



*Titolo:* Ruolo della Radioterapia (RT) nel trattamento del Mesotelioma Maligno Pleurico (MMP)

*Autore:* Franzone P.<sup>1\*</sup>, Grosso F.<sup>2</sup>, Todisco L.<sup>1</sup>, Berretta L.<sup>1</sup>, Zai S.<sup>2</sup>, Aurelio A.<sup>3</sup>, Pozzi G.<sup>1</sup>, Orecchia A.<sup>1</sup>, Mancuso M.<sup>4</sup>, Musante F.<sup>3</sup>, Ferretti G.<sup>5</sup>

*Tipo:* Revisione della bibliografia

*Keywords:* Mesotelioma Maligno Pleurico, Radioterapia, IMRT;

---

<sup>1</sup> Radioterapia, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

<sup>2</sup> Oncologia, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

<sup>3</sup> Radiodiagnostica, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

<sup>4</sup> Chirurgia Toracica, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

<sup>5</sup> Malattie dell'Apparato Respiratorio, A.S.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo – Alessandria

\* Autore Corrispondenza

E-mail: pfranzone@ospedale.al.it

### *Abstract*

Il Mesotelioma Maligno è una neoplasia aggressiva prevalentemente del mesotelio pleurico e l'amianto è il suo principale agente eziopatogenetico.

Il trattamento del mesotelioma maligno si può, a grandi linee, suddividere in curativo e palliativo.

Il trattamento curativo prevede, per pazienti con fattori prognostici favorevoli, una chirurgia con finalità radicale nell'ambito di programmi multimodali (bi o trimodali, con associazione alla chirurgia di chemioterapia e radioterapia).

Il trattamento con finalità palliativa è destinato ai pazienti con fattori prognostici sfavorevoli e può comprendere chemioterapia e/o chirurgia e/o radioterapia in base al sintomo prevalente.

La radioterapia ha un ruolo sia nella terapia delle forme iniziali di malattia che nella profilassi delle ricadute parietali dopo diagnostica invasiva transparietale, sempre, però, in casi selezionati, mentre è più routinario il suo uso nella palliazione del dolore nella malattia avanzata.

## *Introduzione*

Il Mesotelioma Maligno è una neoplasia aggressiva del mesotelio pleurico, meno frequentemente peritoneale ed eccezionalmente della tunica vaginale del testicolo e del pericardio. L'amianto è il principale agente eziopatogenetico e l'esposizione occupazionale è documentabile nel 70-80% dei pazienti affetti.

Il mesotelioma maligno della pleura (MMP) è una neoplasia rara, a prognosi infausta. L'incidenza, nei paesi europei, si aggira intorno a 2 nuovi casi su 100.000 abitanti.

In Italia la sorveglianza epidemiologica del mesotelioma, la ricerca attiva, la registrazione dei casi incidenti e l'analisi delle modalità di esposizione all'amianto sono svolte dal registro Nazionale dei casi di mesotelioma (ReNaM).

In Italia questa patologia interessa ogni anno circa 1400 nuovi casi con una tendenza all'incremento di incidenza, sia per gli uomini che per le donne e si stima che tale incremento proseguirà almeno fino al 2020 a causa dell'esposizione occupazionale all'amianto, la cui correlazione con l'insorgenza del mesotelioma è ormai chiaramente accertata.

La diagnostica e la stadiazione si basano su indagini radiologiche (Rx del torace, TC torace ed addome, TC/PET) e su metodiche invasive (Toracentesi, Toracosopia, Minitoracotomia, Biopsia transparietale pleurica TC guidata).

Secondo la Classificazione WHO (2004) i tipi istologici di mesotelioma maligno sono:

Epiteliale (epitelioide), Fibroso/Sarcomatoso (sarcomatoide), Misto (bifasico).

La classificazione in stadi è effettuata mediante il sistema IMIG (International Mesothelioma Interest Group basato sul TNM (Rusch, 1996) o mediante stadiazione Brigham, (Sugarbaker, 1993) che prevede 4 stadi e prende in considerazione la resecabilità e lo stato linfonodale.

Il trattamento del mesotelioma maligno si può, a grandi linee, suddividere in curativo e palliativo.

Il trattamento con finalità curativa è destinato solitamente a pazienti con mesotelioma epiteliale o bifasico con componente epiteliale >80%, con buon performance status, età inferiore ai 70 anni, in stadio I-III, possibilmente con linfonodi negativi. Questi pazienti sono potenzialmente candidabili a chirurgia con finalità curativa nell'ambito di programmi multimodali (bi o trimodali, con associazione alla chirurgia di chemioterapia e radioterapia).

Il trattamento con finalità palliativa è destinato ai pazienti con fattori prognostici sfavorevoli quali una componente sarcomatosa superiore al 20%, uno stadio avanzato (IV o N2), performance status scadente ed età superiore ai 70 anni. Il tipo di trattamento palliativo più

idoneo può comprendere chemioterapia e/o chirurgia e/o radioterapia in base al sintomo prevalente.

Il mesotelioma pleurico maligno ha dimostrato una discreta radiosensibilità e le modalità di diffusione della malattia fanno ritenere fondata l'utilità, fra i diversi trattamenti, della radioterapia. Infatti, la malattia è molto spesso confinata alla pleura omolaterale ed il controllo locale è il primo obiettivo, soprattutto dopo chirurgia radicale.

La radioterapia potrebbe trovare un razionale, quindi, nel trattamento dei pazienti affetti da mesotelioma maligno pleurico come parte integrante della terapia trimodale nelle forme iniziali di malattia, ma anche nella profilassi delle ricadute parietali dopo diagnostica invasiva transparietale e nella palliazione di sintomi quali dolore e dispnea.

#### *Ruolo della radioterapia nei programmi di trattamento radicale multimodale*

La Radioterapia dell'emitorece in toto è proposta con lo scopo di eliminare la malattia microscopica e prevenire ricadute dopo chirurgia, nell'ambito di un approccio integrato (Chemioterapia, Chirurgia, Radioterapia).

Non sono riportati, in letteratura, studi di fase III, e nei trial pubblicati la radioterapia è stata studiata dopo Pneumectomia extra pleurica (EPP) o dopo Pleurectomia/Decorticazione (P/D). In una casistica di 183 pazienti (Sugarbaker, 1999), il trattamento consistette in EPP seguita da terapia chemio-radioterapica adiuvante: con follow-up mediano 13 mesi, la sopravvivenza fu del 38% a 2 anni e del 15% a 5 anni. L'analisi univariata identificò 3 fattori prognostici associati ad un miglioramento della sopravvivenza: il tipo istologico epiteliale (52% a 2 anni, 21.5% a 5 anni), i margini di resezione negativi (44% a 2 anni e 25% a 5 anni) e la negatività linfonodale (42% a 2 anni e 17% a 5 anni). Gli autori concludono per una fattibilità del trattamento trimodale e suggeriscono l'utilità di una valutazione pre-chirurgica dei linfonodi extrapleurici al fine di selezionare meglio i pazienti candidati a trattamento radicale.

Uno studio di fase II su 88 pazienti trattati dal 1995 al 1998 al MSKCC (Rush, 2001), evidenzia che 57 di questi, dopo EPP, eseguirono radioterapia alla dose di 54 Gy all'emitorece. La sopravvivenza mediana del gruppo sottoposto anche a RT fu di 17 mesi (33.8 mesi per gli stadi I e II e 10 mesi per gli stadi III e IV) e la sopravvivenza attuariale a 3 anni fu del 27%. Le ricadute nel gruppo RT rappresentarono il 12.7%, mentre nel gruppo trattato con sola chirurgia furono il 33%. Le conclusioni degli autori sono di una fattibilità del trattamento RT adiuvante che sembra in grado di ridurre le ricadute locali, con prolungata sopravvivenza negli stadi precoci di malattia, con tossicità contenuta (esofagite, fatigue).

Un altro studio di fase II (Krug, 2009), presenta una casistica di 82 pazienti affetti da MMP eleggibili per trattamento trimodale consistente in chemioterapia neoadiuvante (Pemetrexed + Cisplatino), seguita da EPP e RT emitoracica. Alla dose di 54 Gy. Di questi pazienti, 77 completarono la Chemioterapia, 57 furono poi sottoposti ad EPP e 44 completarono il trattamento anche con RT. La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo fu di 16.8 mesi, mentre per il gruppo RT fu di 29.1 mesi, con una sopravvivenza attuariale a 2 anni del 61.2%. Il fattore prognostico individuato come più favorevole ad un'analisi univariata fu la risposta radiologica alla Chemioterapia, e non il tipo istologico, lo stadio e lo stato linfonodale.

Per quanto concerne la tossicità della radioterapia, da segnalare 2 casi di polmonite, uno mortale e tossicità di grado 3, gastroenterica in 2 pazienti, laringea in un caso e cutanea in un ultimo caso.

Le conclusioni degli autori evidenziano anche in questo studio una fattibilità del trattamento RT nell'ambito di un approccio trimodale, con sopravvivenza prolungata in quei pazienti in grado di completare tutta la terapia programmata.

Lo studio EORTC 08031 di fase II (Van Schil, 2010), ha valutato la fattibilità di un trattamento trimodale consistente in chemioterapia di induzione (con Platino e Pemetrexed) seguita da EPP e radioterapia postoperatoria alla dose di 54 Gy, in pazienti con MMP in stadio non superiore a cT3N1M0. Su 59 pazienti registrati, il 93% ricevette i 3 cicli di CT programmati, il 79% fu anche sottoposto a chirurgia e la radioterapia postoperatoria fu portata a termine nel 65%. La sopravvivenza mediana risultò di 18.4 mesi e sopravvivenza libera da progressione fu di 13.9 mesi.

Due pazienti decedettero per polmonite atinica; tossicità di grado 3-4 persistenti 90 giorni dopo il termine del trattamento furono riscontrate nel 5% circa dei pazienti. Le conclusioni dello studio rilevano che uno schema di tale genere non dovrebbe essere attuato al di fuori di istituzioni con elevato livello di esperienza, e preferibilmente condotto nell'ambito di clinical trials, per la sua complessità.

Sulla base degli studi citati, sono stati pubblicati i dati di una Consensus Conference Italiana sullo stato dell'arte e sulle raccomandazioni circa il trattamento del MMP (Pinto, 2012). In questo lavoro è stressato il fatto che la Chirurgia, per quanto aggressiva, da sola non migliora la sopravvivenza e che l'associazione con Chemioterapia non riduce l'incidenza di fallimento locale. Poiché il controllo locale sembra il problema più rilevante, la radioterapia postoperatoria potrebbe avere un forte razionale. Per quanto non siano presenti in letteratura studi randomizzati, una dose totale di radioterapia di almeno 56 Gy risulta essere associata ad

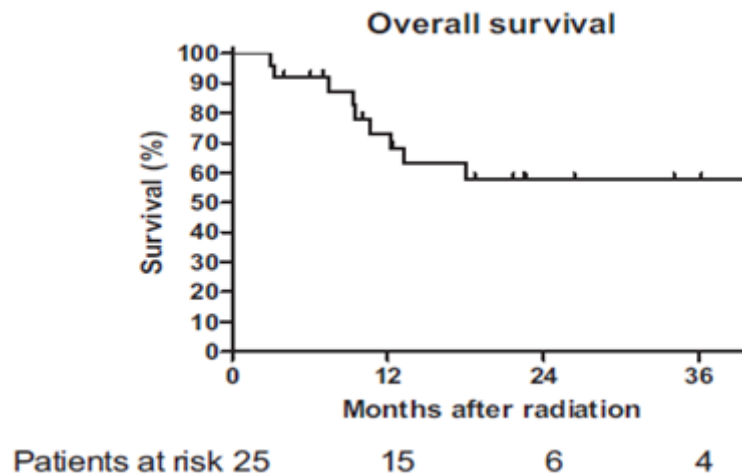
una significativa riduzione di fallimenti locali (11% vs 30-30% per dosi sotto i 50 Gy). Lo studio fornisce poi raccomandazioni e indicazioni sull'uso della radioterapia nel setting adiuvante che possono essere riassunte come segue:

- La RT adiuvante, dopo EPP, è da riservare a pazienti con buon Performance Status, FEC 1>80%, buona funzionalità renale, assenza di malattia controlaterale.
- La dose di RT deve raggiungere almeno i 50-54 Gy con frazioni giornaliere di 1.8-2 Gy con sovradosaggio fino a 60 Gy in caso di residuo macroscopico.
- Non è consigliata l'irradiazione elettiva delle stazioni linfonodali.

Al Convegno ESMO 2014 è stato presentato lo studio prospettico randomizzato di fase II "SAKK 17/04" (Stahel, 2014) che prevedeva un braccio di controllo ed uno con aggiunta di RT emitoracica in pazienti affetti da MMP R0 e R1 dopo chemioterapia neoadiuvante ed EPP: l'endpoint dello studio era di valutare il tempo alla ricaduta loco-regionale con o senza RT. 153 pazienti entrarono nel trial, 125 furono sottoposti a chirurgia, 99 ebbero una resezione completa macroscopica, 53 furono poi randomizzati a RT sì o no (gli altri 45 o rifiutarono la randomizzazione o furono ritenuti ineleggibili per violazioni del protocollo). 27 pazienti eseguirono radioterapia emitoracica e, di questi, 25 completarono il trattamento previsto. Con relapse free survival (RFS) mediana e globale per il gruppo sottoposto a RT di 9.4 e 7.6 mesi rispettivamente verso 7.6 e 5.7 mesi per il gruppo di controllo, gli autori concludono che lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario definito come un incremento di un anno in RFS loco-regionale e che quindi non viene supportato l'uso di routine della Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante ed EPP.

Recentemente è stato pubblicato uno studio di fattibilità in cui la radioterapia emitoracica (RT ipofrazionata con dose totale di 25 Gy più boost 5 di Gy in 5 giorni e tecnica IMRT) era stata impiegata prima della chirurgia, poi seguita da un trattamento chemioterapico adiuvante. (Cho, 2014). Si tratta di una modalità assolutamente inedita, ideata con il razionale di prevenire eventuale disseminazione di malattia durante l'intervento chirurgico. Il trattamento radiante è stato ben tollerato, con assenza di tossicità di grado 3 o più. I risultati in termini di efficacia, però, su 25 pazienti inseriti nello studio, non sono ancora maturi con overall survival cumulativa del 58% a 3 anni e follow-up mediano 23 mesi. (Fig1)

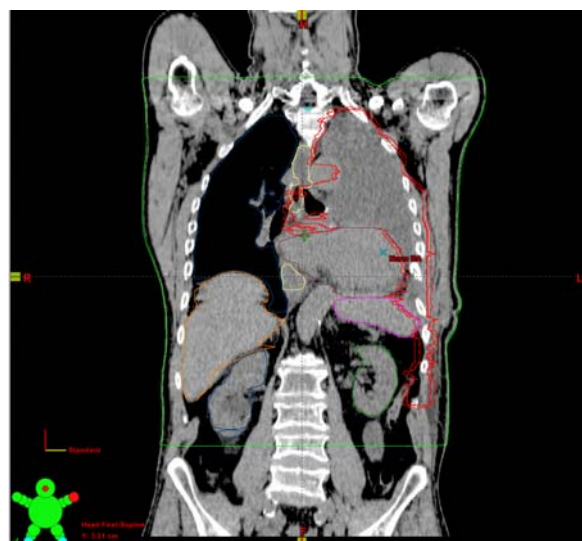
Fig.1



### *Moderne tecniche di radioterapia dell'emitotace*

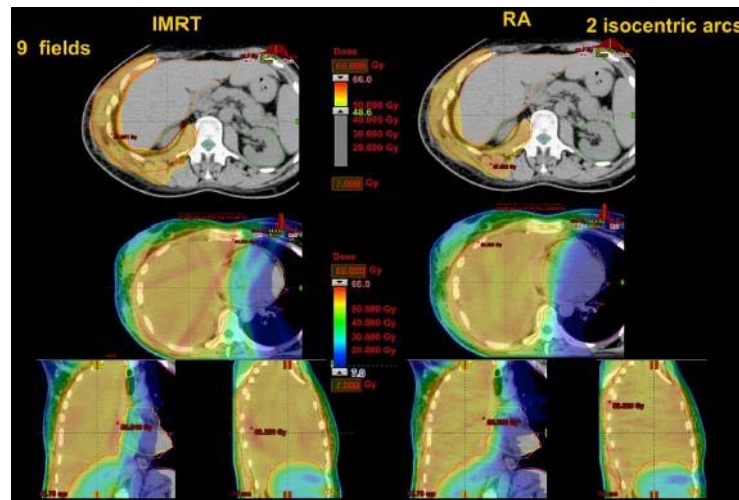
I volumi target della RT adiuvante emitoracica nel MMP dopo EPP sono stati considerati in diversi lavori (Giraud, 2011, Van Schil, 2010): Il CTV1 (Clinical Tumor Volume) include l'intera cavità toracica omolaterale dall'apice del polmone all'inserzione del diaframma, la pleura mediastinica omolaterale, la superficie pericardica omolaterale e la parete toracica a livello dei tramiti toracoscopici. Il CTV2 rappresenta un'area di sovradosaggio di dose su eventuali margini positivi chirurgici. Il GTV (Gross Tumor Volume) include eventuale residuo tumorale macroscopico, possibilmente evidenziati da clips chirurgiche. (Fig.2)

Fig 2: Volumi della RT postoperatoria contornati su TC (ricostruzione coronale). (Giraud, 2011)



La tecnica di radioterapia a modulazione di intensità (IMRT) è una tecnica altamente conformazionale che consente un maggior risparmio dei tessuti sani (OAR) e trattamenti meno tossici. (Fig 3)

Fig.3: Distribuzione di dose all'emitorace con tecnica IMRT (Scorsetti, 2010)



Dopo EPP l'impiego della tecnica IMRT ha inizialmente, però, previsto distribuzioni di dose poco favorevoli per il polmone controlaterale con conseguente polmonite anche fatale (Allen, 2006, Kristensen, 2009), suggerendo la necessità di seguire più attente e restrittive norme dosimetriche. Con l'accrescersi dell'esperienza, la tecnica IMRT appare in grado di migliorare la copertura del target e diminuire effettivamente il tasso di tossicità (Rice, 2007, Tonoli, 2011) a patto che si osservino i limiti di dose agli organi sani e che possono così essere riassunti:

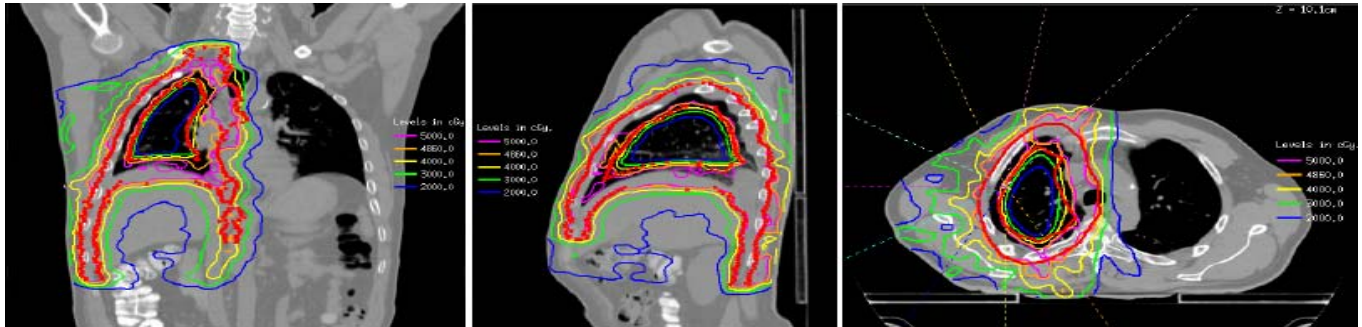
- Polmone controlaterale: V20<10% (se possibile 7%), V5<60%. MDL  $\leq$  8.5Gy
- Rene controlaterale: V15<20%
- Cuore: V45<50%
- Esofago: V55<30%
- Fegato: V30<30%
- Midollo Spinale: V45<10%; Dmax<50Gy

Attualmente, l'uso della EPP si è ridotto a favore dell'intervento di pleurectomia o decorticazione pleurica (P/D). La radioterapia adiuvante si deve quindi adeguare alla presenza, nel volume target, del polmone intatto.

Uno studio su 36 pazienti con polmoni in sede (Rosenzweig, 2012) ha previsto radioterapia adiuvante del cavo pleurico alla dose di 50.4 Gy, in frazioni di 1.8 Gy (Dose mediana 46.8

Gy). La dose mediana al polmone era  $< 21$  Gy, veniva adottata una tecnica IMRT a 6 campi complanari. (Fig. 4)

Fig 4: Planning RT dopo P/D (Rimner, 2012)



I risultati di questo studio riportano sopravvivenza mediana di 26 mesi e sopravvivenza a 2 anni del 53%. Polmonite G3-4 fu riscontrata nel 20% dei pazienti.

Rimner, 2012 evidenzia, su 64 pazienti sottoposti a trattamento trimodale con i 2 polmoni in sede, come le sedi di fallimento siano localizzate prevalentemente nell'area del massimo volume tumorale alla diagnosi, indicando la necessità di ottenere una resezione il quanto più possibile completa. Inoltre, con il maturare dell'esperienza nella delineazione del target radioterapico, sono diminuiti sia i fallimenti marginali che la tossicità.

Tecniche rotazionali quali Tomotherapy o VMAT sembrano particolarmente promettenti, consentendo di somministrare una dose inferiore ai polmoni e al cuore.

La radioterapia mediante Protoni, teoricamente, potrebbe offrire una maggior copertura del target e risparmio dei tessuti sani, ma è ancora, nel mesotelioma, a livello sperimentale.

### *Radioterapia del tramite toracoscopico*

Dopo toracentesi, biopsia TC guidata, posizionamento di drenaggio o VATS (Toracosopia video- assistita) circa il 10% dei pazienti svilupperà una ricaduta lungo il tramite.

La radioterapia del tramite, per la prevenzione della ricaduta, è stata testata in alcuni studi, con risultati contrastanti.

Boutin, 1995 ha randomizzato 40 pazienti ad eseguire o no radioterapia del tramite. La dose era di 21 Gy in 3 frazioni, somministrati 10-15 gg dopo la biopsia. I risultati furono di 0/20 ricadute nel braccio RT e di 8/20 ricadute nel braccio di osservazione,  $p < 0.001$ .

Lo studio di Bydder, 2004 ha analizzato in 43 pazienti 58 tramiti, randomizzati a trattamento radiante versus osservazione: non vi è evidenza di differenza statisticamente significativa fra i 2 bracci in termini di incidenza di metastasi del tramite.

Lo studio randomizzato inglese, O'Rourke, 2007 ha coinvolto 61 pazienti trattati con RT sul tramite versus osservazione: la dose era di 21 Gy in 3 frazioni entro 21 gg dalla biopsia o dal drenaggio. 4/31 pazienti nel braccio RT e 3/30 pazienti nel braccio osservazione svilupparono metastasi del tramite. I risultati anche in questo caso non evidenziano differenza statistica fra i 2 trattamenti. ( $p=0.748$ ).

Le raccomandazioni della Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma (Pinto, 2012) concludono che la radioterapia sistematica del tramite toracico non è routinariamente indicata, a meno che non sia dimostrato in trials più numerosi un vantaggio evidente.

L'irradiazione del tramite può trovare una limitata indicazione in quei pazienti sottoposti ad una metodica diagnostica invasiva e per i quali non è previsto alcun trattamento attivo per età, condizioni generali o stadio di malattia oppure quando vi è un rischio significativo di contaminazione del tramite toracoscopico.

### *Radioterapia palliativa*

La presenza di infiltrazione tumorale della parete toracica, che causa dolore, è la più frequente indicazione alla radioterapia. Sono generalmente utilizzati ipofrazionamenti della dose (singole frazioni di 3-5 Gy, dose totale 30-40 Gy) con risultati soddisfacenti. Analisi retrospettive riportano un beneficio clinico in circa il 50% dei pazienti sottoposti a radioterapia sintomatica. (Davis, 1994, De Ruyscher, 2003, Jenkins, 2011). La risposta al trattamento sembra particolarmente correlata all'EORTC prognostic index, al performance status ed al sottotipo istologico.

Il trattamento con radioterapia della dispnea non sembra altrettanto efficace.

## *Bibliografia*

- 1) Allen AM, Czerninska M, Janne PA et al. (2006). Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 65: 640-5
- 2) Boutin C, Rey F, Viallat JR et al (1995). Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest*; 108: 754-8
- 3) Bydder S, Philips M, Joseph DJ et al (2004). A randomised trial of single dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer*; 91: 9-10
- 4) Cho BC, Feld R, Leighl N et al (2014). A feasibility study evaluating surgery for mesothelioma after radiation therapy. The "SMART" approach for respectable malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*; Vol 9, N° 3, 397-402
- 5) Davis SR, Tan L, Ball DL (1994). Radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Aust Radiol*; 38: 212-4
- 6) De Ruysscher D, Slotman B (2003). Treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey. *Radiother Oncol*; 68: 299-302
- 7) Giraud P, Silvestre A, Zefkili S et al (2011). Helical tomotherapy for resected malignant pleural mesothelioma: dosimetric evaluation and toxicity. *Radiother Oncol*; 101(2): 303-6
- 8) Jenkins P, Milliner R, Salmon C et al (2011). Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer*; 47 (14): 2143-9
- 9) Kristensen CA, Notttrup TJ, Berthelsen AK et al (2009). Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol*; 92: 96-9
- 10) Krug LM, Pass HI, Rusch VW et al (2009). Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*; 27:3007-13
- 11) O'Rourke N, Garcia GC, Paul J et al (2007). A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol*; 84:18-22
- 12) Pinto C, Novello S, Torri V et al (2013). Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: state of art and recommendations. *Cancer Treat Rev*; 39 (4): 328-39

- 13) Rice DC, Smyte WR, Liao Z et al (2007). Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 69: 350-7
- 14) Rimner A, Yorke E, McLane A et al (2012). Failure Patterns after Hemithoracic Intensity-Modulated radiation Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma with TWO Intact Lungs. 11 th International Conference of the International mesothelioma Interest Group.
- 15) Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B et al (2012). Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 83: 1278-83
- 16) Rusch VW (1996). A proposed new international TNM staging System for malignant pleural mesothelioma: from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*; 14(1): 1-12
- 17) Rush VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al (2001). A phase II trial of surgical resection and adjuvant high- dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 122: 788-95
- 18) Scorsetti M, Bignardi M, Clivio A et al (2010). Volumetric modulation arc radiotherapy compared with static gantry intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma tumor: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 77: 942-9
- 19) Stahel RA, Riesterer O, Alexandros X et al.(2014). Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy (EPP) of malignant pleural mesothelioma (MPM) with or without hemithoracic radiotherapy. Abstract ESMO 2014.
- 20) Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ et al (1993). Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*; 11: 1172-8
- 21) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al (1999). Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 117(1): 54-63
- 22) Tonoli S, Vitali P, Scotti V et al (2011). Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-istitutional series.. *Radiother Oncol*; 101: 311-5
- 23) Van Schil PE, Baas P, Gaafar R et al (2010). Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J*; 36: 1362-69