

Trattamento Radioterapico per il Mesotelioma Pleurico Maligno

Cappello

Le patologie neoplastiche sono trattate con differenti approcci a seconda dello stadio della malattia; pertanto, esistono tumori in stadio precoce aggrediti da terapie a scopo radicale, come per esempio la chirurgia e la radioterapia, e vi sono tumori in stadio avanzato o metastatico che sono solitamente sottoposti a trattamenti palliativi, come la chemioterapia, l'immunoterapia o la radioterapia.

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) ha una prognosi infausta e solitamente viene diagnosticato in fase tardiva, quando la malattia è già in stadio avanzato e non può essere sottoposta ad intervento radicale tramite un approccio chirurgico. Dunque, la maggior parte dei pazienti affetti a MPM viene trattata con chemioterapia sistemica o protocolli sperimentali, che hanno comunque un mero scopo palliativo, oltre al fine di cronicizzare la malattia per un periodo di tempo che sia il più lungo possibile.

Tuttavia, anche la radioterapia riveste un ruolo nel trattamento del MPM e può essere utilizzata in setting differenti e con finalità anche opposte.

Questa revisione bibliografica ha lo scopo di valutare gli ultimi studi pubblicati su riviste scientifiche che indagano il ruolo del trattamento radioterapico nell'ambito del MPM.

Introduzione

Il MPM è una neoplasia considerata resistente al trattamento con radioterapia. Infatti, diversi studi hanno dimostrato un minimo beneficio di questo approccio associato agli altri trattamenti standard, solitamente attuati in questo ambito¹. Inoltre, molto spesso si posticipa l'utilizzo della radioterapia per la tossicità non indifferente che questo trattamento può comportare a livello del polmone.

Un effetto collaterale comune sono infatti le polmoniti post attiniche². Già nel 1991 sono stati riportati

degli studi che evidenziano la tossicità polmonare, causata dalla radioterapia applicata a livello di un intero emitorace: questi dati sottolineano come questo trattamento comporta un danno polmonare moderato-severo ed irreversibile nella maggior parte dei pazienti sottoposti a radioterapia³.

Pertanto, la radioterapia viene considerata prevalentemente nel setting delle cure palliative, come per esempio per il controllo del dolore⁴.

Tuttavia, recenti pubblicazioni hanno definito che tale raccomandazione andrebbe modificata, poiché si è notato che i pazienti sottoposti a radioterapia a scopo palliativo ottenevano anche una buona risposta a seconda della somministrazione di specifici dosaggi⁵.

Sono stati condotti anche degli studi in vitro che hanno valutato l'utilità della radioterapia sulle linee cellulari di mesotelioma maligno⁶. Questi dati hanno descritto la sensibilità di cellulare di mesotelioma al trattamento radioterapico ed è stato dimostrato che dopo due somministrazione di 2 Gy di radiazioni, circa il 60-80% delle cellule di mesotelioma subiva un danno che comportava l'incapacità di generare nuove colonie⁷.

A questo proposito, sono stati effettuati anche degli esperimenti su linee cellulari di modelli murini, che hanno dimostrato una sopravvivenza cellulare solo nel 10% dei casi dopo somministrazione di 5 Gy di radioterapia⁸.

E' interessante notare che alcuni autori hanno anche provato che esiste un'attivazione sistemica ed un incremento della proliferazione delle cellule del sistema immunitario (T-cell), in modelli murini in cui venivano iniettate sottocute delle cellule preventivamente irradiate in vitro con 5-15 Gy⁹.

Se si applicano queste ricerche effettuate su linee cellulari murine a quelle umane, si osserva che la sensibilità alla radioterapia è strettamente dipendente dal sottotipo istologico del MPM. Per esempio, la somministrazione di 25 Gy in vitro determina un incremento del rilascio dei segnali di danno, come per esempio la HMGB1 (high mobility group box 1), soprattutto in caso di cellule di MPM epiteliale e non in quelle sarcomatoidi. Poiché il rilascio di HMGB1 è considerato un fattore proinfiammatorio in grado di attivare le cellule dendritiche e di indurre una risposta immunoterapia contro il tumore, l'assenza di HMGB1 nel MPM sarcomatoide potrebbe spiegare la differente sensibilità dei due sottotipi istologici alla radioterapia¹⁰.

I farmaci che agiscono sul ciclo cellulare potrebbero incrementare la sensibilità alla radioterapia e questo è stato testato su linee cellulari di MPM^{11 12 13}. Infatti, il trattamento radioterapico induce un danno a livello del DNA attraverso la generazione di radicali liberi dell'ossigeno, causando conseguentemente morte cellulare^{14 15}. I trattamenti che agiscono inibendo il riparo del DNA o incrementando la morte cellulare, lavorano, dunque, in sinergia con la terapia radioterapica.

Anche in questo caso i dati sono, tuttavia, discrepanti, poiché questo è stato osservato soprattutto nelle linee cellulari di MPM epitelioide e non in quello sarcomatoide. Questa differenza potrebbe essere legata al fatto che i tumori sarcomatoidi sono caratterizzati da una capacità di resilienza che consente loro di difendersi dal danno al DNA più di quanto accade per gli istotipi sarcomatoidi. Un'altra spiegazione della resistenza del fenotipo sarcomatoide alla radioterapia sembrerebbe legata all'influenza dell'espressione

e del rilascio di fattori di crescita dei fibroblasti¹⁶.

Radioterapia profilattica

Nel caso di interventi chirurgici o di procedure diagnostiche interventistiche, è possibile che si verifichi una disseminazione delle cellule tumorali a livello del sito in cui è avvenuto tale approccio.

Il rischio di disseminazione locale in corso di biopsia aumenta con l'estensione della procedura e varia da un 10% in caso di biopsia transparietale, 13% in caso di pleuroscopia, fino ad un 26% qualora venisse effettuata una toracotomia¹⁷.

Il tratto metastatizzato può causare gravi problemi non solo legati al peggioramento della stadiazione e della prognosi, ma anche alla qualità di vita, poiché può essere causa di vari sintomi tra cui il più frequente è il dolore.

Per questo motivo, la radioterapia profilattica ha un ruolo in questi pazienti, poiché riduce il rischio di metastatizzazione conseguente a queste procedure diagnostiche o terapeutiche.

I primi dati relativi a queste scoperte sono stati pubblicati nel 1995; gli autori hanno dimostrato che una riduzione di questa disseminazione potrebbe essere legata alla ridotta angiogenesi ed al diminuito rilascio di fattori di crescita tumorali che si verificano grazie all'utilizzo del trattamento radioterapico¹⁸.

Tuttavia, questi dati risultano discordanti, in quanto altri studi non hanno confermato queste ricerche ed anzi non hanno dimostrato una differenza in termini di diminuzione del rischio di metastatizzazione dopo procedura invasiva, tra il gruppo di pazienti trattati con radioterapia e quello di controllo^{19 20 21 22 23 24 25 26}.

Radioterapia palliativa

Si parla di radioterapia palliativa per i pazienti affetti da MPM quando si intende un trattamento che mira, per esempio, alla gestione del dolore, della disfagia, dell'ostruzione delle vie aeree ed al sollievo dalla compressione della vena cava²⁷. Il trattamento radioterapico, infatti, è in grado di apportare un miglioramento della sintomatologia importante per il paziente e, sebbene in questo setting non comporti un aumento della sopravvivenza, tuttavia, è un metodo efficace per il miglioramento della qualità di vita. In realtà, la radioterapia può essere utilizzata a scopo palliativo anche per trattare le metastasi a distanza, come per esempio nel caso di lesioni ossee o encefaliche. In questo caso, la radioterapia mira a bloccare la lesione secondaria, a migliorare la sintomatologia eventualmente presente, ma anche a ridurre gli eventuali sintomi e segni che potrebbero svilupparsi in futuro, a causa di queste metastasi, e che potrebbero comportare un ulteriore peggioramento della qualità di vita del paziente^{28 29 30 31}.

E' stato dimostrato infatti che, soprattutto per le istologie non-sarcomatoidi, il trattamento radioterapico palliativo era utile e la sensibilità alla radioterapia correlava con il miglioramento delle condizioni generali del paziente e, cioè, comportava un beneficio clinico evidente^{32 33 34}.

Radioterapia adiuvante

Con radioterapia adiuvante, si intende un trattamento che viene somministrato dopo la chirurgia per "adiuvare" l'approccio chirurgico e consentire di avere un miglior outcome.

Il Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, New York City, NY, USA) è stato pioniere nello studiare questa tecnica^{35 36 37 38 39 40}.

L'approccio radioterapeutico può anche essere utilizzato intraoperatoriamente, tuttavia, è stato dimostrato che tale opzione non è un trattamento efficace e può causare anche delle complicanze importanti quali l'empiema pleurico^{41 42 43}.

L'utilizzo della radioterapia adiuvante emitoracica ad alte dosi stemprerebbe comportare una riduzione del rischio di recidiva; infatti, alcuni autori riportano che con questo trattamento il rischio di ricaduta locoregionale è circa del 15%^{44 45 46}.

La IMRT è la radioterapia a intensità modulata ed è stata applicata anche come terapia emitoracica ad alte dosi ed ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della ricaduta, soprattutto quando applicata a livello della base della gabbia toracica, zone in cui il rischio di ripresa di malattia locoregionale è più alto^{47 48 49}.

E' importante ricordare che tali trattamenti non sono scevri da rischi. Sono stati riportati in letteratura, per esempio, casi di polmonite letale controlaterale, soprattutto dopo l'utilizzo della radioterapia eseguita dopo pneumonectomia extrapleurica^{50 51 52}. Per questo motivo, è cruciale il corretto dosaggio della dose radioterapica applicata oltre che una attenta valutazione della funzionalità respiratoria del paziente^{53 54 55}.

Atri autori hanno, invece, dimostrato come la radioterapia, ed in particolare quella ad intensità modulata, possa essere un approccio facilmente tollerato dai pazienti con un rischio non così elevato di polmoniti postattiniche^{56 57 58 59 60 61 62}.

Inoltre, una più innovativa tecnica permetterebbe di ridurre ulteriormente il rischio di complicanze: si tratta della VMAT (volumetric-modulated arc therapy)^{63 64 65}.

E' stato descritto un aumento del controllo della malattia nei pazienti che eseguivano radioterapia adiuvante^{66 67}. Con questa finalità, nuovi studi randomizzati e prospettici di associazione tra chemioterapia e radioterapia adiuvante, potranno eventualmente fornire dei dati di efficacia maggiori^{68 69 70 71 72 73 74}. Infatti, la chemioterapia potrebbe ridurre il rischio di recidiva di malattia e la radioterapia potrebbe aumentare il controllo locale^{75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86}.

Radioterapia di induzione

La terapia trimodale è costituita dall'applicazione di chemioterapia, seguita dalla pneumonectomia extrapleurica e dalla radioterapia emitoracica adiuvante ad alte dosi.

L'utilizzo della terapia in questo setting ha comportato una miglior sopravvivenza e controllo locale della malattia⁸⁷. Sulla base di queste ricerche è possibile ipotizzare che il trattamento radioterapico possa essere applicato anche negli stadi precoci di MPM, piuttosto che utilizzare la chemioterapia: questo setting di terapia è definito "di induzione"⁸⁸⁸⁹.

Negli studi riguardanti l'applicazione del trattamento radioterapico in questo setting, le complicanze chirurgiche, verificatesi dopo il trattamento di induzione tramite radioterapia, erano simili a quelle registrate dopo il trattamento chemioterapico adiuvante⁹⁰.

Anche in questo caso i pazienti con MPM epitelioide avevano un outcome migliore di quelli con altra tipologia istologica⁹¹.

Diversi studi hanno sottolineato come il volume tumorale sia correlato con l'outcome e possa essere anche un fattore che possa guidare nella scelta di sottoporre un paziente a radioterapia di induzione o meno^{92 93 94 95}. Al contrario, gli stessi dati non possono essere traslati alla risposta alla chemioterapia che invece non è dipendente dal volume della neoplasia come accade per la radioterapia e la chirurgia⁹⁶. Questi dati indicano che i pazienti con malattia localizzata potrebbero essere dei buoni candidati al trattamento radiante di induzione, mentre quelli con un grande volume tumorale potrebbero piuttosto beneficiare della chemioterapia⁹⁷.

Conclusioni

Tra le prospettive future vi è la possibilità di associare i trattamenti standard per il MPM, come la radioterapia, a trattamenti immunitari^{98 99 100}. Negli ultimi quindici anni il ruolo della radioterapia nel MPM è incrementato, supportato anche dalle evidenze scientifiche dimostrate in vari setting di trattamento.

Tuttavia, il reale beneficio di questa metodica non è ancora completamente definito per questa tipologia neoplastica, ma nuovi approcci innovativi, come per esempio la IMRT a livello pleurico e la radioterapia indotta accelerata emitoracica effettuata dopo chirurgia, potrebbero essere fattibili e ben tollerate.

Nuovi studi consentiranno di rispondere ai quesiti per ora irrisolti.

REFERENZE

- ¹ Wanebo HJ, Martini N, Melamed MR, Hilaris B, Beattie EJ Jr. Pleural mesothelioma. *Cancer* 1976; 38: 2481–88.
- ² Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 4–9.
- ³ Maasilta P1, Kivisaari L, Holsti LR, Tammilehto L, Mattson K. Radiographic chest assessment of lung injury following hemithorax irradiation for pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1991; 4: 76–83.
- ⁴ Gordon W Jr, Antman KH, Greenberger JS, Weichselbaum RR, Chaffey JT. Radiation therapy in the management of patients with mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 19–25.
- ⁵ de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura—a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 511–16.
- ⁶ Carmichael J, Degraff WG, Gamson J, et al. Radiation sensitivity of human lung cancer cell lines. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 527–34.
- ⁷ Shearin JC Jr, Jackson D. Malignant pleural mesothelioma. Report of 19 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 621–27.
- ⁸ Wu L, Wu MO, De la Maza L, et al. Targeting the inhibitory receptor CTLA-4 on T cells increased abscopal effects in murine mesothelioma model. *Oncotarget* 2015; 6: 12468–80.
- ⁹ Mattson K, Holsti LR, Tammilehto L, et al. Multimodality treatment programs for malignant pleural mesothelioma using high-dose hemithorax irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 643–50.
- ¹⁰ Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol* 2015; 16: e498–509.
- ¹¹ Indovina P, Marcelli E, Di Marzo D, et al. Abrogating G₂/M checkpoint through WEE1 inhibition in combination with chemotherapy as a promising therapeutic approach for mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 380–88.
- ¹² Sudo H, Tsuji AB, Sugyo A, Ogawa Y, Sagara M, Saga T. ZDHHC8 knockdown enhances radiosensitivity and suppresses tumor growth in a mesothelioma mouse model. *Cancer Sci* 2012; 103: 203–09.
- ¹³ Verbrugge I, Wissink EH, Rooswinkel RW, et al. Combining radiotherapy with APO010 in cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2031–38.
- ¹⁴ Indovina P, Marcelli E, Di Marzo D, et al. Abrogating G₂/M checkpoint through WEE1 inhibition in combination with chemotherapy as a promising therapeutic approach for mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 380–88.
- ¹⁵ Verbrugge I, Wissink EH, Rooswinkel RW, et al. Combining radiotherapy with APO010 in cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2031–38.
- ¹⁶ Schelch K, Hoda MA, Klikovits T, et al. Fibroblast growth factor receptor inhibition is active against mesothelioma and synergizes with radio- and chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 763–72.
- ¹⁷ Metintas M, Ak G, Parspour S, et al. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008; 61: 255–61.
- ¹⁸ Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754–58.
- ¹⁹ Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004; 91: 9–10.
- ²⁰ O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 18–22.
- ²¹ Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1094–104.
- ²² Bayman N, Ardron D, Ashcroft L, et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. *BMJ Open* 2016; 6: e010589.
- ²³ Zalcman G, Brosseau S, Scherpereel A. Prophylactic radiotherapy to prevent procedure-tract metastases. *Lancet Oncol* 2016; 17: e417.

- ²⁴ Clive AO, Taylor H, Maskell NA. Prophylactic radiotherapy to prevent procedure-tract metastases—Author's reply. *Lancet Oncol* 2016; 17: e419.
- ²⁵ Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2011; 71: 75–81.
- ²⁶ Lang-Lazdunski L, Bille A, Papa S, et al. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine, prophylactic radiotherapy, and systemic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma: a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 558–65.
- ²⁷ Gordon W Jr, Antman KH, Greenberger JS, Weichselbaum RR, Chaffey JT. Radiation therapy in the management of patients with mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 19–25.
- ²⁸ Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 4–9.
- ²⁹ de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura—a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 511–16.
- ³⁰ Davis SR, Tan L, Ball DL. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Australas Radiol* 1994; 38: 212–14.
- ³¹ Bissett D, Macbeth FR, Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3: 315–17.
- ³² Jenkins P, Milliner R, Salmon C. Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2143–49.
- ³³ MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma?: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 944–50.
- ³⁴ Aston M, O'Rourke N, Macleod N, Chalmers A. SYSTEMS-2: a randomised phase II trial of standard versus dose escalated radiotherapy in the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2016; 91 (suppl 1): s71 (abstr 194).
- ³⁵ Kutcher GJ, Kestler C, Greenblatt D, Brenner H, Hilaris BS, Nori D. Technique for external beam treatment for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1747–52.
- ³⁶ Hilaris BS, Nori D, Kwong E, Kutcher GJ, Martini N. Pleurectomy and intraoperative brachytherapy and postoperative radiation in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 325–31.
- ³⁷ Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 83: 240–45.
- ³⁸ Rimner A, Spratt DE, Zauderer MG, et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 394–401.
- ³⁹ Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D, et al. Improved outcomes with modern lung-sparing trimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 993–1000.
- ⁴⁰ Pan HY, Jiang S, Sutton J, et al. Early experience with intensity modulated proton therapy for lung-intact mesothelioma: a case series. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5: e345–e353.
- ⁴¹ Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1045–52.
- ⁴² Rosenzweig KE, Fox JL, Zelefsky MJ, Raben A, Harrison LB, Rusch VW. A pilot trial of high-dose-rate intraoperative radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Brachytherapy* 2005; 4: 30–33.
- ⁴³ Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman 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.
- ⁴⁴ Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 238–45.
- ⁴⁵ Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, et al. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015; 10: 267.
- ⁴⁶ 32
- ⁴⁷ Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 640–45.
- ⁴⁸ Vedere nota 47
- ⁴⁹ Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, et al. Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 606–16

⁵⁰ Vedere nota 47

⁵¹ Kristensen CA, N.ttrup TJ, Berthelsen AK, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2009; 92: 96–99.

⁵² Chi A, Liao Z, Nguyen NP, et al. Intensity-modulated radiotherapy after extrapleural pneumonectomy in the combined-modality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1132–41.

⁵³ Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 350–57.

⁵⁴ Vedere nota 52

⁵⁵ Patel PR, Yoo S, Broadwater G, et al. Effect of increasing experience on dosimetric and clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 362–68.

⁵⁶ Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, et al. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015; 10: 267.

⁵⁷ Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 350–57.

⁵⁸ Patel PR, Yoo S, Broadwater G, et al. Effect of increasing experience on dosimetric and clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 362–68.

⁵⁹ Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, et al. Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 768–75.

⁶⁰ Tonoli S, Vitali P, Scotti V, et al. Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series. *Radiother Oncol* 2011; 101: 311–15

⁶¹ Buduhan G, Menon S, Aye R, Louie B, Mehta V, Vallières E. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 870–75.

⁶² Du KL, Both S, Friedberg JS, Rengan R, Hahn SM, Cengel KA. Extrapleural pneumonectomy, photodynamic therapy and intensity modulated radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 425–29

⁶³ Scorsetti M, Bignardi M, Clivio A, et al. 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* 2010; 77: 942–49.

⁶⁴ Botticella A, Defraene G, Nackaerts K, et al. Does selective pleural irradiation of malignant pleural mesothelioma allow radiation dose escalation?: A planning study. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 285–94.

⁶⁵ Runxiao L, Yankun C, Lan W. A pilot study of volumetric-modulated arc therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Appl Clin Med Phys* 2016; 17: 139–44.

⁶⁶ Buduhan G, Menon S, Aye R, Louie B, Mehta V, Vallières E. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 870–75.

⁶⁷ Krayenbuehl J, Dimmerling P, Ciernik IF, Riesterer O. Clinical outcome of postoperative highly conformal versus 3D conformal radiotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 32.

⁶⁸ Rea F, Marulli G, Bortolotti L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): feasibility and results. *Lung Cancer* 2007; 57: 89–95.

⁶⁹ Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 289–95.

⁷⁰ Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 499–504.

⁷¹ Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 1362–69.

⁷² Hasegawa S, Okada M, Tanaka F, et al. Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma: results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan mesothelioma interest group 0601 trial. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 523–30.

⁷³ Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196–202.

⁷⁴ Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007–13.

⁷⁵ Federico R, Adolfo F, Giuseppe M, et al. Phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by surgery and radiation in the treatment of pleural mesothelioma. *BMC Cancer* 2013; 13: 22.

- ⁷⁶ Minatel E, Trovo M, Polesel J, et al. Radical pleurectomy/ decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up. *Lung Cancer* 2014; 83: 78–82.
- ⁷⁷ Cho BC, Feld R, Leigh N, et al. A feasibility study evaluating surgery for mesothelioma after radiation therapy: the “SMART” approach for resectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 397–402.
- ⁷⁸ Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620–26.
- ⁷⁹ Yan TD, Boyer M, Tin MM, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: outcomes of treatment and prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 619–24.
- ⁸⁰ Pass HI, Giroux D, Kennedy C, et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: a report from the IASLC staging committee. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 856–64.
- ⁸¹ 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.
- ⁸² Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the mesothelioma and radical surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 763–72.
- ⁸³ Vedere nota 83
- ⁸⁴ Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1093–94.
- ⁸⁵ Rimner A, Simone CB 2nd, Zauderer MG, Cengel KA, Rusch VW. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma: lack of benefit or lack of statistical power? *Lancet Oncol* 2016; 17: e43–44.
- ⁸⁶ Kostron A, Friess M, Cramer O, et al. Relapse pattern and second-line treatment following multimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 1516–23.
- ⁸⁷ de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1413–18.
- ⁸⁸ Cho BC, Feld R, Leigh N, et al. A feasibility study evaluating surgery for mesothelioma after radiation therapy: the “SMART” approach for resectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 397–402
- ⁸⁹ de Perrot M, Feld R, Leigh NB, et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 468–73.
- ⁹⁰ Mordant P, McRae K, Cho J, et al. Impact of induction therapy on postoperative outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: does induction-accelerated hemithoracic radiation increase the surgical risk? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 433–38.
- ⁹¹ de Perrot M, Dong Z, Bradbury P, et al. Impact of tumour thickness on survival after radical radiation and surgery in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601428
- ⁹² Opitz I, Friess M, Kestenholz P, et al. A new prognostic score supporting treatment allocation for multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: a review of 12 years’ experience. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1634–41.
- ⁹³ Gill RR, Richards WG, Yeap BY, et al. Epithelial malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy: stratification of survival with CT-derived tumor volume. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 359–63.
- ⁹⁴ Rusch VW, Gill R, Mitchell A, et al. A multicenter study of volumetric computed tomography for staging malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1059–66.
- ⁹⁵ Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Steinberg SM, Feuerstein IR. Preoperative tumor volume is associated with outcome in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 310–17.
- ⁹⁶ Liu F, Zhao B, Krug LM, et al. Assessment of therapy responses and prediction of survival in malignant pleural mesothelioma through computer-aided volumetric measurement on computed tomography scans. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 879–84.
- ⁹⁷ Vedere nota 96
- ⁹⁸ Wu L, Yun Z, Tagawa T, Rey-McIntyre K, de Perrot M. CTLA-4 blockade expands infiltrating T cells and inhibits cancer cell repopulation during the intervals of chemotherapy in murine mesothelioma. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1809–19.
- ⁹⁹ Alley EW, Katz SI, Cengel KA, Simone CB 2nd. Immunotherapy and radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6: 212–19.
- ¹⁰⁰ Wu L, Wu MO, De la Maza L, et al. Targeting the inhibitory receptor CTLA-4 on T cells increased abscopal effects in murine mesothelioma model. *Oncotarget* 2015; 6: 12468–80.