

Mezoteliomi

Viljem Kováč

Izveček

Maligni mezoteliom uvrščamo med redke rake, njegova incidenca pa še vedno narašča pri nas in v svetu. V Sloveniji smo zakonsko prepovedali proizvodnjo in uporabo azbesta leta 1996, vendar še nismo zmanjšali bremena te bolezni, ker je latentni čas med izpostavljenostjo azbestu ter obolevnostjo zelo dolg. Različne klinične raziskave so potrdile učinkovitost sistemskega zdravljenja, kot sta kombinaciji cisplatina in gemcitabina ter cisplatina in pemetrekseda. Do sedaj smo samo na Nizozemskem in v Sloveniji dokazali, da je sodobno kemoterapevtsko zdravljenje statistično značilno podaljšalo srednje celokupno preživetje celotne populacije bolnikov s to boleznijo.

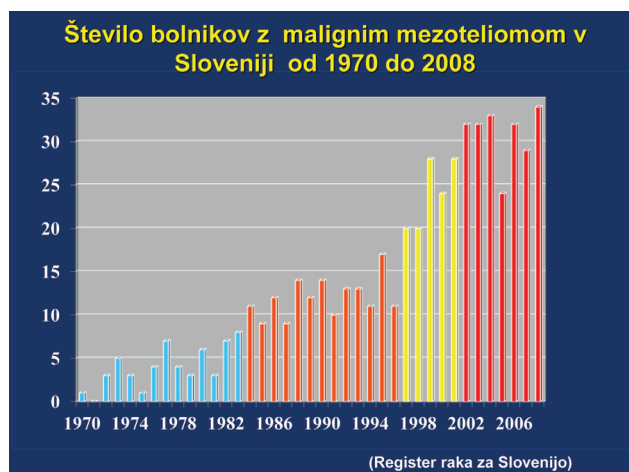
Uvod

Maligni mezoteliom je zelo agresiven maligni tumor seroznih površin, ki ga najpogosteje odkrijemo na prsni, pa tudi trebušni mreni, manj pogosto na osrčniku in vaginalni tuniki testisa (1).

Epidemiologija

Maligni mezoteliom uvrščamo med redke tumorje, njegova incidenca pa v Sloveniji in v svetu še vedno narašča (1-3). V 60. in 70. letih 20. stoletja smo ugotovili le nekaj bolnikov z malignim mezoteliomom na leto, v zadnjih letih pa beležimo incidenco okoli 25 do 35 bolnikov na leto (Slika 1).

Slika 1. Incidenca bolnikov z malignim mezoteliomom v Sloveniji, od leta 1970 do 2008



Glavni povzročitelj malignega mezotelioma je azbest, zato je večina razvitih držav prepovedala ali vsaj omejila njegovo uporabo. V Sloveniji smo to naredili leta 1996. Zaradi 20

do 60 let dolge latence med izpostavljenostjo azbestu in pojavom bolezni bo incidenca zlasti pri starejših še naraščala (4). Pričakujemo, da bo pri mlajših pričela padati (5).

Pogosteje zbolevalo moški, največkrat v starosti med 50. in 70. letom. Moški so namreč zaradi svojih poklicev v večji meri izpostavljeni azbestu. Okoljsko pa so oboji enako v stiku z azbestom. Če so tudi ženske poklicno izpostavljene azbestu, kot na primer tiste med 2. svetovno vojno, ki so delale v proizvodnji plinskih mask, zbolevalo enako pogosto kot moški (6).

Etiologija

Več kot 80 odstotkov bolnikov z malignim mezoteliomom je bilo v stiku z azbestom, zato je azbest najpomembnejši dejavnik, ki ga povezujejo z nastankom bolezni (5, 6). Naša analiza je pokazala, da je bila le ena tretjina bolnikovo znatno izpostavljena azbestu, pri eni tretjini pa je bila izpostavljenost zelo majhna (7).

Pri nastanku mezotelioma lahko sodeluje tudi virus simian SV40, ki so ga odkrili v mezoteliomskih celicah, vendar ga pri bolnikih v Sloveniji nismo potrdili kot etiološki dejavnik (8). Domnevajo, da je SV40 prišel v mezotelijske celice z nečisto vakcino polio. Na srečo cepiva, uporabljena v Sloveniji, niso bila okužena.

Med drugimi dejavniki tveganja navajajo še ionizirajoče sevanje, mineralna olja in tekoči parafin, ponavljajoče se okužbe pljuč, tuberkulozno vnetje prsne mreže, izpostavljenost v industriji usnja, petrokemični predelavi, izpostavljenost bakru, niklju ter steklenim vlaknom (6). Podobno kot pri pljučnem raku, kjer je glavni etiološki dejavnik kajenje tobaka, tudi ti etiološki dejavniki niso natančno raziskani (9).

Dodatni dejavnik tveganja za nastanek mezotelioma je verjetno genetska predispozicija. Epidemiološko so najbolj proučevali določene vasi v Kapadokiji, v osrednji Anatoliji, z mnogo prašnih delcev erionita in tremolita. Mezoteliom se je pojavljal skoraj v 50 odstotkih, vendar samo v določenih hišah. Analiza šestih generacij je pokazala, da se genetska predispozicija deduje kot avtosomna dominantna bolezen in da je verjetno erionit kofaktor za nastanek bolezni (10).

Potek bolezni

Pri 80 odstotkih bolnikov sta najpogostejša simptoma boleznin dispneja, zaradi plevralnega izliva in bolečine v prsih. Pogosto pa imajo bolniki tudi dražeč kašelj in vročino (2).

Zaradi različnega malignega potenciala je pomembno, da določimo histološki podtip malignega mezotelioma. Razlikujemo

epiteloidni, mešani ali bifazni in sarkomatoidni tip tumorja (11). Včasih mezoteliom težko ločimo od metastatičnega adenokarcinoma, začetni tumor pa od benigne mezotelijske hiperplazije. Za zanesljivost diagnoze potrebujemo imunohistokemijske preiskave.

Preživetje teh bolnikov je kratko (2, 3, 11). Kljub vsem naporom jih preko 90 odstotkov umre zaradi mezotelioma. Srednje preživetje pri nezdravljenih bolnikih je štiri do 12 mesecev, pri onkološko zdravljenih pa od osem do 18 mesecev. Pri zelo redkih bolnikih bolezen iz nepojasnjenih razlogov napreduje počasi, tako da tudi brez specifičnega onkološkega zdravljenja preživijo pet let (12, 13).

Najpomembnejši ugodni napovedni dejavniki preživetja so: epiteloidni histološki podtip, nizki stadij bolezni in zelo omejena oblika bolezni. Ostali ugodni dejavniki so še: dobro splošno stanje zmogljivosti, odsotnost bolečine ob diagnozi, nižja starost, ženski spol, odsotnost hujšanja, normalna vrednost hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nizka raven LDH ob diagnozi (11). Izbira zdravljenja je gotovo odvisna od drugih napovednih dejavnikov preživetja, vendar jo tudi mnoge raziskave pri drugih rakih z multivariatno analizo uvrščajo med neodvisne napovedne dejavnike za preživetje (14, 15).

V Sloveniji smo naredili populacijsko raziskavo 444 bolnikov in ugotovili, da sodobno zdravljenje s kemoterapijo lahko izboljša srednje preživetje pri bolnikih z malignim mezoteliomom prsne mrene (15). Primerjali smo incidenco, zdravljenje in preživetje bolnikov iz obdobja, ko smo kemoterapijo redko uporabljali (1974–2003) ter po njem (2004–2008). Srednje preživetje smo podaljšali iz 7,4 na 12,6 meseca ($p = 0,037$). Do podobnih zaključkov so prišli tudi na Nizozemskem (16).

Presejanje

Ker je učinkovitost zdravljenja slaba in ker je razširjenost bolezni eden najpomembnejših napovednih dejavnikov preživetja (11), je razumljivo, da intenzivno iščemo učinkovit način presejanja, s katerim bi odkrili bolnike z zgodnjo obliko bolezni. Bolezen pa je redka, zato je vsakršno iskanje presejalnih testov že vnaprej obdano s skepsjo.

Ostaja odprto vprašanje, kako obravnavati posameznike, ki so bili izpostavljeni azbestu. Ker je azbest glavni etiološki dejavnik za nastanek bolezni, je treba te osebe slediti. Zelo primeren bi lahko bil serumski tumorski označevalec z veliko senzibilnostjo in specifičnostjo. Do sedaj so odkrili nekaj tumorskih označevalcev, ki so bili povišani pri bolnikih z malignim mezoteliomom, vendar pa še nobena klinična preiskava ni pokazala, da bi bil kateri od njih primeren za presejalne teste. Tudi ne mezotelinu podoben topen protein (SMRP). Ugotovili pa smo, da je SMRP odličen tumorski označevalec za sledenje bolezni (7).

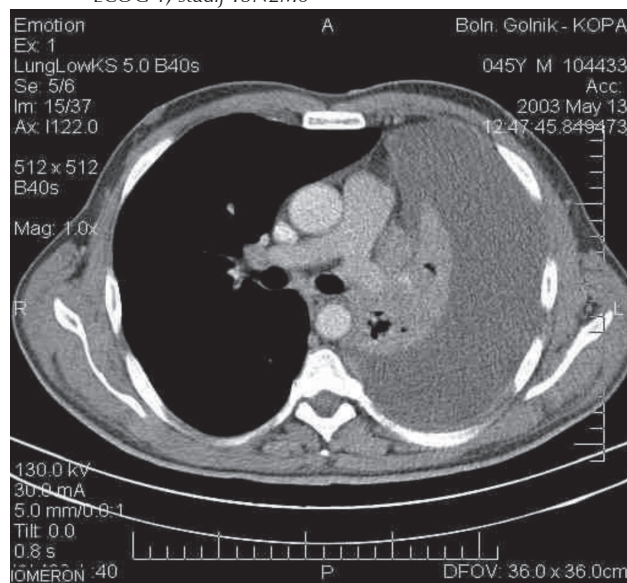
Diagnoza

Simptomi se pri malignem mezoteliomu razvijajo počasi, klinična slika ni značilna, zato je diagnoza pogosto pozna. Čas od prvih bolezenskih znamenj do diagnoze traja običajno od tri do šest mesecev (2).

Po ugotovitvi simptomov in znakov bolezni opravimo slikovne

diagnostične preiskave. Rentgenogram prsnih organov ni metoda izbora pri ugotavljanju malignega mezotelioma prsne mrene, je pa to običajno prva neizogibna slikovna preiskava, ko posumimo na mezoteliom. Bolj pogosto prepoznamo mezoteliom z računalniško tomografijo (CT), ki največkrat pokaže značilno zadebelitev plevre in v večini primerov plevralni izliv (Slika 2) (17).

Slika 2. CT-slika prsnih organov pri 58-letnem bolniku z epiteloidnim mezoteliomom prsne mrene, stanje zmogljivosti (PS) po ECOG 1, stadij T3N2M0



Za dokončno diagnozo potrebujemo dovolj tkiva, ki ga dobimo pri torakoskopiji ali pri videotorakoskopskem posegu (VATS), saj je diagnoza vedno histološka (17, 18).

V novejšem času pogosteje uporabljamo pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (PET-CT), ki je učinkovita zlasti pri ocenjevanju odgovora na zdravljenje.

Navedene preiskave omogočajo opredelitev razširjenosti bolezni. Stadij bolezni določimo po klasifikaciji TNM (tumor - node - metastasis, tumor - regionalne bezgavke - oddaljeni zasevki), ki jo posodablja Mednarodna zveza za nadzor raka (UICC) (19). Maligni mezoteliom redko zaseva v oddaljene organe, pogosteje vrašča v sosednje anatomske strukture, kar natančno opredeljujejo različni stadiji bolezni. Tumorji T3 so lokalno napredovali, vendar potencialno še operabilni, tumorjev T4 pa praviloma ne moremo operirati (Tabela 1).

Tabela 1. Klasifikacija malignega mezotelioma prsne mrene po sistemu TNM (19)

T1	Tumor zajema ipsilateralno parietalno prsno mreno, lahko tudi fokalnovisceralno prsno mreno.
T1a	Visceralna prsna mrena ni zajeta.
T1b	Visceralna prsna mrena je zajeta.
T2	Tumor konfluirajoče zajema visceralno prsno mreno ali prepono, pljuča, vključno s fisuro.
T3	Tumor zajema tudi endotorakalno fascijo ali prepono, mediastinalno maščevje, fokalno prsno steno ali osrčnik, ki ga ne prerašča.
T4	Tumor zajema kontralateralno prsno mreno ali trebušno mreno, rebra, ekstenzivno prsno steno ali mediastinum, prerašča osrčnik, vrašča v srčno mišico, brahialni pletež, hrbtenico, povzroča maligni perikardialni izliv.
N0	Ni zasevkov v regionalnih bezgavkah.
N1	Zasevki v ipsilateralnih bronhopulmonalnih ali hilarnih bezgavkah.
N2	Zasevki v subkarinarnih ali ipsilateralnih mediastinalnih bezgavkah.
N3	Zasevki v supraklavikularnih, skalenih ali kontralateralnih mediastinalnih in hilarnih bezgavkah.
M0	Ni oddaljenih zasevkov.
M1	Oddaljeni zasevki.

Zdravljenje

Zaradi difuzne agresivne lokalne rasti in majhne občutljivosti na sodobna protirakava zdravila predstavlja maligni mezoteliom enega od najtežjih izzivov torakalne onkologije. Še pred nekaj leti so nekateri avtorji navajali podatke, po katerih zdravljenje ni bistveno vplivalo na potek bolezni. Omenili smo že, da s sodobnim zdravljenjem lahko podaljšamo srednje preživetje (15, 16).

Kirurgija

Pri malignem mezoteliomu prsne mrene izvajamo predvsem dve obliki kirurškega zdravljenja: ekstraplevralno pneumonektomijo in plevrektomijo ali dekortikacijo. Pri mezoteliomu trebušne mrene pa se lahko odločimo za peritonejektomijo. Takšno zdravljenje je lahko uspešno zgolj pri bolnikih z začetno obliko bolezni, dobrim splošnim stanjem zmogljivosti in brez resnih spremljajočih bolezni (2, 11, 15, 20).

Radioterapija

Bolnike največkrat obsevamo po kemoterapiji in operaciji ter pri tem uporabljamo moderno tehniko, kot je intenzitetno modulirana radioterapija (IMRT), še bolj pogosto pa jih obsevamo na omejena polja s paliativnim namenom. Pri sarkomatoidni obliki mezotelioma ali pri bolnikih, ki jih ne zdravimo s kemoterapijo, priporočamo profilaktično obsevanje torakoskopskega kanala.

Sistemsko zdravljenje

Ker je zelo malo bolnikov primernih za kirurško zdravljenje, je v svetu in pri nas najpogostejši način onkološkega zdravljenja kemoterapija. Največkrat jo izvajamo kot edino zdravljenje ali pa v kombinaciji s kirurgijo (11, 21, 22). Zadnjih nekaj let poizkušajo zdraviti tudi s tarčnimi zdravili, a do sedaj še nobeno takšno zdravljenje ni pokazalo takšnih rezultatov, da bi lahko bolnike zdravili izven kliničnih raziskav.

Pri citostatskem zdravljenju malignega mezotelioma dlje časa nismo poznali splošno sprejetega standardnega zdravljenja. Klinične raziskave so pokazale, da so nekateri citostatiki učinkovitejši, zlasti to velja za novejša citostatika, kot sta gemcicabin in pemetreksed, ki ju kombiniramo s cisplatinom ali karboplatinom (11, 22). Njuna učinkovitost je primerljiva (23). V slovenski klinični raziskavi pa se je pokazal gemcicabin v podaljšani infuziji s cisplatinom za eno najuspešnejših sistemskih zdravljenj (11, 15).

Globlje razumevanje tumorske biologije je omogočilo razvoj tarčnih zdravil, ki jih preizkušajo tudi pri zdravljenju mezotelioma. Običajno tako poimenujemo zdravila, ki prepoznajo in zavirajo molekularne signalne poti, po katerih tumor nastane, raste in se širi. Žal doslej tarčna zdravila niso bistveno izboljšala rezultatov zdravljenja pri bolnikih z mezoteliomom. V eni od teh kliničnih raziskav smo sodelovali tudi Slovenci (23). Nekoliko obetavnejše se je pokazalo dodajanje bevacizumaba gemcicabinu in cisplatinu ali pemetreksedu in cisplatinu. S takšnim zdravljenjem so povečali kontrolo bolezni, ki je seštevek popolnega in delnega odgovora na zdravljenje ter stagnacije bolezni (25).

Ocenjujejo, da smo se z dosedanjim citostatskim zdravljenjem približali zgornjemu pragu uspešnosti in da bi lahko novi preboj naredila tarčna zdravila. Pričakovanja so velika, saj pospešeno raziskujejo signalne poti nastanka malignih mezotelinih celic.

Tako je bilo tudi letos na kongresu Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) med prispevki o mezoteliumu največ tistih, ki so poročali o tarčnem zdravljenju. Posebno pozornost so bili deležni trije prispevki. Krug in sod. so poročali o novem zdravilu CBP501, ki je izboljšalo preživetje brez napredovanja bolezni, če so ga dodajali pemetreksedu in cisplatinu, zato načrtujejo randomizirano raziskavo III. faze (26). Hassan in sod. so poročali o zdravljenju mezotelioma z monoklonalnimi protitelesi proti mesotelinu, ki so jih dodajali citostatikom in ob kar 20-odstotni alergični reakciji dosegli celokupno preživetje 14,5 meseca (27). Znova se je pokazalo, da je s tarčnim zdravilom smiselno zdraviti le tiste bolnike, ki imajo tarčo, zato bodo nadaljevali raziskavo le pri tistih, ki imajo v periferni krvi povišan SMRP. Znova so poročali o že omenjeni obetajoči raziskavi III. faze, kjer bevacizumab dodajajo pemetreksedu in cisplatinu ter skrbno spremljajo biološke označevalce. Odgovor na zdravljenje ocenjujejo tudi s preiskavo PET-CT. V raziskavo bodo vključevali bolnike do septembra 2013 in predvidevajo, da bodo zbrali 385 bolnikov. Vmesni rezultati so ponovno obetajoči (25, 28).

Kombinirano zdravljenje

kljub obsežnim operacijam se pri velikem delu bolnikov bolezen ponovi, zato večina bolnikov prejme tudi drugo

obliko zdravljenja. Pooperativno obsevanje hemitoraksa zmanjša nevarnost lokalne ponovitve bolezni, kemoterapija pa tudi oddaljenih zasevkov (20, 29). Ker kirurško zdravljenje ni povezano samo s sorazmerno visoko pooperativno smrtnostjo, ampak tudi s pooperativnimi posledicami zdravljenja, vsi bolniki niso primerni za pooperativno obsevanje in pooperativno kemoterapijo. Zato v večini centrov bolniki prejemajo kemoterapijo pred operacijo in ne po njej (29).

Prevladuje mnenje, da moramo bolnike z malignim mezoteliomom obravnavati multidisciplinarno. Samo na ta način lahko bolniku ponudimo najboljšo kombinacijo kirurškega, sistemskega in radioterapevtskega zdravljenja (15, 29). Ker smo še daleč od optimalnega zdravljenja, priporočamo, da čim več bolnikov zdravimo v kliničnih raziskavah, da bi počasi izboljšali rezultate našega zdravljenja.

Paliativno zdravljenje

S paliativnim zdravljenjem želimo predvsem izboljšati ali ohraniti bolnikovo kakovost življenja. Ker je pri bolnikih z malignim mezoteliomom bolečina pogost simptom, je analgezija eden prvih paliativnih ukrepov, ki je v ospredju tudi ob specifičnem onkološkem zdravljenju.

Ob bolečini je najpogostejši simptom bolnikov z malignim mezoteliomom prsne mreže dispneja. Ta nastane največkrat zaradi plevralnega izliva. Velikokrat so potrebne razbremenilne plevralne punkcije. Zato skušamo že ob diagnostični torakoskopiji narediti pleurodezo s smukcem. Pleurodeza s smukcem se je pokazala kot najbolj učinkovita paliativna metoda zdravljenja malignega plevralnega izliva (18, 30). Z njo dosežemo zlepljenje plevre v 80 do 90 odstotkih primerov.

Če je simptomatsko in podporno zdravljenje dobro vodeno, lahko celo podaljša srednje preživetje. To so dokazali pri bolnikih, ki so imeli razširjeno obliko nedrobnoceličnega raka pljuč (31).

Zaključki

Čeprav je v Sloveniji že 16 let prepovedana proizvodnja in uporaba azbesta, lahko pričakujemo, da bo incidenca malignega mezotelioma še vedno naraščala in s tem tudi breme bolezni. Sodobno kemoterapevtsko zdravljenje je statistično značilno podaljšalo srednje celokupno preživetje bolnikov s to boleznijo v Sloveniji.

Literatura

1. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
2. Debevec M, Kovač V, Debeljak A, Eržen J, Remškar Z, Kern I. Maligni plevralni mezoteliom. Analiza bolnikov v Sloveniji 1980-1997. *Zdrav Vest* 2000; 69: 599-606.
3. Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1978-2008. Poročilo RR št. 20-50. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1982-2011.
4. Weiner SJ, Neragi-Miandoab S. Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 15-27.
5. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1175-83.
6. King JE, Hasleton PS. The epidemiology and aetiology of malignant mesothelioma. In: O'Byrne K, Rusch V, editors. *Malignant pleural mesothelioma*. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 1-18.
7. Franko A, Dolzan V, Kovac V, Arneric N, Dodic-Fikfak M. Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma. *Dis Markers* 2012; 32: 123-31.
8. Hmeljak J, Kern I, Cor A. No implication of Simian virus 40 in pathogenesis of malignant pleural mesothelioma in Slovenia. *Tumori* 2010; 96: 667-73.
9. Rajer M, Zwitter M. Lung cancer as a social disease. [Abstract]. *J Thorac Oncol* 2011; 6(6 Suppl): S1414.
10. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; 357: 444-5.
11. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, Marin A, Debeljak A, Smrdel U, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 30-8.
12. Rusch VW. Mesothelioma and less common pleural tumors. In: Pearson FG, Ginsberg RJ, Cooper JD, Hiebert CA, Deslauriers J, Patterson GA, et al, editors. *Thoracic surgery*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 1241-63.
13. Zellos L, Sugarbaker DJ. Current surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 354-60.
14. Zwitter M, Kovac V, Rajer M, Vrankar M, Smrdel U. Two schedules of chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer in poor performance status: a phase II randomized trial. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 662-8.
15. Kovac V, Zwitter M, Zagar T. Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients. *Radiol Oncol* 2012; 46: 136-144.
16. Damhuis RA, Schrotten C, Burgers JA. Population-based survival for malignant mesothelioma after introduction of novel chemotherapy. *Eur Respir J* 2012; 40: 185-9.
17. Ferrer J, Roldan J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest* 2005; 127: 1017-22.
18. Debeljak A, Kecelj P, Kern I, Eržen J, Kovač V, Rott T. Medical thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. In: Zatloukal P, Petruželka L, editors. *Lung Cancer. Current Topics*. Prague: Monduzzi Editore, 2001: 81-6.
19. UICC International Union Against Cancer. Pleural mesothelioma. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, editors. *TNM classification of malignant tumours*, 7th edition. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009. p. 147-50.
20. Eržen J, Vidmar S, Sok M, Debeljak A, Kecelj P, Kovač V, Stanovnik M, Rott T, Kern I. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Experience in Slovenia in the interdisciplinary approach. *Radio Oncol* 2005; 39: 123-31.
21. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, 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; 371: 1685-94.
22. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, 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: 2629-30.
23. Lee CW, Murray N, Anderson H, Rao SC, Bishop W. Outcomes with first-line platinum-based combination chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: A review of practice in British Columbia. *Lung Cancer* 2009; 64: 308-13.

24. O'Brien M, Gaafar RM, Popat S, Grossi F, Price A, Talbot DC, Cufer T, et al. Phase II study of bortezomib with cisplatin as first-line treatment of malignant pleural mesothelioma (MPM): EORTC 08052. [Abstract]. 48st Annual Meeting ASCO. Chicago Illinois; June 1-5, 2012. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 1): Abstract No 7081.
25. Zalcman G, Margery J, Scherpereel A, Astoul P, Monnet I, Milleron BJ, et al; on behalf of IFCT. 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. [Abstract]. 46st Annual Meeting ASCO. Chicago Illinois; June 4-8, 2010. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl 1): 519s. Abstract No 7020.
26. Krug LM, Wozniak AJ, Kindler HL, Feld R, Koczywas M, Morero JL, et al. [Abstract]. 48st Annual Meeting ASCO. Chicago Illinois; June 1-5, 2012. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 1): Abstract No 7029.
27. Hassan R, Jahan TM, Kindler HL, Bazhenova L, Reck M, Pastan I, et al. Amatuximab, a chimeric monoclonal antibody to mesothelin, in combination with pemetrexed and cisplatin in patients with unresectable pleural mesothelioma: Results of a multicenter phase II clinical trial. [Abstract]. 48st Annual Meeting ASCO. Chicago Illinois; June 1-5, 2012. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 1): Abstract No 7030.
28. Zalcman G, Mazieres J, Scherpereel A, Margery J, Moro-Sibilot D, Jean Parienti JJ. IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). [Abstract]. 48st Annual Meeting ASCO. Chicago Illinois; June 1-5, 2012. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 1): Abstract No TPS7112.
29. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007-3013.
30. Crnjac A. The significance of thoracoscopic mechanical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusions. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(Suppl 2): 28-32.
31. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-42.

