

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**“FACTORES PRONOSTICOS EN MESOTELIOMA
PLEURAL MALIGNO”**

DR. MICHEL FELIPE BONIFANT CISNEROS.
RESIDENTE DEL 5TO. AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA MÉDICA.

PARTICIPANTES:

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA.
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA. HOSPITAL DE ONCOLOGÍA. CMN
SXXI. IMSS.

DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA.
ASESOR METODOLOGICO.
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN. HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CMN
SXXI. IMSS.

DR. MARIO A. PEREZ MARTINEZ.
ASESOR CLINICO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA. HOSPITAL DE
ONCOLOGIA. CMN SXXI. IMSS.

DR. JORGE ARTURO CISNEROS MARTINEZ.
ASESOR CLINICO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGIA ADULTOS
HG 1. DURANGO, DGO. IMSS.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	2
Justificación	3
Objetivo	3
Hipótesis	4
Material y Métodos	4
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	6
Pregunta de investigación	6
Hipótesis	6
Objetivos	7
Elegibilidad	7
Variables	7
Descripción general del estudio	8
Resultados	9
Tablas	10
Discusión	12
Bibliografía	13

Introducción.

El mesotelioma pleural maligno es una enfermedad con pronostico pobre, cuya incidencia mundial esta en aumento¹; históricamente se ha asociado a exposición ocupacional a asbesto siendo esta relación causa-efecto un modelo de estudio para la medicina laboral a nivel mundial⁴, otros factores etiológicos relacionados son la infección por el virus SV40, sin embargo esta relación no es tan clara y aun hoy permanece como un punto a discusión²⁴. Es una enfermedad cuyo tratamiento actual implica un reto para los equipos de salud². Hasta el día de hoy no existe ningún tratamiento estándar para los pacientes con mesotelioma, sin embargo el tratamiento quirúrgico es el que puede mejorar la sobrevida de los pacientes^{17, 21}, aun así, el numero de pacientes potencialmente beneficiados con este modalidad es muy bajo¹³, y corresponde a un pequeño grupo altamente seleccionado, por lo que la mayoría de los pacientes con mesotelioma pleural no se benefician con esta opción de tratamiento¹⁶.

La quimioterapia es una opción terapéutica que en fechas recientes ha incrementado su uso, ya que ha mostrado ser mejor que los cuidados de soporte y ha logrado la paliación de síntomas¹⁵ y con ello se ha logrado mejorar la calidad de vida¹¹, sin embargo no es hasta en años recientes que se ha logrado incrementar la sobrevida global de los pacientes²⁰.

En los estudios reportados hasta el momento se observa un amplio rango en el análisis de sobrevida pudiendo ser de entre 1.5 hasta más de 18 meses¹², según las características de los pacientes⁵.

Los problemas a los que se enfrenta el clínico y los grupos cooperativos a nivel mundial, al momento de planear protocolos de tratamiento en mesotelioma son principalmente la relativa baja incidencia de la enfermedad⁶ (en México se calcula que es alrededor del 0.2% de todas las neoplasias malignas³) y la identificación de grupos con peor pronostico que per se tienen una enfermedad mas agresiva⁷ y que por lo tanto pueden funcionar como factores de confusión al analizar los resultados de los estudios clínicos controlados⁸.

El clasificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo puede facilitar el diseño de ensayos clínicos y la interpretación de los datos de los ensayos clínicos en mesotelioma. Muchos estudios basados en pequeños reportes han identificado factores pronósticos, pero han sido criticados por la debilidad estadística basada en la inestabilidad asociada con el análisis multivariado. Hasta el momento solo 2 grupos cooperativos internacionales han logrado agrupar un número suficiente de pacientes para lograr que sus resultados sean significativos, estos grupos son el EORTC¹⁴ y el CALGB⁹.

El grupo CALGB reporto en 1998 el análisis de 337 pacientes en los cuales se analizaron los factores pronósticos de una serie de estudios fase II, logrando identificar 7 elementos que influenciaron la sobrevida de los pacientes, la cual fue de 13.9 meses para el grupo con mejor sobrevida y apenas 1.4 meses para aquellos pacientes con las peores características (ECOG>2, leucocitosis >15,600); aun así, la aplicabilidad de los resultados de este estudio son cuestionados por una causa: el subdividir a pacientes en 6 grupos limitaría en la practica el reclutamiento de un numero suficientemente grande de pacientes, por grupo pronostico, para obtener resultados con suficiente poder estadístico¹⁰.

El otro estudio de mayor relevancia en cuanto al análisis de factores pronósticos en mesotelioma es el del EORTC, reportado también en 1998, el cual analizo 188 pacientes tratados en 5 estudios europeos fase II, en el análisis multivariado solo 5 fueron las variables con significancia estadística: ECOG, Sexo, Diagnostico Histopatológico de certeza, estirpe sarcomatosa y leucocitosis, con lo cual se elaboro la formula: EPS=

$(0.550)a + (0.60)b + (0.52)c + (0.67)d + (0.60)e$, cuyo valor de 0 corresponde a los pacientes con 0 factores de riesgo y el valor máximo de 2.94 a los pacientes con los 5 factores, con esto se determinó un punto de corte de 1.27 (que es la media) con lo cual los pacientes con 0,1,2 factores de riesgo corresponden a un valor <1.27 (Bajo Riesgo) y los de 3,4 o 5 factores corresponden a un valor >1.27 (Alto Riesgo)¹⁴.

Esta forma de categorizar a los pacientes es más sencilla y no tiene el inconveniente del estudio del CALGB con el exceso de subgrupos y la necesidad de un volumen muy alto de pacientes¹⁸.

Justificación.

La sobrevida actual de los pacientes con mesotelioma pleural maligno oscila entre los 1.5 -13 meses según los reportes de algunos países, y hasta los 12-19 meses que se reportan en otras series norteamericanas y Europeas; la sobrevida de los pacientes en México y lo reportado en específicamente en nuestro hospital no se ha determinado, sin embargo parece ser menor a otros sitios.

Según el Score Pronostico realizado por el EORTC los pacientes pueden agruparse en 2: Los de riesgo “bajo” con sobrevida promedio de 40% a 1 año, mientras que los de “alto” riesgo tienen una sobrevida del 12% a 1 año.

Los factores determinantes de sobrevida en nuestros pacientes no son conocidos y no se han reportado previamente.

Objetivos.

- Objetivo Principal
 - 1.- Identificar variables clínicas de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que permita predecir la sobrevida global.

- Objetivos Secundarios
 - 2.- Documentar la casuística del mesotelioma pleural maligno en el Hospital de Oncología del CMN SXXI.
 - 3.- Describir las principales características clínicas de los pacientes con mesotelioma pleural maligno.
 - 4.- Identificar las principales formas de tratamiento de los pacientes con mesotelioma pleural maligno en el Hospital de Oncología.

Hipótesis.

El agrupar las variables clínicas de los pacientes en grupos de riesgo, según la fórmula propuesta por el EORTC, permite predecir la sobrevida de los pacientes con mesotelioma pleural maligno.

Material y Métodos.

Diseño: Estudio retrospectivo, longitudinal.

Población: Todos los pacientes registrados con el diagnóstico de mesotelioma pleural maligno en la consulta de Oncología médica, entre enero de 2000 y nov. De 2005.

Elegibilidad.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que hayan sido valorados por el servicio de Oncología Médica del H.O. CMN SXXI con el Dx de Mesotelioma Pleural, entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de octubre de 2005.
- Diagnóstico histopatológico obtenido por biopsia o cirugía con reporte de probable o definitivo para mesotelioma pleural maligno.

Criterios de Exclusión

- Falta de reporte histopatológico que determine la cualidad histológica de probable o definitivo para mesotelioma pleural.
- Pacientes que hayan recibido algún tratamiento oncológico previo.
- Pacientes sin expediente clínico completo.

Variables.

- Variable Independiente:
 - Riesgo obtenido por score pronóstico mediante la fórmula del EORTC.
- Variable Dependiente:
 - Sobrevida Global.

Definición de las variables:

- Sobrevida Global: Sobrevida en meses desde el diagnóstico.
- Edad: Edad en años al momento del diagnóstico. Sus valores son superiores o igual a 18.
- Sexo: Género al que pertenece el paciente. Sus valores pueden ser masculino o femenino.
- ECOG: Estado funcional definido según el Eastern Cooperative Oncology Group, los valores pueden ser 0, 1, 2, 3 o 4.
- Diagnóstico probable/posible y diagnóstico de certeza.: Diagnóstico referido en nota de Revisión de Laminillas o Reporte Histopatológico emitido por el servicio de Patología del HO. como "posible" o "probable" de Mesotelioma Pleural Maligno, que posteriormente no puedan ser confirmados por Inmunohistoquímica. Diagnóstico de certeza es aquel diagnóstico corroborado por microscopía de luz y/o Inmunohistoquímica de MPM.

- Estirpe celular: Subtipo histológico de los pacientes con Dx HP de MPM (probable/posible, o certeza), puede ser sarcomatoide o no sarcomatoide (epitelioide, otros).

Descripción general del estudio.

1.- Captura e Inclusión de Pacientes:

- a) Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
- b) Se revisará el expediente clínico y/o electrónico de los pacientes y se recopilará la información en una base de datos.
- c) Se categorizará a los pacientes según el grupo de riesgo.
- d) Se hará el análisis estadístico de la información.
- e) Reporte de resultados y discusión.

Tamaño de muestra.

Por el tipo de estudio no se requiere de un número predeterminado de pacientes.

Factibilidad y aspectos éticos.

La realización del estudio es posible debido a que se cuenta con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico), dada la característica retrospectiva del mismo, no se requiere contacto con el paciente ni su familia por lo que no amerita el llenado de ningún tipo de consentimiento informado.

Se hará uso de los expedientes, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de los pacientes con lo que se conservará su carácter de confidencialidad.

Antecedentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial del mesotelioma es variable, tan baja como 0.1 casos /100,000 hab. Hasta cerca de 10 casos por el mismo numero de pacientes, según las series consultadas y el área geográfica-grupo de riesgo estudiado. En México, se calcula que la incidencia es de 0.2 por 100,000 hab. La relación H:M reportada a nivel mundial es variable, con predominio en el sexo masculino, mucho de ello relacionado a la etiología de carácter ocupacional de la enfermedad.

HISTOPATOLOGIA

El diagnostico histopatológico de certeza juega un papel fundamental, no solo para la decisión terapéutica, sino también como ya se ha demostrado, el diagnostico de probabilidad y no de certeza, es un factor pronostico independiente. La estirpe celular de tipo sarcomatoso además, confiere un factor pronostico adverso a los pacientes, aun así, el diagnostico preciso requiere de patólogos experimentados y en ocasiones es necesario el uso de tinciones especiales con Inmunohistoquímica.

ETIOLOGIA:

La relación que existe entre la exposición ocupacional al asbesto y el mesotelioma pleural son históricamente conocidos, tanto así, que prácticamente se le consideraba una enfermedad exclusiva de los mineros; sin embargo, se observa cada vez con mayor frecuencia casos de mesotelioma en personas no expuestas a asbesto. Otro agente etiológico documentado en estudios epidemiológicos es el Simian Virus 40 (SV40), el cual se ha relacionado con la incidencia en aumento de la enfermedad, sobre todo en los casos en los cuales no existe vínculo con el asbesto.

ESTADIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICO

La etapificación de los pacientes con mesotelioma se basa en la propuesta por la AJCC 2002, sin embargo es una de las enfermedades en las cuales la clasificación muestra deficiencias tanto en aspectos de clasificación y pronóstico de la enfermedad, ya que la etapa clínica no se relaciona con el pronóstico de los pacientes. Además, una etapificación por medio del TNM es compleja, ya que amerita la realización de métodos invasivos como la toracoscopia. Actualmente otros estudios como el PET-Scan han demostrado ser prometedores, y se encuentra en evaluación su indicación.

Planteamiento del problema.

Dado que el mesotelioma pleural maligno es una enfermedad incurable con un pronóstico pobre y que el uso de nuevos tratamientos con quimioterapia recientemente han demostrado mejorar la supervivencia global, se requiere de clasificar en grupos pronósticos, que permitan identificar adecuadamente a los pacientes y con esto demostrar la efectividad de los diferentes tratamientos empleados; ya que la SG de estos pacientes es variable (1 a 10 meses), por lo que la utilidad de los sistemas clínicos de estadiación como el IMIG o TNM son cuestionables y su capacidad predictiva es prácticamente nula.

Se ha demostrado que la utilidad de parámetros clínicos, sencillos y accesibles a la mayoría de los centros hospitalarios a nivel mundial son capaces de predecir pronóstico en los pacientes con Mesotelioma, en nuestro país no se han hecho estudios que validen estas afirmaciones.

Pregunta de investigación.

- ¿Es posible identificar en pacientes con mesotelioma avanzado, diferentes grupos de riesgo pronóstico y establecer una relación con la supervivencia?
- ¿Es aplicable en nuestro medio la categorización basada en el índice pronóstico del EORTC?

Objetivos.

- Objetivo Principal
 - 1.- Identificar variables clínicas de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que permita predecir la sobrevida global.

- Objetivos Secundarios
 - 2.- Documentar la casuística del mesotelioma pleural maligno en el Hospital de Oncología del CMN SXXI.
 - 3.- Describir las principales características clínicas de los pacientes con mesotelioma pleural maligno.
 - 4.- Identificar las principales formas de tratamiento de los pacientes con mesotelioma pleural maligno en el Hospital de Oncología.

Elegibilidad.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que hayan sido valorados por el servicio de Oncología Médica del H.O. CMN SXXI con el Dx de Mesotelioma Pleural, entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de octubre de 2005.
- Diagnostico histopatológico obtenido por biopsia o cirugía con reporte de probable o definitivo para mesotelioma pleural maligno.

Criterios de Exclusión

- Falta de reporte histopatológico que determine la cualidad histológica de probable o definitivo para mesotelioma pleural.
- Pacientes que hayan recibido algún tratamiento oncológico previo.
- Pacientes sin expediente clínico completo.

Variables.

- Variable Independiente:
 - Riesgo obtenido por score pronóstico mediante la fórmula del EORTC.
- Variable Dependiente:
 - Sobrevida Global.

Definición de las variables:

- Sobrevida Global: Sobrevida en meses desde el diagnóstico.
- Edad: Edad en años al momento del diagnóstico. Sus valores son superiores o igual a 18.
- Sexo: Género al que pertenece el paciente. Sus valores pueden ser masculino o femenino.
- ECOG: Estado funcional definido según el Eastern Cooperative Oncology Group, los valores pueden ser 0, 1, 2, 3 o 4.
- Diagnóstico probable/posible y diagnóstico de certeza.: Diagnóstico referido en nota de Revisión de Laminillas o Reporte Histopatológico emitido por el servicio de Patología del HO. como “posible” o “probable” de Mesotelioma Pleural Maligno, que posteriormente no puedan ser confirmados por Inmunohistoquímica. Diagnóstico de certeza es aquel diagnóstico corroborado por microscopía de luz y/o Inmunohistoquímica de MPM.
- Estirpe celular: Subtipo histológico de los pacientes con Dx HP de MPM (probable/posible, o certeza), puede ser sarcomatoide o no sarcomatoide (epitelioide, otros).

Descripción general del estudio.

1.- Captura e Inclusión de Pacientes:

- a) Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
- b) Se revisará el expediente clínico y/o electrónico de los pacientes y se recopilará la información en una base de datos.
- c) Se categorizará a los pacientes según el grupo de riesgo.
- d) Se hará el análisis estadístico de la información.
- e) Reporte de resultados y discusión.

Tamaño de muestra.

Por el tipo de estudio no se requiere de un número predeterminado de pacientes.

Factibilidad y aspectos éticos.

La realización del estudio es posible debido a que se cuenta con todos los recursos físicos (expediente físico y electrónico), dada la característica retrospectiva del mismo, no se requiere contacto con el paciente ni su familia por lo que no amerita el llenado de ningún tipo de consentimiento informado.

Se hará uso de los expedientes, sin mencionarse los nombres ni la afiliación de los pacientes con lo que se conservará su carácter de confidencialidad.

Resultados:

Se analizó la información de 91 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

Por sexo, 67 pacientes fueron del sexo masculino (73%) y 24 del sexo femenino (27%).

La media de edad fue de 59 años, con un rango de 34 a 85 años. En lo referente a histología, 24 pac. (26%) tuvieron Dx de posible-probable mesotelioma y en 67 (74%) pacientes el dx. fue de certeza; de estos pacientes con dx de certeza, los subtipos histológicos 10 fueron sarcomatoides (12%), 1 desmoplásico (1%) y 56 del tipo epitelial (62%), el resto no fue clasificable (25%).

La escala funcional en la que se encontraron los pacientes a la fecha de inicio de tratamiento fueron de ECOG 0: 10 pacientes (11%), ECOG 1: 42 pac. (46%), ECOG: 2: 32 pac. (35%), ECOG 3: 6 pac. (7%), ECOG 4: 1 pac. (1%).

Por grupos de riesgo se encontró que 42 pacientes (46%) pertenecían al grupo de bajo riesgo y 49 al de alto riesgo (54%).

Según el tratamiento inicial, 69 fueron tratados con Quimioterapia, 4 fueron tratados inicialmente con cirugía, 18 pacientes recibieron Cuidados de Soporte; De los pacientes que recibieron Quimioterapia de primera línea (n=69) 49 pac. fueron basados en antraciclina (54%), 19 con Gemcitabine-Carboplatino (21%) y 1 con navelbine (1%). Veinticuatro pacientes recibieron QT de 2da. línea (15 con Gemcitabine-CBP, 5 con antraciclina, 1 CBP monodroga, 1 con Navelbine y 2 con Premetrexed). Solo 2 pacientes recibieron QT de 3ª. línea (1 con Navelbine y 1 con Premetrexed). 21 pacientes recibieron Radioterapia, todos ellos con finalidad paliativa y siempre después de haber recibido 1 o 2 líneas de quimioterapia previa.

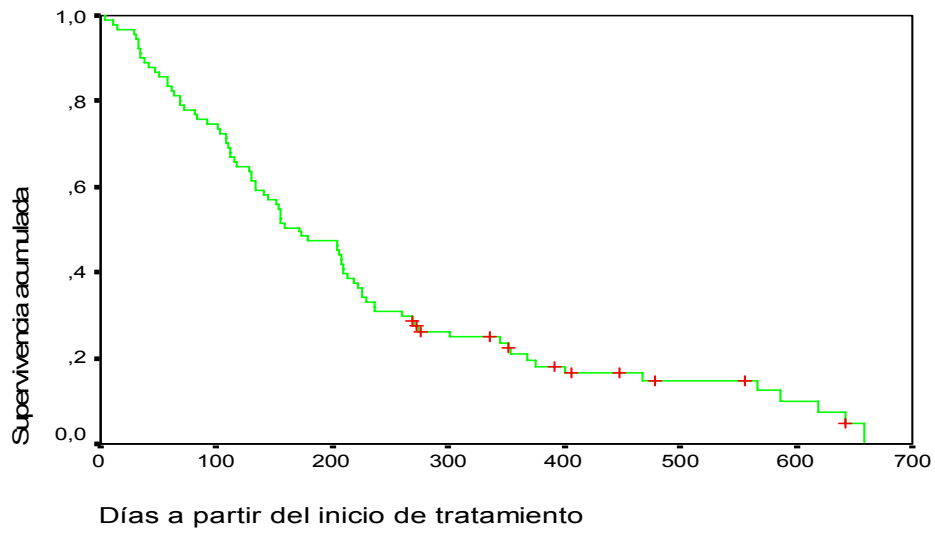
A la fecha de término del análisis de la información (1 de octubre de 2006), 11 pacientes estaban vivos, todos ellos pertenecientes al grupo de bajo riesgo (ninguno del grupo de alto riesgo), 76 habían fallecido y 4 pacientes habían perdido seguimiento en los últimos meses (1 en nov-05, 1 en feb. 2006, 1 en mar-06, 1 en abril 2006). Solo 1 paciente permanece sin evidencia de enfermedad a los 11 meses de iniciado el tratamiento.

El análisis de sobrevida se realizó mediante las curvas de Kaplan y Meier, para lo cual se consideraron los 91 casos, la media de sobrevida global fue de 232 días (7.7 meses) con una mediana de 172 días (5.7 meses); cuando se analizaron por grupo de riesgo, los pacientes de bajo riesgo tuvieron una sobrevida media de 348 días (11.6 meses) con una mediana de 260 días (8.6 meses) y los de alto riesgo tuvieron una sobrevida media de 134 días (4.4 meses) con una mediana de 109 días (3.6 meses).

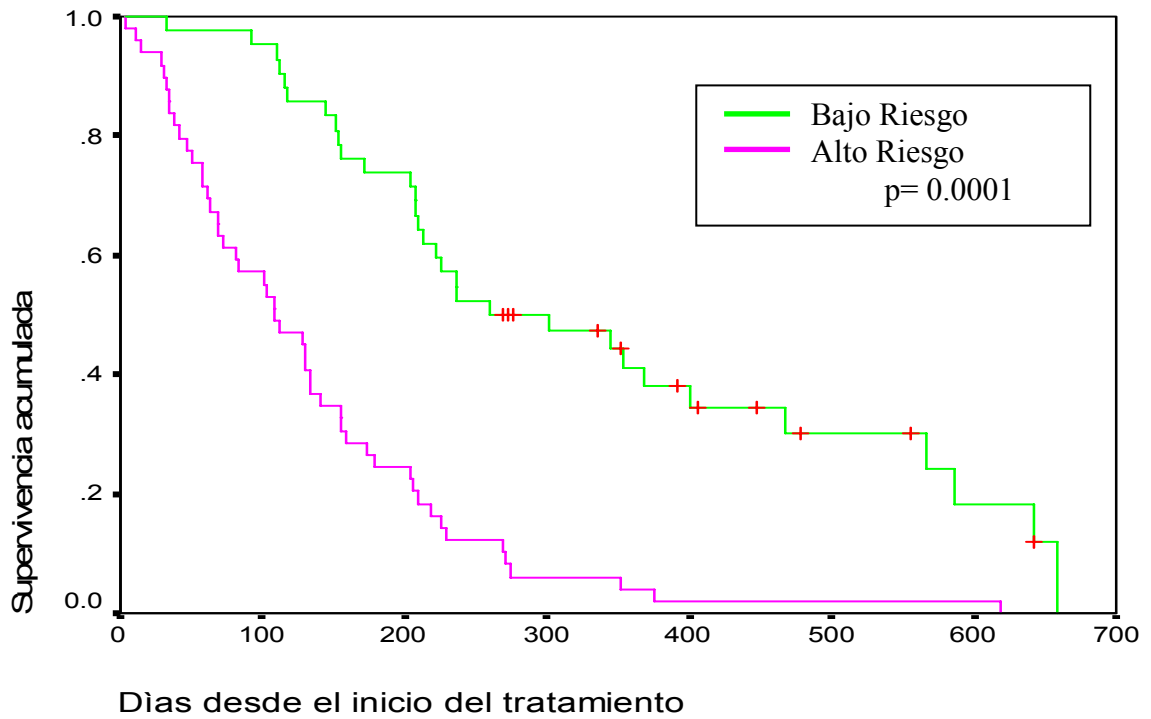
Se utilizó el método de Log-rank para comparar la sobrevida de los pacientes según el grupo de riesgo, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0001$, Intervalo de confianza del 95%).

TABLAS

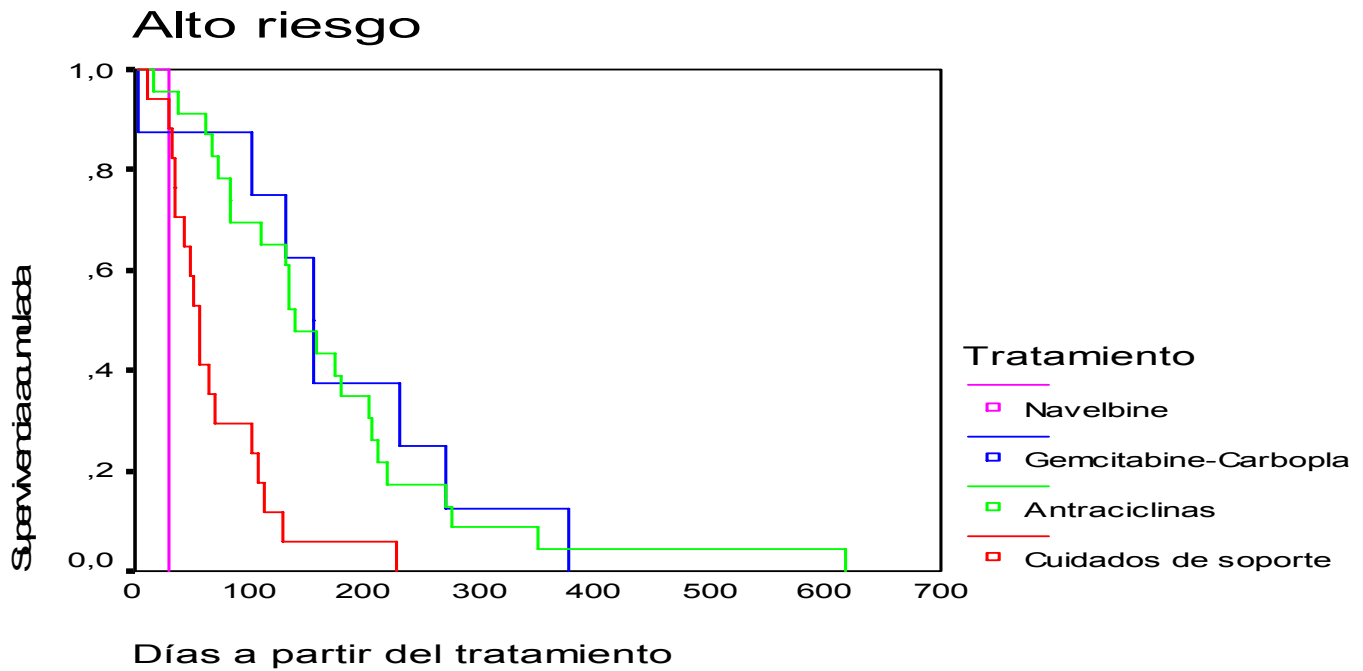
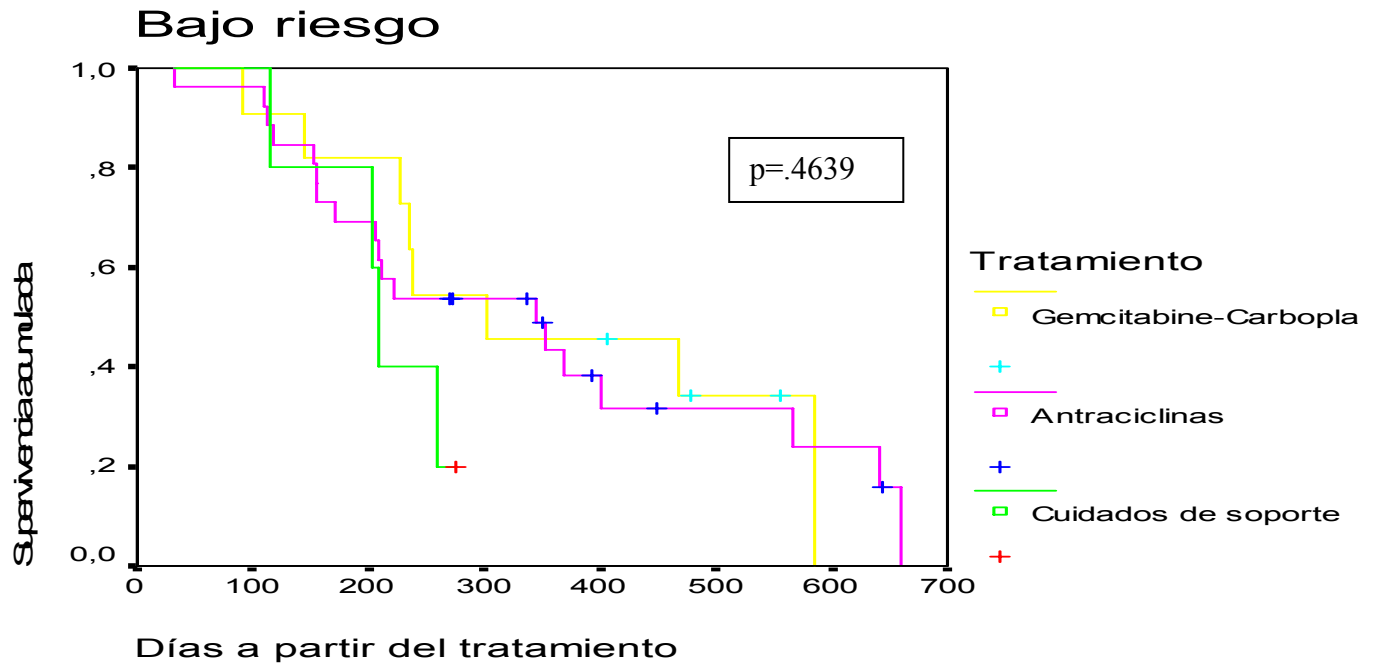
SOBREVIDA GLOBAL



SOBREVIDA POR GRUPO DE RIESGO



SOBREVIDA POR RIESGO Y TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA



Discusión:

Ante la poca utilidad de los métodos de etapificación en esta neoplasia es evidente que otras herramientas clínicas deben buscar el objetivo de predecir desenlaces¹⁹. Este estudio obtuvo una evidencia fuerte que apoya el uso del índice Pronóstico del EORTC como un método válido para predecir la sobrevida en pacientes con diagnóstico de Mesotelioma Pleural Maligno; éste índice tiene la ventaja de ser simple, y es fácilmente reproducible, ya que se basa en elementos clínicos y de diagnóstico accesibles en cualquier centro hospitalario¹⁴, independientemente del nivel de atención y del grado de especialización del mismo; todos los elementos en los que se basa el índice pronóstico se obtienen fácilmente; además, el categorizar a los pacientes en solo 2 grupos de riesgo (Alto y Bajo) facilita la planeación de estudios clínicos en Mesotelioma ya que al tratarse de una neoplasia relativamente de baja incidencia, con un número potencial de pacientes en reclutamiento bajo, es más fácil agrupar y estudiar nuevas formas de tratamiento¹⁸. Esto es una ventaja sobre otros Escores Pronósticos que se han propuesto (vgr. el del CALGB) donde la estratificación en 6 o más grupos demanda una muestra lo suficientemente grande para tener una significancia estadística¹⁰.

La importancia que tiene la probabilidad de un diagnóstico de certeza de mesotelioma en comparación con los pacientes en los cuales el dx. histopatológico solo es de probabilidad, demuestra, que posiblemente se trata de una neoplasia poco diferenciada, y por lo tanto también es una neoplasia que responderá poco al tratamiento con quimioterapia¹⁸, además, este elemento de diagnóstico de probabilidad, da al clínico la oportunidad de poder definir un tratamiento basado en características clínicas y patología relativamente sencillas y accesibles, ya que no es indispensable el uso de otros elementos técnicamente inaccesibles²². La presencia de el subtipo histológico Sarcomatoso versus Epitelioide, confiere un punto adverso en el índice pronóstico, lo que traduce probablemente una resistencia intrínseca a la quimioterapia, esta hipótesis ha sido cuestionada por otros autores, lo que deja abierta la pregunta para la realización de estudios clínicos posteriores.

Conclusión:

El índice pronóstico del EORTC es una herramienta, accesible, útil y reproducible en nuestro medio para predecir el pronóstico de los pacientes con Mesotelioma Pleural Maligno; es factible la utilización de Este índice pronóstico para la realización de estudios prospectivos que prueben la efectividad de los diferentes tipos de tratamiento.

Bibliografia.

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al: The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 79:666-672, 1999.
2. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, et al: Malignant pleural mesothelioma: A disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 6:527-535, 1988.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias. SSA. México. 2001.
4. Antman K, Shemin R, Ryan L, et al: Malignant mesothelioma: Prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades, 1965-1985. *J Clin Oncol* 6:147-153, 1988.
5. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, et al: Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: A study of 167 patients. *Chest* 93:159-162, 1988.
6. Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al: Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: A retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 7:1157-1168, 1989.
7. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 72:394-404, 1993.
8. Fusco V, Ardizzoni A, Merlo F, et al: Malignant pleural mesothelioma: Multivariate analysis of Prognostic factors on 113 patients. *Anticancer Res* 13:683-689, 1993.
9. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al: Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 113:723-731, 1998.
10. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, et al: Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: Validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 55:731-735, 2000.
11. Ceresoli GL, Locati LD, Ferreri AJ, et al: Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 34:279-287, 2001.
12. Metintas M, Metintas S, Ucgun I, et al: Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: Effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 95:829-835, 2002.
13. Steele JP: Prognostic factors in mesothelioma. *Semin Oncol* 29:36-40, 2002.
14. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al: Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 16:145-152, 1998.
15. Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al: Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 18:3912-3917, 2000.
16. Fennell D, Steele J, Shamash J, et al: Second line therapy of malignant pleural mesothelioma with irinotecan, cisplatin, and mitomycin C (IPM): A phase II study. *Lung Cancer* 41:S221, 2003 (suppl 2, abstr P-518).
17. Middleton GW, Smith IE, O'Brien ME, et al: Good symptom relief with palliative MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 9:269-273, 1998.
18. Fennell DA, Parmar A, et al: Statistical validation of the EORTC Prognostic Model for Malignant Pleural Mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 23:184-189, 2005.
19. Therasse EA, et al: RECIST revisited: A review of validation studies on tumour assessment. *Eur Jour Cancer* 42:1031-1039, 2006.
20. Robinson BW, Musk AW, et al: Malignant Mesothelioma. *The Lancet* 366:397-408, 2005.
21. Rusch VW, Ennapadam SV, et al: Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma managed surgically. *Ann Thorac Surg* 68:1799-1804, 1999.

- 21.** Pistolesi M, Rusthoven J: MPM: Update, current management and newer therapeutic strategies. *Chest* 126:1318-1329, 2004.
- 22.** Gordon GJ, et al: Validation of Genomics-Based prognostic tests in Malignant Pleural Mesotelioma. *Clin Cancer Res* 11:4406-4414, 2005.