

Yeni Tedavi Yöntemleri

Doç. Dr. Mustafa KÜRŞAT ÖZVARAN

Sürreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, İstanbul

e-mail: mkozvaran97@hotmail.com

Giriş

Malign plevral mezotelyoma serozal dokulardan kaynaklanan en çok plevrayı (%90) tutan agresif bir tümördür (1-2). Bu kanser 2020'ye kadar mesleki ve sosyal çevredeki asbest maruziyetine bağlı olarak insidansında artma beklenmektedir (2-6). Ülkemizin bazı bölgelerinde bulunan ve erionit ve tremolit içeren ak toprağın kullanan insanlarda malign mezotelyoma erkekler için 88 kez, kadınlar için 799 kez fazla görüldüğü bulunmuştur (7-8).

Malign mezotelyoma insandaki kanserden ölümlerin %1'den sorumlu olduğu düşünülmektedir (9). Burada tedavisiz ortalama yaşam süresi 4-12 ay arasındadır (5,10-12). Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavilerinin tek veya kombine uygulanması ile hastaların yaşam süresinin uzatılmasında yeterli sonuç vermemiştir. Kemoterapi uygulamalarında alınan iyi sonuçlar %20'yi geçmemektedir. Klasik tedaviye yeni giren olan anti folat antagonisti olan pemetrexed mezotelyoma tedavisinde tek başına yaşam süresini uzattığı tespit edilmiştir (13). Son yıllarda kullanılan IMRT (yoğunluğu ayarlanabilir radyoterapi) yöntemi ile bölgeye

daha yoğun uygulanmakta ve lokal nüksleri azalttığı tespit edilmiştir. (14). Üçlü kombinasyon tedavi yöntemi ekstra plöral pnömonektomiye takiben kemoterapi ve radyoterapi uygulanmasıdır. Bu üçlü tedavi yönteminin başarısı tümörün epitelyal tipte olması, mediastinal lenf bezi tutulumunun olmaması, tümörün tamamen çıkarılması ve hemidiyaframın tamamen tutulmaması şartları altında yükselmektedir (5,10,15-18). Bu şartlara uygun %4-10 arasındaki hasta grubunda epitelyal tipte uzun süreli yaşam beş yıl için %40 kadar çıkabilmekte, sarkomatöz ve miks tiplerde ise bu süreye ulaşamamaktadır. (15-18).

Klasik tedaviye ek olarak intra-kaviter olarak foto-dinamik tedavi ekstra plöral pnömonektomi veya plörektomiyle birlikte uygulanmış fakat morbiditenin çok olması ve uygulamadaki zorluklar bu tedavinin kullanımını sınırlamıştır. Bu çalışmalarda, düşük evreli hasta grubunda hastaların ancak yarısında dokuz aya kadar lokal kontrol sağlanmış fakat ortalama yaşam süresi 10 ay olarak bulunmuştur. (19,20).

Malign mezotelyoma'nın önümüzdeki 40 yılda getireceği ekonomik yükün Amerika için 200 milyar

Avrupa için 80 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir (21). Bu alanda hala etkili tedavinin olmaması son yıllarda gen tedavisi gibi yeni metodların bu alanda denenmesini zorunlu kılmaktadır.

GEN TEDAVİSİ ÇALIŞMALARI

Gen tedavisi mevcut hastalığa neden olan gen bozukluğunu tedavi etmek amacıyla bir geni diğer bir hücreye isteyerek taşımaktır. Bu tedavi amacına uygun ve spesifik genetik bilgi içeren genin etkili ve yeterli olarak hücre içine taşınması, ve bununla birlikte gen etkinliğini tedavi boyunca sürdürmesi ve buna konakçı hücrenin cevabı en uygun şekilde olması ve aynı zamanda bu genin diğer bir hastalığa yol açmamasıdır.

Gen tedavisi genellikle kanser alanında tümör supresör genlere, onkogenlere, hücre siklus düzenleyicileri ve DNA tamir mekanizmasına müdahaleye yönelik olmaktadır. Burada temel olan gen mutasyonunu düzelterek hücreye apoptozis kararını verecek mekanizmanın harekete geçirilmesidir. Apoptosis kararı için kanser hücresinde anormal onkogenin etkinliğinin normale çevrilmesi veya engellenmesi veya tümör supresör genin etkinliğini artırarak apoptozis aleyhine bozulan dengenin düzeltilmesini sağlamaktır (22,23). Bu mekanizmadaki olan bir bozukluk, hücrede anormal bir büyüme yol açmakla tümör gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Apoptozis nekroz veya kazaya bağlı hücre ölümleri gibi pasif bir sistem değil programlanmış bir çok genin katıldığı aktif bir sistemdir. Hücre tarafından apoptozis kararı verildikten sonra fagosit tarafından belirlenir ve etrafında herhangi bir doku hasarı bırakmadan ve inflamatuvar mekanizmalara yol açmadan hücre ortadan kaldırılır. Bu durumdaki hücre kendine özgü bir morfoloji göstermektedir (24-26). Apoptozis programını daha iyi anlaşılması özellikle kanser hastalarının tedavisinde çok önemli ilerleme olacaktır.

Malign plevral mezotelyoma "suicide" gen tedavisi; immun-sitümlen gen tedavisi (sitokinler); gen replasman ve supresör genleri artırarak ve apoptozise neden olacak şekilde gen tedavisi; anti angi-

ogenik gen tedavisi; kanser aşısı olarak bilinen tümör antijenine karşı gen tedavisi (Simian Virus-40 ya da Mesotelin hücresine karşı) olmak üzere beş gen tedavi metodu çalışmalarda kullanılmıştır (27). Malign mezotelyomadaki gen tedavisindeki klinik çalışmalarında genellikle uygulanan metotlar tümör kitlesi cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra geriye kalan kısma veya direk mezotelyoma dokusuna gen tedavisinin uygulanmasıdır. Burada plevral boşluğuna veya tümör dokusuna çok kolay ulaşarak gen tedavisinin etkili bir şekilde uygulanmaktadır. Bu hastalığın genellikle lokal olarak büyüyen bir kanser olması ve uzak metastazının az olarak görülmesi özellikleri bu alandaki gen tedavisini avantajlı kılmakta morbidite ve mortaliteye azaltmaktadır. Bunların yanında özellikle sarkomatöz ve miks tiplerdeki mezotelyomada yoğun ve fibroz stromadan dolayı gen transferinde zorluklarla karşılaşmaktadır (15,28).

Bu konuda ilk klinik çalışma 1995 yılında başlayan ve en sık kullanılan yöntemlerden biri olan suisid veya toksin metod yöntemiyle gen tedavisi çalışmasıdır. Burada herpes simpleks thymidine kinaz (HSVtk) kodlanmış DNA adeno virüsle birlikte oluşturulan yapı ile antiviral ilaç gansiklovir birlikte kullanılmıştır. HSVtk bir enzim olarak gansiklovir'i gansiklovir monofosfata çevirmekte bu da mammalian kinaz tarafından güçlü DNA polimeraz inhibitörü olan gansiklovir trifosfata dönüştürmektedir. Gansiklovir dozu normalde toksik dozun 2-4 log daha düşük dozunda verilmektedir. Vektör ve enzim intraplevral olarak düşük dozda başlanmakta ve giderek doz artırılarak verilmektedir. Tedavinin uygulandığı 26 hastanın bir tanesi çalışmanın ikinci haftasında hızlı progresyondan dolayı eksitus olmuştur. Geri kalan 25 hastanın 17 tanesinde yeterli düzeyde gen tedavisi yapıldığı çeşitli testlerle (PCR, rt-PCR, Immuno histokimyasal boyama ile) tespit edilmiştir. Toplam 26 hastanın 18 tanesi ilk 11 ayda eksitus olmuştur. Bir hasta protokol tamamlandıktan sonra 32 ay hiç bir hastalık belirtisi görülmeden yaşamıştır. Üç hastada ik yıl kadar hastalık ilerlemeden kalmıştır. Yalnız bir hastada

radyolojik olarak gerileme olmuş bu hasta da 26 ay sonra eksitus olmuştur. Tedavinin başarısının düşüklüğüne rağmen, güvenli ve etkili gen tedavisi yönünden önemli bir çalışmadır (15,28-30).

Bu grupta tedavinin toksisitesinin az olması ve gen transferinin etkili olması nedeniyle ikinci faz 1 klinik çalışması 1998 yılında ortaya koymuştur. Bu çalışmada daha ileri tekniklerle hazırlanan adenovirus taşıyıcı kullanılmıştır. Birinci çalışmada adenovirusün E1-E3 bölgesi çıkarılmışken burada E1-E4 bölgesi çıkarılmış ve virusün yapacağı immun yanıt azaltılmıştır. Bu çalışmada beş hasta alınmış üç hastaya daha yüksek dozda tedavi edilmiştir. İmmunohistokimya yöntemi ile bu gen transferinin etkili olarak tüm hastalara yapıldığı tespit edilmiştir. Bu tedaviye diğer grubtan farklı olarak yanıt veren iki hasta gen tedavi protokolü tamamlandıktan sonra altı yıldan uzun süre hayatta kalmışlardır. Bunlar evre 1 epitelyal tip mezotelyoma olan hastalardır. Burada iki metot ile gen tedavisinin verilmesi değerlendirilmiş; birincisi cerrahi ile tümör yükünün azaltılması ve sonra gen tedavisinin uygulanması, ikinci metot ise tekrarlanan gen tedavisidir. Bu çalışmada minimal toksisitesi olması etkili gen transferi ve tümör cevabının da olması nedeniyle ümit verici bir metot olarak üzerinde çalışılması gerektiği sonucuna varılmıştır (28,29,31).

Mezotelyoma hücreleri intratümöral sitokinler üretmektedir. Bunlar sistemik toksisite olmadan lokal immunologik etki yaratmaktadır. Bu konu immuno modulator yaklaşımlı gen tedavisinin denemesine yol açmıştır. Amaç anti tümöral immun cevabı artırarak sistemik toksisiteye yol açmadan malign mezotelyoma tedavisinde kullanmaktır. Malign mezotelyomalı hastalara intraplevral olarak rekombinant vaccinia virüs ile birlikte human IL-2 geni intra dermal verilmiştir. Altı hasta üzerinde uygulanan bu faz-1 çalışmada hastalarda belirgin bir gerileme görülmemiş yalnız immun cevapta bir hasta dışında bir artış tespit edilmiştir. Herhangi bir toksisite görülmemiştir. Bu gen tedavisinin ayrıca anti angiogenik etkisi mevcut olduğu görülmüştür (15,27,32). Ayrı olarak IL-2, IL-12, GM-CSF, B7-1,

IFN-alfa ve gama gibi sitokinler gen tedavisinde kullanılmış ve invivo deneyler yapılmış ve immunitiyi oldukça artırdığı görülmüştür (33,34). Bir faz 1 çalışmasında IFN-β ile 6 malign mezotelyomalı hastaya intra plevral olarak adenovirus kombinasyonu ile verilmiş ve üç hastanın takibinde radyolojik olarak stabil ve regresyon tespit edilmiştir (27).

1998 yılında Amerika'da Louisina üniversitesinde yapılan kombine gen tedavisinde allogenetik ışınlanmış over kanser hücrelerine retroviral yolla HSVtk transfer edilmiş ve PA1-STK hücreleri oluşturulmuş ve bunlar intra plevral olarak faz 1 çalışmasında yedi hastaya uygulanmıştır. Daha sonra sistemik olarak gansiklovir verilmiştir. Burada suid gen tedavisi yanında bystander etki ile birlikte gansiklovir toksik metabolitleri PA1-STK hücrelerinden mezotelyoma hücrelerine gap junction yoluyla geçerek nekrotik hücre ölümünü teşvik etmesi planlanmıştır. Bystander etki: Geni taşıyan kanser hücrelerinin geni taşımayan kanser hücrelerinde öldürmesidir. Bu tedavi metodu ile yarattığı immun cevap ile bystander etki yaratmaktadır. Burada bu etki için tümör hücrelerinin en az %70'ine PA1-STK hücrelerinin transferi gerekmektedir. Bu çalışmada minimal toksisitenin yanında intraplevral olarak CD8 T-lenfositlerinin oranı artmıştır. Burada ayrıca bu yöntem modifiye edilmiş ve ayrı bir çalışmada Bacille Calmette-Guerin (BCG) birlikte verilerek immun etkiyle birlikte etkisinin artırılması düşünülmüştür. Bu tedavide ayrıca lokal immun cevapta artış görülmüştür. Bu tedavi altı hastaya uygulanmış, iki hasta hala hayatta olduğu rapor edilmiştir. Bu gen tedavisinin invivo, invivo ve faz çalışmaları yapılmış ve toksik bir etki görülmemiştir (15,35,36).

Ayrıca, malign mezotelyomada adenovirus p53 ve p16INK4a'da tedavi amacıyla kullanılmış ve bununla ilgili invivo ve invivo çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar düşük olan tümör supresor geni artırmak amacıyla planlanmıştır (37,38).

Diğer bir çalışma Anti mesotelin immunotoksin (SS1P) kullanılan 34 hastanın yapılan çalışmasında 20 malign mezotelyoma hastasının 14

tanesinde minor cevap veya aynı düzeyde kalmış, birinde orta düzeyde cevap alınmıştır. Yan etki çok az düzeyde kalmış ve %90 üzerinde immün cevap bulunmuştur (39).

Malign mezotelyoma üzerine MD Anderson Kanser Merkezinde de anti apoptozis ve apoptozis dengesi üzerine etki yaparak invitro ve invivo olarak gen tedavisi çalışmaları yapılmıştır. Bcl-2 gen ailesi hem anti-apoptotik (Bcl-XL, Bcl-2, Mcl1) hemde pro-apoptotik (Bax, Bak, Bcl-XS) genlerinden oluşmakta ve bunlar arasındaki denge hücrenin apoptozis kararı için önemlidir. Bu çalışmalarda amaç malign mezotelyoma hücresinde aşırı üretilen anti-apoptotik gen olan Bcl-XL proteini sodyum-butirat ve ASO-Bcl-X (AntiSense-Oligonucleotid) ile azaltarak hem apoptozise yol açmak ve aynı zamanda klasik kemoterapi ilaçlarına karşı hassasiyeti artırılmasıdır. Sodyum butiratın malign mezotelyoma hücrelerinde Bcl-XL genini azaltarak apoptozise yol açtığı daha önce tespit edilmiştir (1,40). Antisense Oligonükleotid ve sodyum butiratla birlikte sisplatin, gemsitabin, karboplatin bu çalışmalarda kullanılmıştır. Bunlarla birlikte sisplatin kombinasyonundan sinergistik etki olduğunu, diğerleri en azından aditif olarak etkilediklerini tespit edilmiştir (41-44). Bu konuda yapılan invitro çalışmada bu sinergistik etkide tespit edilmiştir (45). Aynı bir çalışmada bir tümör supresor gen olan PTEN (fosfataz ve tensin enzim analogu) geni aynı amaçlarla kullanılmıştır. Buradaki mekanizma farklı bir yol olan PI-3-kinaz yolunu takip etmekte ve bu yol aynı zamanda Bcl-2 ailesi proteinleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili çalışmada Adenovirus-PTEN ile birlikte sisplatin, gemsitabin ve paklitaksel kullanılmış, invitro yapılan bu deneylerde Adenovirus-PTEN ile gemsitabin ve paklitaksel kombinasyonlarında sinergistik etkili olduğunu sisplatinde ise additif etki olduğu gösterilmiştir (46). Bu çalışmalar sırasında Bcl-XL düzeyinin azalmasıyla birlikte hücre kendini korumak için diğer antiapoptotik gen olan Bcl-2 düzeyini artırmaktadır. Bu iki gen düzeyini birlikte kombine gen tedavisi ile düşürüldüğünde apopto-

siz etkisi artmış olduğu ve ilaç kombinasyonu ile sinergistik ve aditif etki tespit edilmiştir (47).

SONUÇ

Malign mezotelyoma'nın tedavisinde klasik tedavilere direnç hala devam etmektedir. Tümör bütün kanserden ölümlerin %1'den sorumlu olmasına rağmen önümüzdeki yıllarda çevresel ve mesleki asbest maruziyeti nedeniyle insidansında artma beklenmektedir. Belirli şartları taşıyan hastalar dışında (%10) klasik tedavi metotlarının etkisiz kaldığı bu hastalıkta yeni metotlardan biri olan gen tedavisini bu hastalığın tedavisinde kullanmak için araştırmalar yapılmasına neden olmuştur. Gen tedavisinde genin transferinde hala etkili ve yeterli olacak yöntem bulunmamıştır. Kanser tedavisindeki gen tedavisinin kendi içindeki genel zorlukları yanında malign mezotelyomadaki doku yapısından kaynaklanan dezavantajlara rağmen kolay ulaşılması ve bu hastalığın uzak metastazının az olmasından dolayı da gen tedavisinin uygulanması yönünden avantajları vardır. Bu tedavi yöntemi bu hastalığın tedavisinde en ümit veren metotlar arasındadır. Bu alanda bir çok gen tedavisi ile ilgili faz çalışmaları devam etmektedir. Malign mezotelyomanın ülkemizde çevre koşulları nedeniyle büyük bir problem olması, gen tedavisi çalışmalarına katkı yapmamızı gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cao X, Mohuiddin I, Ece F, et al. Histone deacetylase inhibitor down regulation of bcl-xl gene expression leads to apoptotic cell death in mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 562-8.
2. Bruce WS, Robinson, A, Philippe Chahinian, eds. *Mesothelioma*. London Martin Dunitz Ltd; 2002: 101-10.
3. Neragi-Miandoab S. Multimodality approach in management of malignant pleural mesothelioma. *European Journal of Cardio-thoracic surgery* 2006; 29: 14-9.
4. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, et al. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972-81.
5. Sugerbaker DJ, Garcia JP. Multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1997; 112: 272-5.

6. Butchart EG. Contemporary management of malignant pleural mesothelioma. *Oncologist* 1999; 4: 488-500.
7. Emri S, Demir A, Dogan M, et al. Lung disease due to environmental exposures to erionite and asbestos in Turkey: *Toxicol Lett* 2002; 127: 251-7.
8. Metintas S, Metintas M, Ucgun I, et al. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: Follow-up of a Turkish cohort living in rural area. *Chest* 2002; 122: 2224-9.
9. Spugnini EP, Crispi S, Scarabello A, et al. Piroxicam and intracavitary platinum-based chemotherapy for the treatment of advanced mesothelioma in pets: Preliminary observations. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2008; 27: 6-10.
10. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Result in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65.
11. Maggi G, Casadio C, Cianci R, et al. Trimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 346-50.
12. Law MR, Hodson ME, Turner-Wareick M, Malignant mesothelioma of the pleura: Clinical aspects and symptomatic treatment. *Eur J Respir Dis.* 1984; 88: 302-9.
13. Puto K, Garey JS. Pemetrexed Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 678-83.
14. Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, et al. Promising early local control of malignant pleural mesothelioma following postoperative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest. *Cancer J* 2003; 9: 476-84.
15. Stermen DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest* 1999; 116: 504-20.
16. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg* 1996; 224: 288-96.
17. Sugarbaker DJ, Norberto JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1998; 113: 61-5.
18. Jaklitsch MT, Grondin SC, Sugarbaker DJ. Treatment of malignant mesothelioma. *World J. Surg* 2001; 25: 210-7.
19. Moskal TL, Dougherty TJ, Urschel JD, et al. Operation and photodynamic therapy for pleural mesothelioma: 6-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1128-33.
20. Schouwink H, Rutgers ET, Vander Sijp J, et al. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumectomy in patients with malignant pleural mesothelioma: Dose finding and toxicity results. *Chest* 2001; 120: 1167-74.
21. Robinson BWS, Lake RA. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591-603.
22. Thomas Blankenstein, ed. *Gene therapy Principles and Applications*. Basel, Boston, Berlin, Birkhauser: 1999: 150-60.
23. Nowak AK, Lake RA, Kindler HL, Bruce, et al. New approaches for mesothelioma: Biologics, vaccines, gene therapy, and other novel agents. *Semin Oncol* 2002; 29: 82-96.
24. Hacker G. The morphology of apoptosis. *Cell Tissue Res* 2000; 301: 5-17.
25. Geske FJ, Gerschenson LE. The biology of apoptosis. *Human Pathology* 2001; 32: 1029-38.
26. Aigner T. Apoptosis, necrosis, or whatever: How to find out what really happens? *Journal of Pathology* 2002; 198: 1-4.
27. Van der Most RG, Robinson BWS, Nelson DJ. Gene therapy for malignant mesothelioma: Beyond the infancy years. *Cancer Gene Therapy* 2006; 13: 897-904.
28. Stermen DH. Gene Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 1147-73.
29. Stermen DH, Recio A, Vachani A, et al. Long-term follow-up of patients with malignant pleural mesothelioma receiving high-dose adenovirus herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir suicide gene therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7444-53.
30. Stermen DH, Treat J, Litzky LA, et al. Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase gene delivery in patients with localized malignancy: Results of a phase 1 clinical trial in malignant mesothelioma. *Human gene therapy* 1998; 9: 1083-92.
31. Stermen DH., Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology* 2005; 10: 266-83.
32. Mukherjee S, Haenel T, Himbeck R, et al. Replication-restricted vaccinia as a cytokine gene therapy vector in cancer: Persistent transgene expression despite antibody generation. *Cancer Gene Ther* 2000; 7: 663-70.
33. Caminschi I, Venetsanakos E, Leong CC, et al. Cytokine gene therapy of mesothelioma. Immune and anti-tumor effects of transfected interleukin-12. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 347-56.

34. Mukherjee S., Nelson D, Loh S, et al. The immune anti-tumor effects of GM-CSF and B7-1 gene transfection are enhanced by surgical debulking of tumor. *Cancer Gene Ther* 2001; 8: 580-88.
35. Schwarzenberger P, Lei D, Freeman SM, et al. Antitumor activity with the HSV-tk-gene-modified cell line PA-1-STK in malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 333-7.
36. Harison LH Jr, Schwarzenberger PO, Byrne PS, et al. Gene-modified PA1-STK Cells Home to Tumor Sites in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 407-11.
37. Frizelle SP, Rubins JB, Zhou JX, et al. Gene therapy of established mesothelioma xenografts with recombinant p16INK4a adenovirus. *Cancer Gene Ther* 2000; 7: 1421-5.
38. Giuliano M, Catalano A, Strizzi L, et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 overexpression reverts tumorigenicity of human mesothelioma cells. *Int J Mol Med*. 2000; 5: 591-6.
39. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, et al. Phase I Study of SS1P, a Recombinant Anti-Mesothelin Immunotoxin Given as a Bolus IV Infusion to Patients with Mesothelin-Expressing. Mesothelioma Ovarian and Pancreatic Cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13-1-4.
40. Mohiuddin I, Cao X, Fang B, et al. Significant augmentation of pro-apoptotic gene therapy by pharmacologic bcl-xl down-regulation in mesothelioma. *Cancer Gene Ther* 2001; 8: 547-54.
41. Ozvaran MK, Cao X, Miller SD, et al. histone deacetylase inhibition augments human mesothelioma cellular response to chemotherapy. (abstract) *Am J Respir Crit Care Med* 2002 (Suppl); 165: 33.
42. Smythe WR, Mohiuddin I, Ozvaran MK, et al. Antisense therapy for malignant mesothelioma with oligonucleotides targeting the bcl-xl gene product. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1191-8.
43. Cao X, Ozvaran MK, Miller SD et al. A bcl-xl antisense adenoviral vector: A novel and effective pro-apoptotic gene therapy construct. (abstract) *Molecular therapy* 2002; 5: 68.
44. Ozvaran MK, Cao XX, Miller SD, et al. Antisense oligonucleotides directed at the bcl-xl gene product augment chemotherapy response in mesothelioma. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 545-50.
45. Littlejohn JE, Cao X, Miller SD, Ozvaran MK, et al. Bcl-xL antisense oligonucleotide and cisplatin combination therapy extends survival in SCID mice with established mesothelioma xenografts. *Int. J Cancer* 2008 ; 123: 202-8.
46. Mohiuddin I, Cao X, Ozvaran MK, et al. Phosphatase and tensin analog gene overexpression engenders cellular death in human malignant mesothelioma cells via inhibition of AKT phosphorylation. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 310-6.
47. Cao X, Rodarte C, Zhang L. et al. Bcl2/bcl-x (L) Inhibitor Engenders Apoptosis and Increases Chemosensitivity in Mesothelioma *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 246-52.