

# REVISIONE BIBLIOGRAFICA

Luglio 2016

## **La III Consensus Conference per il Mesotelioma Pleurico Maligno: stato dell'arte e raccomandazioni**

### **Introduzione**

Ecco un nuovo appuntamento relativo all'informazione scientifica ed alla divulgazione delle novità nell'ambito del mesotelioma pleurico maligno (MPM).

In questa occasione riteniamo utile rendere partecipi i lettori di una nuova consensus conference, ossia una riunione di esperti che ha portato alla stesura di un aggiornamento dello stato dell'arte di questo argomento ed alla raccolta delle raccomandazioni per la gestione di questa malattia.

Si tratta della III consensus conference italiana, che ha avuto luogo a Bari nel Gennaio 2015, sostenuta dall'AIOM (l'Associazione Italiana di Oncologia Medica).

La pubblicazione che ne è derivata ed è stata il frutto del lavoro degli esperti del MPM, è disponibile online al seguente link:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mezzapelle+et+al%2C+Sci+Rep+6%3A+22850>.

Questo articolo è suddiviso in nove differenti capitoli: Introduzione, Metodi, Epidemiologia, Diagnosi, Accertamenti radiologici, Chirurgia, Radioterapia, Chemioterapia, Aspetti psicosociali e legali e prospettive future.

In questa revisione, verranno raccolte le referenze principali e verranno riassunti in modo schematico i concetti principali di questa Consensus Conference. Per maggiori approfondimenti e dettagli più specifici, si rimanda al testo completo.

# **Stato dell'arte e raccomandazioni per il Mesotelioma Pleurico Maligno, secondo gli esperti Italiani**

## **Dati epidemiologici**

L'incidenza del MPM in Italia nel 2011 era di 3.49 e 1.25 casi ogni 100.000 persone/anno rispettivamente per gli uomini e per le donne. Sono stati riportati 1428 casi tra cui 1035 uomini e 393 donne (Anon, 2015). L'incidenza nazionale e la mortalità sono attualmente in corso di stabilizzazione e sembra di sia un trend ad un plateau. Tuttavia, si ritiene che si verificherà un picco nel 2020-2025, soprattutto nei paesi industrializzati.

Come è noto l'esposizione all'amianto è strettamente correlata con l'incidenza di MPM ed esiste una vera e propria relazione dose-risposta (Prince, 2005; Mastrangelo, 2014).

L'esposizione cumulativa all'amianto è un indice che tiene conto della somma dell'esposizione ed è utilizzato in diversi ambiti di ricerca, tuttavia non tiene conto di dati importanti quali la durata o l'intensità dell'esposizione stessa (Thomas, 2013; Lubin, 2006; Vlandereen, 2013; Richardson, 2012).

Tuttavia, è possibile affermare che, per quanto riguarda l'esposizione cumulativa all'amianto, sembra che non vi sia una grande differenza rispetto alle Consensus Conference pubblicate precedentemente (Pinto, 2011; Pinto, 2013).

L'esposizione all'amianto può essere di tipo occupazionale, cioè legata al lavoro che il paziente esercita o ha esercitato in passato, oppure non occupazionale, legata soprattutto all'inquinamento atmosferico e domestico. In Italia si stima che l'esposizione non occupazionale avvenga in circa il 10.2% dei casi (Registro nazionale mesoteliomi, 2012).

L'asbesto può diffondersi per via aerea sotto forma di fibre. La WHO (World Health Organisation) ha stimato che un'esposizione continua a 0.4-1 fibra/l può causare un rischio di ammalarsi di MPM in 0.4-0.5 casi su 100.000 persone (World Health Organisation Regional Office for Europe, 2000).

Inoltre, l'asbesto può essere presente nell'acqua, tuttavia non ci sono evidenze di casi di mesotelioma secondari ad ingestione di fibre.

Sono stati documentati casi di talco contenenti asbesto, sebbene questo non si sia mai verificato nel territorio italiano (Finkelstein, 2012).

Altri cancerogeni legati all'amianto che sono stati causa di MPM in Italia sono la fluoro-edenite, come è accaduto nell'aerea di Biancavilla (CT). Questi casi sono stati simili a quelli descritti in Giappone nelle aree vulcaniche.

Sebbene vi siano dati di cancerogenesi solo nell'animale da esperimento e non siano mai stati descritti casi di MPM nell'uomo, anche il carburo di silice è un agente cancerogeno

potenzialmente causante questa malattia (Grosse, 2014).

Esistono anche dei casi ereditari di MPM, legati ad alterazioni genetiche come per esempio le mutazioni di BAP1 (Klerk, 2013; Betti, 2015). Anche in Italia sono stati descritti alcuni di questi (Ascoli, 2007; Ascoli, 2014).

## **Diagnosi**

Spesso il MPM si manifesta con un versamento pleurico; tuttavia, questa raccolta di fluido nella cavità pleurica può anche essere secondaria a differenti patologie. Pertanto, è importante prima di tutto procedere con una diagnosi differenziale tra il tumore primitivo della pleura, il MPM, e le altre neoplasie che possono metastatizzare a livello pleurico, tra queste le più comuni sono il polmone, la mammella ed il rene (Smith, 2014). Inoltre, è importante ricordare che entrano in diagnosi differenziale molte patologie non neoplastiche che possono tuttavia causare versamento pleurico: per esempio, pleuriti infettive o infiammatorie, insufficienza cardiaca, versamento parapneumonico...

La diagnosi di MPM viene effettuata soprattutto tramite un'analisi di una biopsia pleurica, che solitamente si ottiene tramite toracosopia o più raramente per mezzo di una biopsia percutanea eco- o TC-guidata (Pinto, 2013; Scherpereel, 2010; van Zandwijk, 2013).

Oltre all'analisi istologica che viene effettuata sul tessuto ottenuto tramite biopsia, è possibile fare una analisi citologica, valutando le cellule presenti nel liquido pleurico. Questo può consentire in alcuni casi la diagnosi, ma è un esame che non è così sensibile come l'istologia (Kawai, 2014; Paintal, 2013; Hjerpe, 2015, Henderson, 2013).

In accordo con la WHO, è stata definita una classificazione istologica del MPM, che può essere suddiviso nell'istotipo epitelioide, quello sarcomatoso e quello bifasico (Larsen, 2013).

Differenti marcatori vengono utilizzati per definire meglio queste caratteristiche tumorali ed, in particolare, per differenziare le metastasi pleuriche da adenocarcinoma e le lesioni primitive da MPM (Ordonez, 2013; Betta, 2012).

I marcatori utilizzati più comunemente per differenziare il MPM epitelioide dagli adenocarcinomi sono: calretinina, D2-40 (anticorpo anti-podoplanina), la proteina del tumore di Wilms-1, le citocheratine 5 e 6, la mesotelina e la trombomodulina. Marcatori considerati negativi sono il CEA, BerEP4, MOC-31, claudina-4 e CD155 (Henderson, 2013b; Lonardi, 2011, Jo, 2014). La napsina A, TTF1, CDX2, PAX-8, marcatori apocrini e recettori ormonali sono invece utili per differenziare il MPM da altre metastasi localizzate a livello pleurico. BAP1 è un marcatore che è stato recentemente testato per differenziare le lesioni mesoteliali benigne da quelle maligne (Cigognetti, 2015).

Il MPM sarcomatoide esprime soprattutto marcatori quali pan-citocheratina, vimentina, marcatori di differenziazione muscolare liscio, D2-40, calretinina (Pinto, 2013; Ordonez, 2013; Scherpereel, 2010; Churg, 2015; Henderson, 2013b).

Altri marcatori utili per la diagnosi sono il peptide correlato alla mesotelina (SMRP), l'osteopontina, e la fibulina-3 (Lao, 2014; Creaney, 2011; Hollevoet 2011; Hollevoet, 2010; Luo, 2010; Wheatley-Price, 2010; Creaney 2014a; Franceschini, 2014).

### **Accertamenti radiologici**

Le metodiche radiologiche principalmente utilizzate per il MPM sono differenti (Hallifax, 2015).

Il primo approccio avviene solitamente tramite una radiografia del torace, che solitamente permette di visualizzare la presenza di versamento pleurico o pericardico ed eventualmente lesioni pleuriche molto estese.

La TC del torace è, invece, considerato un esame di seconda scelta, che consente di ottenere informazioni morfologiche molto più dettagliate rispetto alla radiografia del torace. L'ecografia può essere utile per visualizzare alcune anomalie pleuriche specifiche, oltre che come guida per effettuare la toracentesi ed eventualmente per la guida delle biopsie pleuriche.

L'utilizzo della PET può essere applicato soprattutto per valutare il metabolismo di alcune lesioni, non si è modificato rispetto alla precedente consensus conference (Pinto, 2013).

Per quanto riguarda le procedure diagnostiche invasive, non vi sono modifiche nelle indicazioni e nelle raccomandazioni rispetto a quelle descritte dalla precedente revisione di esperti (Pinto, 2013).

La toracentesi rimane il primo approccio diagnostico minimamente invasivo e l'analisi citologica può essere utile per diagnosticare la presenza di cellule maligne in circa il 60% dei casi. La procedura di toracentesi applicata sotto guida eco può essere utile per ridurre al minimo le eventuali complicanze (Hooper, 2010).

La biopsia eco- o TC-guidata ha rimpiazzato definitivamente quella eseguita alla ceca ed è utile per biopsiare in modo preciso lesioni, anomalie o ispessimenti pleurici (Maskell, 2003; Qureshi, 2006; Adamset, 2001; Metintas, 2010a).

La toracosopia è la tecnica diagnostica invasiva considerata il gold standard e che consente di ottenere la diagnosi nel 90% dei casi (Churg, 2014; Boutin, 1993; Hansen, 1998; Galbis, 2011; Brimset, 2012).

La tecnica di ultrasuoni endobronchiale (EBUS), utilizzata per analizzare i linfonodi che drenano le cellule neoplastiche derivanti dal MPM, può offrire alcuni vantaggi rispetto alla

mediastinoscopia (Rice, 2009; Tournoy, 2008; Zielinski, 2010; Richards, 2010).

Tutte le tecniche radiologiche che vengono utilizzate per la diagnostica hanno un ruolo fondamentale anche nella stadiazione di malattia che consente, oltre alla determinazione della prognosi, anche la definizione degli approcci terapeutici che ovviamente variano a seconda dello stadio di malattia.

Le metodiche maggiormente utilizzate per questo scopo riamgno la TC e la PET (Truong, 2013a; Nickellet, 2014; Basu, 2011; Erasmus, 2005; Rice, 2009; Flores, 2003; Sørensen, 2008; Truong, 2013b; Armato, 2013; Frauenfelder, 2011; Labby., 2013a; Labby, 2013b; Byrne, 2004).

## **Approcci terapeutici**

### Chirurgia

La chirurgia ha un ruolo nell'approccio diagnostico, in quanto tramite le metodiche invasive, anche precedentemente descritte, è estremamente utile per ottenere il materiale istologico (Greillier, 2007; Buenoet, 2004; Attanoos, 2008 ).

La chirurgia viene impiegata anche nel trattamento del versamento pleurico maligno. Infatti, la toracoscopia oltre che diagnostica può essere medica e consentire la somministrazione intrapleurica di talco al fine di ottenere una pleurodesi. Allo stesso modo è possibile applicare metodiche di drenaggio chirurgico specifiche per ogni caso clinico (Waller, 1995; Halstead 2005; Martin-Ucar, 2001; Nakas, 2008).

Naturalmente il ruolo della chirurgia del trattamento del MPM mira alla resezione completa della malattia. E' importante ricordare che questo è possibile solo nei casi di malattia resecabile e, quindi, è applicabile solo agli stadi più precoci (Rice, 2011 Aug; Gomez, 2014; Treasure, 2014; Flores Pass, 2008; Lang-Lazdunski, 2012; Taioli, 2015; (Cao, 2014; Sugarbaker, 2014; Nakas, 2012 ).

(Per le raccomandazioni specifiche e le indicazioni dettagliate della chirurgia nel MPM si rimanda al testo integrale della Consensus Conference.)

### Radioterapia

Precedentemente la radioterapia veniva utilizzata per trattare il decorso del tratto utilizzato per l'accesso della toracoscopia o dei drenaggi pleurici. Si riteneva, infatti, che irradiare questo tratto diminuisse la possibilità di sviluppare metastasi lungo il corso anatomico dell'ottica o del drenaggio utilizzati nelle manovre invasive. Tuttavia gli studi sono discordanti e a tutt'oggi non esistono evidenze tali per cui questa indicazione radioterapica debba essere perseguita (Boutin, 1995; Bydder, 2004; O'Rourke, 2007).

Non ci sono dati randomizzati in supporto dell'utilità della terapia adiuvante per il MPM, tuttavia si ritiene che una dose totale di 54 Gy possa essere associata ad un ridotto fallimento del trattamento locale (Rusch, 2001). Differenti studi hanno confrontato la tecnica radioterapica ad intensità modulata con la radioterapia standard. Tuttavia la radioterapia efficace sembrerebbe quella applicata sull'intero emitorace coinvolto dalla malattia (Forster, 2003; Rice, 2007; Stahel, 2014). Attualmente sono disponibili alcuni dati preliminari sul potenziale utilizzo della radioterapia ad intensità modulata, utilizzata per risparmiare il polmone contenuto nell'emitorace affetto da MPM (Rosenzweig, 2012; Minatel, 2014; Chance, 2015).

La radioterapia palliativa è sicuramente fondamentale per il controllo dei sintomi ed in particolare per la gestione del dolore (Bissett, 1991; Lindén, 1996; MacLeod, 2015)).

(Per le raccomandazioni specifiche e le indicazioni dettagliate della radioterapia nel MPM si rimanda al testo integrale della Consensus Conference.)

### Chemioterapia

Le indicazioni chemioterapiche standard sono state ampiamente descritte nella precedente Consensus Conference (Pinto, 2013).

Tuttavia, si ricorda che la prima linea terapeutica di questa malattia si basa sulla somministrazione di una combinazione a base di sali di platino e antifolati di terza generazione (Fennell, 2008; Muers, 2008; Vogelzang, 2003; Van Meerbeeck, 2005; Santoro, 2008; van den Bogaert, 2006; Buikhuisen, 2013; Anon, 2016; Ceresoli, 2008; Ceresoli 2014).

Le nuove conoscenze volte a comprendere le vie patogenetiche di questa malattia hanno consentito di identificare dei nuovi target terapeutici anche di tipo biologico (Kindler, 2012; Zalcman, 2010, Zalcman, 2015; Hassan, 2014).

La terapia di seconda linea non ha consentito evidenti miglioramenti della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto, sebbene alcuni farmaci standard, come il Pemetrexed, abbiano apportato un dati favorevoli in termini di miglior risposta obiettiva e controllo del tasso di malattia (Jassem, 2008; Ceresoli, 2014). Non ci sono agenti farmaceutici approvati per la seconda linea di trattamento e, pertanto, la possibilità di arruolare i pazienti in studi clinici potrebbe essere considerata come una buona opportunità di cura.

Non esistono ancora evidenze scientifiche confermate riguardo all'utilizzo di farmaci biologici in seconda linea (Ceresoli, 2014; Krug, 2015; Calabrò, 2013; Anon, 2016; Alley, 2015; Ceresoli, 2011; Bearz, 2012; Zucali, 2012).

## **Conclusioni**

Sfortunatamente l'efficacia delle attuali terapie per il MPM è ancora molto limitata e la prognosi di questa malattia resta purtroppo infausta.

Nuovi approcci terapeutici sono necessari e la ricerca in questo ambito sta offrendo dei risultati interessanti, che necessitano di studi confermativi, randomizzati, multicentrici e riproducibili.

Nel frattempo, è utile proseguire con l'attenta sorveglianza dei soggetti a rischio e pertanto esistono una serie di consigli che possono essere facilmente applicabili.

Infatti, i programmi di sorveglianza che si stanno attuando mirano a diversi obiettivi quali:

- informare i soggetti esposti all'amianto dei possibili rischi ad esso collegati sia per l'esposizione presente che per quella passata;
- informare i parenti dei soggetti esposti all'asbesto e la possibilità di rischio che anche per questi individui, sebbene non abbiano avuto un'esposizione diretta;
- ricostruire in maniera scrupolosa la storia occupazionale del paziente soprattutto entrando nei dettagli dell'esposizione ai cancerogeni, della sua durata e della sua intensità;
- provvedere alla divulgazione delle informazioni riguardanti gli strumenti diagnostici, terapeutici e le prospettive mediche presenti anche all'estero;
- supportare i reclami per ottenere compensi e risarcimenti;
- effettuare un corretto counseling riguardante la cessazione del fumo di sigaretta ed il corretto stile di vita-salute.

Prospettive terapeutiche future sono vicine ed una serie di ricerche in corso offrono nuove speranze per il trattamento di questa patologia.

## **References**

1. Adams, R.F., Gray, W., Davies, R.J., Gleeson, F.V. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest*. 2001;120:1798–1802.
2. Alley, E.W., Molife, L.R., Santoro, A. et al, Clinical safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients with malignant pleural mesothelioma: preliminary results from KEYNOTE-028. *Proc AACR Annual Meeting*. 2015; (abstract CT103).
3. American Joint Committee on Cancer. Pleural Mesothelioma. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer, New York (NY); 2010:271–274.

4. V ReNaM Report, 2015 (in press)
5. Anon, 2016. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Pemetrexed disodium or observation in treating patients with malignant pleural mesothelioma without progressive disease after first-line ClinicalTrials.gov Identifier NCT01085630.
6. Anon, 2016. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Placebo controlled study of VS-6063 in subjects with malignant pleural mesothelioma (COMMAND) ClinicalTrials.gov Identifier NCT01870609.
7. Anon, 2016 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Randomized, double-blind study comparing tremelimumab to placebo in subjects with unresectable malignant mesothelioma ClinicalTrials.gov Identifier Brozek.
8. Anon, 2016. IOM documento di consenso sulle cure simultanee at [www.aiom.it](http://www.aiom.it).
9. Armato, S.G. 3rd, Labby, Z.E., Coolen, J., Klabatsa, A., Feigen, M., Persigehl, T., Gill, R.R. Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*. 2013;82:190–196.
10. Ascoli, V., Cavone, D., Merler, E. et al, Mesothelioma in blood related subjects: report of 11 clusters among 1954 Italy cases and review of the literature. *Am. J. Ind. Med.* 2007;50:357–369.
11. Ascoli, V., Romeo, E., Carnovale Scalzo, C. et al, Familial malignant mesothelioma: a population-based study in Central Italy (1980–2012). *Cancer Epidemiol.* 2014;38:273–278.
12. Attanoos, R.L., Gibbs, A.R. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology*. 2008;53:340–344.
13. Barnes, G., Baxter, J., Litva, A., Staples, B. The social and psychological impact of the chemical contamination incident in Weston Village, UK: a qualitative analysis. *Soc. Sci. Med.* 2002;55:2227–2241.
14. Basu, S., Saboury, B., Torigian, D.A., Alavi, A. Current evidence base of FDG-PET/CT imaging in the clinical management of malignant pleural mesothelioma: emerging significance of image segmentation and global disease assessment. *Mol. Imaging Biol.* 2011;13:801–811.
15. Baum, A. Implications of psychological research on stress and technological accidents. *Am. Psychol.* 1993;48:665.
16. Bearz, A., Talamini, R., Rossoni, G. et al, Re-challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: a multi-institutional experience. *BMC Res. Notes*.



- 2012;5:482.
17. Berry, G. Relative risk and acceleration in lung cancer. *Stat. Med.* 2007;26:3511–3517.
  18. Betta, P.G., Magnani, C., Bensi, T., Trincerì, N.F., Orecchia, S. Immunohistochemistry and molecular diagnostics of pleural malignant mesothelioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012;136:253–261.
  19. Betti, M., Casalone, E., Ferrante, D. et al, Inference in germline BAP1 mutations and asbestos exposure from the analysis of familial and sporadic mesothelioma in a high-risk area. *Genes. Chromosomes Cancer.* 2015;54:51–62.
  20. Bissett, D., Macbeth, F.R., Cram, I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* 1991;3:315–317.
  21. Boardman, J.D., Downey, L., Jackson, J.S., Merrill, J.B., Saint Onge, J.M., Williams, D.R. Proximate industrial activity and psychological distress. *Popul. Environ.* 2008;2008:3–25.
  22. Boutin, C., Rey, F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. *Cancer.* 1993;72:389–393.
  23. Boutin, C., Rey, F., Viallat, J.R. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest.* 1995;108:754–758.
  24. Brims, F.J.H., Arif, M., Chauhan, A.J. et al, Outcomes and complications following medical thoracoscopy. *Clin. Respir. J.* 2012;6:144–149.
  25. British Lung Foundation. An unnatural death. A report into investigations of mesothelioma death and their impact on bereaved families. ; 2007 (Retrieved online at)<http://www.blf.org.uk/Files/fa7128ca-3269-438d-9661-a06200e1303c/An-unnatural-death-final-report.pdf..>
  26. British Lung Foundation. Survey of people affected by mesothelioma 2013. ; 2013 (Retrieved online at)<http://www.blf.org.uk/Files/87d9e3ee-3056-4e4d-af16-a21f011cb06b/BLF-mesothelioma-survey-report.pdf..>
  27. Bueno, R., Reblando, J., Glickman, J. et al, Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78:1774–1776.
  28. Buikhuisen, W.A., Burgers, J.A., Vincent, A.D. et al, Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:543–551.

29. Bydder, S., Phillips, M., Joseph, D.J., Cameron, F., Spry, N.A., DeMelker, Y., Musk, A.W. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br. J. Cancer*. 2004;91:9–10.
30. Byrne, M.J., Nowak, A.K. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol*. 2004;15:257–260.
31. Calabrò, L., Morra, A., Fonsatti, E. et al, Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1104–1111.
32. Cao, C., Tian, D., Park, J., Allan, J., Pataky, K.A., Yan, T.D. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014;83:240–245.
33. Ceresoli, G.L., Castagneto, B., Zucali, P.A. et al, Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br. J. Cancer*. 2008;99:51–56.
34. Ceresoli, G.L., Zucali, P.A., De Vincenzo, F. et al, Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2011;72:73–77.
35. Ceresoli, G.L., Grosso, F., Zucali, P.A. et al, Prognostic factors in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: results of a multicenter survey. *Br. J. Cancer*. 2014;111:220–226.
36. Ceresoli, G.L. Second line treatment in malignant pleural mesothelioma: translating the evidence into clinical practice. *Lung Cancer Manage*. 2014;3:263–271.
37. Chance, W.W., Rice, D.R., Allen, P.K., Tsao, A.S., Fontanilla, H.P., Liao, X.Z., Chang, J.Y., Tang, C., Pan, H.Y., Welsh, J.W., Mehran, R.J., Gomez, D.R. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2015;91:149–156.
38. Checkoway, H., Pearce, N., Kriebel, D. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. second ed. University Press, Oxford; 2004:163–167.
39. Cherny, N., Catane, R., Schrijvers, D. et al, European society of medical oncology (ESMO) program for the integration of oncology and palliative care: a 5-year review of the designated centers' incentive program. *Ann. Oncol*. 2010;21:362–369.
40. Cheung, M., Talarchek, J., Schindeler, K. et al, Further evidence for germline BAP1 mutations predisposing to melanoma and malignant mesothelioma. *Cancer Genet*. 2013;206:206–210.

41. Churg, A., Roggli, V., Galateau-Salle, F. Mesothelioma. in: W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Muller-Hermelink et al, (Eds.) Pathology & Genetics: Tumours of the Lung Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon; 2004:128–136.
42. Churg, A., Allen, T., Borczuk, A.C. et al, Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014;38:990–998.
43. Churg, A., Roggli, V.L., Galateau-Salle, F. Tumours of the pleura: mesothelial tumours. in: W.D. Travis, E. Brambilla, A.P. Burke, A. Marx, A.G. Nicholson (Eds.) WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon; 2015.
44. Cigognetti, M., Lonardi, S., Fisogni, S., Balzarini, P., Pellegrini, V., Tironi, A., Bercich, L., Bugatti, M., Rossi, G., Murer, B., Barbareschi, M., Giuliani, S., Cavazza, A., Marchetti, G., Vermi, W., Facchetti, F. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod. Pathol.* 2015; (Epub ahead of print).
45. Couch, S.R., Coles, C.J. Community stress, psychosocial hazards, and EPA decision-Making in communities impacted by chronic technological disasters. *Am. J. Public Health.* 2011;101:S140–S148.
46. Creaney, J., Francis, R.J., Dick, I.M. et al, Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden. *Clin. Cancer Res.* 2011;17:1181–1189.
47. Creaney, J., Segal, A., Olsen, N. et al, Pleural fluid mesothelin as an adjunct to the diagnosis of pleural malignant mesothelioma. *Dis. Markers.* 2014;2014:413946.
48. Creaney, J., Dick, I.M., Meniawy, T.M. et al, Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax.* 2014;69:895–902.
49. Crighton, E.J., Elliott, S.J., van der Meer, J., Small, I., Upshur, R. Impacts of an environmental disaster on psychosocial health and well-being in Karakalpakstan. *Soc. Sci. Med.* 2003;2003:551–567.
50. Downey, L., Willigen, M.V. Environmental stressors the mental health impacts of living near industrial activity. *J. Health Soc. Behav.* 2005;46:289–305.
51. Drescher, C.F., Schulenberg, S.E., Smith, C.V. The deepwater horizon oil spill and the Mississippi Gulf coast: mental health in the context of a technological disaster. *Am. J. Orthopsychiatry.* 2014;84:142–151.
52. de Assis, L.V., Locatelli, J., Isoldi, M.C. The role of key genes and pathways involved in the tumorigenesis of malignant mesothelioma. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1845:232–247.

53. de Klerk, N., Alfonso, H., Olsen, N. et al, Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom, Western Australia. *Int. J. Cancer.* 2013;132:1423–1428.
54. Erasmus, J.J., Truong, M.T., Smythe, W.R., Munden, R.F., Marom, E.M., Rice, D.C., Vaporciyan, A.A., Walsh, G.L., Sabloff, B.S., Broemeling, L.D., Stevens, C.W., Pisters, K.M., Podoloff, D.A., Macapinlac, H.A. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005;129:1364–1370.
55. Fennell, D.A., Gaudino, G., O'Byrne, K.J. et al, Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008;5:136–147.
56. Finkelstein, M.M. Malignant mesothelioma incidence among talc miners and millers in New York State. *Am. J. Ind. Med.* 2012;55:863–868.
57. Flores Pass, H.I., Seshan, V.E. et al, Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008;135:620–626.
58. Flores, R.M., Akhurst, T., Gonen, M., Larson, S.M., Rusch, V.W. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;126:11–16.
59. Forster, K.M., Smythe, W.R., Starkshall, G. Intensity modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;55:606–616.
60. Foster, R.P., Goldstein, M.F. Chernobyl disaster sequelae in recent immigrants to the United States from the former Soviet Union (FSU). *J. Immigr. Minor. Health.* 2007;9:115–124.
61. Franceschini, M.C., Ferro, P., Canessa, P.A. et al, Mesothelin in serum and pleural effusion in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma with non-positive cytology. *Anticancer Res.* 2014;34:7425–7429.
62. Frauenfelder, T., Tutic, M., Weder, W., Götti, R.P., Stahel, R.A., Seifert, B., Opitz, I. Volumetry: an alternative to assess therapy response for malignant pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J.* 2011;38:162–168.
63. Galbis, J.M., Mata, M., Guijarro, R. et al, Clinical-therapeutic management of thoracoscopy in pleural effusion: a groundbreaking technique in the twentyfirst

- century. *Clin. Transl. Oncol.* 2011;13:57–60.
64. Glik, D.C. Risk communication for public health emergencies. *Annu. Rev. Public Health.* 2007;28:33–54.
65. Gomez, D., Tsao, A.S. Local and systemic therapies for malignant pleural mesothelioma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2014;4:683–699.
66. Granieri, A., Tamburello, S., Tamburello, A., Casale, S., Cont, C., Guglielmucci, F., Innamorati, M. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. *Neuropsychiatr. Dis. Treat. J.* 2013;9:1193–1202.
67. Grattan, L.M., Roberts, S., Mahan, W.T., McLaughlin, P.K., Otwell, W.S., Morris, J.G. The early psychological impacts of the Deepwater Horizon oil spill on Florida and Alabama communities. *Environ. Health Perspect.* 2011;119:838–843.
68. Greillier, L., Cavailles, A., Fraticelli, A. et al, Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 2007;110:2248–2252.
69. Grosse, Y., Loomis, D., Guyton, K.Z. et al, Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol.* 2014;15:1427–1428.
70. Guglielmucci, F., Franzoi, I.G., Barbasio, C.P., Borgogno, F.V., Granieri, A. Helping traumatized people survive: a psychoanalytic intervention in a contaminated site. *Front. Psychol.* 2014;5:1419.
71. Hallifax, R.J., Haris, M., Corcoran, J.P., Leyakathalikhhan, S., Brown, E., Srikantharaja, D., Manuel, A., Gleeson, F.V., Munavvar, M., Rahman, N.M. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax.* 2015;70:192–193.
72. Halstead, J.C., Lim, E., Venkateswaran, R.M. et al, Improved survival with VATS pleurectomy—decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005;31:314–320.
73. Hansen, M., Faurshou, P., Clementsen, P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. *Respir. Med.* 1998;92:228–232.
74. Hassan, R., Kindler, H.L., Jahan, T. et al, Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin. Cancer Res.* 2014;20:5927–5936.
75. Henderson, D.W., Reid, G., Kao, S.C., van Zandwijk, N., Klebe, S. Challenges and

- controversies in the diagnosis of mesothelioma: part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J. Clin. Pathol.* 2013;66:847–853.
76. Henderson, D.W., Reid, G., Kao, S.C., van Zandwijk, N., Klebe, S. Challenges and controversies in the diagnosis of malignant mesothelioma: part 2. Malignant mesothelioma subtypes, pleural synovial sarcoma, molecular and prognostic aspects of mesothelioma, BAP1, aquaporin-1 and microRNA. *J. Clin. Pathol.* 2013;66:854–861.
77. Hjerpe, A., Ascoli, V., Bedrossian, C.W.M., Boon, M.E., Creaney, J., Davidson, B., Dejmek, A., Dobra, K., Fassina, A., Field, A., Firat, P., Kamei, T., Kobayashi, T., Michael, C.W., Önder, S., Segal, A., Vielh, P. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Acta Cytol.* 2015;59:2–16.
78. Hollevoet, K., Nackaerts, K., Thimpont, J. et al, Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181:620–625.
79. Hollevoet, K., Nackaerts, K., Gosselin, R. et al, Soluble mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and osteopontin as markers of patient response and outcome in mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6:1930–1937.
80. Hooper, C., Lee, Y.C., BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: british thoracic society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65:ii4–ii17.
81. Hui, D., Kim, Y.J., Park, J.C. et al, Integration of Oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist.* 2015;20:1–7.
82. IARC International Agency for Research on Cancer (IARC). Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2012;100:11–465.
83. Iavicoli, S., Buresti, G., Colonna, F. et al, Economic burden of Mesothelioma in Italy. in: *Communication at International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-related Diseases Proceedings Book 2014.* ; 2014.
84. Jassem, J., Ramlau, R., Santoro, A. et al, Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:1698–1704.

85. Jo, V.Y., Cibas, E.S., Pinkus, G.S. Claudin-4 immunohistochemistry is highly effective in distinguishing adenocarcinoma from malignant mesothelioma in effusion cytology. *Cancer Cytopathol.* 2014;122:299–306.
86. Kao, S.C., Yan, T.D., Lee, K., Burn, J. et al, Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6:602–605.
87. Kawai, T., Hiroshima, K., Kamei, T. Pulmonary pathology: SY22-2 diagnosis of mesothelioma using Japanese criteria. *Pathology (Phila.)*. 2014;46:S39.
88. Kindler, H.L., Karrison, T., Gandara, D.R. et al, Multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2509–2515.
89. Krug, L.M., Kindler, H.L., Calvert, H. et al, Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:447–456.
90. Labby, Z.E., Nowak, A.K., Dignam, J.J., Straus, C., Kindler, H.L. Armato SG 3rd: disease volumes as a marker for patient response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2013;24:999–1005.
91. Labby, Z.E., Armato, S.G. 3rd, Dignam, J.J., Straus, C., Kindler, H.L., Nowak, A.K. Lung volume measurements as a surrogate marker for patient response in malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2013;8:478–486.
92. Ladanyi, M., Zauderer, M.G., Krug, L.M. et al: new strategies in pleural mesothelioma: BAP1 and NF2 as novel targets for therapeutic development and risk assessment. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:4485–4490.
93. Lang-Lazdunski, L., Bille, A., Lal, R. et al, Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2012;7:737–743.
94. Langholz, B., Thomas, D., Xiang, A., Stram, D. Latency analysis in epidemiologic studies of occupational exposures: application to the Colorado Plateau uranium miners cohort. *Am. J. Ind. Med.* 1999;35:246–256.
95. Lao, I., Chen, Q., Yu, L., Wang, J. Sarcomatoid malignant mesothelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 22 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2014;43:364–369.
96. Larsen, B.T., Klein, J.R., Hornychová, H. et al, Diffuse intrapulmonary malignant

- mesothelioma masquerading as interstitial lung disease: a distinctive variant of mesothelioma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013;37:1555–1564.
97. Lindén, C.J., Mercke, C., Albrechtsson, U., Johansson, L., Ewers, S.B. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. *Eur. Respir. J.* 1996;9:2565–2572.
98. Lonardi, S., Manera, C., Marucci, R., Santoro, A., Lorenzi, L., Facchetti, F. Usefulness of claudin 4 in the cytologic al diagnosis of serosal effusions. *Diagn. Cytopathol.* 2011;39:313–317.
99. Lubin, J.H., Caporaso, N.E. Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15:517–523.
100. Luo, L., Shi, H.Z., Liang, Q.L. et al, Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: a meta-analysis. *Respir. Med.* 2010;104:149–156.
101. MacLeod, N., Chalmers, A., O'Rourke, N., Moore, K., Sheridan, J., McMahon, L., Bray, C., Stobo, J., Price, A., Fallon, M., Laird, B.J. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma?: a phase II trial. *J. Thorac. Oncol.* 2015;10:944–950.
102. Martin-Ucar, A.E., Edwards, J.G., Rengajaran, A. et al, Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma: predictors of survival and symptom control. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001;20:1117–1121.
103. Maskell, N.A., Gleeson, F.V., Davies, R.J. Standard pleural biopsy versus CT guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1326–1330.
104. Mastrangelo, G., Fadda, E., Comiati, V. et al, A rare occupation causing mesothelioma: mechanisms and differential etiology. *Med. Lav.* 2014;105:337–347.
105. Metintas, M., Ak, G., Dundar, E. et al, Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010;137:1362–1368.
106. Metintas, M., Ak, G., Dundar, E. et al, Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010;137:1362–1368.
107. Minatel, E., Trovo, M., Polesel, J., Baresic, T., Bearz, A., Franchin, G., Gobitti, C., Rumeileh, I.A., Drigo, A., Fontana, P., Pagan, V., Trovo, M.G. 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.
108. Muers, M.F., Stephens, R.J., Fisher, P. et al, Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008;17:1685–1694.
  109. Nakas, A., Martin-Ucar, A.E., Edwards, J.G. et al, The role of video-assisted thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2008;33:83–88.
  110. Nakas, A., Waller, D., Lau, K., Richards, C., Muller, S. The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2012;42:72–76.
  111. Nickell, L.T. Jr., Lichtenberger, J.P. 3rd, Khorashadi, L., Abbott, G.F., Carter, B.W. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. *Radiographics*. 2014;34:1692–1706.
  112. O’Leary, J., Covell, K. The Tar Ponds kids: toxic environments and adolescent well-being. *Can. J. Behav. Sci*. 2002;34:34–43.
  113. O’Rourke, N., Garcia, J.C., 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.
  114. Ordóñez, N.G. Deciduoid mesothelioma: report of 21 cases with review of the literature. *Mod. Pathol*. 2012;25:1481–1495.
  115. Ordóñez, N.G. Mesotheliomas with small cell features: report of eight cases. *Mod. Pathol*. 2012;25:689–698.
  116. Ordóñez, N.G. Pleomorphic mesothelioma: report of 10 cases. *Mod. Pathol*. 2012;25:1011–1022.
  117. Ordóñez, N.G. Mesothelioma with signet-ring cell features: report of 23 cases. *Mod. Pathol*. 2013;26:370–384.
  118. Ordóñez, N.G. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Hum. Pathol*. 2013;44:1–19.
  119. Paintal, A., Raparia, K., Zakowski, M.F., Nayar, R. The diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology: a reappraisal and results of a multi-institution survey. *Cancer Cytopathol*. 2013;121:703–707.
  120. Palinkas, L.A. A conceptual framework for understanding the mental health impacts of oil spills: lessons from the Exxon Valdez oil spill. *Psychiatry*. 2012;75:203–222.

121. Partridge, A.H., Seah, D.S., King, T. Developing a service model that integrates palliative care throughout cancer care: the time is now. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:3330–3367.
122. Pike, M.C., Doll, R. Age at onset of lung cancer: significance in relation to effect of smoking. *Lancet.* 1965;1:665–668.
123. Pinto, C., Ardizzoni, A., Betta, P.G. et al, Expert opinions of the first Italian consensus conference on the management of malignant pleural mesothelioma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011;34:99–109.
124. Pinto, C., Novello, S., Torri, V. et al, Second Italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Cancer Treat. Rev.* 2013;39:328–339.
125. Price, B., Ware, A. Mesothelioma: risk apportionment among asbestos exposure sources. *Risk Anal.* 2005;25:937–943.
126. Qureshi, N.R., Gleeson, F.V. Imaging of pleural disease. *Clin. Chest Med.* 2006;27:193–213.
127. Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM), 2012 Quarto Rapporto Edizioni INAIL Roma.
128. Reid, A., de Klerk, N.H., Magnani, C. et al, Mesothelioma risk after 40 years since first exposure to asbestos: a pooled analysis. *Thorax.* 2014;69:843–850.
129. Rice, D.C., Smythe, W.R., Liao, Z. et al, Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;69:350–357.
130. Rice, D.C., Steliga, M.A., Stewart, J. et al, Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;88:862–868.
131. Rice, D., Rusch, V., Pass, H. et al, Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J. Thorac. Oncol.* 2011 Aug;6:1304–1312.
132. Richards, W.G., Godleski, J.J., Yeap, B.Y. et al, Proposed adjustments to pathologic staging of epithelial malignant pleural mesothelioma based on analysis of 354 cases. *Cancer.* 2010;116:1510–1517.
133. Richardson, D.B., Cole, S.R., Langholz, B. Regression models for the effects of exposure rate and cumulative exposure. *Epidemiology.* 2012;23:892–898.

134. Rosenzweig, K.E., Zauderer, M.G., Laser, B. et al, Pleural intensity modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83:1278–1283.
135. Rusch, V.W., Rosenzweig, K., Venkatraman, E. et al, A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemothoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001;122:788–795.
136. Sørensen, J.B., Ravn, J., Loft, A., Brenøe, J., Berthelsen AK for the Nordic Mesothelioma Group. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008;34:1090–1096.
137. Santoro, A., O'Brien, M.E., Stahel, R.A. et al, Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the international expanded access program. *J. Thorac. Oncol.* 2008;3:756–763.
138. Sartori, S., Postorivo, S., Vece, F.D., Ermili, F., Tassinari, D., Tombesi, P. Contrast-enhanced ultrasonography in peripheral lung consolidations: what's its actual role. *World J. Radiol.* 2013;5:372–380.
139. Scherpereel, A., Astoul, P., Baas, P. et al, Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J.* 2010;35:479–495.
140. Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Brozek, J. et al, GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Br. Med. J.* 2008;336:1106–1110.
141. Smith, M., Colby, T. The Diagnosis of thoracic malignant mesothelioma: practical considerations and recent developments. *Turk. Patoloji Derg.* 2014;30:1–10.
142. Smith, T.J., Temin, S., Alesi, E.R. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:880–887.
143. Stahel, R.A., Riesterer, O., Alexandros, X., Opitz, I., Beyeler, M., Ochsenbein, A. et al, Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy (EPP) of malignant pleural mesothelioma (MPM) with or without hemithoracic radiotherapy: final results of the randomized multicenter phase II trial SAKK17/04. *Ann. Oncol.* 2014;25:v1–v41.

144. Stahel, R.A., Weder, W., Felley-Bosco, E. et al, Searching for targets for the systemic therapy of mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2015; (Epub ahead of print).
145. Sugarbaker, D.J., Richards, W.G., Bueno, R. Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann. Surg.* 2014;260:577–580.
146. Sureka, B., Thukral, B.B., Mittal, M.K., Mittal, A., Sinha, M. Radiological review of pleural tumors. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2013;23:313–320.
147. Taioli, E., Wolf, A.S., Flores, R.M. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99:472–480.
148. Testa, J.R., Cheung, M., Pei, J. et al, Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat. Genet.* 2011;43:1022–1025.
149. Thomas, D.C. Invited commentary is it time to retire the pack-years variable? Maybe Not!. *Am. J. Epidemiol.* 2013;179:299–302.
150. Tournoy, K.G., Burgers, S.A., Annema, J.T. et al, Transesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the preoperative staging of malignant pleural mesothelioma. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:6259–6263.
151. Treasure, T., Dusmet, M., Fiorentino, F. et al, Surgery for malignant pleural mesothelioma: why we need controlled trials. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014;45:591–592.
152. Truong, M.T., Viswanathan, C., Godoy, M.B., Carter, B.W., Marom, E.M. Malignant pleural mesothelioma: role of CT, MRI, and PET/CT in staging evaluation and treatment considerations. *Semin. Roentgenol.* 2013;48:323–334.
153. Truong, M.T., Viswanathan, C., Godoy, M.B., Carter, B.W., Marom, E.M. Malignant pleural mesothelioma: role of CT, MRI, and PET/CT in staging evaluation and treatment considerations. *Semin. Roentgenol.* 2013;48:323–334.
154. Van Meerbeeck, J.P., Gaafar, R., Manegold, C. et al, Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European organisation for research and treatment of cancer lung cancer group and the national cancer institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:6881–6889.
155. Vlandereen, J., Portengen, L., Shuz, J. et al, Effect modification of the association of cumulative exposure and cancer risk by intensity of exposure and time since exposure cessation: a flexible method applied to cigarette smoking and

- lung cancer in the SYNERGY study. *Am J. Epidemiol.* 2013;179:290–298.
156. Vogelzang, N.J., Rusthoven, J.J., 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;21:2636–2644.
  157. van den Bogaert, D.P., Pouw, E.M., van Wijhe, G. et al, Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2006;1:25–30.
  158. Waller, D.A., Morritt, G.N., Forty, J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest.* 1995;107:1454–1456.
  159. Weber, D.G., Casjens, S., Johnen, G. et al, Combination of MiR-103a-3p and mesothelin improves the biomarker performance of malignant mesothelioma diagnosis. *PLoS One.* 2014;9:e114483.
  160. Wheatley-Price, P., Yang, B., Patsios, D. et al, Soluble mesothelin-related peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:3316–3322.
  161. World Health Organization Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe Copenhagen 2000. WHO Regional Publications, ; 2000 (European Series, No. 9).
  162. Yoshikawa, Y., Sato, A., Tsujimura, T. et al, Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci.* 2012;103:868–874.
  163. Zahid, I., Sharif, S., Routledge, T., Scarci, M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011;12:254–259.
  164. Zalcman, G., Margery, J., Scherpereel, A. et al, IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2010;28 (abstract 7020).
  165. Zalcman, G., Mazieres, J., Margery, J. et al, Bevacizumab 15 mg/kg plus cisplatin-pemetrexed (CP) triplet versus CP doublet in malignant pleural mesothelioma (MPM): results of the IFCT-GFPC-0701 MAPS randomized phase 3 trial. *J. Clin. Oncol.* 2015;33 (abstract 7500).
  166. Zielinski, M., Hauer, J., Hauer, L. et al, Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010;10:185–

189.

167. Zucali, P.A., Simonelli, M., Michetti, G. et al, Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer*. 2012;75:360–367.
168. van Zandwijk, N., Clarke, C., Henderson, D. et al, Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Dis.* 2013;5:E254–E307.