

展望

胸膜中皮腫の外科治療を巡る諸問題 —EPP か P/D か—

坪田 紀明

要旨

従来、わが国の胸膜中皮腫に対する外科分野の議論は主に安全且つ確実な胸膜外肺摘除術 (extrapleural pneumonectomy, EPP) の術式を巡ってなされてきたが、今後は胸膜切除/剥皮術 (Pleurectomy/decortication, P/D)との比較が重要になる。そこで今まで検討されることの少なかった下記の5項目について考察を加えた。

I. EPPの成績と限界。Trimodalityによる集学的治療の成績と展望を述べた。II. Radical P/D(壁側および臓側胸膜の肉眼的全切除)の現況。自験65例 (EPP 31例, P/D 34例, 内 Radical P/D 6例) の成績をmajie, EPPに劣らない成績を示す本術式の適応について述べた。III. 自動縫合器を用いたEPPの術後3日目に発症した肺障害に対する考察。原因としては1)臨床的に確認し難い極小断端瘻の先行とこれに起因する対側肺吸引、2)術中、術後のover-hydration、3)原因不明のARDS、が考えられる。1) 2) であるならば外科医の責任においてこれを回避する必要がある。IV. EPPと胸内筋膜 (EF) の関係。胸内筋膜は切除標本側にあるか、胸壁に残るか、明らかでない。代表的な教科書数冊の記載から判断すると EF を弾力線維の膜とするよりも疎な areolar な結合組織の層と考えるのが妥当である。外科医はこの層を剥離する。V. 今後の課題。EPPにおけるmortalityを5%以下に抑え、早期例における病理診断の精度向上を計ることが今後の臨床研究の発展に不可欠である。

索引用語：胸膜中皮腫、胸膜肺摘除、胸膜切除術、術後急性肺障害、胸内筋膜
pleural mesothelioma, extrapleural pneumonectomy, pleurectomy/decortication
acute respiratory distress syndrome, endothoracic fascia

1. 胸膜肺摘除 (EPP) の適応と限界

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma, 以下 MPM) に対する胸膜外肺摘除 (extrapleural pneumonectomy, 以下 EPP) は侵襲の大きさに見合う成績をもたらさず、しばしば批判の対象となってきた。1976年、Butchart ら¹⁾ が EPP29例の2年生存率を10.3%と報告して以来、手術死亡の減少は得られたものの、治療成績の進歩は少ない。1990年代に入り Rusch²⁾、Pass ら³⁾ が39~50例のEPPの成績をほぼ同数の pleurectomy/decortication (以下 P/D) と比較し

たが、この時の両者の median survival は共に10ヵ月に達しておらず、予後においても EPP は P/D に勝らなかった。

Sugabaker ら⁴⁾ は1988年~2007年に636名の EPP + multimodality therapy を行い、117名 (18%) の3年生存を得た、と発表した。死亡率については EPP の連続328例を検討し、気管支瘻、ARDS、心筋梗塞、膿胸、腎不全、誤嚥性肺炎、心タンポナーデなどの多彩で且つ重篤な合併症を克服しても尚3.4%であったと報告した⁵⁾。Mortality は多数例の経験を有する施設でも5%前後あり、大小合併症を合わせると本術式の危険性は際立っている。Trousse ら⁶⁾ は83例の EPP 例を検討し、中間生存期間は14.5ヵ月で、2年と5年生存率を各々 32.2%, 14.3%と報告したが、この成績を得るのに多くの術後合併症に遭遇し、術死4.8%, 90日以内の死亡

兵庫医科大学 胸部腫瘍科
原稿受付 2011年5月23日
原稿採択 2011年6月22日
要旨は第28回日本呼吸器外科学会（2011年、大分）ビデオセミナーで発表した。

Table 1 European Guidelines for the Management of MPM¹⁶⁾

Pleurectomy / decortication should not be proposed with a curative intent, but can be considered to achieve symptom control. Radical surgery (EPP) should be performed in clinical trials in specialized centers, as part of multimodal treatment.

10.8%の代償があったとして、「中皮腫は外科的疾患か」と悲観的である。

このような EPP の不満足な結果に対し, Cameron⁷⁾ は EPP を margin の取れない R1 手術とし, 肉眼的全切除を目指した P/D に限りなく近い手術である, と述べた。そして外科医はこれまで困難な問題に直面すると big operation を選択しており, 歴史的にみても, 悪性腫瘍に対する手術がいずれもそうであった様に, 中皮腫もやがてより小さな手術, 即ち P/D に移るであろうと述べた。

現在, EPP は通常, MPM に対する multimodality therapy の 1 治療として行われている。de Perrot ら⁸⁾ は CDDPを中心とする化療を十分に行い, さらにその後に 50 Gy の放射線療法を追加する厳しい臨床試験を実施した。登録された 60 例全体の median survival は 14 カ月, 5 生は 10% であった。EPP の死亡率は 3 例, 6.7% で, すべて右側例であった。Tramodality therapy を完遂した 30 例中の n0 症例 (n = 21) に限ると 5 生率 53% という比較的満足すべき成績を得た。Krug ら⁹⁾ も de Perrot とよく似た study を行った。即ち, 4 サイクルの Pemetrexed + CDDP を受けた 77 名のうち 57 名に EPP が企図され, 54 名がこれを完遂した。Radiation までを完了した 40 名の 2 生率は 61.2% で, この trimodality therapy を acceptable とした。

わが国でも 3 年前, 漸く EPP を含む trimodality の臨床試験¹⁰⁾ が始まり, 本年 3 月, 予定の完遂率と症例数 (n = 40) を得て登録を終了した。レジメの内容は Krug や de Perrot と似ているが, CDDP の量が若干少ない。本試験で feasibility が確認されると, わが国でも愈々, P/D を組み込んだ次の study が始まる。

2. pleurectomy/decortication (P/D) について

1976 年 Wanebo, Martini ら¹¹⁾ は pleurectomy + adjuvant therapy によって median survival 21 カ月を得, これは他の治療法に比べて良好であったと報告した。1997 年には Rusch¹²⁾ が P/D について言及し, 一定の

評価を与えていたが, radical や curative の言葉を用いていない。2002 年, Lee ら¹³⁾ は論文表題に ‘radical P/D’ を用いて本術式の成績を発表した。対象は EPP の非耐術 26 例で平均年齢は 69 歳, 術後に様々な工夫で放射線障害を防いだ照射 (± 化療) を追加した。P/D は胸膜の肉眼的全切除を目指して徹底的に行われ, 20/26 例に ‘complete visceral pleurectomy’ を完遂した。こうして得られた radical P/D の中間生存期間 18.1 カ月は Sugarbaker らによる EPP (平均年齢 57 歳) の 19 カ月に遜色ないと報告した。Radical や curative という単語に惑わされるが, 言うまでもなく肉眼的な全切除であり, 第 10 回国際中皮腫会議 (2010 年, 京都) でも欧米の発表者はこれを盛んに用いた。また彼等の言う pleurectomy は P/D を含むことがあるので注意を要する。

P/D は当初, EPP の非耐術例や進行例¹⁴⁾ に用いられていた。Luckraz ら¹⁵⁾ は比較的早期例に EPP + adjuvant therapy (n = 49) を, 進行例には P/D + adjuvant therapy (n = 90) を施行したにも拘わらず, P/D 群の成績が良好であったと報告した。European guidelines for the management of MPM¹⁶⁾ は EPP に批判的であるが, P/D に対しても curative intent の実施を否定している (Table 1)。しかし近年は radical pleurectomy の名の下に, 1, 2 期例に対する trimodality therapy の報告¹⁷⁾ が続いている。Zahid ら¹⁸⁾ は EPP に比し, P/D の劣らない成績を得て ‘surgical community は本術式を重視した臨床試験をすべきである’ と述べた。Shahin ら¹⁹⁾ は臨床試験の外科 arm には radical decortication 群を加えるべき, と強調している。

Rusch ら²⁰⁾ は P/D を比較的早期の 59 例に適応し, EPP の 115 例 (死亡率 5.6%) と比較した。その結果, 予後に差はなく, 何れの方法を選択しようとも, 肉眼的全切除が肝要であると結論付けた。Sugarbaker ら²¹⁾ は EPP is indicated for patients with advanced locally invasive disease; P/D for patients with more superficial

Table 2 Curative-Intent Total Pleurectomy

Age	Type	Local adjuvant	Op*.time / min.	IV ^{2*} /ml
71	Ep	—	360	5,000
55	Ep	Chemo-hyperthermia ^{3*}	370	2,500
78	Ep	Laser spray ^{4*} : 50 W CDDP 40 mg ^{5*}	230	3,500
71	Ep	CDDP 40 mg ^{5*}	470	5,100
54	Mix	CDDP ^{6*} 50 mg×3	450	8,500
51	Ep	Laser spray ^{4*} : 50 W	435	6,000

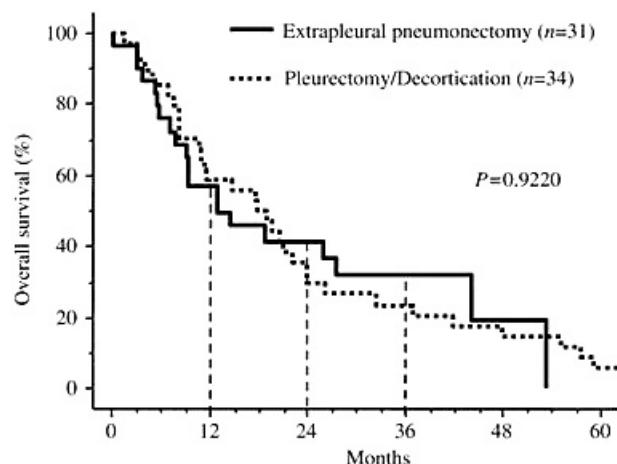
Ep: epitheloid

*: operation

^{2*} transfused intravenously during operation^{3*} irrigated in operating room preoperatively^{4*} delivered immediately after decortication^{5*} infused through a chest tube postoperatively, with the cavity not covered by the pleura^{6*} infused through a chest tube preoperatively, with the cavity covered by the pleura

spread of tumor 一と表現した。こうした中で発表された Flores, Pass, Rusch らの報告²²⁾ は大きな注目を集めた。彼等は術式の選択基準を 1) 腫瘍の拡がり, 2) 患者の術前合併症と耐術能, 3) 集学治療のタイプとし, 663例に手術を実施した。結果は EPP : 385例, P/D : 278例となって、両群間に予後の差はなく、mortality は EPP : 7%, P/D : 4% と報告した。翌年、Flores は上の経験から次の様な review を行った²³⁾。即ち、1) The ideal scenario for P/D is a small amount of disease limited to the parietal pleura with only, if any, foci of visceral pleural involvement. とし、2) T2, 3になると EPP が P/D よりも to eradicate all gross tumor に有利であるが、適応は術中所見で決める、3) P/D の実際については先の英文に続いて、— the surgeon finds a glistening pink visceral pleura free of disease or limited visceral pleural studding and spared fissures. P/D in this setting can be accomplished with a complete macroscopic resection. とあるのみで、臓側に肉眼的な病変の乏しい場合の剥皮をどうするか、不明である。

本邦からは手術療法単独例の含まれた EPP の31例（死亡：1例, 3.2%）と P/D（同：0）の34例、計65例の報告²⁴⁾ がある。P/D の34例には所謂 radical P/D の6例 (Table 2) が含まれ、それらには術後の局所補助療法としてレーザー焼灼や漿膜を欠く胸腔内に抗癌剤の投与が追加された。しかし予後は不良で最長24ヵ月生存の1例を得たのみであった。P/D の本質

**Fig. 1** Overall survival according to surgical procedure²⁴⁾.

から考えて腫瘍の再燃は避け難く、予後を延すためには局所と全身に対するさらなる補助療法の検討が必須である。残りの28例は cytoreduction surgery に終わつたが、P/D の 3 生率と median survival は 24%, 17ヵ月で EPP の 33%, 13ヵ月との間に有意差はない (Fig. 1)。

Radical P/D は EPP と同じ操作—壁側の胸膜切除や合併切除—をした後に、臓側の剥皮が外側全面から葉間の両面深く、肺動脈の直上に到るまで延々と続く忍耐の要る手術である。正しい層 (Fig. 2a : 矢印, 2b: 2重矢印, Fig. 3 : Y, Fig. 5: 5, 6) に入ると出血、リーキともに無く、腫瘍を含んだ臓側胸膜を内弾性層

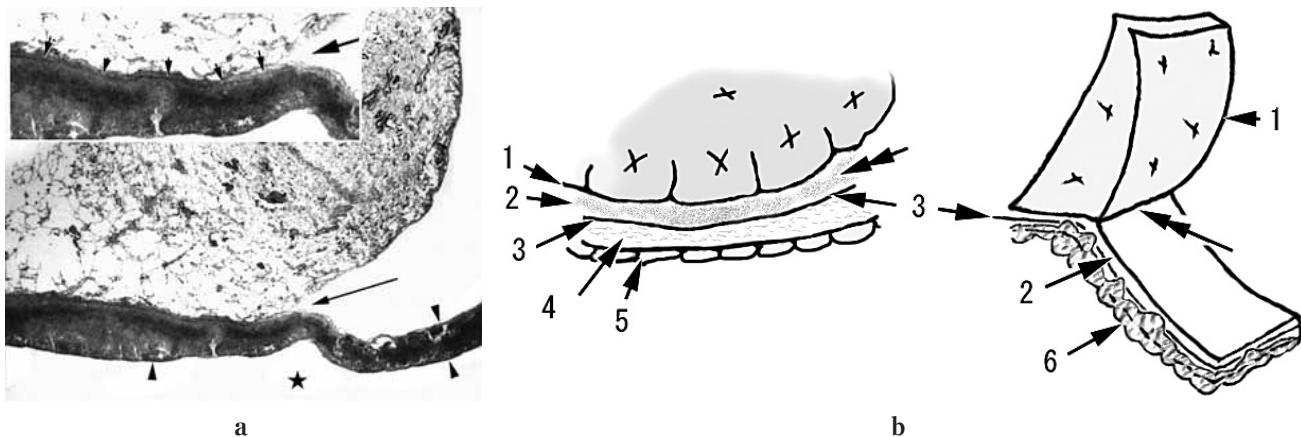


Fig. 2 a. Microscopic findings of decortication.

An enlarged photo of the upper corner showing the cleavage plane (short arrows). ★: side of the thoracic cavity, long arrow: layer of decortication, arrowhead: tumor of the visceral pleura.

b. Schema of the normal visceral pleura (left) and decortication (right).

- | | |
|---|---|
| 1. internal elastic layer ³⁸⁾ , basement membrane ³⁹⁾ | 2. interstitial layer, fibrous connective layer |
| 3. external elastic layer ³⁸⁾ , internal elastic membrane ³⁹⁾ | 4. submesothelial layer |
| 5. mesothelial layer, | 6. tumor, double arrows: layer of decortication |

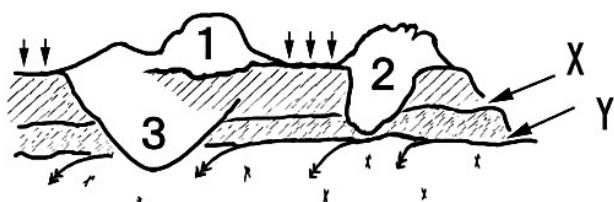


Fig. 3 Schema of tumor invasion to the pleura.

1, 2, 3: tumors, short arrows: no tumor visible macroscopically but microscopically positive for a tumor. Decortication at the level of X (long arrow) leads to complete removal of tumor 1, but not tumor 2. The layer of X corresponds to layer 3 in Fig. 5. Decortication at the level of Y (long arrow) yields insufficient excision of tumor 3, which requires a deeper resection line, followed by bleeding and air leakage. When staying at the level of Y, no air leakage or bleeding is encountered. Double arrows indicate connective tissue between interalveolar walls.

(基底膜、後述)から剥皮することが出来る。そして、その後にはピンク色の柔らかい肺実質が現れ、再膨張も良好である。この層は陳旧性結核性膿胸におけるdecorticationと同じ層であるが、本術式が成立するには肉眼で確認可能な病変の存在が必要である。1期例の臓側胸膜にそのような病変は少なく、これを全剥皮することは至難の業であろう。Flores²³⁾の言うP/Dとは対象の病期が異なるのか、随分と印象が違う。逆に、

浸潤が進んで腫瘍が内弾性層（正岡の基底膜）を越えると（Fig. 3, tumor 3），切除後にリークと出血が生じる。Radical P/Dには当然ながら限界がある。

近年、欧米では早期例に radical P/D が適応される傾向にあり、EPPに対する本術式の優位性が報告されている。しかし両手術がR1 resectionであることを考えると、この差は単に手術時の stage bias と mortality の違いを見ているのかも知れない。Rice²⁵⁾は EPP や P/D などのどんな surgical cytoreduction も保存療法に勝るという randomized data は存在しない、とした上で、何らかの beneficial effect があるとすれば、リンパ節転移を有しない上皮型症例に限られるだろう、と手厳しい。

3. 術後早期の肺障害

EPP の侵襲は極めて大きく、術後合併症も重篤、且つ多彩である。中でも気管支断端瘻と ARDS の発生はしばしば致命的である。主気管支断端瘻は解剖学的な理由により右に起こり易く²⁶⁾、左で免れても同一条件下の右で発生する。

さて、自動縫合器を用いた EPP の術後、順調な経過の 3 日目、健常に見えた非手術側の肺に突然 acute lung injury が発生した場合、原因是次の 1), 2), 3) のいずれであろうか。本合併症は mortality に直結するので、外科医には究明の責務がある。

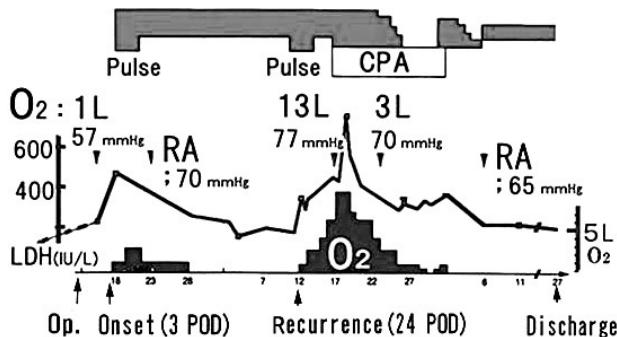


Fig. 4 Postoperative course of a 69-year-old man.
pT1N2M0²⁸
Pulse: steroid pulse therapy
CPA: cyclophosphamide RA: room air
POD: postoperative day

1) 断端瘻。臨床的に確認し難い極めて小さい瘻孔の発生が先行して、これが対側吸引を惹起し、結果としてARDSが発生した、とする考え方である。気管支の閉鎖をstapleで行いその3日目の瘻発生となれば、原因はミスファイサーか、虚血か、手縫いの時代、術後1週間を経ず同じことが生じたら、有無を言わせず‘原因は手技にあり’と批判された。物理的な閉鎖に関しては手縫いよりも優れている筈のstaplingの3日にリーグが生じるであろうか。このことは本機器の存在理由に関わるだけに看過出来ない。普通の条件では問題にならない僅かな差が右肺摘除やEPPという条件下に顕れるのであろうか。

2) 過剰輸液。長時間手術となるEPPやP/Dでは術中の輸液量が増大する(Table 2)。この影響がP/Dに現れなくとも、術後に片肺となるEPPに顕性化することは十分に考えられる。術後の水分バランスを十分にdry sideを保つことは当然であるが、術中の輸液管理からも目を離せない。Sugarbakerら⁵⁾は術後管理の重要項目の一つにavoidance of fluid overload are crucialを加え、Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerからの報告²⁷⁾にもincreasing perioperative fluid administration and decreasing postoperative predicted lung functionが術後ARDSに関連する、とある。これらの記載からも、ことの重大さが窺える。

3) 原因不明。気管支瘻も過剰輸液も無いとすれば、様々な要因によるガス交換障害が想定される。我々は術前に間質性肺炎を有しない肺癌症例の中から術後にARDSに陥った9症例を報告し、その原因を考察し

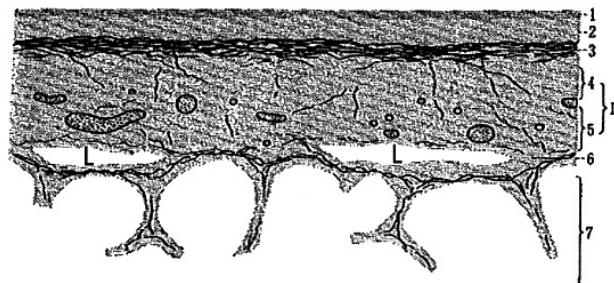


Fig. 5 Schema of the pulmonary pleura³⁸.
1. mesothelial layer 2. submesothelial layer
3. external elastic layer 4. fibrous layer
5. vascular layer 6. internal elastic layer
7. alveoli I: interstitial layer
dotted: blood vessels L: lymph vessels

た²⁸⁾。9例は何れも右側の進行例で対側に発生した。多くは術後3週～2ヶ月に発生したが、3日目、4日目発生の各1例が含まれた。Fig. 4は幸いにも救命し得た1例の経過である。

その他にも抗好中球細胞質抗体²⁹⁾の産生、血管透過性の亢進、好中球の浸潤³⁰⁾や感染³¹⁾、補助療法によるサイトカインの産生³²⁾、或いは長時間の片肺麻酔³³⁾などが原因として報告されている。先述の成書²⁶⁾はThere is no proven way to avoid this complication.と諦め氣味である。しかし、このような未知の多様な原因を想定する前に、外科医としては目前の予防可能な1), 2)に対して抜かりがあってはならない。

4. 胸内筋膜

Endothoracic fascia(以下EF)は1) EPPの切除標本に含まれるのか、2) 胸壁側に残るのか。T3かT2を決める大きな問題であるにも拘わらず曖昧である。

1)ならば標本の病理組織学的検索で証明される筈だが、これが不明瞭だ。2)ならば摘出後の胸壁に‘fascia’が認識されるはずだが、これも不確かである。そもそも‘fascia’の単語から想像される明瞭な組織が見られない。

胸部外科教科書においても混乱が見られる。Gibson's Surgery of the Chest³⁴⁾にははつきりと—the normal parietal pleura can be readily stripped from the EF of the chest wall.と記載され、EFが胸壁側に残る、という認識である。一方、ShieldsのGeneral Thoracic Surgery³⁵⁾には、The EF consists of variable amounts of areolar connective tissue, affording a natural

cleavage plane for separation of the subjacent pleura from the thoracic wall. とある。即ち内胸筋膜を明瞭な膜ではなく、疎な結合組織の層と規定し、この層の中を剥離する、と記している。

Kubic の Surgical Anatomy of the Thorax³⁶⁾によれば The costal pleura is attached to the outer thoracic wall by a thin layer of areolar connective tissue called the EF, which is movable and sliding. とあり、Shields と同様の見解である。Callander's Surgical Anatomy³⁷⁾を見ると、— because of its (costal pleura, 著者注) loose attachment to the EF is separated easily —とあり、Gibbon の考え方と同じである。— the parietal pleura is dissected from the EF, —と記した論文¹²⁾もある。

本邦では1972年の Nagaishi³⁸⁾による詳細な報告や正岡³⁹⁾の成書に胸膜の記載が見られる。ここで注意を要する点は‘内と外’の命名である。これについて Nagaishi は以前より 2つの考え方があった、と述べているが、両者の命名にも微妙な違いがある。即ち、Nagaishi のいう臓側胸膜の外弾性層 (Fig. 5 の 3) は正岡の成書では内弾力膜となり、Nagaishi の内弾性層は正岡の基底膜に相当する。内弾性層は胸壁側で胸内筋膜になる⁴⁰⁾、とあるが、残念ながら原本には壁側胸膜の記載がないので詳細は不明である。しかし両邦文献とも Shields や Kubic の様に EF を areolar な結合組織の層とは捉えていない。

外科医の剥離する層が loose な areolar connective tissue であることに異論はない。Shields らはこの層そのものを EF と呼び、Gibbon らはこの層の肋骨側に EF が存在するという。もし EF が切除側に付くのであれば、標本の Elastica van Gieson 染色によって EF が確認される。しかし EF そのものが areolar connective tissue であれば明瞭に染まる可能性は低い。

5. 今後の課題

化療 + EPP + 放治の前向き多施設共同研究¹⁰⁾は本年3月に登録を終了した。本研究によって安全性が確認されるのは最終症例の術後放射線治療が終了する今夏以降になるが、これによって本邦初の evidence が確立されると、次は EPP と P/D および他治療法との組み合わせが新たな課題となる。現在、手術の補助療法として様々な補助療法⁴¹⁾⁴²⁾が行われているが、現時点では何れが選択されても成績の飛躍的な向上は厳しい。

免疫療法⁴³⁾ や SOCS3 の腔内投与⁴⁴⁾、或いはヒト化 CD26 抗体の全身投与⁴⁵⁾、遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療⁴⁶⁾⁴⁷⁾、などの全く新しい治療法の動向が注目される。

しかし、その前に幾つかの解決すべき問題がある。それは i) 積極的な VATS 診断の実施、ii) それによる複数回の穿刺・生検の回避、iii) EPP の mortality 改善、iv) 病理診断の精度向上、である。i) による早期例の増加と ii) による implantation risk および胸膜欠損の減少は共に手術精度の向上をもたらすが、これらは同時に外科医と病理医に一層の奮起を求めている。即ち、外科医には十分に機能している肺の摘除術に 5 %以上の mortality は許されず、病理医には進行例でも時に困難な確定診断を早期例に求められることになる。iii) と iv) は実に今後の clinical study の行方を左右する喫緊の課題となろう。

文 献

1. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleurectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. Thorax 1976; **31**: 15-24.
2. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; **111**: 815-25.
3. 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.
4. Sugarbaker DJ, Wolf AS, Chirieac LR, et al. Clinical and pathological features of three-year survivors of malignant pleural mesothelioma following extrapleural pneumonectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2011; Feb 8. [Epub ahead of print]
5. 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.
6. Trousse DS, Avaro JP, D'Journo XB, et al. Is malignant pleural mesothelioma a surgical disease? A review of 83 consecutive extra-pleural pneumonectomies. Eur J Cardiothorac Surg 2009; **36**: 759-63.
7. Cameron RB. Extrapleural pneumonectomy is the preferred surgical management in the multimodality therapy of pleural mesothelioma: con argument. Ann Surg Oncol 2007; **14**: 1249-53.
8. de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural

- pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1413-8.
9. 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**: 3007-13.
 10. Yamanaka T, Tanaka F, Hasegawa S, et al. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol* 2009; **39**: 186-8.
 11. Wanebo HJ, Martini N, Melamed MR, Hilaris B, Beattie EJ Jr. Pleural mesothelioma. *Cancer* 1976; **38**: 2481-8.
 12. Rusch VW. Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; **9**: 367-72.
 13. Lee TT, Everett DL, Shu HK, et al. Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **124**: 1183-9.
 14. 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**: 765-70.
 15. Luckraz H, Rahman M, Patel N, Szafranek A, Gibbs AR, Butchart EG. Three decades of experience in the surgical multi-modality management of pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **37**: 552-6.
 16. van Thiel E, van Meerbeeck JP. European guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Pol Arch Med Wewn* 2010; **120**: 503-10.
 17. Böllükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2011; **71**: 75-81.
 18. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Is pleurectomy and decortication superior to palliative care in the treatment of malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; **12**: 812-7.
 19. Shahin Y, Wellham J, Jappie R, Pointon K, Majewski A, Black E. How successful is lung-preserving radical surgery in the mesothelioma and radical surgery-trial environment? A case-controlled analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; **39**: 360-3.
 20. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 1799-804.
 21. Sugarbaker DJ, Wolf AS. Surgery for malignant pleural mesothelioma. *Expert Rev Respir Med* 2010; **4**: 363-72.
 22. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, 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**: 620-6.
 23. Flores RM. Surgical options in malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **21**: 149-53.
 24. Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, Sakuma T, Soejima T, Tsubota N. Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; **7**: 102-6.
 25. Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res* 2011; **189**: 97-125.
 26. Shrager JB, Sterman D, Kaise L. Chapter 9. Surgery and staging of malignant mesothelioma, In: Robinson BWS, Chahinian AP ed. *Mesothelioma* : London. : Martin Dunitz; 2002: 185-99.
 27. Alam N, Park BJ, Wilton A, et al. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 1085-91.
 28. 植田真三久, 坪田紀明, 宮本良文, 中村 宏, 吉村雅裕. 右側進行肺癌に対する根治術後に発生した間質性肺炎の1例—当センター9例の再検討より. *日呼外会誌* 1998; **12**: 618-22.
 29. 久保田真毅, 坪田紀明, 吉村雅裕, 他. 補助療法後の肺摘除例におけるアナフィラクトイド紫斑病, 遅発性無痛性膿胸及び対側間質性肺炎の発生に対する1考察. *肺癌* 1994; **34**: 555-60.
 30. Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 2011; **17**: 293-307.
 31. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Hyperactive immune cells (T cells) may be responsible for acute lung injury in influenza virus infections: a need for early immune-modulators for severe cases. *Med Hypotheses* 2011; **76**: 64-9.
 32. Yom SS, Busch TM, Friedberg JS, et al. Elevated serum cytokine levels in mesothelioma patients who have undergone pleurectomy or extrapleural pneumonectomy and adjuvant intraoperative photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2003; **78**: 75-81.
 33. Haitsma JJ, Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: the open lung maneuver. *Minerva Anestesiol* 2006; **72**: 117-32.
 34. Sabiston DC, Sabiston FC. *Gibbon's Surgery of the Chest*. Philadelphia: WB Saunders; 1976: 371-2.
 35. Shields TW. *General Thoracic Surgery*. 2nd edition. Philadelphia: Lee&Febiger; 1983: 53-4.
 36. Kubic S. *Surgical Anatomy of the Thorax*. Philadelphia: WB Saunders; 1970: 54.
 37. Anson BJ, Maddock MG. Chapter 13, The thoracic cavity and Its content, in *Callander's Surgical Anatomy*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1958: 292.

38. Nagaishi C. Chapter 6, Pulmonary Pleura. Functional Anatomy and Histology of the lung. Tokyo: Igaku Shoin; 1972 : 254-61.
39. 正岡 昭, 藤井義敬. 呼吸器外科学. 改訂第3版. 東京: 南山堂; 2003: 147, 342.
40. 森 隆. 胸膜. 臨床呼吸器外科 (渡邊洋宇, 藤村重文, 加藤治文 編). 第2版. 東京: 医学書院; 2003: 390.
41. Du KL, Both S, Friedberg JS, Rengan R, Hahn SM, Cengel KA. Extrapleural pneumonectomy, photodynamic therapy and intensity modulated radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2010; **10**: 425-9.
42. 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**: 405-11.
43. Hegmans JP, Veltman JD, Lambers ME, et al. Consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **181**: 1383-90.
44. Iwahori K, Serada S, Fujimoto M, et al. Overexpression of SOCS3 exhibits preclinical antitumor activity against malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer* 2010 Oct 14. [Epub ahead of print]
45. Inamoto T, Yamada T, Ohnuma K, et al. Humanized anti-CD26 monoclonal antibody as a treatment for malignant mesothelioma tumors. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 4191-200.
46. Kashiwakura Y, Ochiai K, Watanabe M, et al. Down-regulation of inhibition of differentiation-1 via activation of activating transcription factor 3 and Smad regulates REIC/Dickkopf-3-induced apoptosis. *Cancer Res* 2008 **15**: 8333-41.
47. Kubo T, Toyooka S, Tsukuda K, et al. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c plays an important role in the pathogenesis of malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2011 Jun 14. [Epub ahead of print]

Surgical approach to malignant pleural mesothelioma —Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication—

Noriaki Tsubota

Hyogo College of Medicine Department of Thoracic Oncology

In Japan, discussion on surgical treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM) has been focused mainly on how to safely perform extrapleural pneumonectomy (EPP) from a technical standpoint. While registration for the first prospective trimodality study of MPM in Japan has just finished as scheduled, a coming study will include pleurectomy/decortication (P/D) as one of the possible surgical arms. In this article, the following subjects are discussed:

I . The history of EPP and P/D results and their limitations. At present, the mortality rate is about 4% at best, and the recurrence rate is very high.

II . The sudden onset of acute lung injury on the 3rd POD in an EPP patient. There seemed to be three possible causes: (1) a very small hole developed at the stapled bronchial stump, subsequently leading to aspiration of the remaining lung, (2) perioperative over-hydration, or (3) ARDS in the remaining lung, brought on by an unknown cause.

III . Confusion about the endothoracic fascia (EF). It is unclear whether EF remains on the chest wall after EPP or is removed with the resected EPP specimen. According to textbooks, it is reasonable to suppose that the EF consists of variable amounts of areolar connective tissue, affording a natural cleavage plane for separation of the subjacent pleura from the thoracic wall.