



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BOLOGNA**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**  
*Dottorato di ricerca in Scienze Pneumo-Cardio-Toraciche di interesse Medico e Chirurgico*  
*XIX ciclo*

**MED/21**

**LA TERAPIA MULTIMODALE NEL TRATTAMENTO DEL  
MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO**

**COORDINATORE**

**Chiar.mo Prof. Sandro Mattioli**

**RELATORE**

**Chiar.mo Prof. Giuseppe Gotti**

**TESI DI DOTTORATO DI:  
Dott. Claudia Ghiribelli**

**Anno Accademico 2005-2006**

# LA TERAPIA MULTIMODALE NEL TRATTAMENTO DEL MESOTELIOMA PLEURICO MALIGNO

## INTRODUZIONE

L'incidenza del mesotelioma pleurico è in costante aumento nel mondo, a causa dell'elevata richiesta e produzione di asbesto nel periodo dell'industrializzazione, durante e dopo la Seconda Guerra Mondiale. Si prevede che il picco di incidenza del mesotelioma pleurico maligno si avrà nei prossimi 15 anni. Esso può presentarsi sotto due distinte forme. La forma più rara è il tumore fibroso solitario (o localizzato), conosciuto anche come **mesotelioma benigno**; è un tumore a lenta crescita, ben circoscritto e peduncolato e facilmente asportabile e curabile chirurgicamente. La forma più frequente è il **mesotelioma pleurico maligno (MPM)** diffuso, tumore localmente invasivo e con una prognosi quasi sempre fatale. È un tumore multicentrico che infiltra le pleure, spesso causando versamento e compressione delle strutture circostanti. Sebbene metastasi a distanza siano state riscontrate in circa il 30% dei rilievi autoptici, la maggior parte dei pazienti muore per la progressione loco-regionale del tumore, che finisce per infiltrare e comprimere strutture vitali.

La sopravvivenza media dei pazienti con MPM si aggira tra 4 e 12 mesi, a seconda dello stadio della malattia al momento della diagnosi.

## EZIOLOGIA E PATOGENESI

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è stato descritto per la prima volta nel 1943 in un caso di asbestosi. È stato ritenuto una malattia rara fino al 1960 quando Wagner documentò una numerosa casistica di questa neoplasia tra minatori di asbesto in Sudafrica.

La patogenesi del MPM ha avuto un più chiaro inquadramento dal riconoscimento della sua associazione ad un carcinogeno industriale quale l'asbesto, comunemente

usato come materiale per la coibentazione industriale e civile, nell'industria navale, ferroviaria e nell'edilizia. Durante l'esposizione non protetta all'asbesto, le fibre di anfibolite vengono inalate e raggiungono gli alveoli periferici, erodendoli e penetrando nello spazio subpleurico, dove continuamente stimolano la risposta infiammatoria e la carcinogenesi.

Tuttavia una esposizione lavorativa all'asbesto viene dimostrata soltanto nell' 80% dei casi di MPM; altri fattori che possono contribuire allo sviluppo del mesotelioma sono infezioni polmonari croniche, pleurite tubercolare, radiazioni e altre fibre minerali (1). Anche il Simian Virus 40 (SV40) sembra essere un potenziale fattore eziologico (2,3).

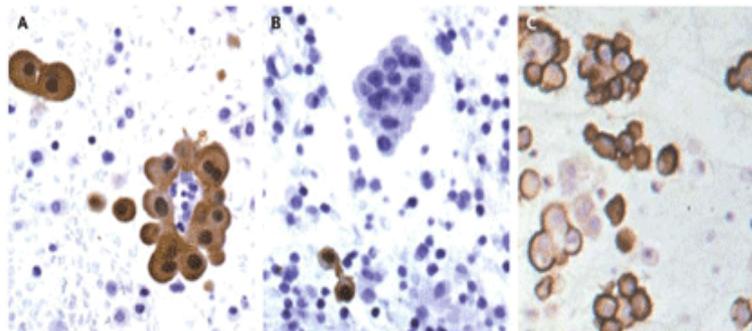
I dati epidemiologici dimostrano che tra l'esposizione all'asbesto e la comparsa del mesotelioma intercorre un periodo di latenza di circa 20-40 anni. Il fumo di sigaretta ha un effetto sinergico, aumentando di 60 volte la frequenza rispetto ai non fumatori esposti all'asbesto.

## ISTOPATOLOGIA

La diagnosi patologica di mesotelioma rimane controversa e difficoltosa per la natura pleiomorfica di questo tumore. Sebbene il mesotelioma venga classificato con i sarcomi dei tessuti molli, solo il 20% dei mesoteliomi sono **sarcomatosi**; circa il 50% ha un aspetto **epiteliomorfo** e il 20% si presenta **bifasico** (epiteliale e sarcomatoso). Per i patologi le maggiori difficoltà sono nel differenziare il mesotelioma dall' adenocarcinoma, l'iperplasia mesoteliale reattiva dal mesotelioma in stadio iniziale e il mesotelioma desmoplastico dalla pleurite benigna e dalle placche pleuriche.

L'utilizzo della microscopia elettronica e delle tecniche di immunoistochimica sui prelievi biotici hanno facilitato il compito dei patologi nella diagnosi differenziale del MPM. L'espressione dell'antigene epiteliale di membrana (EMA) è indicativo di malignità di tipo mesoteliale; la presenza di citokeratine conferma l'invasività e

permette di differenziare dal melanoma e dal sarcoma. L'utilizzo di specifici anticorpi permette di distinguere il mesotelioma dall'adenocarcinoma; il mesotelioma maligno è caratterizzato dalla presenza di EMA, calretinina, antigene 1 del tumore di Wilms' (WT1), citokeratina 5/6, HBME-1 e mesotelina e dall'assenza di CEA, TTF-1 ecc.



#### Aspetti citopatologici del MPM.

La citologia del liquido pleurico mostra cellule positive alla calretinina in un prelievo di mesotelioma ( riquadro A) e cellule negative in un caso di adenocarcinoma ( riquadro B) ad eccezione di poche cellule mesoteliali. In mani esperte, la presenza dell'antigene epiteliale di membrana in una distribuzione periferica ( riquadro C) permette la diagnosi di malignità

#### Aiuti diagnostici per differenziare il MPM dall'adenocarcinoma

	Malignant mesothelioma	adenocarcinoma
<b>Histology</b>		
Periodic acid-Schiff stain	negative	positive
Mucicarmine stain	negative	positive
<b>Immunostaining</b>		
Carcinoembryonic antigen	negative	positive (75%)
Leu-M1	negative	positive
Vimentin	positive	negative
Cytokeratin	positive	negative
<b>Electron microscopy</b>	long microvilli	short microvilli

## CLINICA E DIAGNOSI

Il MPM può originare a qualsiasi livello della pleura parietale e viscerale e si presenta sotto forma di ispessimenti pleurici o di mammellonature; di solito sono maggiormente interessate le zone inferiori del torace, specie gli sfondati costofrenici con coinvolgimento anche del muscolo diaframma e del pericardio. Talvolta la diffusione neoplastica può essere bilaterale ed interessare anche il parenchima polmonare. Nelle forme più avanzate, il tumore può infiltrare oltre la pleura parietale anche le coste e la parete toracica o sconfinare nel peritoneo attraverso il diaframma. Diffusione metastatica per via ematica e linfatica è stata riscontrata nel 50-60% dei rilievi autoptici.

Il MPM si manifesta intorno ai 60-70 anni di età con una frequenza di 3-5 volte maggiore nell'uomo rispetto alla donna. I sintomi di esordio sono insidiosi e nel 95% dei casi consistono in dolore toracico e respiro corto (1); il dolore è spesso riferito all'alto addome o alla spalla e viene confuso facilmente con un dolore di origine cardiaca, ortopedica o da colecistopatie. Con il progredire della malattia il sintomo predominante diviene la dispnea, spesso associata alla comparsa di versamento pleurico; in media passano dai 4 ai 6 mesi dalla comparsa della sintomatologia alla diagnosi. Quando il tumore arriva ad infiltrare la parete toracica ed i nervi intercostali, il dolore diviene più localizzato e severo. Sintomi meno frequenti comprendono febbre, perdita di peso e tosse. Negli stadi più avanzati possono comparire ascite, cachessia e deformità della parete toracica e dell'addome. Una trombocitosi è un dato di abbastanza frequente riscontro ed è di solito associato ad una prognosi infausta (4). Altre sindromi para-neoplastiche comprendono ipoglicemia, ipercalcemia, embolia polmonare, ipercoagulabilità, anemia emolitica autoimmune e la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico.

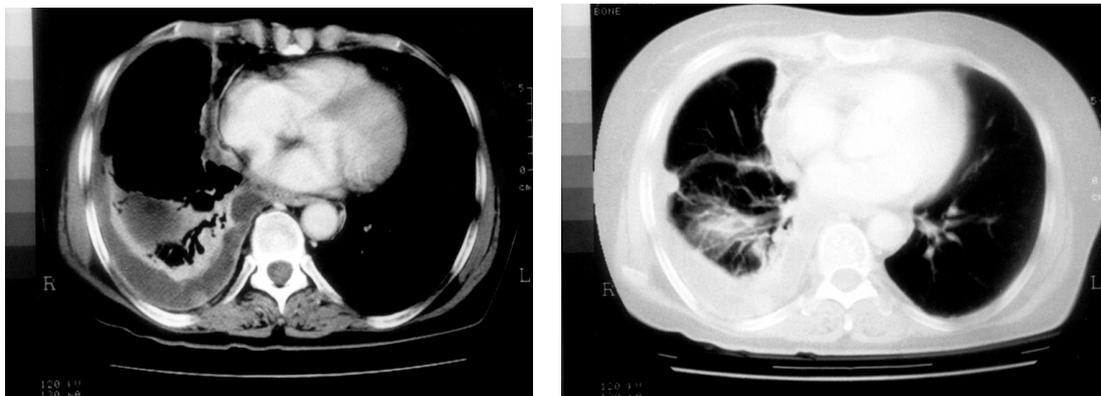
Nonostante il progresso delle metodiche diagnostiche, la diagnosi di MPM può risultare difficoltosa, sia nella distinzione tra forme benigne e maligne, sia

soprattutto nella diagnosi differenziale con neoplasie a diversa sede di origine con diffusione metastatica a livello pleurico.

Deve essere pertanto programmato un iter diagnostico accurato che, oltre agli elementi clinico-radiologici comprenda quelli che derivano dall'esame citologico del liquido pleurico e, soprattutto, dai prelievi biotici. Sul piano clinico, l'orientamento verso una natura maligna del versamento, è fornito da diversi rilievi quali:

- assenza di altre patologie che predispongano ad un versamento pleurico benigno
- sintomatologia ad esordio subdolo e lentamente ingravescente
- dispnea quale sintomo di esordio
- dolore toracico non caratteristicamente pleuritico
- assenza di una sintomatologia significativa (riscontro occasionale).

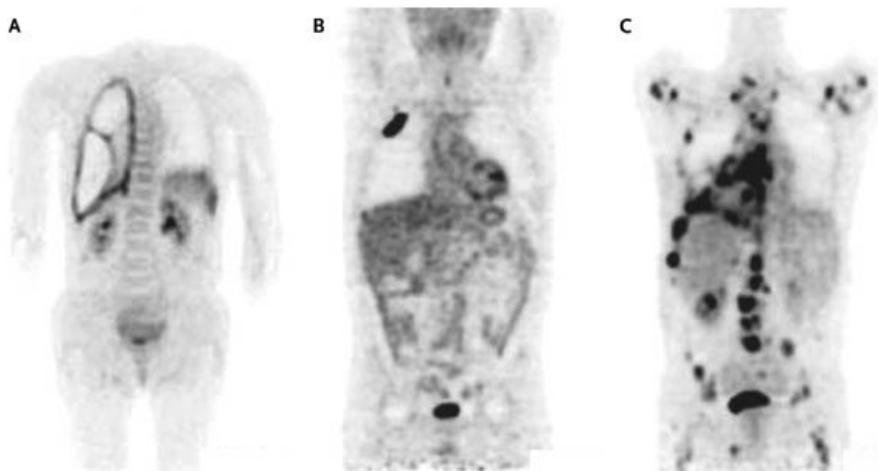
Segni molto indicativi vengono forniti dalle immagini **TAC**. Ispessimenti irregolari della pleura, particolarmente evidenti nel terzo inferiore del torace, con coinvolgimento delle scissure interlobari e zone di atelettasia polmonare sono le immagini più frequenti.



L'iniezione di mezzo di contrasto può aiutare a differenziare la neoplasia dal concomitante versamento pleurico.

Sebbene il MPM si localizzi prevalentemente a livello della pleura parietale e degli sfondati costofrenici, può essere infiltrata anche la pleura mediastinica con interessamento del grasso e del pericardio e dei linfonodi mediastinici. L'emitorace

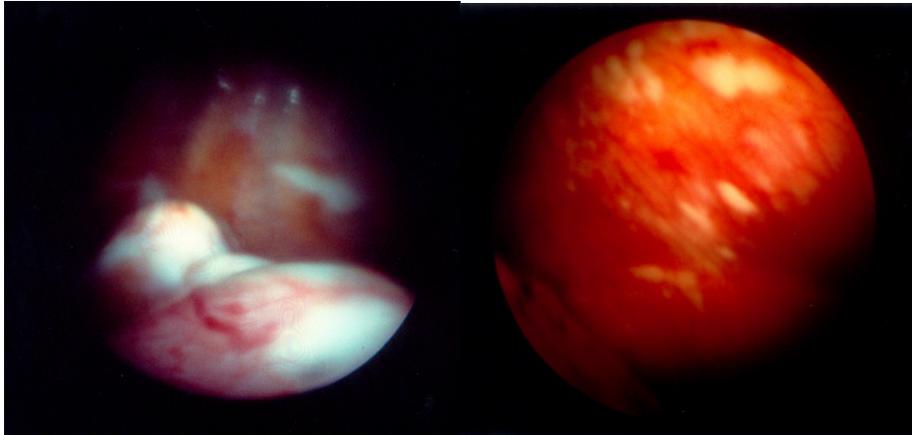
colpito può apparire fibrotico e fisso, con ridotte escursioni inspiratorie. I noduli intraparenchimali sono frequentemente metastasi ematiche, mentre quelli subpleurici si formano per infiltrazione diretta. L'invasione diaframmatica è frequente ed è più facilmente diagnosticabile con le immagini di **RMN** che con la TAC (5,6). Recentemente è stata utilizzata anche la **PET**, che può essere utile per indagare una eventuale localizzazione extra-toracica e soprattutto per la valutazione linfonodale (7).



**PET nel MPM.** Le immagini PET possono mostrare una diffusa ipercaptazione pleurica o una singola massa ( riquadro A e B rispettivamente) o una ipercaptazione estensiva da localizzazioni secondarie (riquadro C).

L'esame del liquido pleurico è di importanza cruciale. Il liquido pleurico risulta frequentemente ematico, ad elevato contenuto proteico, bassi leucociti e basso pH. L'elevato contenuto di acido ialuronico è suggestivo di mesotelioma, ma scarsamente specifico. Fondamentale è la ricerca dei markers tumorali e la citologia del sedimento. Tuttavia l'esame citologico del liquido pleurico o dell' ago-aspirato transpleurico raramente portano ad una diagnosi di certezza, spesso non differenziando da un adenocarcinoma metastatico, a causa della scarsa quantità di tessuto da esaminare.

La diagnosi di certezza viene di solito effettuata in videotorascopia; con tale metodica è infatti possibile effettuare biopsie mirate nelle zone più sospette ed è inoltre valutabile l'estensione della patologia a livello dell'emitorace indagato.



In molti casi il quadro endoscopico è così espressivo da non lasciare dubbi circa la diagnosi di MPM. Tuttavia l'aspetto endoscopico non è sempre così inequivocabile; possono insorgere dubbi circa la natura neoplastica od infiammatoria di alcuni versamenti, ispessimenti e nodulazioni pleuriche. Occorre inoltre distinguere le forme con interessamento diffuso di uno o di entrambi i foglietti pleurici, da quelle con interessamento pleurico circoscritto.

Nelle forme diffuse è più frequente l'interessamento della sola pleura parietale che appare ispessita, lardacea, a superficie irregolare per la presenza di sopraelevazioni di piccole dimensioni o di grossolane rugosità, talora per l'evidenza di placche giallastre. Questi aspetti, qualora siano attenuati, suscitano dubbi nei confronti di processi cronicamente evolventi, che solo i prelievi biotipici possono dirimere.

Vi sono casi in cui l'interessamento della sierosa pleurica riguarda entrambi i foglietti; sono le cosiddette forme "a corazza" che talvolta non consentono l'esecuzione della torascopia per la completa oblitterazione del cavo pleurico.

Nelle forme circoscritte è possibile osservare alterazioni della superficie pleurica rappresentate da noduli o da masse o da mammellonature di colorito variabile dal

bianco-grigiastro al giallo-rossastro intercalati a tratti di superficie pleurica normale o modicamente ispessita o congesta. Queste nodulazioni possono essere facilmente distinguibili da ammassi fibrinosi che hanno scarsissima consistenza al prelievo bioptico.

Maggiore attenzione va posta nei confronti di placche di scleroalinosi, talora calcifici, che si osservano abbastanza frequentemente sulla pleura parietale dei soggetti venuti a contatto con l'asbesto.

Il MPM tende ad infiltrare i tessuti circostanti con una storia naturale tendenzialmente lenta, pur con estrema variabilità da caso a caso. Disfagia, dolore toracico, infiltrazione ricorrentiale sinistra, sindrome di Horner e sindrome della vena cava superiore possono manifestarsi in fase avanzata di malattia, in seguito a compressione ed infiltrazione dell'esofago, laringe, vertebre, nervi e vena cava superiore.

## STADIAZIONE

Nel tentativo di porre corrette indicazioni terapeutiche è necessaria una accurata stadiazione del MPM, universalmente accettata e che suddivida i pazienti in gruppi relativamente omogenei. Nel corso degli anni sono stati proposti numerosi sistemi di stadiazione per il MPM.

Nel 1976 Butchart propose un sistema di stadiazione basato su una serie di 29 pazienti sottoposti a pleuropneumectomia. I quattro stadi prendono in considerazione l'estensione anatomica del tumore, l'infiltrazione linfonodale e la presenza di metastasi a distanza.

Questo sistema è stato utilizzato a lungo per la sua semplicità, ma non vi era una corretta relazione tra lo stadio e la sopravvivenza.

Chahinian (8) fu il primo ad applicare al MPM le variabili del T, N e M nei primi anni '80. Tuttavia questo sistema di stadiazione non distingueva correttamente tra le

forme operabili e quelle non operabili e non era utile nel pronosticare la sopravvivenza.

Nel 1990 l'International Union Against Cancer (UICC) propose una revisione del sistema di stadiazione TNM (9).

Anche se la definizione del T è più precisa di quella proposta da Chahinian, non viene adeguatamente descritto il grado di infiltrazione tumorale, a parte l'estensione per valutare la resecabilità.

Nel sistema di stadiazione della UICC oltre alla variabile T che rimane imprecisa, anche la categoria N è potenzialmente inattendibile, in quanto ripresa direttamente da quella del tumore polmonare, mentre invece il mesotelioma è un tumore della pleura e quindi con un drenaggio linfatico differente.

L'applicazione della variabile M è di significato limitato, in quanto la maggior parte dei pazienti muoiono per la progressione locale della malattia.

Il più recente sistema di stadiazione basato sul TNM, è stato proposto nel 1994 dall' International Mesothelioma Interest Group (IMIG) (10).

Questo sistema fornisce una descrizione del T più dettagliata ed una migliore delineazione delle differenze più sottili (ad es. interessamento della pleura viscerale), ma utilizza lo stesso N e M del tumore del polmone.

## **Stadiazione IMIG per il mesotelioma pleurico maligno**

### **T (Estensione tumore primario)**

#### **T1**

- T1a: Tumore limitato alla pleura parietale, mediastinica e diaframmatica omolaterale. Pleura viscerale indenne.
- T1b: Tumore che interessa la pleura parietale, mediastinica e diaframmatica omolaterale e parte della pleura viscerale

T2. Tumore che interessa la pleura parietale e viscerale, mediastinica e diaframmatica omolaterale con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- coinvolgimento del diaframma
- estensione al parenchima polmonare oppure estesa compromissione della pleura viscerale (incluse le scissure)

T3. Tumore (potenzialmente resecabile) che interessa estesamente pleura parietale e viscerale, mediastinica e diaframmatica omolaterale con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- compromissione della fascia endotoracica
- estensione nel grasso mediastinico
- nodulo tumorale unico completamente resecabile con estensione nei tessuti molli della parete toracica
- coinvolgimento non trasmurale del pericardio

T4. Tumore (non resecabile) che interessa estesamente la pleura parietale e viscerale, mediastinica e diaframmatica

omolaterale con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- estensione diffusa del tumore oppure noduli multifocali nella parete toracica associati o meno a distruzione di costa
- estensione transdiaframmatica al peritoneo
- estensione alla pleura controlaterale
- estensione ad uno o più organi del mediastino
- estensione al rachide
- estensione a tutto spessore del pericardio parietale associata o meno a versamento pericardico oppure compromissione del miocardio

### **N (linfonodi regionali)**

- NX: Linfonodi locoregionali non valutabili
- NØ: Assenza di metastasi linfonodi regionali
- N1: Metastasi linfonodi broncopolmonari o ilari omolaterali
- N2: Metastasi linfonodi sottocarenali o mediastinici omolaterali o linfonodi mammari interni omolaterali
- N3: Metastasi linfonodi mediastinici, mammari interni controlaterali oppure linfonodi sopraclaveari omolaterali o controlaterali.

### **M (metastasi a distanza)**

MX: Metastasi a distanza non valutabili

MØ: Assenza di metastasi

M1: Presenza di metastasi

### **Stadiazione**

Stadio I

Stadio Ia T1a N0 M0

Stadio Ib T1b N0 M0

Stadio II T2 N0 M0

Stadio III T3 N0 M0

T1 N1 M0

T2 N1 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

Stadio IV T4 ogni N M0

Ogni T N3 M0

Ogni T Ogni N M1

L'ultimo sistema di stadiazione è quello proposto da Sugarbaker del Brigham and Women's Hospital dopo aver analizzato 52 pazienti sottoposti a terapia trimodale (11).

Questo sistema di stadiazione prevede 4 stadi e prende in considerazione la resecabilità e lo stato linfonodale. I pazienti in stadio I hanno un tumore resecabile e senza infiltrazione linfonodale; nello stadio II confluiscono i tumori operabili con linfonodi positivi, mentre nello stadio III i tumori non resecabili a causa dell'infiltrazione delle strutture mediastiniche o transdiaphragmatica; lo stadio IV raggruppa i pazienti che si presentano con malattia metastatica.

#### **Stadiazione Brigham per il MPM**

<b>stadio</b>	<b>definizione</b>
---------------	--------------------

<b>I</b>	malattia confinata all'interno della pleura parietale: pleura viscerale ipsilaterale, polmone, pericardio, diaframma o parete toracica limitatamente alle sedi di pregresse biopsie
<b>II</b>	tutti gli stadi I con linfonodi intratoracici (N1 o N2) positivi
<b>III</b>	estensione locale della malattia nella parete toracica o mediastino, cuore o attraverso il diaframma nel peritoneo; con o senza coinvolgimento di linfonodi controlaterali o extratoracici
<b>IV</b>	malattia metastatica a distanza

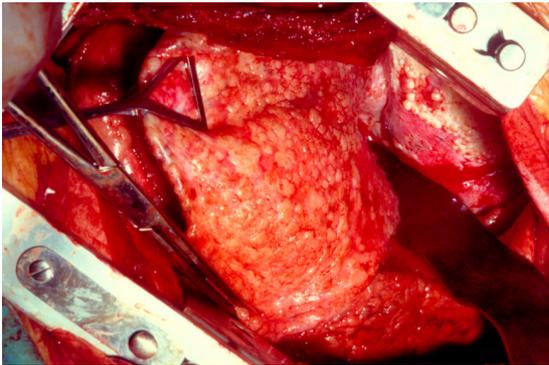
## **TRATTAMENTO TERAPEUTICO**

Il MPM è una malattia per la quale non esiste un protocollo terapeutico standardizzato, in quanto tutti i tipi di trattamento sono gravati da un alto tasso di recidiva e una scarsa sopravvivenza. I tipi di trattamento utilizzati variano dalla chirurgia, alla brachiterapia, alla radioterapia esterna, alla applicazione intracavitaria di radioisotopi, alla chemioterapia, alla immunoterapia fino a combinazioni di due o più terapie. Nessuno di questi trattamenti è risultato ad oggi nettamente migliore di altri nella palliazione della malattia e nel prolungamento della sopravvivenza (12-15).

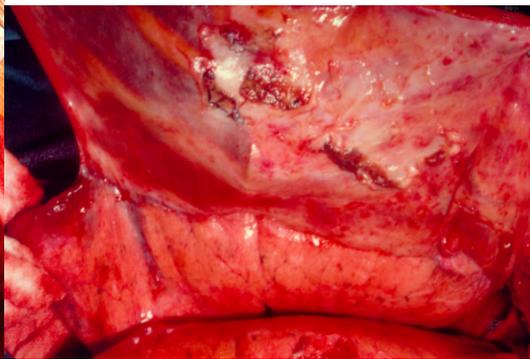
Il trattamento chirurgico può essere radicale oppure palliativo, teso cioè a rimuovere tutto il tessuto neoplastico oppure ad una citoreduzione, nel tentativo di

migliorare la sintomatologia e le condizioni cliniche del paziente. Nell'ambito della chirurgia si possono pertanto distinguere due tipi di approccio: la *pleurectomia/decorticazione* che prevede la resezione dei foglietti pleurici macroscopicamente interessati da neoplasia, con risparmio del parenchima polmonare e la *pneumonectomia extrapleurica* che prevede l'asportazione "en bloc" della pleura parietale, del polmone e dell'emidiaframma e pericardio omolaterale.

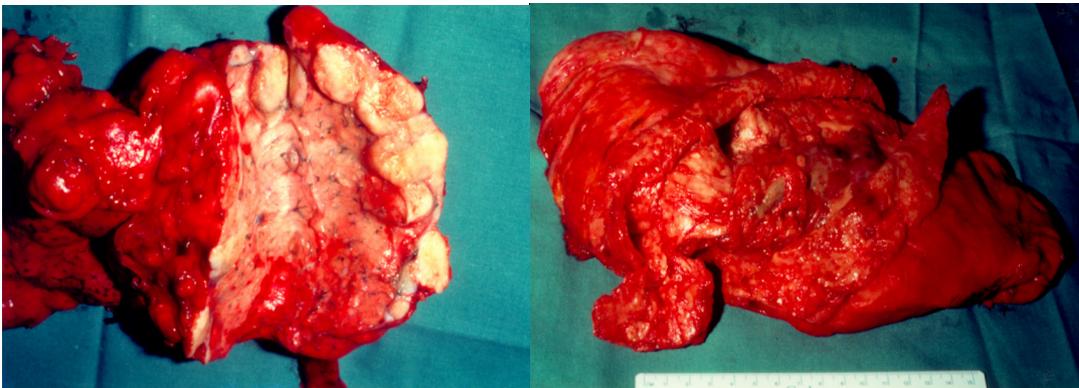
Pleurectomia



Decorticazione



Pleuropneumonectomia



I sostenitori del trattamento palliativo (16,17) sostengono la semplice pleurectomia per la rimozione del grosso della neoplasia e il controllo del versamento pleurico, conservando al contempo parenchima polmonare funzionante. Per questo tipo di intervento, la mortalità operatoria oscilla dall'1,5 al 5% (10). La malattia residua viene controllata con terapia radiante e chemioterapia intrapleurica ottenendo una sopravvivenza ad 1 e 2 anni del 65% e 40% rispettivamente con un intervallo libero da malattia di 11 mesi (18). La pleurectomia/decorticazione, asportando tutta la

pleura parietale e viscerale dall'apice del polmone al diaframma, può avere intento radicale solo nel I stadio di malattia.

Worn (19) è invece tra i sostenitori della pneumonectomia extrapleurica, riportando in 62 pazienti una sopravvivenza a 2 e 5 anni del 37 e 10% rispettivamente, mentre in un gruppo simile di pazienti trattati conservativamente la sopravvivenza ad 1 anno è del 12,5% e non ci sono sopravvissuti a 2 anni.

La pleuropneumonectomia è però associata ad una mortalità operatoria del 25% anche se negli ultimi anni ed in centri specializzati tale percentuale si è drasticamente ridotta. Da Valle e collaboratori (1986) riportano in 23 pazienti una sopravvivenza media di 11,2 mesi dopo pleurectomia con una mortalità operatoria del 13%, confrontata ad una sopravvivenza media di 13,3 mesi dopo pleuropneumonectomia, con una mortalità del 9,1%. Rusch (20) ha dimostrato che, sebbene la sopravvivenza non sia significativamente modificata dal tipo di intervento chirurgico (anche perché i pazienti sottoposti a pleuropneumonectomia sono quelli in uno stadio più avanzato di malattia), l'intervallo libero da recidiva è significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a pleuropneumonectomia rispetto a resezioni più limitate o alla semplice terapia di supporto.

Uno svantaggio della pleuropneumonectomia è che può essere proposta solo a quei pazienti con una riserva cardiorespiratoria tale da poter tollerare un intervento altamente demolitivo.

La sola radioterapia, utilizzando dosi moderate (40 Gy), può essere utile per il controllo del dolore e del versamento pleurico, ma è scarsamente efficace come terapia primaria; viene più utilmente utilizzata in combinazione con la chemioterapia.

Sono riportati in letteratura alcuni sporadici casi di sopravvivenze a lungo termine che hanno fatto seguito all'irradiazione esterna del torace o all'istallazione intracavitaria di radioisotopi (21,22).

Tuttavia, la maggior parte della letteratura, concorda che la terapia radiante non produce effetti significativi né sul controllo della malattia né sulla sopravvivenza. La dose tumoricida di irradiazione viene ad essere limitata dalla troppo grande estensione della malattia e dalla troppo elevata tossicità su polmone, cuore, fegato, esofago e midollo spinale. La radioterapia ad intensità modulata (IMRT), usata di solito dopo la pleuropneumectomia, sembra essere la metodica più efficace nel controllare le recidive locali, sebbene questi pazienti muoiano poi di malattia metastatica (23).

Recentemente è stato pubblicato un lavoro sull'associazione di IMRT e campi statici di elettroni (IMRT+e) che permetterebbe una migliore pianificazione dei campi da trattare con un maggiore risparmio degli organi critici (24).

Anche l'efficacia della chemioterapia è difficile da valutare in quanto gli studi sono pochi e molto disomogenei tra loro; i chemioterapici vengono infatti usati sia da soli, che in associazione tra loro ed insieme ad altre terapie per differenti stadi di malattia. Gli agenti chemioterapici più efficaci sono risultati Doxorubicina, Ciclofosfamide e Cisplatino con una percentuale di risposta del 20-30% (14).

In altri studi, discreti risultati sono stati ottenuti con la combinazione di cisplatino e gemcitabina (48% di risposta parziale) (25).

Una revisione del 2002 riportava una meta-analisi di tutti gli studi prospettici pubblicati in letteratura sul trattamento del mesotelioma maligno sia pleurico che peritoneale dal 1965 al 2001 (26). Questa revisione sistematica riguardava 2300 pazienti compresi in 80 studi a braccio unico e in 3 studi randomizzati di fase II.

Gli studi sono stati divisi in quattro gruppi: il gruppo 1 erano gli studi basati sul cisplatino, il gruppo 2 sulla doxorubicina, il gruppo 3 sulla combinazione di cisplatino e doxorubicina e il gruppo 4 comprendeva tutti gli altri studi. Il tasso di risposta è stato maggiore nel gruppo 3 (cisplatino e doxorubicina) rispetto al gruppo 1 (cisplatino) e 2 (doxorubicina) (29% verso rispettivamente 23% e 11%). I regimi polichemioterapici sono risultati più efficaci rispetto alla terapia con un singolo

farmaco (23% contro 12%). Il tasso di risposta osservato nei pazienti trattati con cisplatino (23%) era significativamente maggiore di quello osservato nei pazienti trattati con doxorubicina (11%) o con regimi di trattamento che non includevano nessuno dei due farmaci (12%), mentre non c'erano differenze significative tra i pazienti del gruppo 2 e del gruppo 4.

Questa meta-analisi suggerisce quindi che il Cisplatino è il chemioterapico più efficace usato come singolo agente e che l'associazione Cisplatino-Doxorubicina è il regime più attivo.

Più recentemente, nuovi agenti hanno dimostrato la loro efficacia nel trattamento del MPM. Tra di essi il pemetrexate (Alimta), un antifolato con un'ampia attività antitumorale; dati clinici preliminari mostrano risultati incoraggianti dall'associazione dell'Alimta e del Cisplatino con un tasso di risposta in studi di fase I e II fino al 45% (27).

In uno studio multicentrico di fase III che ha coinvolto 448 pazienti con MPM, quelli trattati con cisplatino e pemetrexate hanno mostrato una sopravvivenza media più lunga (12.1 mesi) e una risposta oggettiva (>50%) più elevata (41%) rispetto a quelli trattati con il solo cisplatino (9.3 mesi e 17% rispettivamente) (28). Per ridurre la tossicità ed aumentare l'efficacia del pemetrexate, è necessaria l'aggiunta di acido folico e vitamina B12. Alla luce di questi dati, la combinazione Cisplatino-Alimta è divenuta la terapia standard per i pazienti con MPM (29).

Anche l'imatinibe (Gleevec) e il gefitinibe (Iressa), rispettivamente inibitori del P-DGF e del EGF sono attivi sul MPM; tuttavia studi iniziali su questi farmaci, non hanno dato risultati convincenti (30).

La chemioterapia viene utilizzata anche come trattamento intra-toracico, riducendo la tossicità sistemica e permettendo di rilasciare il farmaco direttamente nella sede del tumore, dove invece il chemioterapico sistemico arriva solo in minima parte.

### Terapia multimodale

L'apparente fallimento della chirurgia, della radioterapia e della chemioterapia come trattamenti singoli nel prolungare la sopravvivenza, ha portato a tentare un approccio multimodale alla malattia.

Dal momento che la chirurgia è comunque il trattamento più efficace per il controllo locale della malattia, i protocolli multimodali tipicamente combinano la chirurgia con la radioterapia e/o la chemioterapia adiuvante. L'intento del trattamento resta il controllo locale della malattia; la chemioterapia, somministrata per via intracavitaria o come agente radiosensibilizzante, sembra offrire il modo di migliorarlo.

Sugarbaker(31,32) è tra i sostenitori della pleuropneumonectomia nel contesto di un trattamento trimodale. Questo tipo di intervento chirurgico offre diversi vantaggi; può essere effettuato anche quando il tumore ha obliterato il cavo pleurico, può essere somministrata una più alta dose di radioterapia postoperatoria in quanto non si incorre nel pericolo di una polmonite post-attinica e sembra essere associato ad una più lunga sopravvivenza media.

Sugarbaker (33) riporta dati che riguardano un gruppo di 120 pazienti trattati consecutivamente dal 1980 al 1995 con pleuropneumonectomia seguita da radio e chemioterapia adiuvante. I chemioterapici utilizzati sono stati inizialmente doxorubicina, ciclofosfamide e cisplatino, sostituiti in un secondo momento da paclitaxolo e carboplatino sulla base di dati incoraggianti e per eliminare la tossicità cardiaca della doxorubicina. La terapia radiante comprende tutto l'emitorace ed il mediastino a dosi di 30 Gy, aumentate fino a 54 Gy a livello dei margini di resezione e dei linfonodi se questi risultavano infiltrati dalla neoplasia.

In questo gruppo di pazienti, la mortalità e la morbidità sono state del 5% e 22% rispettivamente, con una sopravvivenza del 45% ad 1 anno e del 22% a 2 anni, e una sopravvivenza globale media di 21 mesi. I pazienti con istologia di tipo epiteliale e linfonodi ilo-mediastinici negativi sono stati quelli con una migliore sopravvivenza,

del 52% e 10% a 2 e 5 anni rispettivamente. Il mesotelioma sarcomatoso è associato invece ad una prognosi infausta, con una sopravvivenza a 2 anni del 20% e nessun sopravvissuto a 5 anni. L'infiltrazione del diaframma e i margini di resezione positivi non sembrano invece influenzare la sopravvivenza. La sopravvivenza per stadi (stadiazione Brigham) è stata di 22 mesi per il I stadio, 17 mesi per il II e 11 mesi per il III stadio.

L'eterogeneità dei dati della letteratura, suggerisce strade per ulteriori ricerche, verso terapie aggressive che consentano di controllare sia le recidive locali che la ripresa a distanza.

Recentemente anche la chemioterapia ipertermica è stata introdotta per migliorare il controllo locale nel MPM. La sola ipertermia è capace di indurre la morte cellulare attraverso una varietà di meccanismi, per cui è da auspicare un effetto tumoricida addizionale con l'uso combinato della chemioterapia e dell'ipertermia. I farmaci che sembrano essere maggiormente potenziati dall'ipertermia sono il cisplatino e la mitomicina C. Però, mentre ci sono diversi dati in letteratura sull'uso della chemio-ipertermia intraperitoneale per le carcinosi peritoneali da tumori gastrici e intestinali, pochi dati sono disponibili sul suo utilizzo nel MPM (34).

Altre terapie utilizzate o ancora sotto studio comprendono la terapia fotodinamica, l'immunoterapia (interferone-gamma, interleukina 2) e la terapia genica.

Rimane ancora da definire il ruolo della immunoterapia e della terapia genica come trattamenti adiuvanti. Per esempio, può essere possibile ridurre le dimensioni e sotto-stadiare il tumore con l'immunoterapia prima della chirurgia, mentre la terapia genica può avere un ruolo sia nel preoperatorio sia nel distruggere i residui microscopici dopo chirurgia radicale.

## NOSTRA CASISTICA

Dal 1985 al 2005 sono stati operati di MPM presso il nostro Istituto 56 pazienti (più 2 toracotomie esplorative); a partire da Gennaio 2006 abbiamo iniziato un

nuovo protocollo di pleurectomia/decorticazione e chemioterapia ipertermica intrapleurica in 6 pazienti.

Le curve di sopravvivenza prendono in considerazione soltanto i primi 56 pazienti.

Dei 64 pazienti 53 erano maschi ed 11 femmine con una età media di 59,5 anni (range 41-78). I sintomi di esordio più frequenti sono stati dolore toracico (74%), dispnea (37%), tosse (34%) e febbre (16%); nel 9.8% dei pazienti il riscontro di MPM è stato occasionale. L'intervallo di tempo intercorso tra la comparsa della sintomatologia e la diagnosi è stato in media di 6 mesi (range 1-21).

Una anamnesi certa di esposizione lavorativa all'asbesto è stata riscontrata in 40 pazienti, nei rimanenti 24 l'esposizione era non conosciuta. In 51 pazienti era presente versamento pleurico siero-ematico o francamente ematico, nei rimanenti 13 erano evidenti solo ispessimenti pleurici. L'emitorace destro è risultato interessato in 37 pazienti, quello sinistro in 27.

La diagnosi preoperatoria è stata effettuata sulla base delle immagini radiologiche, della citologia del liquido pleurico e nella maggior parte dei pazienti a partire dagli anni '90, sulla diagnosi istologica in videotoracosopia. I pazienti sono stati studiati con esame Rx standard e con TAC del torace e addome; in alcuni casi è stata effettuata anche RMN per meglio valutare l'eventuale infiltrazione mediastinica o transdiaframmatica. Funzionalmente i pazienti sono stati studiati con emogasanalisi, prove di funzionalità respiratoria, esame ecocardiografico e in alcuni casi scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale.

I pazienti sono stati considerati operabili se non vi era una diffusione extratoracica della malattia, se la frazione di eiezione era maggiore del 45%, il FEV1 postoperatorio predetto era maggiore di 1 litro, la PaO<sub>2</sub>>65mmHg e PCO<sub>2</sub><45mmHg e non vi erano patologie maggiori concomitanti. La scelta del tipo di intervento chirurgico (pleurectomia/decorticazione vs pneumonectomia extrapleurica) è stata decisa dal chirurgo sulla base dell'estensione della malattia e

sulle condizioni cliniche del paziente. L'istologia, lo stadio ed il tipo di intervento sono elencati nella tabella sottostante.

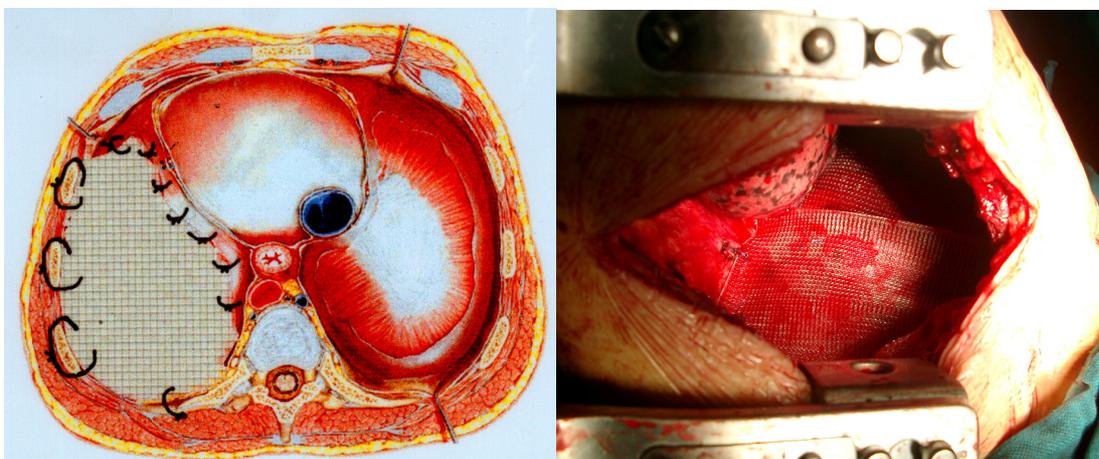
In tre dei cinque casi di mesotelioma sarcomatoso, la diagnosi si è avuta soltanto con l'esame istologico definitivo.

ISTOLOGIA		STADIO		INTERVENTO	
EPI	38	Ia	3	P/D	18
BIFASICO	13	Ib	15	P/D+RP	9
SARCOMATOSO	5	II	14	P/D+D+P	9
		III	21	PL+T	4
		IV	3	PP	16

**LEGENDA:** P/D: pleurectomia-decorticazione; P/D+RP: pleurectomia-decorticazione e resezione polmonare; P/D+D+P: pleurectomia-decorticazione, resezione emidiaframma e pericardio; PL+T: pleurectomia-decorticazione e resezione di parete; PP: pleuropneumonectomia.

In alcuni casi di pleuropneumonectomia, oltre alla toracotomia standard al 6° spazio intercostale, è stata fatta una seconda toracotomia di servizio al 9° spazio per agevolare l'asportazione dell'emidiaframma e la sua ricostruzione. Nella maggior parte dei casi è stata utilizzata una rete di prolene ancorata alla parete toracica con punti staccati trans-costali.

La ricostruzione del pericardio asportato è stata invece fatta con un patch di pericardio bovino oppure con la stessa rete di polene quale prolungamento di quella usata per ricostruire il diaframma.



Ricostruzione dell'emidiaframma con rete di prolene.

Tre pazienti sottoposti a pleuropneumectomia agli inizi degli anni '90 sono deceduti in 11°, 13° e 28° giornata postoperatoria rispettivamente per embolia polmonare massiva, insufficienza respiratoria acuta e shock settico (mortalità operatoria 18,7%). Non vi sono stati decessi ospedalieri nel gruppo delle pleurectomie/decorticazioni.

Come complicanze abbiamo avuto tre chilotoraci, di cui uno revisionato chirurgicamente, e due perdite aeree prolungate nel gruppo delle pleurectomie/decorticazioni (12,5%); nel gruppo delle pleuropneumectomie una erniazione degli organi addominali in cavità toracica (parziale cedimento della rete di prolene sostitutiva al diaframma con erniazione del fondo dello stomaco e della milza) e tre fistole bronco pleuriche di cui due risoltesi con drenaggio pleurico ed una con omentopessi del moncone bronchiale (25%).

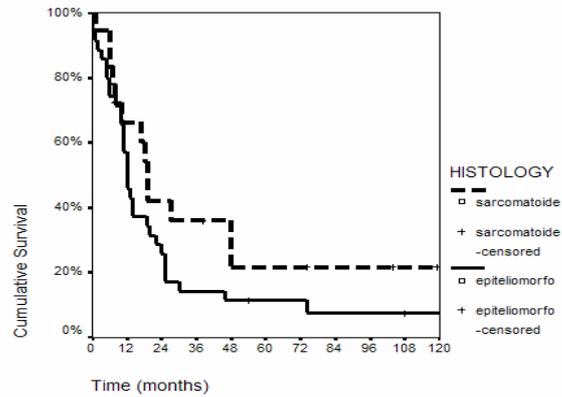
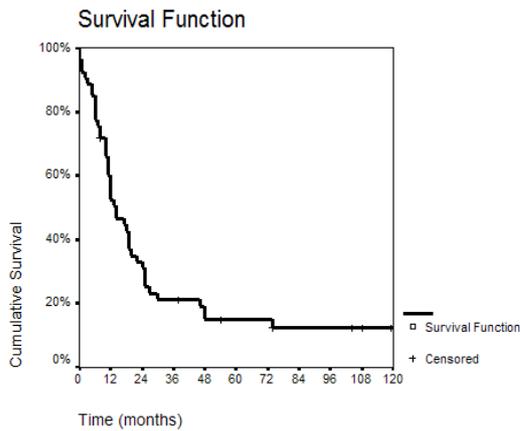
Ventiquattro pazienti hanno effettuato nel postoperatorio regimi diversi di chemioterapia adiuvante e otto pazienti radioterapia. Dieci pazienti sono stati sottoposti a trattamento intrapleurico con IL-2 18 milioni in due giorni consecutivi per tre settimane consecutive.

Un paziente è stato sottoposto dopo 13 mesi a linfadenectomia laterocervicale e duplice resezione di metastasi polmonari ed è deceduto poco dopo per un carcinoma anaplastico della tiroide; un paziente dopo 4 mesi è stato operato di toracectomia parziale per recidiva parietale ed infine un altro paziente dopo 4 anni dalla pleurectomia parietale è stato sottoposto a pneumonectomia e l'anno successivo ad asportazione di un tratto della IX e X costa per infiltrazione neoplastica.

La statistica della sopravvivenza è stata fatta utilizzando il metodo Kaplan-Meier con il Log Rank come test statistico.

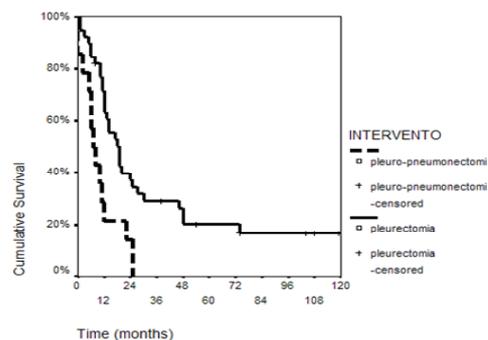
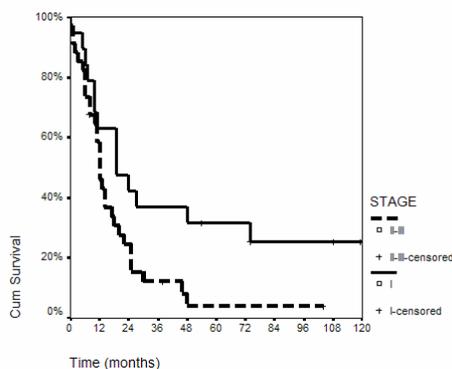
La sopravvivenza media totale dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico è stata di 30 mesi (mediana 14), con una sopravvivenza attuariale ad 1 e 5 anni del 52,3% e 15% rispettivamente. Non vi è differenza significativa ( $p=0,13$ ) tra la

sopravvivenza ad 1 e 5 anni dei mesoteliomi epiteliomorfi (56% e 11% rispettivamente) e quella dei mesoteliomi bifasici-sarcomatosi (65% e 20% rispettivamente).

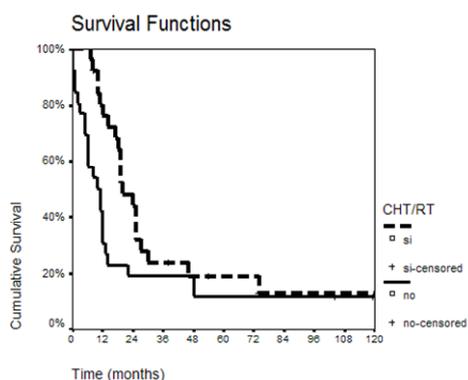


Analizzando la sopravvivenza per stadi, i pazienti con malattia in stadio Ia-Ib hanno una sopravvivenza media di 46 mesi (mediana 19) mentre quelli in stadio II e III di 19 mesi (mediana 12); la sopravvivenza ad 1 e 5 anni è del 63% e 33% e del 50% e 8% rispettivamente ( $p=0,03$ ).

Vi è una differenza significativa ( $p=0,001$ ) tra la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a pleurectomia/decorticazione (63% e 22% a 1 e 5 anni) e quella dei pazienti sottoposti a pleuropneumonectomia (21% e 0% a 1 e 5 anni), con una sopravvivenza media di 37 e 10 mesi rispettivamente. Questa differenza è probabilmente dovuta al fatto che i pazienti sottoposti a pleuropneumonectomia sono di solito in uno stadio più avanzato di malattia.



Per quanto riguarda la sopravvivenza dei pazienti sottoposti solo ad intervento chirurgico e quella dei pazienti trattati anche con terapie adiuvanti (CHT e/o RT), non vi è una differenza significativa ( $p=0.06$ ), con sopravvivenze ad 1 e 5 anni del 42% e 11,5% contro un 76% e 19% rispettivamente, con una sopravvivenza media di 24 mesi nel primo gruppo e di 36 mesi nel secondo.



Dei 56 pazienti operati, sette sono tuttora vivi (12,5%). Le loro caratteristiche sono elencate nella tabella sottostante.

Istologia	Stadio	Intervento	Terapia adiu.:	Sopravvivenza (m)
Bifasico	III	Pleurect+res.at	CHT	8 (in progressione)
Epiteliale	II	Pleurect+res.at	CHT	38 (stabile)
Bifasico	Ib	Pleurect+res.at	CHT	73 (stabile)
Sarcomatoso	III	P/D+res.peric.	No	104 (libero da mal.)
Sarcomatoso	Ib	P/D+res.diafr	No	119 (libero da mal.)
Epiteliale	Ib	Pleurect+res.at	No	122 (libero da mal.)
Epiteliale	Ia	Pleurectomia	CHT	142 (follow-up perso)

La causa di morte dei 49 pazienti deceduti è stata una progressione loco-regionale della malattia con infiltrazione del polmone contro-laterale e/o diffusione trans-

diaframmatica e interessamento peritoneale, tranne in due pazienti, deceduti per un carcinoma anaplastico della tiroide e per arresto cardiaco.

Quattro dei sette pazienti ancora vivi, stanno effettuando chemioterapia a base di platino e alimta.

Nel primo semestre 2006 sono stati sottoposti a trattamento altri 6 pazienti con MPM. Tutti i pazienti erano maschi con una età compresa tra 50 e 69 anni. La diagnosi è stata effettuata per tutti in videotoracosopia con biopsie multiple a livello della pleura parietale, viscerale e diaframmatica.

I pazienti erano tutti in stadio III per infiltrazione dei tessuti molli della parete toracica; sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di pleurectomia/decorticazione e chemioterapia ipertermica intra-operatoria con cisplatino 100mg/mq a 40-42° per 40'-60'. Nel postoperatorio i pazienti sono stati affidati ai colleghi oncologi per proseguire le cure con chemioterapia a base di platino e alimta. Al momento tutti i pazienti sono vivi ma alcuni con progressione di malattia.

## DISCUSSIONE

Il MPM, che un tempo veniva considerato una malattia rara, è stato invece negli ultimi 10 anni in costante aumento sia in America che in Europa. Grazie al riconoscimento della sua associazione con l'esposizione all'asbesto e ad un più aggressivo approccio verso i versamenti pleurici tramite un diffuso utilizzo della videotoracosopia, siamo riusciti a ridurre il tempo necessario ad ottenere una diagnosi e a riconoscere la malattia in stadi meno avanzati. Fondamentale ai fini del trattamento terapeutico è la corretta ed accurata stadiazione della malattia, oggi resa possibile dall'utilizzo combinato di indagini radiologiche quali la TAC, la RMN e la PET, che consentono di valutare l'estensione toracica della malattia, lo stato linfonodale e l'eventuale diffusione extratoracica.

Indispensabile nell'approccio al MPM è la toracosopia, che consente non solo la diagnosi istologica della malattia grazie all'esecuzione di numerose biopsie in differenti sedi, ma anche una accurata valutazione dell'estensione della malattia con la visualizzazione dell'eventuale interessamento della pleura parietale, diaframmatica, mediastinica, viscerale e del parenchima polmonare.

Una volta ottenuta la diagnosi e una corretta stadiazione resta da stabilire quale sia il trattamento terapeutico più efficace per il paziente.

Indiscusso è il ruolo della chirurgia nella cura del MPM. Attualmente qualsiasi tipo di trattamento chirurgico ha un fine palliativo in quanto, al di là dell'apparente radicalità anatomica, è spesso impossibile riuscire ad eseguire un intervento di exeresi curativa. Tuttavia, il trattamento chirurgico da solo, o in associazione ad altre terapie antitumorali, sembra garantire una migliore e più lunga sopravvivenza nei confronti della sola radio e chemioterapia.

I due approcci chirurgici più eseguiti sono la pleuropneumonectomia e la pleurectomia/decorticazione. La prima tecnica, in accordo con parte della letteratura, non risulta di alcun vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai risultati ottenuti con la seconda, ma sembra offrire un miglior controllo locale della malattia e ritardarne la progressione; rimane tuttavia un intervento altamente demolitivo e gravato da una notevole mortalità operatoria e va quindi impiegata in pochi e selezionati casi. L'intervento è pur sempre palliativo, ma associato alla radioterapia e/o alla chemioterapia, sembra prolungare la sopravvivenza. Non pochi chirurghi sono invece sostenitori della pleurectomia intesa come intervento di riduzione della massa neoplastica e attribuiscono ad essa il miglioramento della qualità della vita grazie al miglioramento della dispnea ottenuto con la completa riespansione del parenchima polmonare e la scomparsa del versamento pleurico.

In conclusione, la combinazione di più trattamenti sembra offrire i migliori risultati per questi pazienti. Nuovi protocolli vengono messi appunto utilizzando nuovi chemioterapici e variando il timing della radioterapia.

Nella terapia del MPM è necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga il chirurgo toracico, l'oncologo, lo pneumologo e chiunque altro medico abbia esperienza nel trattamento della malattia. Dato che il MPM è una malattia abbastanza rara, il trattamento dovrebbe essere concentrato in pochi centri specializzati per poter raccogliere più casistica, massimizzare l'esperienza e consentire combinazioni dei trattamenti più innovativi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Rusch VW. Diffuse malignant mesothelioma. In Shields TW, ed. *General Thoracic Surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1994:731-47.
- 2) Pass HI, Kennedy RC, Carbone M. Evidence for and implications of SV40like sequences in human mesotheliomas. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important Advances in Oncology 1996*. Philadelphia, Pa: LippincottRaven;1996:891-908.
- 3) Carbone M, Pass HI, Rizzo P, et al. Simian Virus 40like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994;9:1781-90.
- 4) Olesen LL, Thorshauge H. Thrombocytosis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1988;62:1194-1196.
- 5) Patz EF Jr, Shaffer K, Piwnica Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting respectability. *AJR Am J Roentgenol*.1992;159:961-66.
- 6) Knuuttila A, Halme M, Kivisaari L, et al. The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computer tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 1998;22:215-25.
- 7) Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, et al. Positron emission tomography with F18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:128-33.
- 8) Chahinian AP. Therapeutic modalities in malignant pleural mesothelioma. In: Chretien J, Hirsch A, eds. *Diseases of the pleura*. New York, NY: Masson Publishers; 1983.
- 9) Rusch VW, Ginsberg RJ. New concepts in the staging of mesotheliomas. In: Deslauriers J, Lacquet LK, eds. *Thoracic Surgery: Surgical Management of Pleural Diseases*. St. Louis, Mo: Mosby Year-Book;1990:334-40.

- 10) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: from the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995;108:1122-28.
- 11) Sugarbaker DJ, Straus GM, Lynch TJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*.1993;11:1172-78.
- 12) Gordon W Jr, Antman KH, Greenberger JS et al. Radiation therapy in the management of patients with mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1982;8:19-25.
- 13) Eschwege F, Schlienger M. Radiotherapy of malignant pleural mesotheliomas: a propos of 14 cases irradiated at high doses. *J Radiol Electrol Med Nucl*.1973;54:255-59.
- 14) Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Soutter AD, et al. Multimodality therapy of malignant mesothelioma. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, eds. *Thoracic Oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co;1996:538-55.
- 15) Allen KB, Faber LP, Warren WH. Malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy and pleurectomy. *Chest Surg Clin North Am*.1994;4:113-126.
- 16) Martini N, Mc Cormack PM, Bains MS. Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1987;43:113-20.
- 17) Pass HI, Kranda K, Temek BK, et al. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997;4:215-22.
- 18) Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*.1994;12:1156-63.
- 19) Worn H. Chances and results of surgery of malignant mesothelioma of the pleura. *Thoraxchir Vask Chir*.1974;22:391-93.

- 20) Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma: a Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.*1991;102:1-9.
- 21) Rosenzweig KE, Fox JL, Zelafsky MJ, et al. A pilot trial of high-dose-rate intraoperative radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Brachytherapy* 2005;4:30-3.
- 22) Rusch VW, Rosenzweig KE, Vankatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:788-95.
- 23) Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, et al. Promising early control of malignant pleural mesothelioma following post-operative intensity modulated radiotherapy (IMRT) to the chest. *Cancer J* 2003;9:476-84.
- 24) Chan MF, Chui CS, Song Y, et al. A novel radiation therapy technique for malignant pleural mesothelioma combining electrons with intensity-modulated photons. *Radiotherapy and Oncology* 2006;79:218-23.
- 25) Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine in malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87:491-6.
- 26) Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002;38:111-21.
- 27) Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, 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;21:1556-61.
- 28) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
- 29) Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *EJSO* 2006;32:676-81.

- 30) Nowak AK, Lake RA, Kindler HL, et al. New approaches for mesothelioma: biologics, vaccines, gene therapy, and other novel agents. *Semin Oncol* 2002;29:82-96.
- 31) Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin* 2004;14:435-45.
- 32) Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:138-46.
- 33) Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 1996;224:288-94.
- 34) Xia H, Karasawa K, Hanyu N, et al. Hyperthermia combined with intra-thoracic chemotherapy and radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Hyperthermia* 2006;22:613-21.