ANNO 2013

GRUPPO DI STUDIO

TUMORI RARI e SARCOMI

INDICAZIONI PRATICHE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MESOTELIOMA PERITONEALE

Dipartimento interaziendale ed interregionale Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino..Presidio Ospedaliero Molinette. C.so Bramante n. 88 – 10126 Torino
Segreteria tel-fax 011/6336889 e-mail: ucr@reteoncologica.it

A cura di:

Michele De Simone

Il documento è stato valutato e validato da tutto il gruppo di studio dei tumori rari e sarcomi così composto:

Aimaretti Gianluca, Aliberti Sandra, Ardissone Francesco, Arvat Emanuela, Baccega Massimo, Birocco Nadia, Boglione Antonella, Caliendo Virgina, Capussotti Lorenzo, Casadio Caterina, Cavallo Antonio, Comandone Alessandro, Cosimi Maria Fabia, Crocella Lucia, De Angelis Claudio, De Paolis Paolo, Fasolis Giuseppe, Filosso Pierluigi, Fontana Dario, Franzone Paola, Galizia Danilo, Galliano Diego, Gallo Marco, Garetto Ferdinando, Graziani Carlo, Grignani Giovanni, Grosso Federica, Linari Alessandra, Lista Patrizia, Macripò Giuseppe, Milanesi Enrica, Mosca Alessandra, Occelli Marcella, Papotti Mauro, Pia Francesco, Piana Raimondo, Picciotto Franco, Piovano Elisa, Pira Enrico, Pisacane Alberto, Piovesan Alessandro, Razzore Paola, Rena Ottavio, Ruffini Enrico, Sandrucci Sergio, Valente Guido, Volante Marco, Varvello Francesco, Zola Paolo

Errore. Il segnalibro non è definito.**Questo documento ha lo scopo di fornire indicazioni pratiche per la gestione dei pazienti affetti da mesotelioma peritoneale nell'ambito della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta.**

Indice

Introduzione ……. pag. 4

Epidemiologia……. pag. 4

Clinica …..……. pag. 4

Diagnosi …..…… pag. 5

Anatomia patologica ……. pag. 5

Immunoistochimica ……. pag. 6

Stadiazione …… pag. 6

TC …… pag. 6

PET……. pag. 7

LAPAROSCOPIA……. pag. 7

Trattamento ……. pag. 8

Chemioterapia …….. pag. 8

Chemioterapia neoadiuvante…… pag. 9

Chemioterapia palliativa..……. pag. 9

Radioterapia ……. pag. 9

Citoriduzione ed HIPEC ……. pag. 9

Citoriduzione ……. pag. 10

HIPEC……. pag. 10

Selezione dei pazienti ……. pag. 10

Conclusioni ……. pag. 11

Valutazione del PCI e della citoriduzione chirurgica – allegato 1 ……. pag. 12

Algoritmo di gestione del mesotelioma peritoneale – allegato 2 …….. pag. 13

Bibliografia ……. pag. 14

INTRODUZIONE

Il mesotelioma è una patologia oggetto di crescente interesse negli anni recenti a causa dell'incremento di incidenza e dei noti risvolti occupazionali correlati all'esposizione all'asbesto. La variante peritoneale rappresenta una esigua minoranza di questa entità nosologica e sebbene anche per essa sia nota una correlazione con l'esposizione alle fibre di amianto, gli aspetti patogenetici appaiono più incerti.

La diagnosi invariabilmente tardiva e la scarsità di strumenti terapeutici a disposizione conducono ad una prognosi frequentemente sfavorevole.

La recente introduzione dell'approccio mediante la tecnica della citoriduzione seguita da chemioipertermia rappresenta un'alternativa alla gestione del malato opportunamente selezionato che offre crescente consenso, alla luce di dati clinici indicanti un sostanziale incremento della sopravvivenza nei pazienti trattati con questa metodica[1].

EPIDEMIOLOGIA

Il mesotelioma peritoneale è una patologia rara, con un tasso di incidenza standardizzato relativo al territorio italiano ed aggiornato al 2008 di 2,4 casi per milione di abitanti nell'uomo e 1,2 nella donna[2]. Particolarmente alta appare l'incidenza nella Regione Piemonte, con 4,5 casi per milione di abitanti nell'uomo e 2,8 nella donna, dati riferiti al triennio 2005 - 2009[3]. Il profilo di esposizione all'amianto appare sostanzialmente indistinguibile dalla localizzazione pleurica[4]. Inoltre rispetto al mesotelioma pleurico si osserva una mediana di sopravvivenza inferiore, di circa 6-7 mesi dalla diagnosi, ma la proporzione di lungo-sopravviventi è maggiore rispetto alla localizzazione pleurica. La prognosi peggiore è associata al tipo istologico sarcomatoide.

CLINICA

Il mesotelioma peritoneale, come altre carcinosi peritoneali, può essere caratterizzato da più di una modalità di presentazione. Il riscontro può infatti avvenire nel corso di un intervento chirurgico effettuato per altre ragioni, nel corso di indagini radiologiche od in seguito all'esordio sintomatico.

Il paziente sintomatico all'esordio può presentare quadri clinici che Sugarbaker et al.[5] sintetizzano in tre diverse tipologie:

- esordio caratterizzato da versamento ascitico con distensione addominale
- esordio con dolore addominale, solitamente localizzato
- esordio misto con concomitanza dei due quadri clinici menzionati

DIAGNOSI

La diagnosi di mesotelioma peritoneale è istologica. In considerazione dei molteplici contesti di riscontro di malattia peritoneale il campionamento istologico può avvenire secondo le seguenti modalità:

- biopsia in corso di intervento chirurgico effettuato per altre ragioni
- biopsia radiologica peritoneale percutanea con ago tranciante
- biopsia in corso di laparoscopia diagnostica/stadiativa

ANATOMIA PATOLOGICA

Dal punto di vista anatomopatologico, la morfologia del mesotelioma peritoneale maligno è simile a quella della controparte pleurica per il fatto che si riconoscono il tipo epiteliale, tra cui i sottotipi tubulo-papillare, papillare e solido, e il sarcomatoso. L'incidenza di tumori bifasici è inferiore rispetto alla pleura e i puri sarcomatosi sono molto rari, ma come nel mesotelioma pleurico i sottogruppi bifasico e il sarcomatoso hanno una prognosi significativamente peggiore e sono meno suscettibili di trattamento. E' stata inoltre descritta una forma di mesotelioma peritoneale caratterizzata da cisti multiple mesoteliali, nota anche come mesotelioma multi cistico benigno, che rappresenta una rara ma conosciuta entità che può entrare nella diagnosi differenziale con la neoplasia mesoteliale. Questa lesione è quasi sempre specifica del peritoneo, anche se sono stati descritti rari casi con coinvolgimento pleurico. Queste proliferazioni cistiche sono rivestite da cellule mesoteliali scarsamente atipiche senza stratificazione o formazione di papille. Questo processo in genere non dà metastasi ma può recidivare. Il mesotelioma papillare ben differenziato è anche un importante sottogruppo molto più frequente nel peritoneo che nella pleura. In genere è caratterizzato da formazioni papillari non invasive rivestite da cellule mesoteliali scarsamente atipiche e mitosi raramente presenti. La combinazione di nuclei non di basso grado, la complessità architettonica o l'architettura solida o l'invasione franca sono criteri da utilizzare per escludere un mesotelioma papillare ben differenziato a favore di un mesotelioma papillare maligno epitelioide. In genere la presenza di una malattia estesa e diffusa è una caratteristica che diverge dalla diagnosi di mesotelioma papillare ben differenziato. Tuttavia, la discussione di criteri dimensionali per una diagnosi differenziale rimane un'importante questione aperta, così come, nel caso di un tumore ampio o di un tumore multifocale è possibile il sottocampionamento o l'errata classificazione di un mesotelioma maligno papillare epitelioide come mesotelioma papilare ben differenziato. In sintesi, quando strettamente definito dai criteri morfologici il mesotelioma papillare ben differenziato ha una prognosi eccellente, sebbene la malattia ricorrente possa essere problematica. Poiché la storia naturale di questo sottogruppo è distinta, è importante la distinzione morfologica dal mesotelioma epiteliale papillare maligno, architettonicamente simile ma più aggressivo.

IMMUNOISTOCHIMICA

La diagnosi differenziale delle neoplasie diffuse del peritoneo include il mesotelioma maligno peritoneale e la carcinosi peritoneale secondaria. La carcinomatosi peritoneale può essere di origine ovarica, tubarica, gastrica, del pancreas, del colon e, più raramente, mammaria. Pertanto, i pannelli di immunoistochimica devono essere adeguati di conseguenza.

I marcatori utili in pazienti di sesso femminile sono la calretinina e il D2-40 (che può anche essere positivo in alcuni carcinomi ovarici) il MOC-31, BG8, e con minore specificità, Ber-EP4, per i marcatori positivi nell'adenocarcinoma.

In pazienti di sesso maschile, WT-1 (colorazione nucleare) e D2-40 sono marcatori utili oltre a calretinina per MM, e per adenocarcinoma, B72.3, MOC31, BG8, e Ber-EP4 hanno tutti elevata sensibilità e specificità.

STADIAZIONE

In presenza di un mesotelioma peritoneale, il paziente viene avviato all'iter stadiativo per definire il trattamento più appropriato. La stadiazione dovrebbe ottenere dati obiettivabili per valutare in seguito i risultati della terapia. Contemporaneamente si otterranno anche dati utili per decidere se il paziente possa essere eventualmente avviato ad un trattamento citoriduttivo associato a chemioipertermia.

Le indagini utili sono:

- TAC
- PET
- Laparoscopia

TAC

Il primo passo nell'iter stadiativo è l'esecuzione di una TAC torace e addome con mezzo di contrasto allo scopo di determinare l'entità della malattia peritoneale ed escludere la presenza di malattia pleurica talora associata. E' noto che la TAC nello studio della localizzazione peritoneale di malattia tumorale sia gravata da una bassa sensibilità, correlata alla scarsa capacità della metodica di visualizzare foci di piccole dimensioni[6]. Ciò è di rilievo in quanto, ad esempio, una localizzazione a carico del piccolo intestino di nodi anche di piccole dimensioni, ma con carattere diffuso o miliare, può sfuggire all'indagine radiologica. Tale quadro di malattia è peraltro spesso presente nel mesotelioma peritoneale. Questo limite discriminativo conduce ad una frequente sottostima dell'entità di malattia peritoneale a seguito di indagine TAC, rendendo questa metodica più adatta ad una valutazione della malattia *bulky* o metastatica o con componente extra-addominale o complicata (stato occlusivo, esteso coinvolgimento intestinale).

PET

E' noto che la PET con FDG ha elevata sensibilità e specificità nell'identificare le lesioni peritoneali, siano esse primitive o secondarie. Non si rilevano ad oggi forti evidenze sull'utilizzo della PET con FDG nella diagnostica dei mesoteliomi peritoneali, a questo proposito la letteratura fornisce essenzialmente singoli *case report*. Sulla base dell'esperienza raccolta sui mesoteliomi pleurici e sulla base della performance in generale nella valutazione di patologie peritoneali, la PET può trovare un ruolo nella caratterizzazione metabolica delle lesioni peritoneali dubbie riscontrate alla TAC e quindi nella stadiazione della patologia[7]. Risulta da sottolineare però che l'entità di captazione variabile dei mesoteliomi peritoneali (a differenza del mesotelioma pleurico), è probabilmente da porre in relazione al sottotipo istologico, al grado di differenziazione ed al pattern di crescita.

In caso di PET positività, la metodica può inoltre essere utilizzata nell'iter terapeurico successivo, per valutare la risposta a trattamenti chemioterapici regionali o sistemici.

Laparoscopia:

L'indagine laparoscopica è indispensabile principalmente in assenza di una diagnosi istologica e nei casi in cui la clinica e le indagini radiologiche non rilevino malattia obiettivabile o particolarmente avanzata. Sono questi alcuni fra i casi in cui potrebbe essere preso in considerazione un trattamento chirurgico citoriduttivo associato ad HIPEC (*Hiperthermic IntraPEritoneal Chemotherapy*).

La laparoscopia è inoltre particolarmente utile nella valutazione degli aspetti morfologici per i quali l'imaging diagnostico radiologico risulta poco sensibile, come una diffusione miliare di malattia e/o un massivo interessamento del tenue e del relativo mesentere. La visione diretta della cavità addominale può fornire una iniziale (anche se non accurata) indicazione sulla diffusione di malattia. Oggi il metodo più utilizzato per classificare la diffusione addominale della carcinosi peritoneale è quello proposto da Sugarbaker[8] e denominato *Peritoneal Cancer Index* (PCI) (**allegato1**).

Dal punto di vista tecnico si consiglia l'adozione di una metodica laparoscopica che tenga conto della possibilità di insemenzamento di cellule tumorali nel tragitto dei trocar laparoscopici[9]. Di seguito illustriamo alcuni utili accorgimenti per la corretta esecuzione dell'indagine laparoscopica:

~~***A.***~~ La collocazione dei trocar sulla linea mediana (o limitare al massimo il numero di trocar fuori dalla linea mediana) ha lo scopo di consentire in caso di intervento chirurgico laparotomico l'agevole escissione del pregresso tragitto.

~~***B.***~~ In alcuni centri si sta adottando con successo una tecnica *single port* collocata sulla linea mediana.

~~*C.*~~ Una accurata desufflazione dell'addome prima della asportazione dei trocar previene la possibilità di un effetto *spray* dell'ascite nella parete addominale.

~~*D.*~~ L'esecuzione di una videoregistrazione dell'intervento laparoscopico può produrre un documento molto utile in caso di successivo indirizzamento del paziente presso un centro specializzato o per una eventuale successiva valutazione laparoscopica dei risultati della terapia.

~~*E.*~~ Nel caso di diagnosi certa di mesotelioma peritoneale in un paziente senza malattia diffusa ed in buone condizioni generali, potrebbe essere conveniente affidare il paziente ad un centro di riferimento per l'esecuzione della laparoscopia di stadiazione.

TRATTAMENTO

Il trattamento del mesotelioma peritoneale si avvale fondamentalmente di regimi chemioterapici sistemici. La radioterapia dell'intero addome descritta in passato[10] e talvolta ancora impiegata nel contesto di protocolli sperimentali[11], è una metodica gravata da importanti complicanze ed esiti anche a distanza di molto tempo.

Sia la chemioterapia che la radioterapia non sono in grado di offrire una sopravvivenza mediana superiore a 12 mesi.

In anni recenti si è progressivamente affermato un trattamento integrato chirurgico e chemioipertermico (*HIPEC*) che ha mostrato crescenti evidenze di un consistente vantaggio in termini di sopravvivenza[1,12].

Prenderemo singolarmente in considerazione i vari trattamenti.

CHEMIOTERAPIA

In letteratura non sono attualmente disponibili studi randomizzati sul trattamento chemioterapico del mesotelioma peritoneale. Per tale ragione la maggior parte delle scelte terapeutiche è basata su dati ottenuti da studi condotti su mesoteliomi pleurici o su dati retrospettivi o case report. Scarse sono le pubblicazioni disponibili che trattano in modo esclusivo il mesotelioma peritoneale.

In alcuni pazienti è possibile che la chemioterapia palliativa offra un beneficio nel controllo dei sintomi e sulla sopravvivenza.

In associazione a terapie chirurgiche aggressive con intento radicale (HIPEC) è possibile che la chemioterapia pre- o postoperatoria possa favorire la radicalità o ridurre le ricadute, in analogia con quanto accade per altre patologie.

Gli schemi di terapia di prima linea più utilizzati prevedono l'utilizzo di una doppietta contenente carbo- o cisplatino associati ad un antifolato (pemetrexed o raltitrexed) o gemcitabina.[13-16]

I criteri di selezione per l'avvio di terapie citostatiche sono i seguenti:

- **Chemioterapia neoadiuvante**

Sono candidabili i pazienti con una diffusione di malattia che controindichi l'intervento chirurgico immediato. Altri fattori come l'istotipo o il ki-67 > 15 possono orientare verso un trattamento neoadiuvante.

- **Chemioterapia palliativa**

Indicata nei pazienti non candidabili a chirurgia citoriduttiva per presenza di malattia *bulky*, plurimetastatica o per comorbilità rilevanti, o nei pazienti che non rientrano nei criteri per la candidabilità a citoriduzione + HIPEC.

Nell'ambito delle cure palliative catumaxomab (Removab), da somministrare per infusione intraperitoneale, ha dimostrato di ridurre la necessità di paracentesi ed è tra i farmaci soggetti a monitoraggio AIFA.

RADIOTERAPIA

Attualmente adottata solo nel contesto di protocolli sperimentali

CITORIDUZIONE ed HIPEC

Anche in questo caso non sono riportati in letteratura studi randomizzati che valutino l'efficacia del trattamento chirurgico associato ad HIPEC nel trattamento del mesotelioma peritoneale. Si ritiene che sarà molto difficile che in futuro tali studi vengano realizzati a causa della rarità della malattia.

Una revisione sistematica della letteratura disponibile, proposta da Yan et al. nel 2007[17] ha selezionato sette studi osservazionali prospettici che riportavano i risultati in termini di sopravvivenza del trattamento mediante citoriduzione associata a chemioipertermia di pazienti affetti da mesotelioma peritoneale. La numerosità media dei campioni nei sette studi è risultata di 44 pazienti con un minimo di 12 ed un massimo di 100. L'intervallo di sopravvivenza mediana è risultato variare tra 34 e 92 mesi con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 29-59%. Quattro dei sette studi documentavano un follow-up medio > 3 anni mentre i restanti tre studi un periodo < 3 anni.

Uno altro studio multi-istituzionale pubblicato da Yan et al. nel 2009[18] riporta dati retrospettivi di registro provenienti da 29 centri a livello mondiale. Nello studio sono illustrati i dati di sopravvivenza di un campione di 401 pazienti sottoposti a follow-up completo con una mediana di follow-up di 33 mesi. La sopravvivenza mediana è risultata essere di 53 mesi e la sopravvivenza a 3 e 5 anni del 60% e del 47% rispettivamente.

Un recente studio pubblicato nel 2013 da Alexander HR Jr et al.[19] riporta i risultati di uno studio osservazionale prospettico condotto tra il 1992 ed il 2010 su un campione di 211 pazienti. Lo

studio ha documentato una sopravvivenza mediana attuariale di 38,4 mesi ed una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 41% e del 26% rispettivamente.

CITORIDUZIONE

La citoriduzione è la asportazione di tutto il peritoneo macroscopicamente invaso e dei visceri sottostanti[20]. La citoriduzione è fondamentale per permettere l'efficacia della HIPEC, la cui capacità massima di penetrazione nei tessuti è di 5 mm.

HIPEC

La tecnica della perfusione prevede l'utilizzo di un circuito che permette la circolazione all'interno della cavità peritoneale di una soluzione contenente chemioterapico riscaldato ad una temperatura di circa 41°C per 60 minuti. I chemioterapici impiegati dalla maggior parte dei centri in Italia e nel mondo, per la perfusione di pazienti affetti da mesotelioma peritoneale, sono adriamicina e cisplatino.

SELEZIONE dei PAZIENTI

Come già sottointeso la selezione dei pazienti da sottoporre a citoriduzione ed HIPEC è di fondamentale importanza. Di seguito riportiamo i criteri adottati presso la Fondazione del Piemonte per l'Oncologia (FPO) – IRCCS Candiolo (Torino) e che sono simili a quelli adottati da altri centri nazionali ed internazionali:

Sono candidabili al trattamento HIPEC i pazienti che presentano le seguenti caratteristiche:

- Età compresa tra 18 e 68 anni
- Performance status sec. Karnofsky ≥ 70
- Raggiungimento di una citoriduzione completa

Diversamente rappresentano criteri di esclusione:

- Presenza di malattia extra-peritoneale (le metastasi epatiche facilmente asportabili non costituiscono criterio assoluto di esclusione)
- PCI > 16 nelle forme aggressive (Ki67 > 20%)
- Istologia sarcomatoide
- Occlusione intestinale o ittero
- Comorbilità cardio-respiratorie, epatiche, renali e metaboliche non compensate
- Precedente radioterapia per carcinosi o condotta su ampie zone addominali

CONCLUSIONI

Nonostante l'attuale assenza di studi randomizzati che valutino l'efficacia del trattamento mediante citoriduzione più chemioipertermia del mesotelioma peritoneale, le casistiche riportate in letteratura appaiono uniformemente concordi nel delineare un consistente vantaggio nell'impiego della chirurgia associata all'HIPEC rispetto ai trattamenti tradizionali.

Anche la chemioterapia ha un ruolo sia come trattamento neoadiuvante che adiuvante o palliativo. Riteniamo interessante presentare per chiarezza una FLOW-CHART (**allegato2**) che illustra in modo integrato un protocollo di trattamento del mesotelioma peritoneale

Valutazione del PCI e della citoriduzione chirurgica – allegato 1

Il Peritoneal Cancer Index (PCI) è calcolato assegnando a 13 regioni addominali un punteggio, la Lesion Size (LS) compreso tra 0 e 3 e corrispondente alla dimensione dei noduli neoplastici rilevati in tale sede. La somma dei punti assegnati è compresa in un intervallo tra 0 e 39 e rappresenta il PCI.

Errore. Il segnalibro non è definito.

ALGORITMO DI GESTIONE DEL MESOTELIOMA PERITONEALE – allegato 2

Errore. Il segnalibro non è definito.

BIBLIOGRAFIA

~~1.~~ Mirarabshahii, Peyman, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma–An update on treatment. *Cancer Treatment Reviews 38.6 (2012): 605-612.*

~~2.~~ ReNaM Rapporto del Registro Nazionale Mesoteliomi - IV rapporto - *Ed. INAIL ottobre 2012* - http://www.inail.it/repository/ContentManagement/information/P60775387/ReNam.pdf

~~3.~~ Mirabelli D. - Responsabile Vicario Registro dei Mesoteliomi Maligni Piemonte, comunicazione personale

~~4.~~ A. Marinaccio, A. Binazzi, D. Di Marzio et al. Incidence of extrapleural malignant mesothelioma and asbestos exposure, from the Italian national register - *Occup Environ Med 2010;67:760-765*

~~5.~~ Sugarbaker, Paul H., et al. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington Cancer Institute experience. *Seminars in oncology. Vol. 29. No. 1. 2002*

~~6.~~ Glenn, Derek, and David L. Morris. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgical oncology 16.2 (2009): 327-333.*

~~7.~~ Nguyen, Ba D. PET/CT Demonstration and Monitoring of Thoracic and Abdominal Wall Mesothelioma *Clin Nucl Med, Epub Ahead of print, 18 March 2013*

~~8.~~ Esquivel, J., A. Farinetti, and P. H. Sugarbaker. "Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed]." Il Giornale di chirurgia 20.3 (1999): 81.

~~9.~~ Muensterer OJ, Averbach AM, Jacquet P, Otero SE, Sugarbaker PH. Malignant peritoneal mesothelioma. Case-report demonstrating pitfalls of diagnostic laparoscopy. Int Surg 1997;82(3):240-243

~~10.~~ Antman KH, Osteen RT, Klegar KL et al. Early peritoneal mesothelioma: a treatable malignancy. *Lancet. 1985 Nov 2;2(8462):977-81.*

~~*11.*~~ Hesdorffer ME, Chabot JA, Keohan ML et al. Combined resection, intraperitoneal chemotherapy, and whole abdominal radiation for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol. 2008 Feb;31(1):49-54*

~~*12.*~~ Deraco, M., De Simone, M., Rossi, C. R. et al. An Italian Multicentric Phase II study on peritonectomy and intra peritoneal hyperthermic perfusion (IPHP) to treat patients with peritoneal mesothelioma. *J Exp Clin Cancer Res 22.4 Suppl (2003): 41-5.*

~~*13.*~~ *Guidelines of the British Thoracic Society, 2007.*

~~*14.*~~ *Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2010.*

~~*15.*~~ *NCI web site, malignant mesothelioma treatment – health professionals, (aggiornato al 16/7/2012).*

~~*16.*~~ *NCCN Guidelines – Malignant Pleural Mesothelioma – version 1.2013*

~~*17.*~~ Yan, T. D., et al. "A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma." *Annals of oncology 18.5 (2007): 827-834.*

~~*18.*~~ Yan, Tristan D., et al. "Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience." *Journal of Clinical Oncology 27.36 (2009): 6237-6242.*

~~*19.*~~ Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignantperitoneal mesothelioma. *Surgery. 2013 Mar 8 [Epub ahead of print]*

~~*20.*~~ Sugarbaker P.H. Peritonectomy Procedures. *Ann. Surg., 1995; 221: 29-42.*