

REVIEW ARTICLE

切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む 集学的治療に関する妥当性試験

田中文啓¹・長谷川誠紀¹・岡田守人²・山中竹春³・福岡和也⁴・
副島俊典⁵・上紺屋憲彦⁶・井内康輝⁷・辻村 亨⁸・中野孝司⁴

A Multiinstitutional Feasibility Study of Trimodality Therapy for Resectable Malignant Mesothelioma

Fumihito Tanaka¹; Seiki Hasegawa¹; Morihito Okada²; Takeharu Yamanaka³; Kazuya Fukuoka⁴;
Toshinori Soejima⁵; Norihiko Kamikonya⁶; Kouki Inai⁷; Tohru Tsujimura⁸; Takashi Nakano⁴

¹Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, Japan; ²Department of Surgical Oncology, Hiroshima University, Japan; ³Cancer Biostatistics Laboratory, Institute for Clinical Research, National Kyushu Cancer Center, Japan; ⁴Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan; ⁵Department of Radiation Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan; ⁶Department of Radiology, Hyogo College of Medicine, Japan; ⁷Department of Pathology, Hiroshima University, Japan; ⁸Department of Pathology, Hyogo College of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Multimodality therapy is essential to improve surgical outcomes of potentially resectable malignant pleural mesothelioma (MPM), but optimal treatment has not yet been established. To assess compliance and safety of a multimodality therapy consisting of preoperative chemotherapy, surgery and postoperative radiation, a prospective clinical study is planned. **Method.** We conducted this prospective study as a project of the “Comprehensive approach of asbestos-related diseases” supported by the “Special Coordination Fund for Promoting Science and Technology of the MEXT of Japan”. **Results.** A multi-institutional feasibility study was approved and is now ongoing. Eligible patients will be treated with 3 cycles of chemotherapy using cisplatin and pemetrexed, followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation. Primary endpoints are the rate of complete resection and the mortality rate. The expected number of eligible patients participating in the study is 40 during the next 3 years. **Conclusion.** When this study is completed and the feasibility of multimodality treatment for resectable MPM is confirmed, a phase II study to assess the efficacy may be planned.

(JLCC. 2009;49:403-408)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, Trimodality therapy, Pemetrexed, Extrapleural pneumonectomy, Hemithoracic radiation

Reprints: Fumihito Tanaka, Department of Thoracic Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya 663-8501, Japan (e-mail: ftanaka@hyo-med.ac.jp).

要旨 — **目的.** 切除可能悪性胸膜中皮腫の手術成績向上のためには集学的治療が必要であるが、その至適治療法は確立していない。術前化学療法、手術および術後放射線治療からなる集学的治療のコンプライアンスと安全性を検証するために前向き臨床試験立案を計画した。 **研究計画.** 文部科学省科学技術振興調整費 “アスベスト関

連疾患への総合的取り組み”の一環として、臨床試験が計画された。 **結果.** 多施設共同の feasibility 試験が承認され、現在開始された。適格症例は、シスプラチンとペメトレキセドによる化学療法を3コース行った後に胸膜肺全摘除術と術後の放射線治療により治療される。主要評価項目は完全切除率と治療関連死亡率であり、向こう

¹兵庫医科大学呼吸器外科; ²広島大学医学部腫瘍外科; ³国立病院機構九州がんセンター臨床研究部腫瘍統計学研究室; ⁴兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU科; ⁵兵庫県立がんセンター放射線治療科; ⁶兵庫医科大学放射線科; ⁷広島大学大学院医歯薬学総合研究

科病態情報医科学; ⁸兵庫医科大学病理学・分子病理部門。

別刷請求先: 田中文啓, 兵庫医科大学呼吸器外科, 〒663-8501 西宮市武庫川町1番地の1 (e-mail: ftanaka@hyo-med.ac.jp).

※第48回日本肺癌学会総会特別企画「悪性胸膜中皮腫」。

3年間で40例の適格症例の本臨床試験への参加が期待されている。結論、本臨床試験の完遂により切除可能胸膜中皮腫に対する集学的治療の feasibility が確認されれば、引き続いて臨床的有効性を検証する第II相試験へ進

む予定である。

索引用語——悪性胸膜中皮腫, 集学的治療, ペメトレキセド, 胸膜肺全摘除術, 片側全胸郭照射

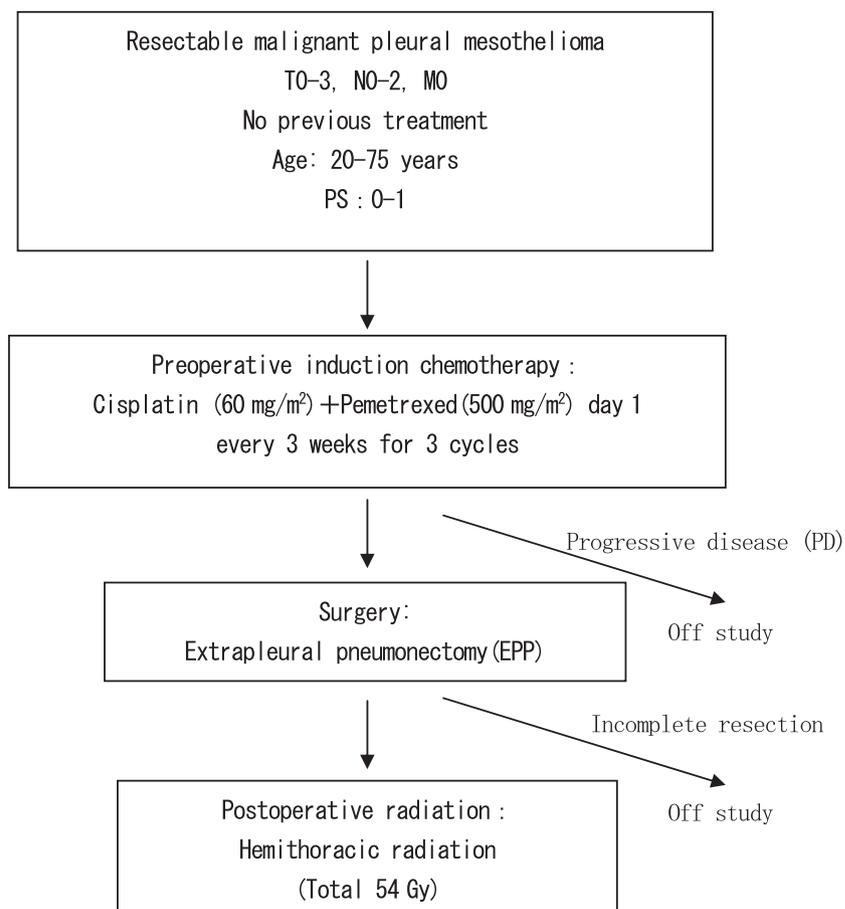
1. はじめに

悪性胸膜中皮腫の予後は極めて不良であり, 完全切除が可能であったとしても手術単独による治療は期待しがたい。^{1,2} 切除可能例に対する手術方法としては, 胸膜切除 (pleurectomy) と胸膜肺全摘除術 (extrapleural pneumonectomy, 以下 EPP) の比較試験で後者の方が予後良好であったことから EPP が標準術式とされているが, その全生存期間中央値は高々 14 ヶ月に過ぎない。³ つまり切除可能であっても悪性胸膜中皮腫に対して手術単独では治療効果が十分ではなく, 治療成績向上のためには手術 (とくに EPP) に化学療法と放射線治療を組み合わせた集学的治療が必要であるとされている。¹ しかしながらこのような集学的治療の安全性や有効性は確立しておらず, これを検証するためには前向きな臨床試験を行う必要があり, 我々は「文部科学省科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総括的取り組み」の一環としてここに多施設共同臨床試験を計画するにいたった。

悪性胸膜中皮腫切除可能例に対する, 手術を含む集学的治療のうち, 手術を先行させて術後に補助療法 (化学療法や放射線治療) を追加する方法は, 比較的良好な成績をもたらすことが報告されている。^{4,5} このうち最も大規模な研究は, 1999年に Sugarbaker らによる EPP 後に補助療法として化学療法と放射線治療を追加した報告である。これはレトロスペクティブ研究ではあるが 183 例の切除可能例に対する検討で, これによると手術死亡の 7 例を除いた 176 例の全生存期間中央値は 19 ヶ月 (術後 2 および 5 年生存率はそれぞれ 38% および 15%) であった。一方, Rusch らが 2001 年に報告した第 II 相試験では, EPP 後に 54 Gy の放射線治療を追加し, International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類 I~II 期においては全生存期間中央値 33.8 ヶ月という良好な成績が得られた。⁵ しかし, IMIG 分類 III~VI 期症例の全生存期間中央値は 10 ヶ月に過ぎなかったと報告されている。⁵ Taverna らの 2000 年の報告では, EPP 後にシスプラチン (以下, CDDP) を含む化学療法と放射線治療を追加した治療法による全生存期間中央値は 13 ヶ月に過ぎず, 全例が腫瘍死したとされている。⁶ したがって, 切除可能悪性胸膜中皮腫の治療成績向上のためにはさらなる治療法の進歩が不可欠であるが, 近年では悪性胸膜中皮

腫に対する新規抗癌剤としてゲムシタピン (以下, GEM) やペメトレキセド (以下, MTA) を用いた, 手術前の導入化学療法 (induction chemotherapy) が多く試みられている。

1999年に結果が報告された切除不能悪性胸膜中皮腫の第 II 相試験において, GEM と CDDP の併用療法は奏効率 47.6% という高い腫瘍縮小効果を達成し, 全生存期間中央値は 41 週に達した。⁷ これ以降, 悪性胸膜中皮腫に対する標準的化学療法レジメンは, GEM と CDDP の併用であると認識され, 実地臨床で広く使用されるにいたった。⁸ そして, 切除可能例に対する術前導入療法において GEM/CDDP 併用化学療法が取り入れられ, 単施設における臨床試験がこれまでに実施されている。スイスのグループは, GEM/CDDP 併用化学療法後に EPP を行って術後に放射線治療を追加することにより (n=19), 全生存期間中央値は 23 ヶ月 (無再発生存期間中央値は 16.5 ヶ月) であったと報告している。⁹ また米国のグループは, 同じ trimodality レジメン (GEM/CDDP 併用の術前導入化学療法 + EPP + 術後放射線治療) により (n=21), EPP を施行された症例の全生存期間中央値は 33.5 ヶ月, 施行されなかった症例の全生存期間中央値は 9.7 ヶ月であると報告している。¹⁰ 一方, 2003 年になって切除不能悪性胸膜中皮腫におけるはじめての大規模な第 III 相試験の結果が公表された。¹¹ この試験では, 456 例の切除不能悪性胸膜中皮腫患者が CDDP 単剤投与群と MTA/CDDP 併用投与群にランダム割付され, 全生存期間 (中央値 9.3 ヶ月 vs. 12.1 ヶ月) ・無増悪生存期間 (中央値 3.9 ヶ月 vs. 5.7 ヶ月) および奏効率 (16.7% vs. 41.3%) のいずれにおいても, MTA/CDDP 併用投与群が有意に優れていた。GEM/CDDP 併用療法と MTA/CDDP 併用療法の比較試験が行われたわけではないが, 前者の第 II 相試験での奏効率が 9~48% であるのに対し, 第 III 相試験で得られた MTA/CDDP 併用療法の奏効率が 41.3% であること, MTA/CDDP の方が毒性は少ないことなどから, 現時点では MTA と CDDP の併用療法が実質的に標準化学療法レジメンと認識されている。¹² そこで, 切除可能胸膜中皮腫症例においても, MTA/CDDP 併用療法を術前導入療法として用いることにより, より良好な治療成績が期待しうると考えられる。このような背景に基づき, MTA/CDDP 併用療法を



*Study design: Feasibility study

*Endpoints:

- 1) Primary: Rate of complete resection, mortality rate
- 2) Secondary: Response rate (induction chemotherapy), overall and disease-free survival, compliance and safety of therapy

*Expected number of patients: 40 patients for 3 years

Figure 1. Schema of a feasibility study of multimodality therapy consisting of preoperative induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for resectable malignant pleural mesothelioma.

術前導入療法→手術（EPP）→術後放射線治療（片側全胸郭照射 hemithoracic radiation），からなる集学的治療の臨床試験を企画した。

2. 方法

本臨床試験は“文部科学省科学技術振興調整費「アสบベスト関連疾患への総括的取り組み”の一環として研究代表者中野孝司（兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU科）のもとに企画された。プロトコール作成は作成委員

長長谷川誠紀（兵庫医科大学呼吸器外科）のもとに田中文啓（兵庫医科大学呼吸器外科）が実務を担当し、15名の作成委員（岡田守人および三村剛史 [広島大学医学部腫瘍外科]，副島俊典 [兵庫県立がんセンター放射線治療科]，澤端章好 [獨協医科大学胸部外科，現大阪大学医学部呼吸器外科]，福岡和也 [兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU科]，上紺屋憲彦および富士原将之 [兵庫医科大学放射線科]，澁谷景子 [京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学]，山本信之 [静岡県立静岡が

Table 1. Major Eligibility Criteria of the Study

1. Pathologically-proven malignant pleural mesothelioma
2. Resectable disease
3. Clinical stage I-III (T0-3, N0-2, and M0)
4. No previous treatment
5. Age, ≥ 20 years and < 75 years
6. Performance status, 0-1
7. Predicted forced expiratory volume in one second after surgery, ≥ 1 l
8. Sufficient major organ function
9. Written informed consent

んセンター呼吸器内科], 原田英幸[静岡県立静岡がんセンター放射線治療科], 坪井正博[東京医科大学病院呼吸器・甲状腺外科, 現神奈川県立がんセンター呼吸器外科], 大江裕一郎[国立がんセンター中央病院肺内科], 浅村尚生[国立がんセンター中央病院呼吸器外科], 渡辺裕一[国立がんセンター中央病院放射線診断部], 角美奈子[国立がんセンター中央病院放射線治療部](敬称略, 以下同じ)および統計解析責任者山中竹春(国立病院機構九州がんセンター臨床研究部腫瘍統計学研究室)により作成された。

作成されたプロトコールはプロトコール審査委員会(委員長小林紘一[慶應義塾大学医学部呼吸器外科]と, 益田典幸[北里大学医学部呼吸器内科], 江口研二[帝京大学医学部腫瘍内科], 早川和重[北里大学医学部放射線科学]および平岡眞寛[京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学]の4名の委員)により審査され最終プロトコール案が承認された。

3. 結果

3-1. プロトコール概要

最終プロトコールの概要を図に示す(Figure 1)。症例選択基準はTable 1に示したように臨床病期III期までの悪性胸膜中皮腫とし, 担当医により切除可能と判断される症例を適格とした。プロトコール治療は, 術前化学療法としてMTA (500 mg/m²)とCDDP (60 mg/m², いずれもday 1)を3週毎に3コース投与し, 進行(progressive disease [PD])でなければ最終化学療法施行日から42日以内に手術を行う。手術はEPPを行い, 肉眼的に腫瘍遺残がなければ完全切除とみなす。完全切除が達成されれば術後84日以内に, 術後放射線治療として片側全胸郭照射(1回1.8 Gy×30回, 合計54 Gy)を行う。なお, 放射線治療に当たっては3次元治療計画を必須とし, 強度変調放射線治療(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)¹³は許容しない。

3-2. 試験デザイン

本臨床試験は当初は集学的治療の有効性を検証する臨

床第II相試験として企画されたが, 集学的治療の安全性やコンプライアンスなどが不明である現時点では第II相試験を行うのは時期尚早と判断しfeasibility studyとした。そこで主要評価項目としてはEPPによる完全切除率と治療関連死亡率を, 副次的評価項目としてプロトコール治療完遂率, 無再発生存率(術後2年), 全生存率(術後2年), 奏効率(導入化学療法)および有害事象発生率を検討することとした(Figure 1)。予定症例集積症例数は40例である。

3-3. その他

本臨床試験に規定した集学的治療の侵襲の大きさから, 安全性の確保の目的で中間解析と効果安全性評価委員会による監視のほかに, 参加施設を限定する。また, 術前化学療法の効果の中央判定, 登録症例の病理中央診断, および放射線治療の品質管理を行い, 試験の質確保を行うこととした。

4. 考察

悪性胸膜中皮腫患者の予後は, 切除可能であっても手術単独での予後が極めて不良であり, 何らかの術前・術後の補助化学療法あるいは放射線療法が行われるべきだと考えられるが, いまだ標準的なレジメンが存在しない。これまでに実施された第II相試験およびレトロスペクティブ解析から, 術前にシスプラチンベースの導入化学療法を行うレジメンが重要視され,⁴⁻¹⁰ さらに近年, シスプラチン+ペメトレキセド(CDDP/MTA)が切除不能胸膜中皮腫の標準治療として認識されるようになったため,^{11,12} 現在, 欧米では, CDDP/MTA→EPP→片側全胸郭照射のtrimodalityの第II相試験が進行中である。しかし, 欧米, 本邦のいずれにおいても多施設におけるEPP, まして術前導入化学療法の実施可能性は不明であるといつてよい。本臨床試験と同様の集学的治療, すなわちMTA/CDDP併用の術前導入化学療法, 手術(EPP), そして術後の放射線治療(片側全胸郭照射)のtrimodalityに関する研究については, 欧米で複数の第II相試験が開始されている。このうち既に症例集積が終了している米国の多施設共同第II相試験の中間報告が2007年度の米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology [ASCO])で発表された。それによれば, 75例の適格症例のうち, 術前導入化学療法(奏効率29%)後にEPPを施行・腫瘍切除できたのは50例(67%)であり, また術後に放射線治療に進むことができたのはわずか42例(56%)のみであった。¹⁴ したがって, trimodality全体の完遂率は30~40%に落ち込むことが予想される。すなわち, 切除可能胸膜中皮腫に対するMTA/CDDP併用の術前導入化学療法+EPP+術後片側全胸郭照射による集学的治療のコンプライアンスや安

全性は、欧米においてもいまだ確立していないものと考えてよい。したがって、現時点では胸膜中皮腫に対するEPPを含む集学的治療は第II相試験として臨床的有用性を問うほどにはその意義は確立しておらず、術前導入化学療法後に侵襲性の高いEPPを本邦でも安全に実施できるかをまず検討すべきであると判断した。つまり本臨床試験では、まず、術前MTAとCDDPとの併用導入化学療法後にEPPによる腫瘍切除がどの程度施行しうるかを検証することを第一義的な目的とした。EPPによる完全切除率を主要エンドポイントとし、術後の放射線治療を含む全プロトコール治療完遂率は副次エンドポイントとした。また、本集学的治療の安全性を検証するために、全プロトコール治療に関する治療関連死亡率を主要エンドポイント、有害事象発生率を副次エンドポイントとして設定した。さらに治療効果の検討を目的として、無再生存率（術後2年）・全生存率（術後2年）・奏効率（導入化学療法）を副次エンドポイントとした。

本臨床試験では術前化学療法としてMTA/CDDP併用化学療法を行い、その用量はMTAは標準用量の500 mg/m²であるがCDDPは60 mg/m²とした。切除不能例に対するMTA/CDDP併用化学療法における海外での標準用量はMTAが500 mg/m²でCDDPが75 mg/m²とされており、本邦の第I相試験（H3E-JE-ME01）においても推奨用量はやはりMTA 500 mg/m²とCDDP 75 mg/m²と決められた。¹⁵しかしながらEPPという侵襲が極めて大きな手術前の導入療法としてのMTAとCDDPの至適用量は明らかではなく、ましてEPP後に片側全胸郭照射を行うというtrimodalityにおいては術前導入化学療法の用量を慎重に決定する必要がある。海外での同様のtrimodalityに関する臨床試験では切除不能例での標準用量であるMTA 500 mg/m²とCDDP 75 mg/m²が用いられているが、このうち北米の第II相試験では術前化学療法後に約3分の1の症例が増悪以外の理由でEPPに進めなかったと報告されており、¹⁴またイタリアで開始された第II相試験では死亡例が続いたために一時中断された。兵庫医科大学病院においてもMTA 500 mg/m²とCDDP 75 mg/m²による併用化学療法後にEPPを行った3例中、1例が術後成人呼吸促進症候群（adult respiratory distress syndrome [ARDS]）にて死亡し、1例が術後気管支断端瘻の発生により再手術を要した。¹⁶このようなtrimodalityにおけるコンプライアンスや安全性に関する問題の一因は用いる化学療法の用量にも要因があると考えられ、本臨床試験においては術前化学療法におけるCDDPの用量を75 mg/m²ではなく60 mg/m²とすることとした。その根拠であるが、1) 本臨床試験は本邦初のtrimodalityに関する臨床試験であり、本臨床試験に先立って行ったアンケート調

査においても術前CDDPを含む化学療法後にEPPを施行した悪性胸膜中皮腫症例は日本国内全体でも5年間でわずか38例にしか過ぎず、¹⁷このような経験の少ない治療を本臨床試験で検証するに当たっては何よりも安全性を重視すべきであること、2) 悪性胸膜中皮腫に対する化学療法のkey-drugはMTAであり、MTAの用量を減ずることは妥当でないためCDDPの用量を調節すべきであること、3) 国内第I相試験（H3E-JE-ME01）においてはレベル1（MTA 500 mg/m²とCDDP 75 mg/m²）での毒性のために一旦レベル-1（MTA 500 mg/m²とCDDP 60 mg/m²）まで落とした後に再度レベル1に戻って最終的にレベル1が推奨用量に決まったが、ここでレベル-1でも治療効果がみられ（6例全例が有効 [partial response, PR]で奏効率100%、ちなみにレベル1では奏効率28.6%）、MTA 500 mg/m²とCDDP 60 mg/m²の組み合わせでも化学療法の効果が期待できること、¹⁵などである。実際に兵庫医科大学病院においても術前化学療法におけるCDDPの用量をCDDP 60 mg/m²（MTAは500 mg/m²）にしたところ、現在までに連続した5例でEPP術後に重篤な合併症を認めず多くの症例で術後の片側全胸郭照射に進むことができた（または予定中）。¹⁶

本臨床試験においては、現在の切除不能胸膜中皮腫の標準治療と認識されているMTAとCDDP併用療法を術前導入化学療法として用い、その後にEPPを行う。手術後には局所再発の低下を期待して、海外の第II相試験で“みなし標準”とされる放射線治療（患側の全胸腔照射）を加える。放射線照射方法に関しては、できるだけ周囲の正常組織に影響を及ぼすことなく標的部位のみに照射線量を集中しうるIMRTが目ざされつつあるが、最近の米国の報告¹³によれば、悪性胸膜中皮腫に対するEPP後にIMRTによる放射線治療を行ったところ、致死的な肺臓炎が13例中6例に生じたと報告された。すなわち、より高度な放射線治療であるIMRTを用いたこれらの報告から、EPP後の放射線療法の施行に当たっては肺線量の十分な評価が必要であることが図らずも示唆され、肺線量についてはV20(20 Gy以上照射される容積の全肺に占める割合)のみならず、平均線量や低線量域V5などの評価が必要であるとの結論にいたっている。また、患側全胸腔照射を行う場合、肝臓、腎臓などの線量評価も重要となる。そこで今回の試験においては、肺、肝、腎などの線量評価を行うために3次元治療計画を必須化することにした。なお、本邦においてはIMRTを行う施設数は絶対的に少なく、とくに胸膜中皮腫に対する適用実績はほとんどないと考えられるため、本臨床試験ではIMRTの使用は考慮しないことにした。

5. 結 論

本試験は、切除可能悪性胸膜中皮腫を対象とした本邦で初めての臨床試験であり、集学的治療が適切とは考えられながら何らのまとまったデータもない本邦の現状を鑑みて、その意義は大きいと考えられる。本試験の結果、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する術前導入化学療法後のEPPを含む集学的治療のfeasibilityが確認（あるいはfeasibleと考えられる対象症例が同定）されれば、同じレジメンあるいは術後放射線後の維持化学療法の追加、あるいは術後放射線部分を化学療法に置き換えたレジメンなどを検討する第II相試験を計画する予定である。

本研究は、文部科学省科学技術振興調整費“アスベスト関連疾患への総括的取り組み”，による補助のもとに行われた。

REFERENCES

- Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer*. 2005;49(Suppl 1):S71-S74.
- Law MR, Gregor A, Hodson ME, Bloom HJ, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax*. 1984;39:255-259.
- Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:1-9.
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:54-65.
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:788-795.
- Taverna C, Stahel R, Bodis S, Lardinois D, Jerman M. Malignant pleural mesothelioma: trimodality therapy in a single center. *Ann Oncol*. 2000;11(Suppl 4):123.
- 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.
- van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002;86:342-345.
- 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.
- Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol*. 2006;1:289-295.
- 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.
- Rusch VW. Pemetrexed and cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a new standard of care? *J Clin Oncol*. 2003;21:2629-2630.
- Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:640-645.
- Krug LM, Pass H, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker D, Rosenzweig K, 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;25:18s (abstract # 7561).
- https://www.lillyanswers.jp/data/static/if/if_alm_2007_04.pdf
- 田中文啓, 橋本昌樹, 多久和輝尚, 松本成司, 奥村好邦, 近藤展行, 他. 胸膜中皮腫に対する集学的治療に向けて. *肺癌*. 2007;47:449 (S5-7).
- 長谷川誠紀, 田中文啓, 岡田守人, 中野孝司. 我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現状. *肺癌*. 2008;48:93-96.