin in the second-line setting for unresectable MPM, a prospective multi-institutional study, as a project of the "Comprehensive approach on asbestos-related diseases" supported by the "Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology", has been commenced in Japan.

(JLCC. 2009;49:397-402)

**KEY WORDS** — Malignant pleural mesothelioma, Pemetrexed, Second-line chemotherapy, Multi-institutional study, Clinical trials

Reprints: Kazuya Fukuoka, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan (e-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp).

**要旨** — 悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露に起因する予後不良の難治性腫瘍である。悪性胸膜中皮腫に対する手術療法や放射線療法などの局所療法の効果は限定的であることから、治療成績の向上には全身化学療法が重要な役割を果たす。大規模第 III 相試験の結果から、新規葉酸代謝拮抗薬であるペメトレキセドは米国規制当局から世界で初めて悪性胸膜中皮腫治療薬として承認され、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法は、未治療悪性胸膜中皮腫に対する標準的化学療法として認識されるに至った。近年、悪性胸膜中皮腫を含む悪性腫瘍に対するセカンドライン化学療法が生存期間の延長に密接に関連

することが報告されてきた。しかしながら、これまで悪性胸膜中皮腫に対して推奨されるセカンドライン化学療法はない。切除不能悪性胸膜中皮腫に対するセカンドライン化学療法としてのペメトレキセド・シスプラチン併用療法の有効性と安全性を評価する目的で、科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」の研究課題として、多施設共同臨床試験が我が国において開始された。

**索引用語** — 悪性胸膜中皮腫, ペメトレキセド, セカンドライン化学療法, 多施設共同研究, 臨床試験

<sup>1</sup>兵庫医科大学呼吸器内科。  
別刷請求先：福岡和也，兵庫医科大学呼吸器内科，〒663-8501

兵庫県西宮市武庫川町 1-1 (e-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp)。  
※第 48 回日本肺癌学会総会特別企画「悪性胸膜中皮腫」。

## はじめに

中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜に発生する腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜、および、非常に稀ではあるが、精巣鞘膜からも発生する。これまで、中皮腫は非常に稀な疾患とされてきた。しかしながら、本疾患と石綿（アスベスト）との密接な関連性が報告されてから半世紀が経過した現在、その罹患患者数および死亡者数は世界的に急激な増加を辿っている。この原因が20世紀に消費された大量のアスベストにあることは、多くの疫学的研究から疑う余地もない事実である。悪性胸膜中皮腫の予後は不良であり、生存期間中央値は8～14ヶ月程度とされている。<sup>1</sup> 悪性胸膜中皮腫の早期発見は非常に困難であり、確定診断が得られた時点では、既に進行期である症例が大多数を占める。悪性胸膜中皮腫は胸膜をびまん性に進展するため、手術や放射線療法などの局所治療には限界がある。完全切除例においても再発率は高く、外科治療のみで治癒を期待することはできない。<sup>2</sup> また、根治を目指した放射線療法は、放射線の照射範囲が広範囲におよぶこととなり、周辺臓器への影響を考慮すると困難である。したがって、放射線療法は根治目的ではなく、術後補助療法や疼痛緩和目的の局所照射などに限定された治療手段とされている。

以上のように、悪性胸膜中皮腫に対する局所療法の効果は限定的であることから、大半の症例で全身化学療法が施行されている。しかし、全身化学療法が生存期間の延長に寄与するか否かは未だ明確にはされていない。本稿では、切除不能悪性胸膜中皮腫に対する化学療法に関する臨床試験をレビューし、我々が参画する、科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」における研究課題として取り組んでいる切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同臨床試験についても概説する。

### 1. ペメトレキセド登場以前の化学療法の変遷

これまでに全身化学療法として、悪性胸膜中皮腫に対して多くの抗癌剤の投与が試みられてきたが、その中から単剤で抗腫瘍効果を期待できる薬剤は葉酸代謝拮抗薬、アンソラサイクリン系薬剤、プラチナ製剤およびビンカルカロイド系薬剤である。<sup>3,5</sup> 併用化学療法においてもこれらの薬剤を中心とした組み合わせが主に用いられてきた。1990年代は、ドキシソルビシンとシスプラチンの併用を中心とした第II相試験が行われ、奏効率は約20%前後で、生存期間中央値は6～12ヶ月という成績であった。<sup>5</sup> 2000年代になると、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法、ならびにトポイソメラーゼI型阻害剤であるイリノテカン+シスプラチン併用療法を中心とする

第II相試験が行われた。ゲムシタビン単剤の奏効率は単施設試験で0～31%であるが、プラチナ製剤を併用すると奏効率は向上し、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法は単施設試験で48%、多施設試験では16～26%と報告されるようになった。<sup>6,7</sup> また、オキザリプラチンとの併用では、40%の奏効率が報告されている。<sup>8</sup> イリノテカンを中心とした併用療法では、イリノテカンの投与量は高用量よりも低用量の方が良好であり、イリノテカン60 mg/m<sup>2</sup>+シスプラチン併用療法の奏効率は26.7%であった。<sup>9</sup> 一方、高用量イリノテカン190 mg/m<sup>2</sup>とドセタキセル併用療法は毒性が強く、奏効例は得られなかった。<sup>10</sup> また、イリノテカン200 mg/m<sup>2</sup>とゲムシタビン併用療法の奏効率は14.2%で、中等量のイリノテカン100 mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン、マイトマイシンの3剤併用療法では奏効率25%で、全生存期間中央値は10.8ヶ月と比較的良好な成績が報告されている。<sup>11</sup> しかしながら、悪性胸膜中皮腫に対して既存の抗癌剤を用いた比較的小規模な第II相試験では、“標準的”化学療法を確立することはできず、新規抗癌剤を用いた大規模な臨床試験が望まれていた。

### 2. ペメトレキセド登場後の化学療法—第III相臨床試験を中心として— (Table 1)

このような状況の下で、新規葉酸代謝拮抗薬であるペメトレキセドが登場することとなった。ペメトレキセドは既存の抗癌剤とは異なり、複数の主要な葉酸代謝酵素を同時に阻害することで抗中皮腫活性を示すことから、multitarget antifolate (MTA)とも呼ばれる。悪性胸膜中皮腫に対してペメトレキセド500 mg/m<sup>2</sup>単剤投与による第II相試験が実施され、奏効率14.1%、生存期間中央値10.7ヶ月と良好な成績が得られた。<sup>12</sup> この結果をもとにして、ペメトレキセド500 mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン75 mg/m<sup>2</sup>の併用投与群(226例)とシスプラチン75 mg/m<sup>2</sup>の単剤投与群(222例)とを比較する大規模な無作為化第III相試験が実施された。奏効率は併用投与群41.3%、単剤投与群16.7%、生存期間中央値はそれぞれ12.1ヶ月、9.3ヶ月であり、ともにシスプラチン単剤投与群に比べて併用投与群の方が有意に優れているという結果が得られた。<sup>13</sup> これらの臨床試験の成果から、ペメトレキセドは世界で初めて悪性胸膜中皮腫治療薬として米国規制当局(the U.S. Food and Drug Administration: FDA)に承認され、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法は、悪性胸膜中皮腫に対する標準的化学療法として認識されるに至った。一方、我が国におけるペメトレキセド+シスプラチン併用療法の第I/II相試験では、化学療法未施行の悪性胸膜中皮腫に対する推奨投与用量はペメトレキセド500 mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン75 mg/m<sup>2</sup>であることが示さ

**Table 1.** Series of Randomized Phase III Studies in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma

References	Regimen	No. of patients	RR (%) p-value	MST (mo) HR (95% CI), p-value	mTTP (mo)	1-y survival rate (%)
Vogelzang <sup>13</sup> (2003)	Cisplatin	222	16.7	9.3	3.9	38
	Cisplatin + Pemetrexed	226	41.3	12.1	5.7	50
			p < 0.001	0.77 (0.60-0.90), p = 0.002		
van Meerbeeck <sup>15</sup> (2005)	Cisplatin	124	14	8.8	4.0	40
	Cisplatin + Raltitrexed	126	24	11.4	5.3	46
			p = 0.056	0.76 (0.58-1.00), p = 0.048		
Muers <sup>16</sup> (2008)	ASC	136	-	7.6	5.1	29
	ASC + Chemotherapy (MVP, VNR)	273	MVP: 10 VNR: 16	8.5 VNR: 9.5	5.6 VNR: 6.2	32
			0.89 (0.72-1.1), p = 0.29			

RR indicates response rate; MST, median survival time; mTTP, median time to progression; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; mo, months; ASC, active symptom control; MVP, mitomycin + vinblastine + cisplatin; VNR, vinorelbine.

れ、推奨用量での奏効率は36.8% (95% 信頼区間: 16.3~61.6%)と報告された。<sup>14</sup> これらの結果から、ペメトレキセドは我が国においても2007年1月に承認・薬価基準収載とされた。

ラルチトレキセドもペメトレキセドと同様の新規葉酸代謝拮抗薬であるが、5-FUよりも特異性の高いチミジル酸シンターゼ阻害薬である。ラルチトレキセドとシスプラチン併用療法とシスプラチン単独療法の無作為化第III相比較試験の結果が2005年に報告された。この中で、全生存に関してはラルチトレキセド+シスプラチン併用療法がシスプラチン単独療法よりも優れていることが示された (生存期間中央値11.4ヶ月 vs 8.8ヶ月, 1年生存率46% vs 40%, p=0.048)。<sup>15</sup> これらふたつの新規葉酸代謝拮抗薬の大規模第III相比較試験における生存期間中央値は、シスプラチン単独投与群に比較してペメトレキセド併用群で2.8ヶ月、ラルチトレキセド併用群で2.6ヶ月、それぞれ延長していることが示された。この結果は、未治療悪性胸膜中皮腫に対してシスプラチンと新規葉酸代謝拮抗薬との併用療法がシスプラチン単剤に比較して、再現性をもって有意に生存期間を延長させることを証明したものである。

一方、悪性胸膜中皮腫に対する緩和医療に化学療法の付加的価値を問う臨床試験が英国で行われ、2008年にその最終結果が報告された。<sup>16</sup> この試験は、緩和的放射線療法を含む緩和医療群 (active symptom control: ASC) を対照群 (136例)として、マイトマイシン+ビンブラスチン+シスプラチン (MVP) による併用化学療法を付加する群 (137例)、ピノレルビン単剤による化学療法を付加する群 (136例)の3群を比較することによって、化学療法が悪性胸膜中皮腫患者の生存とQOLを改善するかどうかを検討した第III相試験である。生存期間中央値、無増悪生存期間中央値、1年生存率は、緩和医療群でそれぞ

れ、7.6ヶ月、5.1ヶ月、29%であったのに対して、緩和医療に化学療法を付加した群 (MVP投与群とピノレルビン投与群を併せた群)ではそれぞれ、8.5ヶ月、5.6ヶ月、32%という結果であり、両群間で何れの評価項目にも有意差を認めなかった。ただし、化学療法付加群のうちピノレルビン投与群に関しては、生存期間中央値9.5ヶ月、無増悪生存期間中央値6.2ヶ月と marginalではあるが、緩和医療群に比較して生存期間が延長する傾向が認められた。以上より、本試験の結果から、悪性胸膜中皮腫に対する緩和医療に化学療法を付加することは全生存へおおよそ明らかなメリットは得られなかったが、ピノレルビンによる化学療法の付加的価値は今後も検討していく価値があると結論付けられた。しかしながら、この英国での第III相比較試験では、化学療法に悪性胸膜中皮腫に対する key drug である新規葉酸代謝拮抗薬が用いられておらず、今後、緩和医療に化学療法の付加的価値を検証するためにはペメトレキセドを含む化学療法による臨床試験の実施が望まれる。

### 3. セカンドライン (二次療法) の化学療法 (Table 2)

化学療法による前治療歴のある悪性胸膜中皮腫に対するセカンドライン化学療法 (二次療法) は、未だ確立していない。<sup>11,17-23</sup> シスプラチン+ペメトレキセド併用療法の大規模第III相比較試験のサブセット解析では、試験治療終了後にセカンドライン化学療法を受けた患者群は、受けなかった患者群に比較して生存期間が延長する傾向が認められた。<sup>24</sup> このことから、悪性胸膜中皮腫においてもセカンドライン化学療法が全生存期間に影響をおよぼす可能性が示唆され、セカンドライン化学療法の重要性が認識されている。前治療としてペメトレキセドを含まない化学療法を施行された既治療悪性胸膜中皮腫

**Table 2.** Studies of Second-line Chemotherapy for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma

References	Regimen	No. of patients	RR (%)	DCR (%)	mTTP	MST
Pemetrexed-naïve patients						
Giaccone (2002) <sup>17</sup>	ZD0437 (platinum analog)	47	12*	55.8	2.5 mo	6.7 mo
Fizazi (2003) <sup>18</sup>	Raltitrexed + Oxaliplatin	15	20	-	27 wks	44 wks
Porta (2005) <sup>19</sup>	Raltitrexed + Oxaliplatin	14	0	28.6	1.9 mo	3.2 mo
Sørensen (2007) <sup>20</sup>	Pemetrexed	28	21	NR	147 d	294 d
Sørensen (2007) <sup>20</sup>	Pemetrexed + Carboplatin	11	18	NR	222 d	258 d
Fennell (2007) <sup>11</sup>	Irinotecan + Cisplatin + Mitomycin	10	30	80	7.3 mo	7.3 mo
Jassem (2008) <sup>† 21</sup>	Pemetrexed	123	19.2	59.3	3.8 mo	8.6 mo
Pemetrexed-pretreated patients						
Serke (2006) <sup>22</sup>	Oxaliplatin + / - Gemcitabine	18	22*	50	NR	NR
Zucali (2008) <sup>23</sup>	Gemcitabine + Vinorelbine	30	10	43.3	2.8 mo	10.9 mo

RR indicates response rate; DCR, disease control rate; mTTP, median time to progression; MST, median survival time; NR, not reported; +/−, with or without; mo, months; wks, weeks; d, days.

\*Responses were reported as “minor responses”. †Randomized trial of pemetrexed versus best supportive care (data reported for pemetrexed arm only).

症例を対象として、best supportive care (BSC) 群と BSC + ペメトレキセド単剤投与群とを比較する第 III 相試験の結果が報告された。<sup>21</sup> ペメトレキセド単剤投与の奏効率は 19.2% で、病勢制御率は 59.3% であった。無増悪生存期間中央値は、BSC 群が 1.5 ヶ月であったのに対して、BSC + ペメトレキセド単剤投与群では 3.8 ヶ月と有意な延長が認められた ( $p=0.0002$ )。全生存期間は後治療の影響もあり、両群間で有意差を認めなかったが、本試験の結果からはセカンドライン化学療法にもペメトレキセドが有用である可能性が示唆された。

これまでに、セカンドライン化学療法におけるペメトレキセド + シスプラチン併用療法の有用性を検討した第 II 相、もしくは第 III 相臨床試験の報告はみられない。しかしながら、ペメトレキセドが製造販売されるまでの Expanded Access Program (EAP) に基づく非盲検多施設共同試験において、セカンドライン化学療法としてのペメトレキセド + シスプラチン併用療法の有効性を推察することができる。EAP に基づいて計 1056 例の胸膜および腹膜中皮腫患者がペメトレキセドを含む化学療法を受けていたが、このうち 187 例が前治療歴のある症例であった。187 例中 153 例について抗腫瘍効果の評価が可能であったが、奏効率はペメトレキセド + シスプラチン併用療法群で 32.5% (26/80)、ペメトレキセド単剤療法群では 5.5% (4/73) であり、生存期間中央値は、それぞれ 7.6 ヶ月、4.1 ヶ月という成績であった。<sup>25</sup> また、第 12 回世界肺癌会議においても、化学療法歴のある悪性胸膜中皮腫症例を対象とした EAP に基づく非盲検多施設共同試験の結果が発表された。<sup>26</sup> この試験では、151 例にペメトレキセド + シスプラチン併用療法が施行され、奏効率 23.8%、無増悪生存期間中央値 7.4 ヶ月、1 年生存率

67.5% という成績が報告された。これらの EAP に基づくセカンドライン化学療法としてのペメトレキセド + シスプラチン併用療法の成績は、悪性胸膜中皮腫に対するセカンドライン化学療法を検討した他の報告の成績と同等もしくは、それらに比べて良好であった。

一方、ペメトレキセド + シスプラチン併用療法によるファーストライン化学療法後に再発、もしくは不応性となった既治療例に対するセカンドライン化学療法に関する検討は、現時点においてゲムシタビンやビノレルビンを中心とした少数の報告があるのみで、今後の重要な課題とされる。<sup>22,23</sup>

#### 4. 科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」における切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同臨床試験

我が国において、これまでに、化学療法による前治療歴のある悪性胸膜中皮腫症例に対するセカンドライン化学療法としてのペメトレキセド + シスプラチン併用療法の有効性と安全性とを前向きに検討した臨床試験の報告はない。我々が参画する、科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」における研究課題のひとつとして、悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法の開発があげられている。本研究課題の一環として、ペメトレキセドを除く化学療法による治療歴のある切除不能悪性胸膜中皮腫に対するセカンドライン化学療法としてのペメトレキセド + シスプラチン併用療法の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同の第 II 相臨床試験を計画した。主要エンドポイントは無増悪生存期間で、副次エンドポイントは奏効率、有害事象発生率、全生存期間とする。予定症例登録数は 40 例で、登録期間は 1 年間、

追跡期間は最終登録症例の第1コース開始日より1年間とする。

本臨床試験の概要を説明する。対象症例は以下の選択基準をすべて満たすものとした。1) 病理学的に悪性胸膜中皮腫であることが確認されている、2) 臨床病期は問わないが、根治的手術適応がない、3) 悪性胸膜中皮腫に対してペメトレキセドを除く全身化学療法による治療を受けたことがある、4) 測定可能病変を有する、5) 年齢が20歳以上75歳未満、6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) が0~1、7) 前治療として放射線療法もしくは、手術療法が施行されている場合は、それぞれの治療終了日から21日以上が経過しており、かつ当該治療の効果や有害事象の影響を持ち越していないこと、8) 主要臓器機能が以下に示すように保持されていること、ヘモグロビン $\geq$ 9.0 g/dl、好中球数 $\geq$ 2000/ $\mu$ l、血小板数 $\geq$ 100000/ $\mu$ l、ASTおよびALT $\leq$ 各施設基準値上限の2.5倍、総ビリルビン $\leq$ 各施設基準値上限の1.5倍、血清クレアチニン $<$ 1.5 mg/dl、SpO<sub>2</sub> $\geq$ 92%、心電図正常、9) 症例登録日から少なくとも12週以上の生存が期待できる、10) 文書による同意が得られている。

治療方法に関して、ペメトレキセドは21日を1サイクルとして、各サイクルの1日目に500 mg/m<sup>2</sup>を10分間かけて点滴静脈内投与する。シスプラチンは21日を1サイクルとして、各サイクルの1日目にペメトレキセドを投与した30分後に引き続き、60 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて点滴静脈内投与する。必須併用薬として、ペメトレキセド初回投与の7日以上前から、総合ビタミン剤およびビタミンB<sub>12</sub>製剤の投与を開始する。総合ビタミン剤は、1 g (葉酸500  $\mu$ g 含有)を1日1回、連日経口投与し、ペメトレキセド投与中止もしくは終了後は、ペメトレキセド最終投与日から22日目まで、可能な限り投与を継続することとする。ビタミンB<sub>12</sub>製剤は、1回1000  $\mu$ gを筋肉内投与し、その後、ペメトレキセド投与期間中および投与中止後22日目まで、9週毎に1回投与することとする。

安全性は有害事象の種類、発現頻度および重症度にて評価する。重症度はNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 3.0に準拠して判定する。有効性は腫瘍縮小効果にて評価する。腫瘍縮小効果はmodified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)に準拠して判定する。症例登録、データ管理および統計処理は、兵庫医科大学内に設置した中皮腫臨床試験センターで行う。

本試験の臨床的意義は、①我が国においてセカンドライン化学療法としてのペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有効性と安全性が初めて検証されること、②そ

の結果、将来的に悪性胸膜中皮腫に対して有効な化学療法レジメンが複数開発された場合、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法をセカンドライン化学療法として用いるエビデンスが構築されること、③現在、海外におけるペメトレキセド承認国は、EU諸国、米国、カナダ、オーストラリア、台湾などに限られており、今後、それ以外の未承認国においても、ペメトレキセドが承認された際には本試験の成果が化学療法による前治療歴のある悪性胸膜中皮腫に対する治療方針の決定に重要な役割を果たすこと、などが考えられる。

本臨床試験はプロトコル審査委員会にて審査され、平成19年11月に承認された。現在、試験参加施設での症例登録が開始されている。

## おわりに

切除不能悪性胸膜中皮腫に対する化学療法に関するこれまでの臨床試験をレビューした。悪性胸膜中皮腫を対象とした第III相比較試験は極めて少なく、得られたエビデンスも僅かである。我が国においても、悪性胸膜中皮腫は増加していくことが予測されており、本疾患に対する標準的治療法確立が急務とされる。現在、実施している切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同臨床試験の成果から、新しいエビデンスが創生され、世界へ向けて発信できることを期待したい。

本研究は、平成18年度科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」の研究課題である。

## REFERENCES

- Ruffie P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laroze A, Ginsberg R, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol*. 1989;7:1157-1168.
- Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer*. 2005;49(Suppl 1):S71-S74.
- Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2000;1:313-326.
- Kindler HL. Systemic therapy for malignant mesothelioma. In: Perry MC, ed. *American Society of Clinical Oncology 2002 educational book*. Alexandria: ASCO; 2002:359-367.
- Steele JP, Klabatsa A. Chemotherapy options and new advances in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2005;16:345-351.
- Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17:25-30.

7. van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002;86:342-345.
8. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, Schreiber J, Bork I, Wollscgkaeger B, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer*. 2003;4:294-297.
9. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, Togawa N, Tonomura A, Miyake M, et al. Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. *Cancer*. 1999;85:2375-2384.
10. Knuuttila A, Ollikainen T, Halme M, Mali P, Kivisaari L, Linnainmaa K, et al. Docetaxel and irinotecan (CPT-11) in the treatment of malignant pleural mesothelioma—a feasibility study. *Anticancer Drugs*. 2000;11:257-261.
11. Fennell DA, Steele JP, Shamash J, Evans MT, Wells P, Sheaff MT, et al. Efficacy and safety of first- or second-line irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma. *Cancer*. 2007;109:93-99.
12. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:1556-1561.
13. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
14. Nakagawa K, Yamazaki K, Kunitoh H, Hida T, Gemba K, Shinkai T, et al. Efficacy and safety of pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:339-346.
15. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*. 2005;23:6881-6889.
16. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1685-1694.
17. Giaccone G, O'Brien ME, Byrne MJ, Bard M, Kaukel E, Smit B. Phase II trial of ZD0473 as second-line therapy in mesothelioma. *Eur J Cancer*. 2002;38(Suppl 8):S19-S24.
18. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C, et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2003;21:349-354.
19. Porta C, Zimatore M, Bonomi L, Imarisio I, Paglino C, Sartore-Bianchi A, et al. Raltitrexed-Oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer*. 2005;48:429-434.
20. Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol*. 2007;2:147-152.
21. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2008;26:1698-1704.
22. Serke M, Xanthopoulos A, Bauer T. Second line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma with oxaliplatin/gemcitabine. *Ann Oncol*. 2006;17(Suppl 9):231a.
23. Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, De Vincenzo F, Cavina R, Campagnoli E, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2008;112:1555-1561.
24. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, Reck M, von Pawel J, Kortsik C, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2005;16:923-927.
25. Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program. *J Thorac Oncol*. 2006;1:506-512.
26. Ulrich G, Paul T, Joachim vP, Bruno C, Graham D, Maurizio M, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with a platinum for previously treated patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM): Outcomes from the International Expanded Access Program (EAP); c5-03. *J Thorac Oncol*. 2007;2(Suppl 4):S372-S373.