

●原 著

悪性胸膜中皮腫の臨床的ならびに生物学的予後因子の検討

中野喜久雄¹⁾ 塩田雄太郎³⁾ 小野 智代¹⁾
 谷山 清己²⁾ 平本 雄彦¹⁾ 山木戸道郎³⁾

要旨：悪性胸膜中皮腫は極めて予後不良であるが、一部の症例では治療が有効な場合があり、生存期間を予測できる適正な予後因子の確立が必要である。今回、悪性胸膜中皮腫の臨床的ならびに生物学的予後因子の解析を後ろ向き研究でおこなった。解析した54例のうち治療例は23例、対症療法例は31例で全体の生存期間中央値は8.6カ月、1年生存率は33.2%であった。単因子解析で予後不良因子は年齢70歳以上、非上皮型、対症療法、診断遅延であった。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 予後点数が1.27以上と以下の生存期間中央値は、それぞれ3.5カ月と10.4カ月で良好な層別化だった ($P=0.0146$)。腫瘍壊死が有る群の生存期間中央値は7.0カ月で、無い群の15.5カ月に比べ予後不良であった ($P=0.0077$)。さらに多変量解析でも腫瘍壊死は独立した予後因子であった ($P=0.0349$, ハザード比10.4)。EORTC 予後点数は一般臨床の対象でも予後を良好に層別化でき、また腫瘍壊死は重要な生物学的予後因子になる可能性が考えられる。

キーワード：悪性胸膜中皮腫, 予後因子, EORTC 予後点数, 腫瘍壊死

Malignant pleural mesothelioma, Prognostic factor, EORTC prognostic scores, Tumor necrosis

緒 言

悪性胸膜中皮腫は極めて予後不良であり、診断からの生存期間中央値 Median survival time (以下 MST と略す) は7カ月ないし17カ月である¹⁾²⁾。種々の治療法が行われているが、Best supportive care との無作為比較試験はなく治療の有効性も明確にされていない³⁾。しかし限られた症例では化学療法、集学的治療の有効性が報告されている⁴⁾⁵⁾。そのため少数の症例でも適正に生存期間の層別化ができ、さらに治療効果を予測できる予後因子の確立が必要である。

今回、悪性胸膜中皮腫の臨床的ならびに生物学的予後因子を明確にするために、当院と呉共済病院で診断された悪性胸膜中皮腫例の解析を後ろ向き研究でおこなった。

研究対象と方法

1988年1月から2004年12月まで当院ならびに呉共

済病院で悪性胸膜中皮腫と診断された症例を対象とした。方法として背景因子、臨床所見、病理所見、治療法、生存期間を調査し、臨床的予後因子、生物学的予後因子ならびに European Organization for Research and Treatment of Cancer (以下 EORTC と略す) の予後点数について検討した。EORTC の予後点数は Curran ら²⁾ の報告に従って算出した。その算出式は EORTC 予後指数 = 0.55 (白血球 8,300/ml 以上) + 0.60 (PS 1 あるいは 2) + 0.52 (組織診 probable あるいは possible) + 0.67 (肉腫型) + 0.60 (男性) で表され、各症例毎に5項目の合計点数で算出した。生物学的予後因子である腫瘍壊死は、病理医が単独でヘマトキシリン-エオジン染色の生検標本を光学顕微鏡 (400倍) で全視野を検索して壊死の有無で判定した。生存期間は悪性腫瘍の診断日を起算日として Kaplan-Meier 法⁶⁾ で求め、その群間の有意差検定は log-rank test を用いた。この単因子解析で有意差のあった因子について、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

成 績

悪性胸膜中皮腫54例の背景因子は年齢中央値69歳で、男性が46例で85%を占めた。Performance status (以下 PS と略す) は0と1が、それぞれ21例と29例で合わせて93%を占めた。体重減少は11例で20%で

〒737-0023 広島県呉市青山町3-1

¹⁾ 国立病院機構呉医療センター呼吸器科

²⁾ 国立病院機構呉医療センター病理

〒737-8505 広島県呉市西中央2-3-28

³⁾ 国家公務員共済連合会呉共済病院呼吸器科

(受付日平成18年4月10日)

Table 1 Patients characteristics

	No. of patients
Age (years)	
Median	69
Range	41 ~ 87
Gender	
Male	46
Female	8
Performance status	
0	21
1	29
2 or 3	4
Body weight loss	
Yes	11
No	43
Histologic type	
Epithelial	22
Biphasic	17
Sarcomatous	9
Unknown	6
Clinical stage (IMIG)	
I or II	25
III or IV	17
Unknown	12
Treatment	
Surgery	8
Chemotherapy	15
Best supportive care	31

IMIG: International Mesothelioma Interest Group

Table 2 Interval between onset of symptoms and diagnosis

	Median/range (Months)
Interval between onset of symptoms and the first medical examination	0.7/0 ~ 5.9
Interval between the first medical examination and diagnosis of malignant disease	0.8/0 ~ 37.3
Interval between diagnosis of malignant disease and correct diagnosis of mesothelioma	1.3/0 ~ 37.3

あった。組織型では上皮型が22例で41%、肉腫型が9例で17%、二相型が17例で31%、不明が6例であった。臨床病期ではI期ないしII期を合わせた例が25例で46%であった。胸膜摘出術、胸膜肺全摘出術あるいは化学療法のいずれかを施行した例は23例、43%あり、対症療法は31例、57%だった (Table 1)。

症状発現から悪性胸膜中皮腫の確定診断までに要した各期間を Table 2 に示す。症状発現から最初の医療機関受診までの期間は0カ月ないし5.9カ月であり、また最

初の医療機関受診から悪性腫瘍の診断までの期間ならびに悪性腫瘍の診断から悪性胸膜中皮腫の確定診断までの期間は、いずれも0カ月から37.3カ月に及んだ。ここで症状発現から最初の医療機関受診までに2カ月以上かかった受診遅延例は8例、最初の医療機関受診から悪性腫瘍の診断までに2カ月以上かかった診断遅延例は20例であった。悪性胸膜中皮腫の確定診断法としては胸水細胞診が7例、胸膜生検が39例、剖検が8例であり、その診断精度は確実例が37例、疑い例が17例であった。

悪性腫瘍の診断日を起点として Kaplan-Meier 法で求めた背景因子別の生存率の有意差検定を Table 3 に示す。この単因子解析で予後不良因子は年齢70歳以上 ($P=0.0337$)、非上皮型 ($P=0.0407$)、対症療法 ($P=0.0268$)、診断遅延 ($P=0.0028$) であった。また対象全体の MST は8.6カ月、1年生存率は33.2%であった。

EORTC 予後点数のカットオフ値を1.27として、それ以下を Low-risk 群、以上を High-risk 群の二群に分けた場合の生存曲線を Fig. 1 に示す。Low-risk 群の MST と1年生存率は10.5カ月と43%であり、High-risk 群の3.5カ月と18%に比べ有意に良好であった ($P=0.0146$)。

生検標本で腫瘍壊死の有る典型例を Fig. 2a に、無い例を Fig. 2b に示す。その検討が可能であった16例について腫瘍壊死の有無で二群に分けた場合の生存曲線を Fig. 3 に示す。無い群の MST が15.5カ月で、有る群の7.0カ月に比べ良好であった ($P=0.0077$)。これに加えて単因子解析で有意差を認めた因子について、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析の結果を Table 4 に示す。腫瘍壊死 ($P=0.0349$ 、ハザード比10.4、95%信頼区間1.2~90.9) と年齢が独立した予後因子であった。

考 察

年齢が予後因子である報告は一定していない。今回、対症療法も含めた症例での単因子解析で70歳以上の群が、それ以下の群に比べ予後不良であり、さらに多変量解析でも年齢が独立した予後因子であった。同様な報告は多く^{17)~9)}、Spirtas ら⁸⁾の対症療法例も含めた1,475例の多変量解析結果でも年齢が独立した予後因子であった。また Herndon ら⁹⁾は Cancer and Leukemia Group B (以下 CALGB と略す) の化学療法の Phase II 試験で年齢が独立した予後因子であり、最も予後良好な因子の一つに49歳以下を挙げている。一方、Curran ら²⁾は EORTC Lung Cancer Cooperative Group による化学療法の Phase II 試験で、年齢は有意な予後因子でないと報告している。さらに Chahinian ら⁷⁾は化学療法例で生存期間の起算日を診断時にした場合に年齢が予後因子となり、化学療法開始時にした場合は年齢による生存期間の差がなくなるとしている。今回も同様に起算日が診断

Table 3 Univariate analysis of poor prognostic factors

	No. of patients	MST	P value (log-rank)
Age			
≥ 70 years	23	4.5	0.0337
< 70 years	31	10.6	
Gender			
Male	46	8.1	0.5793
Female	8	9.0	
Performance status			
1, 2, or 3	33	7.0	0.5301
0	21	9.5	
Body weight loss			
Yes	11	4.5	0.1191
No	43	8.8	
Explosure of asbest			
Yes	36	8.5	0.4395
No	15	7.4	
Chest pain			
Yes	17	6.5	0.8232
No	36	9.1	
Clinical stage (IMIG)			
III or IV	17	3.5	0.0538
I or II	25	9.4	
White blood cell			
≥ 8,300/ml	16	8.7	0.7130
< 8,300/ml	36	8.3	
Hemoglobin			
< 14 g/dl	23	6.8	0.9898
≥ 14 g/dl	31	8.8	
Platelet			
≥ 40 × 10 ⁴ /ml	7	5.3	0.1864
< 40 × 10 ⁴ /ml	41	9.8	
Histologic type			
Nonepithelial	26	6.4	0.0407
Epithelial	22	10.3	
Dignosis			
Probable or possible	17	5.3	0.1672
Definite	37	9.8	
Delay of consultation			
No	29	6.6	0.1667
Yes	8	11.0	
Delay of diagnosis			
Yes	20	4.4	0.028
No	34	10.5	
Treatment			
Best supportive care	29	6.4	0.0268
Surgery or chemotherapy	23	12.5	
EORTC prognostic score			
High	21	3.5	0.0146
Low	33	10.4	

IMIG: International Mesothelioma Interest Group

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

時であった結果とも考えられる。

PSは強力な予後因子である¹⁰⁾。これまでの多くの報告が化学療法あるいは手術を施行した治療例での検討で

あり²⁾⁴⁾⁹⁾、肺癌と同様に全身状態の差が治療効果ならびに毒性へ影響すると考えられる。Herndonら⁹⁾は化学療法例でPS 0, PS 1, PS 2のMSTはそれぞれ10.9カ月、

Table 4 Multivariate analysis of poor prognostic factors

Variables	Hazard ratio	95% Confidential interval		P value
Tumor necrosis	10.42	1.18	90.90	0.0349
Age	9.45	1.09	81.83	0.0413
EORTC prognostic score	4.66	0.57	38.15	0.1510
Treatment	2.79	0.25	30.83	0.4029
Delay of diagnosis	1.82	0.32	10.20	0.4953

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

N = 15

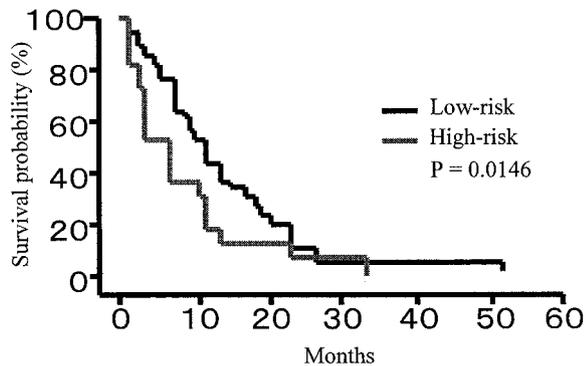


Fig. 1 Survival curve by European Organization for Research and Treatment of Cancer prognostic scores. High-risk: a poor-outcome group that had scores more than 1.27
Low-risk: a good-outcome group that had scores of 1.27 or less

7.6 カ月, 3.3 カ月であり, PS 不良と予後の強い相関を示している. 今回 PS 0 の MST は 9.5 カ月で, PS 1 以上の 7.0 カ月に比べ予後が良好な傾向であったが, 両群に有意差がなかった. 今回の対象は治療例が 43% と半数以下であり, 全身状態の差による治療の影響が出なかった可能性が考えられる. さらに PS 1 が 29 例で PS 2 ないし PS 3 の症例は 4 例だけであり, 結果として全身状態の差が少ない PS 0 と PS 1 との二群間の比較となり, 生存期間に有意差が出なかった可能性もある. Ceresoli ら⁴⁾は PS 0 ないし PS 1 と PS 2 以上との二群間で生存期間の有意差を示している.

病期分類は正確な診断が困難なため予後因子として明確にされていない. 以前から汎用されている Butchart 病期分類¹¹⁾は予後因子であるとする報告¹⁾もあるが, この分類では早期例が多くなり必ずしも生存期間と相関しない. また新たに提唱された International mesothelioma interest group (以下 IMIG と略す) 分類¹²⁾は胸壁や肺への浸潤を手術や胸腔鏡で確認する必要があり, CT あるいは MRI での画像検査だけでは正確さを欠くと思われる. Sugarbaker ら⁵⁾は胸膜肺全摘術例で Butchart 病期分類ならびに IMIG 病期分類では, いずれも予後の層別

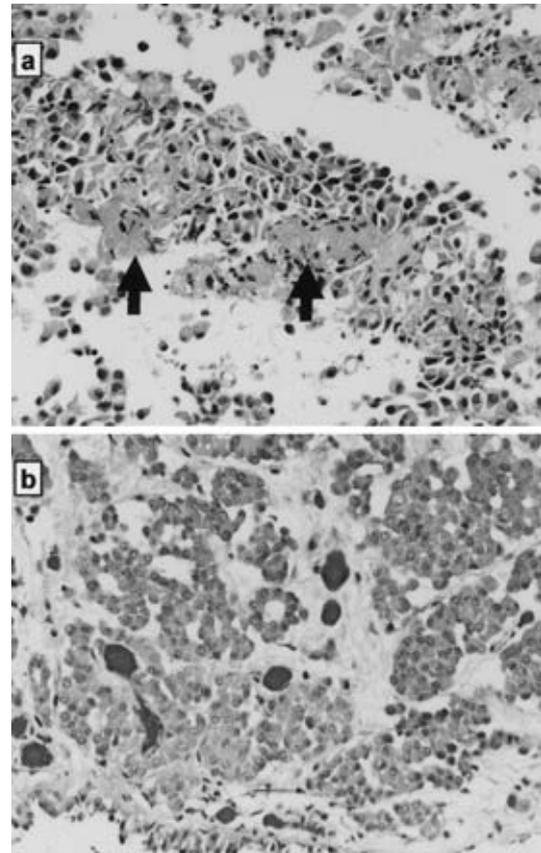


Fig. 2a, b Hematoxylin-eosin-stained section of epithelioid malignant mesothelioma showing examples of tumor necrosis (a) (arrow), and only tumors with interstitial edema (b) ($\times 100$).

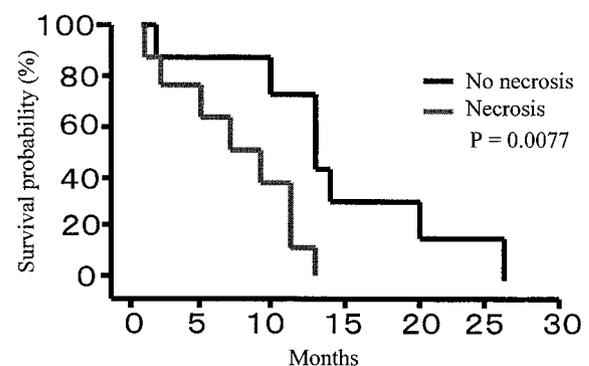


Fig. 3 Survival curve by tumor necrosis

化ができないとしている。さらにEORTCならびにCALGBが提唱している予後点数化式²⁹⁾には、病期分類は組み込まれていない。一方Ruschら¹³⁾は胸膜摘出術あるいは胸膜肺全摘術の施行例でIMIG分類が多変量解析でも独立した予後因子であり、Stage IからStage IVまでのMSTがそれぞれ35カ月、16カ月、11.5カ月、5.9カ月と良好な層別化を認めている。今回、手術例が8例と少なく、多くの症例では正確な病期分類ができていない。しかしIMIG分類のT因子のうちT1ならびにT2はCTあるいはMRIでの画像診断精度が46%~67%に対して、T3ならびにT4では65~80%と高く、T因子で決まるIII期ないしIV期は画像診断である程度可能である¹⁴⁾。そのため今回I期ないしII期例を合わせた例とIII期ないしIV期例を合わせた例とを比較したが、それぞれのMSTは9.4カ月と3.5カ月でありIII期ないしIV期例が予後不良な傾向であった(P=0.0538)。同様にManziniら¹⁾はButchart病期分類であるがI期ないしII期のMSTが15カ月ないし17カ月に比べ、III期ないしIV期例が4カ月と有意に予後不良としている。

治療は予後良好因子としての報告が多い⁴⁾⁷⁾⁸⁾が、後ろ向き研究のため明確な結論がでていない。今回、個々の治療例が少なかったため、化学療法あるいは手術のいずれかを施行した症例を治療例として検討した。その結果、治療例のMSTは13カ月と対症療法例の7カ月に比べ単因子解析で有意差があった。同様にCeresoliら⁴⁾は化学療法あるいは手術の治療例のMSTが12カ月とBest supportive careの4カ月に比べ良好であり、さらに手術とアジュバント化学療法の併用例が多変量解析で独立した予後因子であると報告している。他方Manziniら¹⁾は手術あるいは化学療法ないし、これらの併用療法とBest supportive careとの間に予後の差がないとしている。最近pemetrexedとシスプラチンとの併用療法がシスプラチン単独に比べ有効なことが、初めての大規模比較試験で確認され¹⁵⁾今後、治療の有効性が明らかになると思われる。

これまでの検討の多くは予後因子を探し出すのが目的であり、その予後因子の信頼性を確認した報告は少ない。Edwardsら¹⁶⁾はCALGBならびにEORTC予後点数化式²⁹⁾について、その信頼性を手術例で初めて確認した。このうちEORTC予後点数化式は、EORTCでの化学療法のphase II試験を解析して導き出された式であり、CALGBの式よりも簡便である。最近では少数例の化学療法の臨床試験でも、この予後点数化式による生存期間の良好な層別化が確認されている¹⁷⁾。今回EORTC予後点数が1.27以下のLow-risk群ではMSTと一年生存率がそれぞれ10.4カ月と43%であり、High-risk群の3.5カ月と18%に比べ良好であった(P=0.0146)。この結

果はCurranら²⁾が最初に報告したLow-risk群でのMSTと一年生存率がそれぞれ10.8カ月と40%、High-risk群が5.5カ月と12%とほぼ同等の結果であった。したがって、この予後点数化式は臨床試験のみならず一般臨床での対象に対しても応用できる有用な予後因子と考える。

生物学的予後因子としては組織型が以前から指摘されている¹⁰⁾。上皮型の生存期間は肉腫型に比べ約2倍長く¹⁸⁾、特に手術、化学療法例ではその差が大きくなる⁵⁾。今回、対症療法例も含まれていたが、単因子解析で上皮型は10.3カ月と肉腫型ならびに二相型を含めた群の6.4カ月に比べ予後良好であった(P=0.0407)。しかし、この組織型は診断材料の大きさに左右され、特に標本が小さい場合に二相型の割合が増え予後を十分に反映しなくなる¹⁸⁾。今回、組織診断法は胸腔鏡あるいは開胸術による胸膜生検、針生検、剖検と様々であったが、上皮型と肉腫型の割合は、それぞれ41%と17%であり、Johanssonら¹⁸⁾の生検法での報告と同等であった。

さらに今回、生物学的予後因子として腫瘍壊死の検討をした。一般に腫瘍壊死はヘマトキシリン-エオジン染色で判定でき、肺癌を含めた固形癌では有用な予後因子として報告されている¹⁹⁾。Edwardsら²⁰⁾は悪性胸膜中皮腫で腫瘍壊死が有る群のMSTは5.3カ月と、無い群の8.3カ月に比べ予後不良であり、さらに腫瘍壊死は血管新生としての微小血管密度とも良好に相関することを報告した。今回、症例数が少なかったが単因子解析で腫瘍壊死が有る群のMSTは7.0カ月と、無い群の15.5カ月に比べ予後不良であり(P=0.0077)、さらに多変量解析でも腫瘍壊死は独立した予後因子であった(P=0.0349)。最近では腫瘍壊死が血管新生促進因子であるVascular endothelial growth factor(以下VEGFと略す)と良く相関することが報告され²¹⁾、悪性胸膜中皮腫に対しても分子標的治療薬として抗VEGF抗体の臨床試験が行われている²²⁾。したがって腫瘍壊死は免疫染色を必要としないで簡便に判断でき、新たな治療適応を決める際の重要な生物学的予後因子になる可能性が考えられる。

謝辞：本研究の一部は平成17年度厚生労働省がん助成金(15-18)森永班の援助を受けた。

引用文献

- 1) De Pangher Manzini V, Brollo A, Franceschi S, et al. Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993; 72: 410-417.
- 2) Curran D, Sahmoud 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* 1998; 16:

- 145—152.
- 3) Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma : update, current management, and newer therapeutic strategies. *Chest* 2004 ; 126 : 1318—1329.
 - 4) Ceresoli GL, Locati LD, Ferreri AJ, et al. Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2001 ; 34 : 279—287.
 - 5) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, 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—63.
 - 6) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation of incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958 ; 53 : 457—481.
 - 7) Chahinian AP, Pajak TF, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 746—755.
 - 8) Spirtas R, Connelly RR, Tucker MA. Survival patterns for malignant mesothelioma : the SEER experience. *Int J Cancer* 1988 ; 41 : 525—530.
 - 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* 1998 ; 113 : 723—731.
 - 10) Burgers JA, Damhis RAM. Prognostic factors in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 45 suppl 1 : S49—S54.
 - 11) Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, et al. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura : experience with 29 patients. *Thorax* 1976 ; 31 : 15—24.
 - 12) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995 ; 108 : 1122—1128.
 - 13) Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 111 : 815—825 ; discussion 825—826
 - 14) Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, et al. Staging of malignant pleural mesothelioma : comparison of CT and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 1039—1047.
 - 15) 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.
 - 16) 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* 2000 ; 55 : 731—735.
 - 17) Fennell DA, Parmar A, Shamash J, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 184—189.
 - 18) Johansson L, Linden CJ. Aspects of histopathologic subtype as a prognostic factor in 85 pleural mesotheliomas. *Chest* 1996 ; 109 : 109—114.
 - 19) Swinson DE, Jones JL, Richardson D, et al. Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer : correlation with biological variables. *Lung Cancer* 2002 ; 37 : 235—240.
 - 20) Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, et al. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 2003 ; 124 : 1916—1923.
 - 21) Demirag F, Unsal E, Yilmaz A, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis, and mitotic activity index in malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2005 ; 128 : 3382—3387.
 - 22) Kindler HL, Karrison T, Gandara DR, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 ; 23 : 625s (abstr 7019).

Abstract**Clinico-pathological prognostic factors in malignant pleural mesothelioma**

Kikuo Nakano¹⁾, Yutaro Shiota³⁾, Tomoyo Ono¹⁾, Kiyomi Taniyama²⁾,
Takehiko Hiramoto¹⁾ and Michio Yamakido³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine,

²⁾Department of Clinical Pathology, National Hospital Organization, Kure Medical Center

³⁾Department of Respiratory Medicine, Kure Kyosai Hospital

The prognosis of malignant pleural mesothelioma is poor, but selected patients might benefit from multimodality treatment. To establish the means that are available to predict the variable course of the disease in malignant pleural mesothelioma patients, we retrospectively investigated the correlation of clinico-pathological features of 54 patients with survival. Twenty-three patients received treatment, while 31 were referred to supportive care only. The median survival of the entire group was 8.6 months. The 1-year survival was 33.2%. Univariate analysis of subgroups showed that age over 70 years, non-epithelial histologic type, patients treated with supportive care only, and delayed diagnosis were individually associated with lower survival. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) score showed a significant correlation with survival ($P = 0.0146$). The median survival of patients with an EORTC score of over 1.27 was 3.5 months, compared to 10.5 months for patients with an EORTC score of 1.27 or less. Tumor necrosis (TN) was a poor prognostic factor on univariate analysis ($P = 0.0077$). Patients with TN had a median survival of 7.0 months vs 15.5 months in negative cases. On multivariate analysis, TN was determined as an independent prognostic factor ($P = 0.0349$). EORTC prognostic scoring systems successfully stratify survival for a general hospital population, and TN might play an important role in poor outcome in malignant pleural mesothelioma.