

Piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostika ir gydymas

Neringa Vagulienė, doc. dr. Marius Žemaitis, Mindaugas Vaitkus, doc. dr. Skaidrius Miliauskas
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: pleuros mezotelioma, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Straipsnyje aptariami piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostikos ir gydymo principai.

Piktybinė pleuros mezotelioma (PPM) – piktybinis navikas, augantis iš pleuros mezotelio ląstelių. Tai reta liga, tačiau sergamumas pastaraisiais metais didėja ne tik Lietuvoje, bet ir Europoje, manoma, kad ligos atvejų daugės ateinančių dešimties metų laikotarpiu [1]. Pagrindinis PPM patogenezės rizikos veiksnys – asbestas, net 62–85 proc. susirgusių asmenų turėjo profesinį kontaktą su asbestu. Skiriamos dvi pagrindinės asbesto rūšys, kurių kancerogeniškumas skirtingas: serpentinai ir amfibolai [2]. Latentinis periodas nuo ekspozicijos iki mezoteliomos simptomų tęsiasi 30–40 metų, todėl liga dažniausiai nustatoma vyresniems kaip 60–70 metų žmonėms [3, 4]. Kiti mezoteliomos etiologiniai rizikos veiksniai yra spindulinis gydymas, *Simian Virus* (SV40), organiniai chemikalai (poliuretanai, polisilikonas ir kt.), erionitas, genetiniai veiksniai (GSTM1, NAT2 pažaidos), jatrogeninis pneumotoraksas TBC gydyti, idiopatinis. Skiriami šie profesiniai ir aplinkos veiksniai: asbesto pramonė (kasimas, malimas, asbesto cemento gamyba ir transportavimas, izoliacijos ir asbesto produktų pramonė, asbesto tekstilė), laivininkystė (laivų statymas, ardyimas, uosto krovos darbai), geležinkelių priežiūra [5]. Vyrų suserga dažniau nei moterų. Mirtingumas didelis, taikomi gydymo metodai nėra efektyvūs.

Skiriami trys mezoteliomos histologiniai tipai:

- epitelioidinė (50–70 proc.);
- mišri dvifazė (20–25 proc.);
- sarkomatoidinė ar fibrosarkomatoidinė (7–20 proc.).

Epitelioidinio histologinio tipo mezotelioma siejama su geresne prognoze, o sarkomatoidinė mezotelioma yra blogesnės prognozės navikas.

Sergant piktybine pleuros mezotelioma, simptomai būna nespecifiški ir pasireiškia tik tada, kai liga jau įsisenėjusi. Dusulys ir krūtinės ląstos skausmas – pagrindiniai simptomai, kurie pasireiškia daugeliui pacientų ir yra susiję su pleuritu. Kosulys, silpnumas, svorio kritimas pasitaiko rečiau. Kartais būna spontaninis pneumotoraksas, susidaro poodinių mazgelių punkcijų ar torakotominių randų vietoje. Neabejotina, kad asbestas yra pagrindinis PPM rizikos veiksnys, todėl labai svarbu išsiaiškinti, ar pacientas yra turėjęs sąlytį su asbestu.

Krūtinės ląstos rentgenogramoje matyti skysčio vienos pusės pleuros ertmėje, pasislinkęs tarpuplautis, difuziškai sustorėjusi pleura, gali būti asbesto sąlygotų pleuros apnašų ar kalcinatų, šonkaulių destrukcija. Atlikus spiralinę krūtinės ląstos KT, įtarti PPM reikėtų, kai matyti:

- ištisinis pleuros pažeidimas;
- mazginis pleuros sustorėjimas;
- daugiau kaip 1 cm sustorėjusi pleura;
- išplitimas į tarpuplaučio pleurą.

Šiuo tyrimu gali būti nustatyta ir tokių pokyčių: pleuros apnašos, skystis pleuros ertmėje, tarpuskiltinės pleuros sustorėjimas dėl fibrozės, naviko ar skysčio pažeistos krūtinės ląstos pusės apimties sumažėjimas, metastazės plaučiuose, išplitimas į krūtinės ląstos sieną, tarpuplautį ar limfmazgius, atokiosios metastazės. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) nėra rutininis tyrimas – jis atliekamas tada, kai planuojamas radikalus operacinis gydymas, nes šiuo tyrimu galima geriau įvertinti naviko išplitimą į diafragmą ir krūtinės ląstos sieną nei spiraline krūtinės ląstos KT. Naviko

išplitimui įvertinti naudojama ir pozitronų emisijos tomografija (PET). Šio tyrimo jautrumas – 96,8 proc., specifiskumas – 88,5 proc. Vis dėlto apie 80 proc. atvejų PPM diagnozuojama vėlyvos stadijos [6]. Pleuros punkto citologinis tyrimas yra vienas iš diagnostikos metodų. Šiuo tyrimu PPM diagnozė nustatoma nuo 30 iki 50 proc. atvejų [7]. Vis dėlto „auksinis standartas“ tebėra pleuros biopsija ir biopato imunohistocheminis tyrimas. PPM diagnozei nustatyti naudojami šie žymenys: kalretinas (CALRT) ir epitelinis membranos antigenas (EMA). Pagrindinis PPM diagnozės nustatymo sunkumas – atskirti mezoteliomą nuo adenokarcinomos [8].

Pastaraisiais metais skelbiami duomenys apie baltymų mezotelino (jautrumas – 80–83 proc., specifiskumas – 80–100 proc.) ir osteopontino (jautrumas – 77 proc., specifiskumas – 85 proc.) koncentracijos padidėjimą kraujo serume sergant PPM, tačiau šių žymenų vaidmuo diagnostikoje dar nėra iki galo aiškus.

PPM diagnozei nustatyti ar išplitimui įvertinti taikomos ir chirurginės procedūros: vaizdo torakoskopija (VATS), atviroji pleuros biopsija per pjūvį, mediastinoskopija. Torakoskopija taikytina, kai mezoteliomos diagnozės nustatyti nepavyksta atlikus pleuros skysčio citologinį tyrimą ar pleuros adatinę biopsiją, nes šių tyrimų jautrumas yra nepakankamas (1 lentelė).

Įvertinti PPM išplitimą būtina, kad būtų parinkta tinkama gydymo taktika bei nustatyta ligos prognozė. Nuo 1995 metų vadovaujama IMIG (angl. *International Mesothelioma Interest Group*) piktybinės pleuros mezoteliomos išplitimo klasifikacija (2 lentelė) [9, 10, 11].

GYDYMAS

Nustačius PPM diagnozę nedelsiant turi būti pradėtas gydymas. Kokią gydymo taktiką taikyti, turi būti sprendžiama daugiadisciplinio pasitarimo metu analizuojant šiuos klausimus: piktybinio pleurito gydymą, spindulinio gydymo vietą, radikalaus operacinio gydymo galimybę, chemoterapiją ir simptomų gydymą. Mezoteliomos gydymas priklauso nuo naviko išplitimo (IMIG klasifikacija, stadija), ligoonio funkcinės būklės, kvėpavimo sistemos funkcijos, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozės veiksnių. Radikalus chirurginis gydymas kartu su adjuvantine chemoterapija ir spindulinis gydymas yra PPM gydymo pagrindas [12, 13, 14].

Chirurginis gydymas

Dėl PPM chirurginio gydymo reikšmės vis dar diskutuojama. Skiriamas radikalus ir paliatyvus PPM chirurginis gydymas. Priimtose dvi radikalaus gydymo procedūros: ekstrapleurinė pulmonektomija (EPP) ir pleurektomija/dekortikacija. EPP metu pašalinama pasieninė ir plautinė pleuros, plautis, perikardas ir tos pusės diafragma. Po EPP komplikacijų ir mirštamumo rodikliai dideli: siekia nuo 10 iki 20 proc. [15]. Naujausių tyrimų duomenimis, EPP ir kokybiška po-

1 lentelė. PIKTYBINĖS PLEUROS MEZOTELIOMOS INVAZINIAI TYRIMO METODAI

Tyrimo metodas	Diagnostinė vertė
Torakocentezė ir citologinis ištyrimas	10–30 proc.
Pleuros biopsija	25–39 proc.
Pleuros biopsija, kontroliuojama KT	60–85 proc.
Vaizdo torakoskopija/torakotomija	90–97 proc.

Atviroji pleuros biopsija – auksinis standartas, vaizdo torakoskopija – mažiau invazinis metodas nei torakotomija.

2 lentelė. PIKTYBINĖS PLEUROS MEZOTELIOMOS IŠPLITIMO KLASIFIKACIJA (IMIG)

Stadija	TNM	Paaiškinimas
Ia	T1a N0 M0	Pirminis navikas, ribotas pasieninės pleuros kapsulės
Ib	T1b N0 M0	Kaip Ia stadija + ribotas plautinės pleuros peraugimas
II	T2 N0 M0	Kaip Ia ar Ib stadija + apimantis diafragmą ar plautinę pleurą ar po ja esančią plaučių parenchimą
III	Bet kuris T3 M0 Bet kuris N1 M0 Bet kuris N2 M0	Vietiškai išplitęs navikas Metastazės tos pačios pusės peribronchiniuose ir plaučių ar vartų limfmazgiuose Metastazės subkraniniuose ar tos pačios pusės tarpuplaučio limfmazgiuose
IV	Bet kuris T4 Bet kuris N3 Bet kuris M1	Vietiškai išplitęs neoperuojamas navikas Metastazės priešingos pusės tarpuplaučio, vidiniuose krūtų ar viršraktikauliniuose limfmazgiuose, atokiosios metastazės

operacinė priežiūra sumažina mirtingumą nuo 5 iki 10 proc. [16, 17]. Po pleurektomijos/dekortikacijos pooperacinių komplikacijų būna mažiau, bet didesnis vietinių atkryčių dažnumas. Pleurektomija/dekortikacija rekomenduojama vyresniems pacientams ar kai liga ankstyvų stadijų. Nėra atlikta jokių perspektyviųjų atsitiktinių imčių tyrimų, skirtų palyginti EPP su pleurektomija/dekortikacija. Plaučių vėžio tyrimo grupė (angl. *Lung Cancer Study Group*) aprašė, kad pacientų, kuriems atlikta EPP, ir pacientų, kuriems taikytas neradikalus operacinis gydymas, bendroji gyvenimo trukmė nesiskyrė [18]. Neseniai Flores su kolegomis aprašė tyrimo, kuriame palygino 663 pacientų gydymo EPP ar pleurektomija/dekortikacija rezultatus. Ligoonių, kuriems buvo atlikta EPP, pooperacinis mirtingumas buvo didesnis (7 proc.) nei pacientų, kuriems atlikta mažesnės apimties operacija (4 proc.). Bendroji gyvenimo trukmė EPP grupėje buvo mažesnė, tačiau laikas iki atkryčio gerokai ilgesnis nei pleurektomijos/pleurodezės grupėje. Moteriškoji lytis ir sudėtinis gydymas siejami su geresniais rezultatais. Tačiau šio tyrimo rezultatų interpretavimas yra ribotas, kadangi išvados pateiktos apibendrinus tik trijų gydymo centrų, kuriuose atliekamos EPP ir pleurektomijos, duomenis [19]. Vis dar lieka neatsakytų klausimų apie operacijos vietą gydant PPM.

Esant skausmui ar dusuliu, taikomos paliatyvaus operacinio gydymo procedūros: pleuros ertmės drenavimas ir pleurodezė, pleurektomija, pleuroperitoninė jungtis.

Sudėtinis gydymas

Sudėtinis gydymas – tai gydymas derinant kelis būdus. PPM sudėtinio gydymo tikslas – sumažinti artimųjų ir atokiųjų metastazių dažnumą po operacinio gydymo ar naviko dydį prieš planuojamą rezekciją. Sugarbaker su bendradarbiais pateikė duomenis dvidešimties metų trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, gydyti EPP ir po to – nuosekliu chemospinduliniu būdu. Bendros grupės ligonių, kuriems atlikta EEP, operacinis mirtingumas buvo mažesnis kaip 4 proc. Vidutinė gyvenimo trukmė – 19 mėnesių, 2 metų išgyvenamumas siekė 38 proc., 15 proc. pacientų išgyveno 5 metus. Iki 30 proc. tiriamųjų pasireiškė šių komplikacijų: aritmija, kvėpavimo nepakankamumas, aspiracija, PATE [20]. Gydymo derinant operacinį, spindulinį gydymą ir chemoterapiją duomenys pateikiami ir kitų tyrėjų. Krug su bendradarbiais pateikė duomenis II fazės tyrimo, kuriame 77 pacientams, sergantiems PPM, skyrė keturis kursus cisplatinos su pemetreksedu, o toliau pacientams, kuriems buvo dalinis atsakas ar ligos eiga stabili, atlikta EPP ir po jos skirtas pažeistos pusės spindulinis gydymas. 83 proc. pacientų skirti keturi chemoterapijos kursai, iš jų 87 proc. atlikta EEP operacija. Šių ligonių vidutinė gyvenimo trukmė buvo 17 mėnesių [21]. Pastaraisiais metais vis daugiau pateikiama duomenų apie neoadjuvantinės chemoterapijos naudą, kai navikas gali būti operuojamas. Neseniai atlikto tyrimo duomenimis, skyrus neoadjuvantinę chemoterapiją cisplatiną ir gemcitadinu, o po to atlikus EEP, pacientų vidutinė gyvenimo trukmė – 23 mėn. [22]

Spindulinis gydymas

PPM – difuzinė liga, apimanti didelį plotą ir gretimus organus: plaučius, stemplę, širdį, kepenis. Be to, ji atspari spinduliniam gydymui [23]. Dėl šių priežasčių spindulinis gydymas, kaip pagrindinis gydymo metodas, sergant PPM nėra rekomenduojamas. Linden su bendradarbiais pateikė duomenis tyrimo, kuriame PPM sergančius tiriamuosius suskirstė į dvi grupes. 31 ligoniui skirtas 40 Gy spindulinis gydymas. Šioje grupėje tik vienam ligoniui pasireiškė dalinis atsakas, o vidutinė gyvenimo trukmė buvo 6 mėnesiai [24]. Šiuolaikinis spindulinis gydymas didelėmis spinduliuotės dozėmis taikomas kaip vienas iš sudėtinio gydymo metodų po EEP [25, 26].

Dažniausiai spindulinis gydymas taikomas krūtinės ląstos skausmui malšinti ar viršutinės tuščiosios venos spaudimo simptomams palengvinti.

Chemoterapija

PPM yra chemoterapijai gana atsparus navikas, jo gydymo efektyvumą įvertinti labai sunku. Dažniausiai

chemoterapijos efektyvumas stebimas atliekant krūtinės ląstos KT, tačiau ir taip jį įvertinti būna sunku. Gydymo efektyvumo vertinimą pasunkina ir pleuros ertmėje susikaupęs skystis. Nors PPM yra atsparus chemoterapijai navikas, šis gydymo būdas – vienas svarbiausių išplitusios ligos gydymo metodų.

Kadangi liga reta, dėl nedidelio pacientų skaičiaus atlikti III fazės klinikinių tyrimų sudėtinga. Chemoterapija vaistų deriniais yra pažengusios PPM gydymo pagrindas. Naujieji chemoterapijos vaistai prailgina PPM ligonių gyvenimo trukmę ir pagerina gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra [27]. Pemetreksedas yra citotoksinis vaistas, priklausantis antimetabolinių grupei, kuris sutrikdo nukleotinių gamyboje dalyvaujančių fermentų (dihydrofoliato reduktazės, timidino sintazės ir glicinamido ribonukleotido formil transferazės) veiklą [28]. Pemetreksedas ir cisplatiną yra geriausias pirmos eilės chemoterapijos vaistų derinys ligoniams, kurie serga neoperuojama PPM. Tyrimais neįrodyta, kad yra efektyvesnių preparatų už šį derinį ligoniams, kuriems chemoterapija dar netaikyta. Šios išvados paremtos III fazės tyrimu, į kurį buvo įtraukti 456 pacientai, sergantys neoperuojama ir dar negydyta PPM. Ligoniai suskirstyti į dvi grupes: pirmosios grupės tiriamiesiems skirtas pemetreksedo ir cisplatinos derinys, o antrosios – vien cisplatiną. Gydant pacientus pemetreksedu ir cisplatiną, vidutinė gyvenimo trukmė siekė 12,1 mėn., o gydant tik cisplatiną – 9,3 mėn. ($p = 0,02$) [29]. Chemoterapija pemetreksedu ir karboplatina – efektyvi minėto derinio alternatyva. Kito antifoliato raltitreksedo ir cisplatinos derinys buvo lygintas su monoterapija cisplatiną. Pacientų, kuriems skirta vien cisplatinos, vidutinė gyvenimo trukmė buvo 8,8 mėn. (PI 7,8–10,8, $p = 0,05$), o gydytų raltitreksedo ir cisplatinos deriniu – 11,4 mėn. (PI 10,1–15, $p = 0,05$) [30]. Šių tyrimų duomenimis, cisplatiną ir antifoliantas turėtų būti pirmąją chemoterapijos schema PPM gydyti.

Gydymo veiksmingumo vertinimas

Dažniausiai chemoterapijos veiksmingumas vertinamas atliekant spiralinę krūtinės ląstos KT, rekomenduojama vadovautis adaptuota RECIST (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*) [31]. Vis dėlto ne visada chemoterapijos veiksmingumą galima įvertinti spiraline krūtinės ląstos KT. Tiksliau tai galima padaryti pozitronų emisijos tomografija su fluoro deoksi gliukoze [32]. Chemoterapijos toleravimas ir toksiškumas vertinamas nuolat.

Vidutinė gyvenimo trukmė sergant PPM yra nuo 8 iki 14 mėnesių [33]. Vėžio ir leukemijos B grupė ir Europos vėžio gydymo mokslinių tyrimų organizacija (angl. *The cancer and Leucaemia Group B and European Organization for Research and Treatment of Cancer*) pateikė PPM blogos prognozės veiksniai:

- neepitelioidinis histologinis tipas;
- bloga funkcinė būklė;
- krūtinės ląstos skausmas;

- amžius – daugiau nei 75 m.;
- vyriškoji lytis;
- leukocitų kiekis – $8,3 \times 10^9/l$ ir daugiau;
- trombocitų kiekis – $400 \times 10^9/l$ ir daugiau;
- LDH kiekis – daugiau kaip 500 TV/l.

Dauguma pacientų, kurie išgyvena ilgiau kaip dvejus metus, serga epitelioidinio histologinio tipo mezotelioma [34].

PPM – reta liga, kurią nustatyti ir gydyti yra sudėtinga. Diagnozės nustatymo „auksinis standartas“ – torokoskopijos metu paimta biopsija ir jos medžiagos imunohistocheminis tyrimas. Remiantis III fazės klininių tyrimų duomenimis, pemetreksedo ir cisplatinos derinys – pirmaeilis chemoterapinis gydymas. Antros eilės chemoterapijos rekomendacijos dar nėra aiškiai apibrėžtos. EPP ar pleurektomija/pleurodezė ir adjuvantinė ar neoadjuvantinė chemoterapija platinos pre-

paratų pagrindu vis dažniau taikoma specializuotuose centruose. Vykdomi tyrimai siekiant išsiaiškinti pooteracino spindulinio gydymo, tiroksinkinazės inhibitorių, angiogenezę slopinančių vaistų reikšmę gydant PPM, tačiau reikšmingų duomenų nepateikiama.

MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA DIAGNOSTIC AND TREATMENT

NERINGA VAGULIENĖ, MARIUS ŽEMAITIS, MINDAUGAS VAITKUS,
SKAIDRIUS MILIAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: malignant pleural mesothelioma, diagnostic, treatment.
Summary. Literary data concerning principales of malignant pleural mesothelioma have been present.

LITERATŪRA

1. Robinson BW, Musk AW et al. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
2. Albin M, Magnani C et al. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107, Suppl 2: 289-298.
3. Bianchi C, Giarelli L et al. Latency periods in asbestos – related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prie* 1997; 6:162-166.
4. Walker AM, Loudhlin JE et al. Projections of asbestos – related disease 1980 – 2009. *J Occup med* 1983;25:409-425.
5. Karbone M, Fisher S et al. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: role of SV40. *J Cell Physiol* 1999;180:167-172
6. Kannerstein M, McCaughey WT et al. A critique of the criteria for the diagnosis of diffuse malignant mesothelioma. *Mt Sinai J med* 1977;44:485-494.
7. Kent M, Rice D et al. Diagnosis, staging and surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 9(2-3): 158-170.
8. Segal A, Whitaker D et al. Pathology of mesothelioma. In: Robinson BWS, Chahinian AP, eds. *Mesothelioma*. London: Martin Dunitz, 2002:143-84.
9. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108: 1122-1128.
10. Greene FL, Page DL, et al. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Handbook*. 6th Edn. New York, Springer, 2002; p. 6.
11. Wittekind C, Greene FL, et al. Union Internationale Contre le Cancer. *TNM Atlas*. 5th Edn. Berlin, Springer, 2004; pp. 169-176.
12. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:138-46.
13. Stewart DJ, Martin-Ucar A, Pilling JE, Edwards JG, O'Byrne KJ, Waller DA. The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:245-52.
14. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997;4:215-22.
15. Jensik R, Cagle JE et al. Pleurectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;46:322-330.
16. Law MR, Gregor A et al. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 1984;39:255-259
17. Pass HI, Kranda K et al. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997;4:215-222.
18. Rusch VW. Trials in malignant mesothelioma. *LCSG 851 and 882*. *Chest* 1994;106:359S-362S.
19. Flores RM, Pass HI 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.
20. Sugarbaker DJ, Norberto JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1998; 113:615-655.
21. Krug LM, Pass H et al. A multicenter U.S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I-III malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2007;25. Abstract No.7561.
22. Weder W, Stahel RA et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18:1196-1202.
23. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:543-8.
24. Linden CJ, Mercke C et al. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. *Eur Respir J* 1996;9:2565-2672.
25. Rice DC, Stewens CW et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685-1692.
26. O'Rourke N, Garcia JC et al. A randomized controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84:18-22.
27. Jassem J, Ramlau R et al. Phase II trial of pemetrexed plus best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Clin Oncol* 2008;26:1698-1704.
28. Adjei AA. Pemetrexed (ALIMTA), a novel multitargeted antineoplastic agent. *Clin Cancer Res* 2004;10:4275-4280s.
29. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.
30. van Meerbeek JP, Gaafar R 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.
31. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment or response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004;15:257-260.
32. Bury T, Paulius P, Dowlati A et al. Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: A preliminary report. *Thorax* 52:187-189, 1997.
33. Wiggins J. BTS statement on malignant mesothelioma in the U.K 2007. *Thorax* 2007;62(2): ii1-ii19.
34. Scott B, Mukherjee S, Lake R, Robinson BWS. Malignant mesothelioma. In: Hanson H, ed. *Textbook of lung cancer*. London: Martin Dunitz, 2000:273-93.