



PSDTA Mesotelioma

Allegato 5 : Approccio clinico

Anno di pubblicazione 2023

Presentazione

Il MP può presentarsi associato ad un versamento pleurico persistente, causando al paziente una qualità di vita compromessa da dispnea, dolore e tosse stizzosa. Il trattamento palliativo chirurgico per evitare la recidiva del versamento consiste nel tentativo di fare aderire le superfici pleuriche viscerale e parietale con l'iniezione nel cavo pleurico di sostanze atte a creare una pleurodesi o nel posizionare un drenaggio tunnellizzato sottocutaneo a permanenza.

La pleurodesi chirurgica con talcaggio è un momento immediatamente seguente alla fase diagnostica in toracosopia e prevede, dopo la conferma intraoperatoria della espandibilità del polmone, la insufflazione intracavitaria di 4 gr di polvere di talco "asbestos-free". Il talcaggio pleurico può essere effettuato, anche nei rari casi che non possono essere sono sottoposti a toracosopia, mediante introduzione di 4 gr polvere di talco diluito in soluzione fisiologica sterile (tecnica "slurry") attraverso un drenaggio toracostomico precedentemente posizionato in anestesia locale. Condizione necessaria all'effettuazione della procedura è la dimostrazione radiologica della espansione del polmone dopo evacuazione del liquido pleurico. Oltre al talco esistono altri agenti sclerosanti, come la tetraciclina o la bleomicina, ma una metanalisi Cochrane del 2020 ha suggerito una superiorità della polvere di talco nell'ottenere una pleurodesi efficace e duratura.

Nel caso invece del cosiddetto "trapped lung", cioè di un polmone inespansibile, oppure di un'inefficacia di una pregressa pleurodesi con talco, vi è indicazione, dopo condivisione del programma con il paziente, al posizionamento di un drenaggio pleurico a dimora, tunnellizzato nel sottocute del torace. L'intervento si esegue in anestesia locale. L'addestramento del paziente e dei suoi caregiver alla gestione domiciliare di questo dispositivo è abbastanza semplice.

Terapia medica e radioterapia in contesto multimodale

Nel gruppo di pazienti con diagnosi di MP giudicato tecnicamente resecabile in maniera macroscopicamente completa dopo la valutazione iniziale GIC, i trattamenti multimodali (chirurgia e radioterapia intratoracica integrate con regimi terapeutici di induzione e/o adiuvanti) sono generalmente raccomandati per migliorarne la prognosi in casi selezionati, seppur con una qualità globale delle evidenze attualmente presenti in letteratura molto bassa. Al momento, la mediana di sopravvivenza dei pazienti con malattia operabile trattati con approccio multimodale si attesta tra i 20-29 mesi secondo il limitato numero di studi prospettici, pur eterogenei in termini di differenti approcci chirurgici, radioterapici e schemi di chemioterapia sistemica, che hanno valutato l'approccio integrato.

La terapia sistemica preoperatoria a base di derivati del platino e pemetrexed per 3-4 cicli ha il vantaggio di poter essere avviata rapidamente, consente di valutare l'effettiva risposta al trattamento prima di procedere con approcci locali e di ottenere un downstaging della malattia stessa. Per questi motivi il gruppo di lavoro concorda di optare per questa strategia ogni qualvolta sia indicato in sede multidisciplinare. Tale raccomandazione si conferma seppure dilazioni temporaneamente l'intervento chirurgico e talora ne condizioni la sospensione in caso di severe tossicità o per progressione di malattia.

La radioterapia dopo pleurectomia/decorticazione e chemioterapia a base di

| | | |
|--|--|--|
| | <p>platino può essere presa in considerazione in pazienti selezionati ed in centri ad elevata expertise, preferenzialmente nell'ambito di studi clinici.</p> <p>Nel caso di MP sottoposti a pleuro-pneumonectomia extrapleurica la radioterapia sul cavo può essere presa in considerazione in pazienti selezionati (buon PS, istologia epitelioide) al fine di migliorare il controllo locale, sebbene manchino evidenze conclusive</p> | |
| | <p><u>Chirurgia</u></p> <p>Obiettivo principe della chirurgia nel trattamento del mesotelioma pleurico è la cito-riduzione più completa possibile; non essendo ottenibile una resezione radicale (R0), l'intento raccomandato è l'ottenimento di una resezione completa macroscopica.</p> <p>Nessuno studio randomizzato ad oggi ha dimostrato un reale vantaggio in termini di sopravvivenza nei soggetti operati, anche nel setting di trattamento multimodale.</p> <p>L'intervento chirurgico è da offrirsi nel contesto di un trattamento multimodale ai pazienti affetti da patologia resecabile sulla base della valutazione dell'imaging pretrattamento da parte di un chirurgo toracico esperto della malattia presente nel gruppo multispecialistico che lo ha in carico. Candidati ottimali sono i pazienti senza comorbidità maggiori, con buona riserva cardio-respiratoria, ECOG 0, affetti da patologia con istologia epitelioide.</p> <p>Il trattamento multimodale ottimale nel MP è ancora fortemente dibattuto. La tempistica di somministrazione dei trattamenti rispetto a chirurgia, sia nel preoperatorio che nel postoperatorio mostrano vantaggi e svantaggi e pertanto non è dimostrata una reale superiorità di un regime rispetto ad un altro. L'approccio terapeutico deve essere personalizzato per cercare di ottenere la maggiore efficacia terapeutica, limitare gli effetti i desiderati e massimizzare la qualità della vita.</p> <p>Le tecniche chirurgiche attualmente in uso sono la pleurectomia/decorticazione estesa (P/DE) (con asportazione del pericardio e del diaframma omolaterale e loro sostituzione protesica) e la pleuro-pneumonectomia extrapleurica (PPE) (con asportazione delle sierose pleuriche del pericardio e del diaframma en-bloc con il polmone e sostituzione protesica del pericardio e del diaframma).</p> <p>In assenza di solide evidenze ma alla luce dei dati delle metanalisi che evidenziano aumentata mortalità e morbidità in caso di PPE, la P/DE dovrebbe essere considerata la procedura di prima scelta, mentre la PPE dovrebbe essere offerta a pazienti altamente selezionati. Entrambe le procedure dovrebbero essere effettuate in centri ad alto volume.</p> <p>Recentemente sono stati pubblicati i primi risultati dello studio MARS2 che confronta l'utilità del trattamento multimodale (chemioterapia + chirurgia) con sola chemioterapia che ha concluso che il trattamento multimodale comprendente la P/DE può ad essere proposto a pazienti ultra-selezionati in centri ad alto volume.</p> <p>Nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico candidabili a chirurgia con dubbio interessamento linfonodale mediastinico sulla base degli esami di imaging preoperatoria, è suggeribile procedere a valutazione mediante EBUS/mediastinoscopia dello status linfonodale delle stazioni raggiungibili.</p> | <p><i>Tempistica della chirurgia nell'ambito di un trattamento multimodale: non oltre 8 settimane.</i></p> |

Terapia medica nella malattia svasata

Il trattamento di prima linea per i pazienti con MP ha ad oggi un intento palliativo. Pertanto, ove possibile, è auspicabile l'inserimento in studi clinici sperimentali, se disponibili.

In pazienti senza rilevanti comorbidità e con ECOG PS 0-1, il principale criterio di scelta è basato sull'istologia.

Il mesotelioma ad istologia epitelioide è candidato a trattamento chemioterapico con regime di combinazione a base di derivati del platino (cisplatino o carboplatino) e anti-folato (pemetrexed) per un massimo di 6 cicli sulla base della tolleranza. Generalmente, dopo i primi 2-3 cicli di trattamento è prevista una rivalutazione strumentale con la stessa metodica di stadiazione utilizzata alla diagnosi. Una supplementazione vitaminica con acido folico (350-1000 mcg/die) e vitamina B12 1 mg I.M. (ogni 9 settimane) deve essere iniziata almeno 7 giorni prima dell'avvio del trattamento con pemetrexed, al fine di limitare il rischio di eventi avversi. L'utilizzo di cisplatino o carboplatino è indifferente (dati retrospettivi e di "real life" con dimostrazione di equiefficacia e miglior profilo di tossicità). Un trattamento di mantenimento con pemetrexed non è supportato da evidenze di letteratura robuste e, pertanto, non è raccomandato.

Il mesotelioma ad istologia non epitelioide (bifasico o sarcomatoide) è candidato a trattamento immunoterapico con la combinazione ipilimumab e nivolumab, da proseguire a completamento di massimo due anni di trattamento, se evidenza di controllo di malattia alle rivalutazioni radiologiche periodicamente effettuate ed assenza di tossicità.

Per i pazienti con condizioni generali fragili per età, comorbidità o carico di malattia, pertanto non idonei a trattamenti di combinazione, un'alternativa terapeutica può essere una monoterapia con pemetrexed o derivati del platino o vinorelbina o gemcitabina, anche se le evidenze a supporto sono limitate.

L'avvio del trattamento sistemico alla diagnosi, rispetto all'avvio in caso di comparsa di sintomi, si associa a un beneficio sul controllo dei sintomi e sulla sopravvivenza globale, seppur in presenza di dati ai limiti della significatività statistica e di evidenze correlate a studi con schemi terapeutici diversi dall'attuale standard. In casi selezionati, (pazienti anziani, con basso carico di malattia alla diagnosi, e asintomatici), si può valutare un monitoraggio clinico e un tentativo di dilazionare l'avvio del trattamento sistemico nel tempo alla comparsa dei sintomi.

Non esiste alcun trattamento sistemico approvato per la terapia di seconda linea nel MP. I pazienti affetti da mesotelioma pleurico in progressione dopo una prima linea di terapia sistemica possono essere sottoposti a un trattamento di seconda o ulteriore linea. Tuttavia, la principale discriminante circa l'opportunità di un trattamento in tale contesto clinico è il performance status del paziente, per cui le principali linee guida sono concordi nel candidare pazienti con un performance status secondo ECOG superiore o uguale a 3 a sola terapia di supporto. Il trattamento di prima linea condiziona la scelta dei farmaci più appropriati. I pazienti che sono stati sottoposti a trattamento di 1° linea con combinazione di immunocheckpoint inhibitors (ipilimumab/nivolumab), che secondo le attuali indicazioni AIFA sono i soli pazienti con istologia non epitelioide, possono essere sottoposti a trattamento successivo di chemioterapia con associazione di pemetrexed e derivato del platino. Per quanto concerne i pazienti in progressione dopo una precedente terapia contenente platino-pemetrexed, attualmente un trattamento di seconda linea con regimi con vinorelbina o gemcitabina può essere preso in considerazione. Tuttavia, le evidenze scientifiche a sostegno sono piuttosto limitate per l'assenza di studi prospettici di confronto tra trattamento attivo con singolo farmaco e placebo.

Nel 2021 è stato pubblicato uno studio di fase 2 randomizzato che ha confrontato gemcitabina in associazione a ramucirumab (anticorpo monoclonale anti VEGFR2) versus gemcitabina in associazione a placebo in pazienti pre-trattati con chemioterapia a base di platino. L'associazione di gemcitabina e ramucirumab ha dimostrato di incrementare in modo statisticamente significativo l'OS (mOS 13.8 vs 7.5 mesi), a fronte di un tasso più elevato di eventi avversi di grado 3 e 4 (44% vs 30%, in particolare neutropenia ed ipertensione arteriosa). Attualmente ramucirumab non è rimborsato da AIFA, ma, al momento della stesura delle presenti linee guida, richiedibile nell'ambito di un uso terapeutico nominale attivo presso la ditta produttrice.

Una recente metanalisi, inoltre, ha evidenziato l'attività del re-challenge con pemetrexed in pazienti già trattati con chemioterapia contenente pemetrexed quando vi sia un intervallo libero dal trattamento di prima linea di almeno sei mesi.

Al momento attuale, nonostante studi di fase II e III ne indichino attività ed efficacia, nessuno dei trattamenti con immunocheckpoint inhibitors è stato approvato da AIFA per la terapia di seconda linea del MP. Data la limitatezza delle evidenze scientifiche in questo in contesto clinico la partecipazione a studi clinici è raccomandabile.

Radioterapia

Palliazione:

La radioterapia palliativa ipofrazionata (dosi giornaliere di 3-5 Gy) può essere presa in considerazione e per il controllo del dolore che nella palliazione dei sintomi legati all'ostruzione bronchiale, esofagea e in generale nella sintomatologia legata alla localizzazione di malattia (vedasi metastasi ossee e cerebrali). In casi selezionati (oligometastasi) considera la RT stereotassico

Bibliografia

- **Approccio diagnostico al sospetto mesotelioma:**

Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. *Cancer* 1993;72(2):389-93.

Hansen M, Faurschou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy results and complications in 146 patients: a retrospective study. *Respir Med.*1998;92(2):228-32.

Galbis JM, 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(1):57-60.

Brims FJH, Arif M, Chauhan AJ, et al. Outcomes and complications following medical thoracoscopy . *Clin Respir J.* 2012;6(3):144-9.

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(10):2248-52.

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(5):1774-6.

Attanoos RL, Gibbs AR. The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 2008;53(3):340-4

Carbone M, Kanodia S, Chao A et al, Consensus report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma, *J Thor Oncol* 2016;11:1246-1262

- **Pleurodesi e drenaggi a permanenza:**

Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improve the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143(2):532- 8

Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;4:CD010529

Xia H, Wang XJ, Zhou Q, et al. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(1):e87060

Bhatnagar R, Laskawiec-Szkonter M, Piotrowska HEG, et al. Evaluating the efficacy of thoracoscopy and talc poudrage versus pleurodesis using talc slurry (TAPPS trial): protocol of an open-label randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014;4(11): e007045

Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014;384(9948):1118-27

Matthews C, Freeman C, Sharples L, Fox-Rushby J, Tod A, Maskell N, et al. MesoTRAP: a feasibility study that includes a pilot clinical trial comparing video assisted thoracoscopic partial pleurectomy decortication with indwelling pleural catheter in patients with trapped lung due to malignant pleural mesothelioma designed to address recruitment and randomisation uncertainties and sample size requirements for a phase III trial. *BMJ Open Respiratory Research* 2019;6:e000368

- **Terapia medica e radioterapia in contesto multimodale:**

Nicolini F, Bocchini M, Bronte G, Delmonte A, Guidoboni M, Crinò L, Mazza M. Malignant Pleural Mesothelioma: State-of-the-Art on Current Therapies and Promises for the Future. *Front Oncol.* 2020 Jan 24;9:1519. doi: 10.3389/fonc.2019.01519.

Kapeles M, Gensheimer MF, Mart DA, Sottero TL, Kusano AS, Truong A, Farjah F, Laramore GE, Stelzer KJ, Patel SA. Trimodality Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: An Institutional Review. *Am J Clin Oncol.* 2018 Jan;41(1):30-35. doi: 10.1097/COC.000000000000225.

Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Flores R, Friedberg JS, Pisters K, Monberg M, Obasaju CK, Vogelzang NJ. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 20;27(18):3007-13. doi: 10.1200/JCO.2008.20.3943

Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, Hoffmann H, Roeder F, Safi S, Debus J, Huber PE. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015 Dec 30;10:267. doi: 10.1186/s13014-015-0575-5

Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, Lardinois D, Betticher D, Schmid R, Stupp R, Ris HB, Jermann M, Mingrone W, Roth AD, Spiliopoulos A; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2007 Jul;18(7):1196-202. doi: 10.1093/annonc/mdm093

Marulli G, Faccioli E, Bellini A, Mammana M, Rea F. Induction chemotherapy vs post-operative adjuvant therapy for malignant pleural mesothelioma. *Expert Rev Respir Med.* 2017 Aug;11(8):649-660. doi: 10.1080/17476348.2017.1338951.

Voigt SL, Raman V, Jawitz OK, Bishawi M, Yang CJ, Tong BC, D'Amico TA, Harpole DH. The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Resectable Malignant Pleural Mesothelioma-An Institutional and National Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Nov 1;112(11):1118-1127. doi: 10.1093/jnci/djaa002

- **Chirurgia:**

Verma V, Ahern CA, Berlind CG, et al. National cancer data base report of pneumonectomy versus lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017; 12(11):1704-14

Bovolato P, Casadio C, Billè A, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(3):390-6

Flores RM. Surgical options in malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cradiovasc Surg.* 2009; 21:149-53

Taioli E, Wolf AS, Flores RM et al. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.*2015; 99:472-80

- **Trattamento di prima linea:**

Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, et al. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(3):136-47.

Muers MF, Stephens RJ, 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(9625):1685-94.

Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3912-7.

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(8):1556-61.

O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006;17(2):270-5.

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(14):2636-44.

Van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1(1):25-30.

Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1443-8.

Castagneto B, Botta M, Aitini E et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008;19(2):370-3.

Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, 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(7):756-63.

Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008;99(1):51-6.

Ceresoli GL, Grosso F, Zucali PA, et al. Prognostic factors in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: results of a multicenter survey. *Br J Cancer* 2014;111(2):220-6.

Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10026):1405-14.

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(10):1698-704.

van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer.* 1999;85(12):2577-82.

Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10272):375-86.

- **Trattamento di seconda linea e linee successive:**

S. Popat, P. Baas, C. Faivre Finn, et al, Malignant Pleural Mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology*, Vol 3, issue 2 , pp 129-142, 2022

Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10272):375-386.

Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, et al. Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84(3):265-70

van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer.* 1999;85(12):2577-82

Petrelli F, Ardito R, Conti B, et al. A systematic review and meta analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. *Respir Med.* 2018;141:72-80. 60.

Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9): 1261-1273.

Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):239-253.

Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE meso trial. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1734-1745.

Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1530-1540.

Pinto C, Zucali PA, Pagano M et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Oct;22(10):1438-1447. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00404-6. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34499874.

- **Radioterapia:**

Macleod N, Price A, O'Rourke N, et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer* 2014;83(2):133-8.

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(6): 944-50.

Baldini EH. Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:159-163

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(11):1634- 41

Minatel E, Trovò M, Bearz A, et al. Radical radiation therapy after lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: survival, pattern of failure, and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(3):606-13.

Trovo M, Relevant A, Polesel J, et al Radical Hemithoracic radiotherapy versus palliative radiotherapy in non-metastatic malignant mesothelioma: results from a phase 3 randomized clinical trial. *IJROBP* 2020

Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2761-8.

Franceschini D, De Rose F, Cozzi S, et al. Volumetric modulated arc therapy after lung sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: a single institution experience. *Clin Lung Cancer* 2020;21(1):86-93.

Bezjak, R. Paulus, L.E. Gaspar, et al., Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG oncology/RTOG 0813 trial, *J. Clin. Oncol.* 37 (15) (2019) 1316–1325;

Schonewolf, M. Heskell, A. Doucette, et al., Five-year long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy for operable versus medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: analysis by operability, fractionation regimen, tumor size, and tumor location, *Clin. Lung Cancer* 20 (1) (2019) e63–e71;

B.C. Baumann, S.N. Nagda, J.D. Kolker, et al., Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: a potential alternative to resection, *J. Surg. Oncol.* 114 (1) (2016) 65–69;

U. Ricardi, A.R. Filippi, A. Guarneri, et al., Stereotactic body radiation therapy for lung metastases, *Lung Cancer* 75 (1) (2012) 77–81;

Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1343-73;

Gomez DR, Rimner A, Simone CB 2nd, et al. The Use of Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: Expert Opinion from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation. *J Thorac Oncol* 2019;14:1172-83;

Ghirardelli, D. Franceschini, A. D'Aveni, et al., Salvage radiotherapy for oligo- progressive malignant pleural mesothelioma, *Lung Cancer* 152 (2021) 1–6;

A.R. Barsky, N. Yegya-Raman, S.I. Katz, C.B. Simone 2nd, K.A. Cengel, Managing oligoprogressive malignant pleural mesothelioma with stereotactic body radiation therapy, *Lung Cancer* (2021);

C. Schröder, I. Opitz, M. Guckenberger, et al., Stereotactic body radiation therapy (SBRT) as salvage therapy for oligorecurrent pleural mesothelioma after multimodality therapy, *Front. Oncol.* 9 (2019) 961;

BaasP, ScherpereelA, NowakAK, et al: First line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 397:375-386, 2021.