

胸膜中皮腫の診断と治療

岸本卓巳¹・玄馬顕一¹・西 英行¹・
藤本伸一¹・清水信義¹

要旨—— 胸膜中皮腫の診断には画像診断も重要であるが、確定診断は病理組織標本によって行われる。針生検や胸腔鏡下生検によって得られた腫瘍組織を HE 染色のみならず免疫組織化学的な診断手法によって確定診断する。すなわち、上皮型中皮腫陽性マーカーとして、calretinin, WT-1 などがあり、陰性マーカーとして、CEA, TTF-1 がある。一方、肉腫型では陽性マーカーとして低分子ケラチン(AE1/AE3, CAM5.2), calretinin, 陰性マーカーとしては真の肉腫の陽性マーカーである desmin, smooth muscle actin などがある。臨床診断上、胸膜中皮腫と鑑別が必要な疾患として多形型肺癌、偽中皮腫様肺癌、線維性胸膜炎(良性石綿胸水)がある。胸膜中皮腫の治療については、放射線療法が単独では無効のため、治療方法が限定される。IMIG 分類の stage III までが胸膜肺全摘出術の適応ではあるが、stage III でもリンパ節転移のある症例の予後はよいとは言えない。stage III あるいは IV では cisplatin (CDDP) + pemetrexed 併用療法が最も有効である。胸膜肺全摘出術、放射線療法、化学療法を組み合わせた trimodality の予後が最もよいと報告されているが、performance status (PS) のよい若年症例に限られる。その他に有効な治療方法はない。(肺癌. 2008;48:165-170)

索引用語—— 胸膜中皮腫, 免疫組織染色, 胸膜肺全摘出術

Diagnosis and Treatment of Pleural Mesothelioma

Takumi Kishimoto¹; Kenichi Gemba¹; Hideyuki Nishi¹;
Nobukazu Fujimoto¹; Nobuyoshi Shimizu¹

ABSTRACT—— The diagnosis of pleural mesothelioma should be based on a histological specimen obtained by needle or thoracoscopic biopsy. The tumor tissues are examined by pathologists using not only HE staining but also immunohistochemical staining such as positivity of calretinin and negativity of CEA for epithelioid mesothelioma. It is very important and difficult to make a differential diagnosis from pleomorphic lung cancer, pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of the lung and fibrotic pleuritis (benign asbestos pleurisy). The therapeutic options for this disease are extremely limited, because radiotherapy by itself is not effective. Cases from the early stage up to stage III by the classification of IMIG have been indications for extrapleural pneumonectomy (EPP). However, cases of stage III with lymph node metastasis have poor prognosis. In cases of stage III or IV, it would be better to employ chemotherapy using cisplatin (CDDP) + pemetrexed. Treatment of EPP, chemotherapy and radiotherapy (trimodality) has been reported as obtaining best survival, but this therapy is limited to young cases with good performance status. No other reliable therapies have been reported. (*JJLC*. 2008;48:165-170)

KEY WORDS—— Pleural mesothelioma, Immunohistological staining, Extrapleural pneumonectomy

¹独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベストブロックセンター。

別刷請求先：岸本卓巳，独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベストブロックセンター，〒702-8055 岡山県岡山市築港緑町 1-10-25 (e-mail: nakisimt@okayamaH.rofuku.go.jp)。

※第 48 回日本肺癌学会総会教育講演。

¹Department of Asbestos Block Center, Okayama Rosai Hospi-

tal, Japan.

Reprints: Takumi Kishimoto, Department of Asbestos Block Center, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 702-8055, Japan (e-mail: nakisimt@okayamaH.rofuku.go.jp).

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

胸膜中皮腫が石綿ばく露によって発生することは周知の事実であったが、日本では胸膜中皮腫と石綿ばく露の関連については十分な調査がなされていなかった。2006年夏に兵庫県尼崎市において、近隣ばく露によって多くの中皮腫患者が発生していることが報道されて以来、石綿ばく露と中皮腫の因果関係のみならず、その診断と治療に関して、国民の注目を浴びることになった。現在、中皮腫と診断されると労災補償されるか石綿健康被害救済法にて救済される。そのため、患者は治療費などで国の援助を得ることが可能になった。

本項では、現時点における胸膜中皮腫の診断および治療についての最新の知見についてまとめる。

(1) 胸膜中皮腫の診断

1) 臨床所見および検査データ

胸痛や労作時呼吸困難を主訴として医療機関を受診する症例が約70%を占めるが、健康診断や他疾患の治療中に偶然に胸部異常陰影を指摘されて、精密検査により診断される症例も約30%ある。臨床検査データとして、日本では胸水中ヒアルロン酸、CEA、CYFRA21-1などのマーカーが使用されるが、海外では可溶性メソテリン(SMRP)も診断に有用として用いられている。

①可溶性メソテリン soluble mesothelin-related peptides (SMRP)

メソテリンは正常中皮細胞の膜表面に存在する40KDの糖蛋白であるが、その可溶性蛋白のモノクロナル抗体であるSMRP¹は中皮腫での陽性率が87%を示し、中皮腫以外の胸膜疾患、胸膜以外の肺悪性腫瘍、胸膜以外の炎症性呼吸器疾患での陽性率は低い。そのため、胸膜中皮腫、転移性胸膜炎、良性石綿胸水を鑑別するための指標となる。²しかし、組織型別では上皮型では高値を示すが、肉腫型や二相型の一部では高値を示さず、卵巣癌や膵臓癌でも高値を示すため、中皮腫特異性に乏しいとする報告³もある。各種腫瘍マーカーと同様で、特異性が極めて高いわけではないようである。一方、胸水中SMRPについては、カットオフ値を10.4 nM/lにすると、転移性胸膜炎あるいは良性石綿胸水との鑑別の指標となると報告⁴されている。

②オステオポンチン

Passら⁵は血清オステオポンチンが胸膜中皮腫の場合には133 ng/mlと石綿ばく露者あるいは石綿ばく露のない健常者より有意に高く、48.3 ng/mlをカットオフ値にすると感度が77.6%、特異度が85.5%であったと報告している。しかし、卵巣癌、大腸癌、乳癌などの多数の癌腫に陽性を示すことから転移性胸膜炎との鑑別にはなら

ない⁶とする報告もある。また、胸水中オステオポンチンが非悪性疾患の胸水との鑑別診断に有用な検査であるとする報告もあるが、反応中皮細胞にも発現しており、良性石綿胸水との鑑別にはならないとの報告もある。⁷オステオポンチンの有用性については、今後のさらなるデータ集積が必要である。

③ヒアルロン酸

胸水中ヒアルロン酸の場合カットオフ値を10万 ng/mlとした場合、特異度は高いが、感度が低く、我々の施設での検討結果では胸膜中皮腫であると診断した50例中19例(38%)が10万 ng/ml以上であったが、大半が上皮型胸膜中皮腫で、肉腫型中皮腫ではわずか1例のみであった。一方、癌性胸膜炎では、咽頭癌胸膜転移の1例のみであった。その他良性石綿胸水20例、非悪性の胸膜炎16例ではすべて10万 ng/ml以下であった。⁸

④CEA

胸水中あるいは血清CEAは上昇しないのが胸膜中皮腫の特徴であり、CEAのカットオフ値を5.0 ng/mlとした場合、陽性率はごくわずかである。CEAが高値を示す場合には中皮腫以外の疾患を考えるべきである。

その他、胸水中adenine deaminase (ADA)は結核性胸膜炎の指標として用いられるが、胸膜中皮腫の一部では50 IU/lを超えることがあるので、注意しておく必要がある。

2) 画像あるいは胸腔鏡診断

胸膜中皮腫の約80%では胸水貯留を伴う。典型例では胸部CT上、胸腔内に突出する複数の腫瘤様陰影あるいは厚さ1 cm以上の不整なびまん性胸膜肥厚像(pleural rind)を呈する。比較的早期病変では縦隔側胸膜の肥厚のみが陽性所見を示すことがある。また、胸水を伴わずに腫瘤形成型で発生する症例もあるが、肺癌とは異なり、早期から肋骨破壊像を来すことは少ない。肺実質に原発巣のある多形性肺癌は病理学的には胸膜中皮腫との鑑別が難しい症例もあるため、胸部画像所見が鑑別上極めて重要である。さらにpseudomesotheliomatous adenocarcinomaは原発性肺癌を示唆する腫瘤陰影を認めないため、組織診断が唯一の鑑別点となる。また、造影CTは胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚との鑑別に有用であるのみならず、腫瘍の横隔膜、縦隔の軟部組織、胸壁への浸潤の有無の検索に有用である。

一方、MRIでは腫瘍はT1強調像にて低信号、T2強調像で中等度信号を示し、早期病変の場合にも縦隔側胸膜や葉間裂の肥厚あるいは造影効果が認められることもある。⁹

またPETは胸膜中皮腫の病状の進展を把握する際に有用であるが、N2を中心としたリンパ節転移の描出に多少問題がある。胸腔鏡検査では、大半は壁側胸膜の隆起

性病変を認める症例が多い（隆起型）。しかし、約20%では中皮細胞下を進展するため、壁側胸膜の肥厚所見のみである（肥厚型）こともある。隆起性病変ではその部位を生検すれば診断可能であるが、肥厚型症例の際には、腫瘍組織を得るためには、深層までに達する生検が必要となる。その理由として、線維性胸膜炎（良性石棉胸水）は、画像上腫瘍性胸膜肥厚を呈さない胸膜中皮腫早期病変との鑑別が必要になる。深層までの生検を行わなければ、肉腫型の亜型である desmoplastic 型との鑑別が難しいことが少なくない。

3) 細胞診診断

胸膜中皮腫による胸水貯留は約80%であるが、胸水細胞診での診断率は33~84%である。細胞診での診断率は組織型と関係が深く、上皮型あるいは二相型の場合で胸水が貯留して間もない時期には陽性になる確率が高く、肉腫型では陽性率が低い。肺腺癌の場合には細胞診で陽性である場合が多い。両者の鑑別には免疫染色法を用いることが推奨されている。すなわち、中皮細胞マーカーとしては calretinin, cytokeratin5/6, WT-1 など、腺癌マーカーとしては CEA, TTF-1 を使用する。透過型電子顕微鏡下では中皮腫細胞は細胞表面に細くて長い microvilli を持つため、肺腺癌などとの鑑別に有用である。

一方、中皮腫細胞か反応中皮細胞かの鑑別に有用なマーカーは確立されていないが、epithelial membrane antigen (EMA) が有用である。中皮腫細胞の陽性率は58~75%であるが、反応中皮細胞では陰性である。¹⁰

4) 病理組織学的診断

胸膜中皮腫の病理組織型では上皮型、肉腫型、二相型の3型に大別される。線維形成型 (desmoplastic type) は肉腫型の亜型と分類されるが、著明な膠原線維の増生が特徴である。頻度では、上皮型が最も多く、肉腫型が最も少なく、組織型別に鑑別すべき疾患が異なる。上皮型胸膜中皮腫では肺腺癌との鑑別が問題となる。HE染色のみでは鑑別が難しい症例があるため、免疫組織化学的染色法を用いて検討することが求められる。上皮型中皮腫の陽性マーカーとしては細胞診と同様 calretinin など、陰性マーカーとしては CEA などがあり、染色性から総合的に診断する。また、肉腫型中皮腫では低分子ケラチンである AE1/AE3 あるいは CAM5.2, calretinin が陽性を示し、各種肉腫で陽性になる α -smooth muscle actin, desmin, s-100 蛋白, CD34 などが陰性である。二相型悪性中皮腫は少なくともいずれかの成分が10%以上存在することを定義とする。鑑別すべき疾患としては、滑膜肉腫、肺癌肉腫、肺芽腫など二相型の増殖を示す疾患が問題となる。¹¹

(2) 胸膜中皮腫の治療

1) 全身化学療法

胸膜中皮腫は化学療法剤耐性の悪性腫瘍であり、単剤で効果があると言われる薬剤でも奏効率は10~30%程度に過ぎない。プラチナ誘導体 (CDDP, carboplatin (CBDCA)), 代謝拮抗剤 (pemetrexed, raltitrexed), gemcitabine (GEM), irinotecan (CPT-11) が単剤で有効であることから、2剤あるいは3剤併用が行われてきた。

Byrne ら¹² は CDDP+GEM の併用療法で奏効率が47.6%であったと報告したが、その後の追試では奏効率は9~33%であった。葉酸拮抗剤のうち thymidylate synthase 阻害作用のみならず、dihydrofolate reductase, formyltransferase など複数の酵素を同時に阻害する pemetrexed を用いた、CDDP+pemetrexed 併用療法では奏効率が41.6%で、生存期間中央値 (MST) が12.1ヶ月、CDDP単剤の場合の奏効率16.7%、MSTが9.3ヶ月であるのに対してともに有意な効果が報告されている。¹³ わが国でも臨床試験が行われ、19例中7例 (36.8%) に効果が得られており、2007年1月から CDDP+pemetrexed 併用療法が保険適応となった。

2) neoadjuvant 化学療法

手術を前提とした化学療法が実施あるいは計画されている。Weder らは International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類の stage III までの胸膜中皮腫19例に対して、まず CDDP+GEM 併用化学療法を3クール行い、胸膜肺全摘出術を行った。化学療法の奏効率は32%で、16例で手術が可能であった。MSTは23ヶ月で、1年生存率が79%、2年生存率は37%であったと報告されている。¹⁴ 現在、CDDP+pemetrexed 併用療法による化学療法の導入が行われている。また、化学療法が奏効し、胸膜肺全摘出術が行われた症例に対して、術後の放射線療法を加える trial も行われており、MSTが25.5ヶ月で、5年生存率が24%であったと報告されている。¹⁵

3) 放射線療法

50~60 Gy の放射線量でも、単独では効果がない。一方、胸腔内チューブ挿入部や胸腔鏡下生検部位からの腫瘍の進展を阻止するための局所照射は有用であるが、必要な線量や時期については標準的な設定はなされていない。照射線量の増加と副作用軽減を目的とした強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy (IMRT)) が胸膜中皮腫に対して行われるようになったが、その効果については評価が分かれる。¹⁶ 現在、温熱療法、化学療法、手術療法などに併用した場合の有効性が検討されている。¹⁷

4) 胸膜癒着術

胸水の増加を防ぎ、胸水による肺の呼吸面積を確保

するために行う対症療法である。使用する薬剤としては talc, doxorubicin (DXR), minomycin[®] (MINO), OK-432 を注入する方法が採られる。海外では talc が最も多く使用されているが、talc は中皮腫の cell lines の apoptosis を誘導すると報告されている。

5) 手術療法

PS が 0 から 2, IMIG 臨床病期で T 因子が 1~3, N 因子が 0~2 で、M 因子が 0 である場合には腫瘍摘出術の適応があると言われている。以下のどの術式を選択するかについては、患者の病態などを総合的に評価して、手術方法を選択する。

①胸膜肺全摘出術

腫瘍とともに肺、臓側胸膜、胸壁、心膜、横隔膜を切除する手術方法である。1970 年代には手術関連死亡が 30% 近くあったが、近年 3.8~15% にまで減少している。手術合併症は 21~63% である。本手術のみでは局所制御はよいが、遠隔部位での再発率が高く、生存期間は 9~19 ヶ月である。

そのため、Sugarbaker ら¹⁸ は IMIG 分類の stage III 以下の場合、手術後 4~6 週間目から、放射線 (30~55 Gy) の照射と化学療法 (paclitaxel (PTL)+CBDCA) を併用する (trimodality) ことで、5 年生存率が 22% であったと報告している。ただし、65 歳以下の PS がよい症例が対象となる。最近の trimodality の追試においても、5 年生存率は 19% で、MST は 20 ヶ月であった。上皮型で、N 因子が 0 あるいは 1 であった症例では、5 年生存率が 50% であった。¹⁹

②胸膜肺剝離術

肺から腫瘍を剝離して切除し、肺を温存する手術であるため、手術関連死亡率は 2% 以下と低く、手術合併症は 16~27% と少なくない。また、78% の症例で腫瘍が残存するため、局所再発率の頻度が高いが、生存期間は 9~20 ヶ月と報告されている。術前のリンパ節転移 (N2) がある場合には、MST が 16 ヶ月であり、胸膜肺全摘出術の 15 ヶ月と比較して変わらないため、肺を温存するこの手術を推奨する人もある。²⁰

③胸膜剝離術

腫瘍のボリュームを減らす姑息手術である。胸水や腫瘍の増大を阻止するためには効果があるが、治癒を目的とした手術方法ではない。しかし、Rusch ら²¹ は、胸膜肺全摘出術では 2 年生存率が 29.7%、5 年生存率が 9.1% であるのに対して、胸膜肺剝離術・胸膜剝離術では 2 年生存率が 26.1%、5 年生存率は 9.5% であり、差はなかったと報告している。胸膜剝離術では胸膜肺剝離術と同様に局所再発の頻度が高い。

6) 胸腔内温熱化学療法

胸膜肺剝離術後に 42℃ に暖めた高濃度 CDDP を 1 時

間使用した場合に、上皮型胸膜中皮腫では MST が 26 ヶ月であり、低濃度の場合よりも有意に効果が認められたとの報告がある。²² 通常の温熱化学療法は、毎週 1 回 CDDP 50 mg/body あるいは CBDCA 200~300 mg/body を胸腔内に注入して、42℃ で温熱療法を 1 時間未満行う。温熱療法の直前に放射線照射をトータル 2~10 Gy (中央値 6 Gy) 行ったところ、11 例中 3 例の 27.3% で PR が得られ、PD はわずかに 18.2% のみであり、MST が 27.1 ヶ月であった。²³

7) 免疫療法

interleukin 2 (IL-2) や interferon を組み合わせた治療法が行われている。IL-2 の胸腔内投与では 9 MU を 2 週間に 1 度投与を基本とし、病状が進行しない場合には皮下投与を行う方法により、PR が 22% に得られ、MST が 15 ヶ月であったと報告されている。²⁴ Astoul ら²⁵ は IL-2 単独でも 54% のレスポンスがあったと報告している。一方、静脈投与方法では、奏効率が 8% とよい結果が得られていない。

interferon α -2b は CDDP+DXR の併用で奏効率が 29%、MST が 9.3 ヶ月で、2 年生存率が 34% あり、効果があると報告されている。しかし、重篤な血液毒性などの副作用が 60% あるため、適応に限られる。²⁶

interferon β では 37.9% の奏効があり、27.6% の CR が得られたとの報告もあるが、全く奏効しなかったとの報告もあり、効果は一定していない。²⁷

interferon γ の胸腔内投与では自己活性化マクロファージを毎週連続 8 週間投与し、投与 3 日後に毎回 900 万単位の interferon γ を投与する方法を行った。その結果、14% の奏効が得られ、MST は 29.2 ヶ月であった。奏効率は低いが、有効な症例では 69 ヶ月生存例もあった。²⁸

8) 光線力学的療法

通常、腫瘍量が多いと効果が少ないので、胸膜剝離術や胸膜肺全摘出術後に、残存している腫瘍を対象として photodynamic therapy (PDT) で治療する方法が採られる。処置例の 50% で腫瘍の局所コントロールが可能であるが、手技により毒性もあり、症例を限定すべきである。中皮腫に対する効果の現状は MST が 15 ヶ月で、2 年生存率が 23% との報告がある。stage II までの早期症例では MST が 36 ヶ月であるが、stage III 以上では 10 ヶ月と大きく予後が異なる。²⁹

9) 遺伝子治療

自殺遺伝子やサイトカインを中皮腫細胞に組み込む実験が行われている。また、p53 のような apoptosis を誘導する遺伝子治療法も考案されている。現段階では、臨床試験は phase I または II の段階である。特に、interferon や IL-2 を vaccinia virus を用いて腫瘍細胞に組み込む方

法は有効であることが期待されており、phase II 試験が欧米で行われている。また、ganciclovir を herpes simplex virus-1 の thymidine kinase gene (HSVtk) に組み込む自殺遺伝子療法の長期経過観察では 21 例中 2 例で 6.5 年以上の長期生存例が得られたに過ぎない。³⁰

10) 新しい治療法

thalidomide は免疫調整剤で血管新生阻害薬であるが、CDDP + GEM 併用化学療法に追加使用することで、PR が 14% 得られている。

REFERENCES

1. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003;362:1612-1616.
2. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Grégoire M, Copin MC, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1155-1160.
3. Onda M, Willingham M, Nagata S, Bera TK, Beers R, Ho M, et al. New monoclonal antibodies to mesothelin useful for immunohistochemistry, fluorescence-activated cell sorting, Western blotting, and ELISA. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5840-5846.
4. Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:339-443.
5. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1564-1573.
6. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebaillly P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2928-2935.
7. Tigrani DY, Weydert JA. Immunohistochemical expression of osteopontin in epithelioid mesotheliomas and reactive mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:580-584.
8. 岸本卓巳. 悪性中皮腫の診断・治療に関する現状と将来. 産業医学レビュー. 2007;20:135-150.
9. Saad RS, Cho P, Liu YL, Silverman JF. The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial proliferation from malignant mesothelioma: a comparative study. *Diagn Cytopathol*. 2005;32:156-159.
10. 審良正則. 中皮腫の画像. 日胸. 2006;65:633-639.
11. 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂. 胸膜中皮腫の病理学的鑑別診断と免疫組織化学的染色の有用性. 岸本卓巳, 編集. 胸膜中皮腫診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2007: 100-110.
12. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17:25-30.
13. 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;21:2636-2644.
14. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2004;22:3451-3457.
15. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Breda C, Favaretto AG, Loreggian L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): Feasibility and results. *Lung Cancer*. 2007;57:89-95.
16. Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, Vaporciyan AA, Komaki R, Kelly JF, et al. Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:768-775.
17. Waite K, Gilligan D. The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Clin Oncol*. 2007;19:182-187.
18. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:138-146.
19. Pagan V, Ceron L, Paccagnella A, Pizzi G. 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *J Cardiovasc Surg*. 2006;47:595-601.
20. Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, Waller DA. Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:765-771.
21. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1799-1804.
22. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chiriac LR, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1561-1567.
23. Xia H, Karasawa K, Hanyu N, Chang TC, Okamoto M, Kiguchi Y, et al. Hyperthermia combined with intrathoracic chemotherapy and radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Hyperthermia*. 2006;22:613-621.
24. Castagneto B, Zai S, Mutti L, Lazzaro A, Ridolfi R, Piccolini E, et al. Palliative and therapeutic activity of IL-2 immunotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma with pleural effusion: Results of a phase II study on 31 consecutive patients. *Lung Cancer*. 2001;31:303-310.
25. Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR, Boutin C. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a Phase II study. *Cancer*. 1998;83:2099-2104.
26. Parra HS, Tixi L, Latteri F, Bretti S, Alloisio M, Gravina A, et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malig-

- nant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer*. 2001;92:650-656.
27. Von Hoff DD, Metch B, Lucas JG, Balcerzak SP, Grunberg SM, Rivkin SE. Phase II evaluation of recombinant interferon-beta (IFN-beta ser) in patients with diffuse mesothelioma: a Southwest Oncology Group study. *J Interferon Res*. 1990;10:531-534.
 28. Monnet I, Breau JL, Moro D, Lena H, Eymard JC, Ménard O, et al. Intrapleural infusion of activated macrophages and gamma-interferon in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Chest*. 2002;121:1921-1927.
 29. Schouwink H, Rutgers ET, van der Sijp J, Oppelaar H, van Zandwijk N, van Veen R, et al. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumonectomy in patients with malignant pleural mesothelioma: dose finding and toxicity results. *Chest*. 2001;120:1167-1174.
 30. Sterman DH, Recio A, Vachani A, Sun J, Cheung L, DeLong P, et al. Long-term follow-up of patients with malignant pleural mesothelioma receiving high-dose adenovirus herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir suicide gene therapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7444-7453.