

# Mesotelioma pleural maligno

## *Malignant Pleural Mesothelioma*

Mónica Edith Serna-Camacho,<sup>1</sup> Seir Alfonso Cortes-Cárdenas.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

El mesotelioma pleural maligno es una neoplasia con gran mortalidad de 99% a 5 años, con pocas expectativas de tratamiento, enfrentándose a diferentes problemas como son la rareza del padecimiento, la dificultad para estadificarla, la naturaleza agresiva, poca sensibilidad a quimioterapia. Todo esto aunado a procedimientos quirúrgicos agresivos, que pocos de los pacientes pueden tolerar por su edad, además de padecer diferentes enfermedades comorbidas.

Entre los procedimientos quirúrgicos empleados son la pleurotomía extrapleural, y la pleurotomía más decorticación y pleurodesis. Sin embargo, todos estos procedimientos son paliativos únicamente con pocas posibilidades de control y altos índices de recurrencia como tratamiento único.

Se ha ofrecido otro tipo de tratamientos, como el empleo de la quimioterapia convencional, teniendo pocos beneficios con esquemas basados en platino más pemetrexed. Esto ha dado un beneficio de tres meses, comparada con platino solo, teniendo sobrevividas de cuatro a 12 meses. Se ha intentado la combinación de quimioterapia con otras terapias como los antiangiogénicos, inhibidores de tirosinquinasa, el uso de inmunosupresores, los cuales no han demostrado ningún beneficio, ni se ha podido superar la combinación de pemetrexed con platino.

### ▷ ABSTRACT

*Malignant pleural mesothelioma is a neoplasm with high mortality of 99% at 5 years and with little prospect of treatment, facing different problems such as the rarity of the disease, the difficulty of staging, aggressive nature, little sensitivity to this combined chemotherapy aggressive surgical procedures that few patients can tolerate because of their age and suffer various diseases comorbidas. The surgical procedures used are extrapleural pleurotomy and more pleurotomy pleurodesis decortication and yet all these procedures are palliative only limited control and high rates of recurrence as a single treatment. Has been offered other treatments such as conventional chemotherapy having little benefit with platinum-based schemes more pemetrexed giving a benefit of 3 months compared with platinum alone have survivals of four to 12 months. Attempts have been combining chemotherapy with other therapies such as anti angiogenic inhibitors tirosinquinasa, the use of immunosuppressants which have shown no benefit or is able to overcome the combination of pemetrexed with platinum.*

**Keywords:** *Malignant pleural mesothelioma, pleurotomy, decortication, chemotherapy, tag therapy, Mexico.*

1 Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos ISSSTE. México D.F., México.

2 CMN 20 de Noviembre. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Mónica Edith Serna Camacho. Av. Universidad 1325, Col. Florida. México D.F., México. Teléfono: 3547 4340. Celular: (044 55) 5416 0212. Correo electrónico: draserma@gmail.com

**Palabras clave:** Mesotelioma pleural maligno, pleurotomía, decorticación, quimioterapia, terapias blanco, México.

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia pleural, para la cual hay pocas formas de tratamiento efectivas, y una mortalidad general a cinco años del 99%.<sup>1</sup> Hasta la fecha, no existe la cura para el mesotelioma.

El tratamiento quirúrgico permanece como el área más controversial debido a la rareza de la enfermedad, el curso agresivo, los cortos tiempos de vida media, las diferencias históricas en la estadificación, han contribuido a dificultar la realización de estudios comparativos aleatorizados, para confrontar las técnicas quirúrgicas principales en el manejo del MPM: la neumonectomía extrapleural (NE) y la pleurotomía/decorticación (P/D). De hecho no hay estudios comparativos aleatorizados, controlados, que contrasten estas dos técnicas quirúrgicas o cirugía *vs* no tratamiento quirúrgico. Los estudios actuales son retrospectivos, contienen diferentes cohortes de pacientes, y la falta de un necesario grupo control, sin tratamiento quirúrgico para comparar. Además, muchos de estos estudios tienen diferentes esquemas de adyuvancia, tales como radioterapia, quimioterapia, y otras terapias nuevas como son la terapia fotodinámica, quimioterapia intrapleural hipertérmica, radioterapia externa, radioterapia de intensidad modulada, braquiterapia, combinaciones, y de una manera no estandarizada.<sup>2</sup>

Sin tratamiento, la vida media esperada en esta neoplasia se encuentra entre cuatro a 12 meses,<sup>3</sup> la radioterapia sola no es efectiva como tratamiento primario por la naturaleza multifocal, por lo cual se requieren campos grandes y no se logra la dosis suficientes para un adecuado control, además las dosis requeridas para tratamiento definitivo son intolerables por el pulmón y por la probable toxicidad cardíaca.<sup>4</sup>

Los resultados con quimioterapia sistémica bajo respuestas parciales, están reportados entre el 15% y 20%, respuestas completas son raras.<sup>5</sup> A raíz de los pobres resultados con quimio y radioterapia, se ha estudiado el manejo quirúrgico como alternativa terapéutica efectiva.

La dificultad en el tratamiento quirúrgico del mesotelioma, está dada por varias razones:

1. Su diseminación a través de la superficie de la serosa pleural, con infiltración temprana a las estructuras subyacentes, esto hace que con la cirugía no se pueda retirar fácilmente el tumor en forma completa.
2. Es frecuente la presencia de múltiples sitios infiltrados en la pleura parietal, con compromiso temprano de la pleura visceral.
3. Los pacientes consultan tardíamente, pues el curso de la enfermedad hace que los síntomas no sean específicos y son de gradual inicio.
4. Los pacientes son generalmente adultos con comorbilidad asociada.
5. Un adecuado manejo de la enfermedad, involucra una terapia local y sistémica.<sup>6</sup>

La remoción quirúrgica de la pleura y ablación del espacio pleural, para evitar la recurrencia del derrame pleural, son algunos de los procedimientos a realizar. La pleurotomía se denomina al procedimiento, en donde el tumor es removido de la pleura. El grado de resección varía entre centros, en algunos pacientes la resección pleural no puede ser completada, debido a invasión del tumor al parénquima pulmonar y el espacio interlobular. Un pequeño grupo de pacientes con tumores pequeños confinados a la pleura, se benefician de la pleurotomía.

Pleurotomía o P/D y pleurodesis, son cirugías paliativas que generalmente mejoran los síntomas, sin un impacto sustancial en la supervivencia.

Por lo cual, la resección quirúrgica completa ha sido considerada el tratamiento principal, sin embargo es casi imposible alcanzar resecciones microscópicas completas con cirugía sola, debido a lo citado previamente. La anatomía de la pleura y la forma de infiltración tumoral del MPM, con su capacidad para infiltrar las estructuras vecinas, por lo cual la cirugía sola como tratamiento, se asocia a una alta tasa de recurrencias.<sup>7</sup>

A continuación se realiza una revisión del manejo quirúrgico del MPM. Se mencionan las diferentes técnicas y se describen los resultados de tratamiento con cirugía sola.

**Tabla 1.**  
Estudios con pleurotomía sola (se enlistan aquellos con > 10 pacientes).

Autor	Cirugía	Año	N	Media de SV (meses)	SV a 2 años	Mortalidad (%)
Brancatisano et al	Pleurotomía	1991	45	16	21	2
Rusch et al	Pleurotomía	1991	26	10	20	ND
Allen et al	Pleurotomía	1994	56	9	9	6
Soysal et al	Pleurotomía	1997	100	17	ND	1
Ceresoli et al	Pleurotomía	2001	38	13	ND	ND

La P/D es una técnica que intenta retirar la pleura, mediante disección roma de las estructuras que envuelve. Se reporta una mortalidad con esta técnica quirúrgica de 1% a 2% en centros especializados, la complicación más común es la fuga permanente de aire, que ocurre hasta en el 10% de los casos. Otras complicaciones reportadas son la neumonía, empiema y hemorragia. La P/D es efectiva en el control del derrame pleural, la sobrevida media alcanzada con este procedimiento en diferentes estudios está entre nueve y 20 meses (**Tabla 1**). El problema técnico en este procedimiento, es la dificultad para la separación de la pleura visceral del parénquima pulmonar, puesto que frecuentemente terminan este procedimiento con resecciones incompletas.<sup>8</sup>

La NE consiste en la resección en bloque de la pleura visceral y el segmento de pulmón correspondiente, además el diafragma con o sin pericardio ipsilateral. En estudios recientes de las dos últimas décadas, han demostrado alentadores resultados en pacientes seleccionados, especialmente como parte del tratamiento trimodal (Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante más radioterapia y cirugía), principalmente en pacientes con enfermedad resistente a la administración de quimioterapia, con beneficios en la sobrevida. Sin embargo, existen otros estudios que reportan falla en el diseño sin aleatorización, estudios controlados que no permite obtener resultados más consistentes, en términos de supervivencia a largo plazo.<sup>9</sup> La mortalidad de este procedimiento, ha disminuido en los últimos años de un 30% a menos del 5%, cuando se realiza en centros especializados y en pacientes seleccionados.<sup>10</sup> Este procedimiento está indicado para enfermedad localmente avanzada, especialmente en pacientes con tumor, en que es imposible separar la pleura del parénquima pulmonar, comparada con la P/D, tiene una menor frecuencia de recurrencia. La mayor dificultad para la decisión de si el paciente es candidato a NE, es justamente definir qué enfermo se beneficia de este procedimiento, a pesar de los mejores

esfuerzos para seleccionar el candidato más apropiado, no hay un consenso preoperatorio para elegirlo ni criterios de inclusión para los pacientes, a los cuales se les pudiera ofrecer esta alternativa terapéutica.

La NE ofrece mejor control local, pero una mayor frecuencia de morbilidad, además pocos pacientes están fisiológicamente en capacidad de ser sometidos a un procedimiento quirúrgico tan grande al momento del diagnóstico, P/D ofrece un menor control local pero tiene una más baja morbilidad y puede ser tolerado por más pacientes. La sobrevida general seguida de los dos procedimientos quirúrgicos, es pobre y el uso de terapia adyuvante es necesario.<sup>11</sup>

El riesgo de recurrencia en el hemitorax ipsilateral, posterior a cualquiera de estos dos procedimientos es alta, el MPM crece entre la pleura una capa delgada de tejido que envuelve completamente al tórax y sus órganos, la invasión a órganos está prácticamente siempre presente, por lo cual una resección RO es prácticamente imposible.

En una publicación reciente,<sup>12</sup> se presentan los resultados de 17 estudios de 13 centros, donde se utilizó principalmente la terapia multimodal, quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, radioterapia adyuvante, y una relativa nueva técnica de quimioterapia hipertérmica intrapleural.<sup>13</sup> El rango de seguimiento en estos estudios fue de 13 a 85 meses, con sobrevida reportada entre 12 a 24 meses. La decisión para realizar una NE o una P/D fue basada en los hallazgos transoperatorios, etapificación, condición médica general y juicio transoperatorio del cirujano. La NE fue el procedimiento elegido principalmente en paciente con enfermedad localmente avanzada, mientras que P/D fue seleccionada para pacientes con tumores pleurales viscerales mínimos (**Tabla 2**).

## ▷ TRATAMIENTO MÉDICO

El MPM es una patología menos estudiada, que el cáncer pulmonar. Los pacientes tienen poco beneficio con las

**Tabla 2.**

Estudios de Neumonectomia extrapleural (NE).

Institución	Periodo	No	Edad X (años)	Seguimiento (meses)	SV (%) meses
Brigham and Women's Hospital, Boston, MA	2004-2006	96	60	31	13.1
	1980-1997	183	57	13	19
University Hospital, Zurich; Switzerland	2000-2003	45	59	46	23
Swedish Cancer Institute, Seattle, WA	1997-2008	46	60	21	25
Warren Magnusen Clinical Center, Bethesda, MD	1993-1996	25	ND	23	11
Policlinico tor Vergata University; Rome, Italy	1985-2004	41	58	14	13
Royal Prince Alfred Hospital	1994-2008	70	55	13	20
Medical University of Vienna, Vienna, Austria	1994-2005	49	59	85	12.4

terapias establecidas para este padecimiento, así como hay poco estudio sobre el desarrollo de nuevas terapias para esta neoplasia.

En múltiples estudios actuales, se están haciendo protocolos de estudio con diferentes citotóxicos, terapias biológicas e inmunoterapia.

### ▷ QUIMIOTERAPIA

La combinación de quimioterapia basada en platino, ha sido el único tratamiento que ha demostrado un beneficio en la sobrevida de estos pacientes. La combinación con pemetrexed en primera línea, ha dado un beneficio en sobrevida de tres meses *vs* platino solo, mejorando la sobrevida media de 9.3 a 12.1 meses ( $p=0.02$ ) y con respuestas radiológicas objetivas (RR), en tiempo libre de progresión (TTP), así como en la calidad de vida (QOL).<sup>14</sup>

Otra combinación que ha demostrado beneficio similar es el raltitrexed y platino (11.4 meses *vs* 8.8 meses). Sin embargo, la RR fue pobre comparada con la combinación de pemetrexed y cisplatino. En cuanto a la calidad de vida, no se ha observado ninguna mejoría.<sup>15</sup>

Otras drogas estudiadas han sido el vinorelbine o mitomicina, vinblastina y cisplatino (MVP), comparado con terapia de soporte en donde realmente no se vio ninguna mejoría (HR 0.89,  $p=0.29$ ).<sup>16</sup>

Con estos datos, se ha considerado como tratamiento estándar la combinación de pemetrexed con cisplatino,<sup>17</sup> aunque en muchos hospitales se ha hecho la sustitución de carboplatino por el cisplatino, justificando que este tiene menor toxicidad y es más sencilla su aplicación. Sin embargo, esta combinación no tiene grandes estudios fase III, que apoyen esta combinación. Existen algunos estudios fase II, en los cuales se ha demostrado

buena respuesta con la combinación de una RR, entre 20% y 30%. Sin embargo, la RR es menor comparada con la combinación de cisplatino, aunque la respuesta radiológica es difícil de evaluar en pacientes con mesotelioma, pero el tiempo libre de progresión se ha reportado muy similar con ambas combinaciones (63% *vs* 4%).<sup>18</sup>

La terapia con tripletes no ha demostrado ser mejor que los dobles en el mesotelioma.

En cuanto a la duración del tratamiento no se ha podido definir el número de ciclos, que debe recibir un paciente. No obstante, se deja a juicio clínico del médico de acuerdo a respuesta, estado funcional del paciente y toxicidad del mismo.

En cuanto a la terapia de segunda línea para el mesotelioma, no existe una terapia estándar, sólo tenemos un estudio fase III, donde se demuestra que la quimioterapia comparada con terapia de soporte, es mejor usando pemetrexed monodroga, demostrando control de la enfermedad (59% *vs* 19%) y TTP (3.7 *vs* 1.5 meses  $p=0.0002$ ), para el brazo de pemetrexed, aunque no existe diferencia en cuanto a QOL.<sup>19</sup>

### ▷ PREDICCIONES PERSONALIZADAS

Este padecimiento al igual que el cáncer pulmonar, ha sido estudiado durante la última década con múltiples marcadores moleculares.

Entre las diferentes características que se han encontrado, existe en la inmunohistoquímica una sobreexpresión de timidilato sintetasa, el receptor de folatos alfa, el cual es altamente expresado en el mesotelioma. No obstante, no se ha observado ninguna relación de éste, con mejores resultados al tratamiento con pemetrexed.<sup>20</sup>

En la toxicidad de platino mediada por la formación uniones de platino-DNA, las cuales pueden ser reparadas

por enzimas ERCC1. En cáncer pulmonar la baja expresión de ERCC1, predice un beneficio en el tratamiento con platino. Sin embargo, en mesotelioma predice una pequeña mejoría en la supervivencia global.

#### ▷ PRUEBAS PREDICTIVAS MOLECULARES

Bueno y colaboradores han estudiado la relación de cuatro genes, como factores predictivos en mesotelioma. Ésto se ha validado en pacientes con mesotelioma, manejados quirúrgicamente y divididos en grupos de buen y pobre pronóstico, donde se ha visto supervivencia media de 16.8 vs 9.5 meses, respectivamente. Estas pruebas, no influyen en el tratamiento de pacientes manejados con quimioterapia.<sup>21</sup>

#### ▷ BIOMARCADORES E IMAGEN

La mesotelina es un biomarcador encontrado en pacientes con MPM. No obstante, su valor clínico aún no está bien definido. Éste se ha encontrado en pacientes con enfermedad voluminosa y predice supervivencia, sus niveles disminuyen cuando hay respuesta al tratamiento, pero no hay evidencia que los iniciales predigan respuestas.<sup>22</sup>

#### ▷ TERAPIAS BLANCO

Múltiples terapias blanco se han estudiado en la última década, se ha encontrado genes supresores como el p16INK4a, p14ARF, NF2 y TP53, pero estas alteraciones no han dado pauta a terapias específicas. También se han hallado anomalías en diferentes factores de crecimiento, angiogénesis y apoptosis, los cuales han originado estudios con diferentes terapias blanco.

#### ▷ ANGIOGÉNESIS

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se ha encontrado elevado en sangre y líquido de derrame pleural. La sobreexpresión es un factor de mal pronóstico. Varios estudios fase II, han usado la aplicación de bevacizumab con gemcitabina y platino vs gemcitabina y platino solos, sin embargo los resultados no fueron alentadores, ya que no se demostró ningún beneficio en aquellos pacientes, en quienes se agregó bevacizumab al manejo de quimioterapia.<sup>23</sup>

Otros estudios han combinado bloqueadores de tirosinquinasa, como vatalanib o cediranib, pero ninguno ha demostrado una eficacia.

Drogas inmunosupresoras como la talidomida, que es un teratogénico con actividad antiangiogénica se encuentran en estudio. Los resultados de estudios fase III, donde se aplica talidomida de mantenimiento en pacientes

tratados con cisplatino y pemetrexed, aún están en espera de salir (NTR798).

#### ▷ RECEPTORES DE EGFR

Este ha tenido cierta importancia en el tratamiento de cáncer de pulmón. No obstante, la expresión de EGFR en mesotelioma, no ha tenido ninguna relevancia en los estudios donde se ha aplicado erlotinib o gefitinib.

El uso de inhibidores TK como sunitinib o sorafenib, han demostrado ligera mejoría. Sin embargo, son estudios fase III los cuales son de difícil interpretación, debido a que la selección de pacientes no ha sido homogénea.<sup>24</sup>

#### ▷ INMUNOTERAPIA

Aun cuando el mesotelioma no es una neoplasia asociada a la inmunidad, se ha observado elevación de CD8 y células T, asociadas a un mejor pronóstico, por lo cual se ha considerado una supresión natural.

#### ▷ CONCLUSIONES

Hay un evidente esfuerzo por mejorar las diferentes terapéuticas del MPM, basado en experiencias anteriores en instituciones seleccionadas y estudios cooperativos, muchos grupos continúan investigando cómo la cirugía y la terapia multimodales, pueden mejorar la supervivencia de estos pacientes.

La historia natural del MPM es desalentadora, con una media de supervivencia de aproximadamente siete meses sin tratamiento, la cirugía paliativa puede incrementar el tiempo de supervivencia, y los mejores resultados observados a largo plazo, están dados por el manejo con cirugía y terapia trimodal.

Son necesarios estudios prospectivos controlados aleatorizados, para conocer realmente el beneficio de la cirugía o la superioridad de la NE sobre P/D.

Los avances con diferentes agentes citotóxicos y terapias blanco, no han podido superar la supervivencia global que se tiene desde hace casi una década, con la combinación de platino y pemetrexed.

#### REFERENCIAS

1. Bueno R. Multimodality treatments in the management of malignant pleural mesothelioma: an update Hematol Oncol Clin N Am 2005;19:1089-1097.
2. Kaufman AJ, Flores FM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Current Treatment Options in Oncology 2011;12:201-216.
3. Pass H. Malignant pleural mesothelioma: surgical roles and novel therapies. Clin Lung Cancer 2001;3:102-117.
4. Sugarbaker DJ, Norberto JJ, Bueno R. Current therapy for mesothelioma. Cancer control 1997;4:326-334.

5. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, et al. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol* 2001;78:171-144.
6. West SD, Gary YC. Management of malignant pleural mesothelioma. *Clin chest med* 2006;27:335-354.
7. Ho L, Sugarbaker DJ, Skarin AT. Malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Res* 2001;105:327-373.
8. Treasure T, Utley M. Mesothelioma: Benefit from surgical resection is questionable. *J Thorac Oncol* 2007;2:885-886.
9. Treasure T, Utley M. Ten traps for the unwary in surgical series: A case study in mesothelioma reports. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1414-1418.
10. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, 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.
11. Aziz T, Jilawhi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma: a single center experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;22:298-305.
12. Cao C, Yan TD, Bannon PG, et al. Summary of prognostic factors and patient selection for extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Am Surg Oncol* 2011;18:2973-2979.
13. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: A phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:405-411.
14. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.
15. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for research and Treatment of cancer lung cancer group and National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:6881-6889.
16. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2008;19:370-373.
17. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2002;20:3533-3544.
18. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, et al. Carboplatin plus pemetrexed as first line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Clin Lung Cancer* 2010;11:30-35.
19. Manegold C, Symanowski J, Gatzmeier U, et al. Secondary chemotherapy in the phase III study of pemetrexed plus cisplatin vs cisplatin in malignant pleural mesothelioma is associated with longer survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:667.
20. Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1534-1539.
21. Bueno R. Making the case for molecular staging of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:188-193.
22. Francis RJ, Byrne MJ, Van Der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3 dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nuc Med* 2007;48:1449-1458.
23. Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al. Final analysis of a multicenter, double-blind, placebo controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2007;25:18s.
24. Anne PA, Wang XF, Krug L, et al. Sorafenib in malignant mesothelioma (MM): A phase II trial of the cancer and leukemia Group B (CALGB 30307). *J Clin Oncol* 2007;25:18s.